



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 octobre 2022

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. CICLOGRAFT - Examen — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons au dernier dossier qui est CICLOGRAFT. Nous faisons entrer l'expert, Monsieur Mouriaux.

(Frédéric Mouriaux rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Mouriaux. Merci de vous être connecté outre-Atlantique. Pour information, Monsieur Mouriaux est au Canada. Il y a également des gens de l'ANSM qui doivent nous rejoindre pour ce dossier.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Mouriaux en situation de conflit d'intérêts.

(Caroline Matko et Isabelle Sainte-Marie rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons démarrer l'évaluation de CICLOGRAFT, qui va être présenté par le chef de projet. Nous aurons comme experts Monsieur Mouriaux puis Clara Locher. Il n'y a pas d'association de patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM de CICLOGRAFT, qui est la ciclosporine en collyre, dans l'indication de la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association simultanée ou non avec les corticoïdes dans les situations à risque suivantes :

- la présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures ;
- les antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable ;
- le large diamètre du greffon ou une greffe excentrée,
- les chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée ;
- les antécédents de kératite herpétique ;
- les pathologies de la surface oculaire et terrain dysimmunitaire et atopie ;
- les enfants de moins de 12 ans.

Il est à noter que CICLOGRAFT dispose d'un accès compassionnel depuis 2020. Une première demande d'accès précoce de CICLOGRAFT a été évaluée par la commission en février dernier et la commission a donné un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce.

Concernant les données disponibles, le laboratoire a déposé des données issues de la littérature qui ont été analysées précédemment et qui sont de faible niveau de preuve. Parmi ces études figuraient deux études randomisées en double aveugle qui ont étudié la ciclosporine en préparation hospitalière en association avec les corticoïdes versus les

corticoïdes seuls, et six études rétrospectives qui sont non comparatives et de faible qualité méthodologique.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'évaluation, le laboratoire a déposé une méta-analyse qui avait également pour objectif d'évaluer l'efficacité de la ciclosporine + les corticoïdes versus les corticoïdes. Je laisserai ensuite la parole à notre référente interne, le Docteur Clara Locher, pour critiquer ces études.

Le laboratoire a également déposé des données d'utilisation dans le cadre des ATU nominatives sur 18 mois. Dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque, 790 patients ont été traités. Parmi ces patients, 89 % avaient des données exploitables. Dans le cadre de l'ATU, des données sur le bénéfice ont été collectées. Les médecins indiquaient si le médicament était bénéfique ou pas. Le traitement était considéré bénéfique chez la majorité des patients, 84 %. Néanmoins, il persiste des incertitudes chez 15 % de patients évaluables et chez les 11 % des patients qui n'avaient pas de données exploitables.

Concernant la tolérance dans le cadre de l'ATU, le médecin indiquait si la tolérance était satisfaisante ou pas. Chez la majorité des patients, elle était satisfaisante ou assez satisfaisante. Des effets indésirables non graves de type oculaire ont été collectés chez 0,8 % des patients. Aucun événement grave et aucun rejet n'ont été rapportés.

Concernant le plan de développement, aucune étude n'a été réalisée avec le CICLOGRAFT. En effet, le laboratoire a développé une formulation utilisée initialement dans le cadre de préparations hospitalières. Il nous a indiqué qu'il allait mettre en place une étude de tolérance qui intègre certains critères d'efficacité comme la transparence de la cornée. Cette étude est en cours de discussion et le protocole n'est pas encore finalisé.

Concernant le PUT-RD, les variables d'efficacité qui seront collectées sont l'effet bénéfique ou non bénéfique de CICLOGRAFT.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Frédéric Mouriaux, que je remercie d'avoir accepté cette expertise. Nous avons également sollicité l'expertise méthodologique du Docteur Clara Locher. Des représentants de l'ANSM qui ont évalué le rapport bénéfice/risque sont également disponibles et présents.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Monsieur Mouriaux, nous vous donnons la parole.

Frédéric Mouriaux.- Sur ma diapositive, je vous ai mis le nombre de greffes de cornée par an. C'est quand même pas mal. 5 000 est un nombre assez conséquent. Le problème est lié au rejet. Vous avez vu que je vous ai indiqué que la part la plus importante des greffes est le kératocône. C'est une maladie de la cornée chez les patients jeunes et vous voyez très bien que le rejet de greffe est très rare.

Pourquoi ? C'est parce que c'est une pathologie sur un œil que j'appellerais sain. À l'inverse, quand vous avez un échec de greffe ou une infection, les rejets sont très importants parce que vous avez en fait une inflammation de la surface de l'œil, donc de la cornée et la conjonctive. On sait qu'il existe de nombreux médiateurs inflammatoires, les interleukines, etc., qui vont favoriser le rejet de greffe.

À l'inverse, quand vous avez une maladie de la cornée qui n'est pas inflammatoire comme la dystrophie de Fuchs qui est une maladie de l'endothélium, la plus interne de l'œil, il n'y a aucun rapport avec la surface, on est à 1 millimètre en dessous, vous avez des rejets qui sont rares. Il en va de même pour la kératite interstitielle qui est une infection de la cornée mais dans la cornée, pas au niveau superficiel. Il faut retenir que les rejets sont plus fréquents quand vous avez une inflammation ou une infection de la surface cornéenne.

Aujourd'hui, on traite les patients par la dexaméthasone en collyre. Cela fait 40 ans que c'est comme cela. C'est pendant au minimum 12 mois, et encore c'est un peu court. C'est souvent pendant 18 voire 24 mois, et dans certains cas cela peut aller plus loin. Au début, c'est une goutte 3 trois ou 4 fois par jour. Au bout d'un trimestre on va passer à 3 fois, au bout d'un an on va passer à 2 fois, au bout de 18 mois on va passer à 1 fois puis un jour sur deux. On va arrêter tout doucement.

Aujourd'hui, c'est le traitement approprié. Il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique que ce traitement local. La dexaméthasone est un très bon médicament. Elle agit au niveau de la surface cornéenne et peut même entrer dans l'œil, ce qui est important. Vous avez vu sur la première diapositive que les risques de rejet sont liés à des maladies de la cornée où il y a une inflammation de surface, donc la dexaméthasone est tout à fait adaptée.

Que se passe-t-il en pratique quand on a une complication liée à la dexaméthasone ? Les corticoïdes c'est très bien, mais au niveau de l'œil c'est parfois extrêmement embêtant. On a des patients qui développent une hypertension oculaire, voire un glaucome, et un glaucome est une maladie qui est cécitante. On peut devenir aveugle.

Avant le CICLOGRAFT ou pour ceux qui n'y ont pas accès, puisque vous avez vu que c'était une ATU, nous faisons préparer de la ciclosporine en fabrication hospitalière pour la substituer à la dexaméthasone. Certes, c'est moins efficace, mais nous n'avions pas d'autre traitement que cette ciclosporine pour éviter cela, ou bien, chez les patients qui sont à très haut risque de rejet, les ophtalmologistes proposent assez rapidement par voie orale une immunomodulation de type IMUREL ou une immunomodulation par voie locale de type ciclosporine en même temps que les corticoïdes.

Lorsque vous avez par exemple une seconde greffe ou lorsque c'est un enfant, on ira assez rapidement vers une immunomodulation par voie générale qui est à mon sens plus efficace qu'une ciclosporine par voie locale. Par contre, quand on a un haut risque mais modéré, si on croit que les corticoïdes ne seront pas suffisants seuls, on peut proposer la ciclosporine à 2 %. Néanmoins, ces cas sont très rares et ne sont pas la panacée. Ce n'est pas une idée que tout le monde propose. Nous avons des collègues qui proposent rarement de la ciclosporine associée aux corticoïdes par voie locale pour prévenir le rejet et préfèrent traiter uniquement par corticoïdes, voire augmenter les doses.

J'ai répondu que dans leur document, ils avaient proposé une indication qui était à mon sens un peu large. Il faut savoir que sur les 5 000 greffes de cornée en France, les deux tiers, 60 %, ne sont pas de la greffe transfixiante. C'est-à-dire qu'on va greffer une partie de la cornée, et dans ces deux types de greffes de cornée pour lesquels on greffe une partie de la cornée, il n'y a pas ou très peu de risques de rejet de greffe. Nous ne parlons donc que de 40 % des greffes de cornée qui sont transfixiantes. Parmi celles-ci, le laboratoire a listé tous les patients

qui sont à risque de rejet et il a englobé les larges greffons ou les greffons excentrés. Ceux-ci ne sont pas toujours liés à une inflammation.

En fait, ils ont fait la liste des hauts risques alors que la molécule proposée n'agit que sur l'inflammation de la surface, donc dans mon compte rendu, à la fin, je n'ai mis que les éléments qui pouvaient être en relation avec la thérapeutique.

Malheureusement, il n'y a pas de comparateur possible. La seule possibilité était la dexaméthasone pour certains patients versus dexaméthasone + CICLOGRAFT. Le Professeur Jean-Louis Bourges avait proposé cela il y a quelques années en PHRC. Au niveau du Collège, j'avais d'ailleurs vu le PHRC passer. Il a essayé deux années de suite. Malheureusement, cela n'a pas été financé. Il n'y a donc jamais eu d'étude pertinente sur l'intérêt du CICLOGRAFT en prévention du rejet, et seule une étude en double aveugle de ce type permettrait d'avancer sur le sujet.

J'ai marqué « c'est un peu mieux ». Dans notre pratique, nous avons effectivement un peu d'amélioration. Les gens disent que par rapport à la ciclosporine hospitalière c'est un peu mieux. J'ai interrogé à la demande du chef de projet trois collègues, n'indiquant pas ce que je faisais aujourd'hui. L'un m'a répondu « c'est pareil », l'autre m'a dit « c'est un peu mieux mais de temps en temps le CICLOGRAFT fait moins bien », et un troisième collègue m'a dit « c'est un peu mieux ».

J'ai donc résumé en disant que c'était un peu mieux toléré, mais que c'était loin d'être la panacée. La ciclosporine, même à 0,1 %, n'est pas bien tolérée. Globalement, la moitié des patients nous disent que cela pique, que ce n'est pas confortable, que cela pique parfois de façon très importante, mais le bénéfice est tellement supérieur à l'effet indésirable dans ce qu'on dit aux patients qu'ils l'acceptent. C'est pour cela que le laboratoire a mis « acceptable ou moyennement acceptable ».

Je vous ai répondu sur la diapositive donc je vous laisse lire.

Sur le besoin médical insuffisamment couvert, j'ai indiqué « oui » parce que certains patients qui auparavant avaient accès à la ciclosporine hospitalière habitaient très loin d'un hôpital qui pouvait le fournir et il y avait donc effectivement sur le territoire français des trous au niveau de cet accès. À l'époque, l'Hôtel-Dieu envoyait aux frais du patient les médicaments à domicile pour combler parfois ce trou. Quand je dis « insuffisamment couvert », c'est par rapport aux territoires.

Comme je vous l'ai indiqué, pour éviter le rejet de greffe on peut proposer un traitement par voie générale ou un traitement par voie locale. Le traitement par corticoïdes est le traitement adapté au long cours qui est le traitement de référence. La ciclosporine est utilisée de façon vraiment régulière et par tout le monde lorsqu'on a une contre-indication ou un effet indésirable lié aux corticoïdes pour lui substituer, mais c'est moins bien. Certains collègues proposent cette corticothérapie associée aux corticoïdes pour éviter le rejet de greffe chez des patients qui sont à haut risque et uniquement chez les patients qui ont un haut risque lié à une inflammation de la surface oculaire, ce qui est un peu plus restreint que ce que le laboratoire propose.

Je suis à votre écoute.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Nous allons donner la parole à Clara Locher.

Clara Locher, membre de la CT.- Je commence par rappeler que nous sommes dans un contexte très particulier, puisqu'il n'y a aucun essai ni passé ni présent ni à venir qui teste l'efficacité de cette spécialité dans la prévention du risque de rejet des greffes de cornée. Nous avons uniquement une information sur la mise en place potentielle d'une étude non interventionnelle dont l'objectif serait d'évaluer non pas l'efficacité, mais le profil de sécurité du CICLOGRAFT dans cette indication.

Les seules données dont nous disposons pour évaluer l'efficacité sont des données bibliographiques qui reposent non pas sur le CICLOGRAFT, mais sur les préparations hospitalières qui étaient utilisées à l'origine et qui utilisent également de la ciclosporine à 2 % en topique.

Je pense que le premier point qu'il faut soulever, c'est l'absence d'étude d'efficacité qui est justifiée par le laboratoire avec des arguments qui me semblent parfois un peu inattendus et que je vous liste pour information.

« Les ophtalmologistes ont besoin de gérer la prise en charge du patient greffé à risque et il est difficile pour eux de soumettre ces patients aux contraintes d'un essai clinique. » Je ne pense pas que ce soit un argument recevable pour ne pas réaliser un essai clinique qui viserait à tester l'efficacité du CICLOGRAFT.

« Le profil des patients à risque nécessitant une greffe étant très hétérogène, il serait impossible d'obtenir une population homogène suffisante permettant d'avoir des données statistiquement significatives. » Ce n'est pas non plus un argument qui me semble empêcher la mise en place d'un essai clinique. L'hétérogénéité peut effectivement réduire la puissance statistique à nombre de sujets équivalent, mais ce n'est pas un argument pour ne pas réaliser un essai. On peut soit augmenter le nombre de patients soit améliorer l'homogénéité de la population en gérant les critères d'inclusion.

« Enfin, il existe des recommandations sur la stratégie thérapeutique reconnues par la Société française d'ophtalmologie et il existe un usage établi et important de la ciclosporine par les spécialistes. »

Effectivement, comme cela a été présenté, les ophtalmologistes l'utilisent. Les données du PUT montrent que c'est effectivement utilisé. Néanmoins, le point important est que cette utilisation repose sur des données de très faible niveau de preuve.

Les données dont nous disposons, comme cela a été présenté par le chef de projet, sont deux essais cliniques contrôlés randomisés qui étaient contrôlés versus placebo, qui testaient la ciclosporine à 2 %. En l'occurrence, les résultats de ces deux essais sont négatifs.

Le laboratoire ajoute également dans le dossier un troisième essai clinique contrôlé randomisé, mais qui n'est pas retenu dans la mesure où la concentration en ciclosporine n'est pas de 2 %, mais de 1 %.

Il liste ensuite six études rétrospectives qui sont publiées entre 1985 et 2010. Ce sont des études de très faible qualité, avec des effectifs faibles. La moitié de ces études mettent en avant les résultats uniquement de patients traités par bithérapie et comme l'a présenté le Professeur Mouriaux en introduction, compte tenu du fait que les risques de rejet sont extrêmement variables en fonction de la pathologie sous-jacente, il est difficile d'exploiter ces résultats-là pour étayer de l'intérêt de la bithérapie dans la prévention du risque de rejet de cornée.

Par contre, ce que ces études soulèvent, c'est qu'il y a une vraie hétérogénéité sur les schémas d'administration, que ce soit en nombre de prises par jour ou en période de traitement, à la fois pour la ciclosporine et pour les corticoïdes.

Au final, nous avons des résultats difficiles à extrapoler et qui ne permettent pas de mesurer une quelconque efficacité dans un contexte d'étude rétrospective.

Dans la mesure où c'est une deuxième demande d'accès précoce, le laboratoire a souhaité compléter son argumentaire en ajoutant une méta-analyse qui a été publiée en 2019 ou 2021 et qui teste l'utilisation de la ciclosporine dans l'indication de la greffe de cornée, mais là aussi nous avons des essais qui sont très hétérogènes, ne serait-ce que par l'indication. C'est soit en prévention, soit en prévention secondaire, soit en utilisation curative. On voit également que les schémas d'administration, comme je l'avais dit, sont très variables pour les corticoïdes ou pour la ciclosporine, et c'est également variable dans la définition des critères de jugement.

Le laboratoire met en avant que les résultats sont statistiquement significatifs pour la prévention du risque de rejet à 12 et 24 mois quand on est traité par bithérapie corticoïde et ciclosporine, et je pense qu'il est important de souligner que dans les études qui sont retenues, l'étude qui a le plus de poids est une étude rétrospective pour laquelle il n'y a pas ou plus de contrôle des biais et des risques inhérents à l'utilisation de données rétrospectives que sont les biais de sélection, les biais de suivi, les biais de mesure, qui ne sont pas contrôlés comme cela pourrait être le cas dans un essai contrôlé prospectif.

Ensuite, l'autre critère qui ne plaide pas pour cette méta-analyse est que toutes les études n'utilisent pas une ciclosporine à 2 %. Nous avons également une autre étude qui utilise un pourcentage plus faible à 0,05 %.

Si nous nous focalisons non pas sur l'ensemble des patients mais uniquement sur les patients à risque élevé de rejet, ce qui correspond un peu plus à l'indication sollicitée ici pour l'accès précoce, nous avons seulement deux études qui peuvent être retenues dans la méta-analyse, dont l'étude rétrospective, avec encore une fois des résultats pour lesquels les biais ne sont pas contrôlés.

Enfin, le laboratoire, dans sa nouvelle demande d'autorisation d'accès précoce, met en avant des résultats du PUT pour justifier d'un bénéfice. Là, ce sont des résultats qui ne me semblent absolument pas exploitables dans la mesure où ce bénéfice était simplement une question posée au clinicien pour savoir si le patient présente un bénéfice du traitement, à laquelle il répondait « oui » ou « non », sans qu'on sache quel était le délai de suivi ni ce qu'était ce bénéfice. Il n'y avait rien. Simplement, le médecin répondait « oui » ou « non » à la question

de savoir si le patient avait bénéficié du traitement, et ce n'est pas une façon de mesurer l'efficacité d'un traitement.

Concernant les données de sécurité, le chef de projet en a déjà parlé. Les données de sécurité peuvent être liées au véhicule utilisé. Ce sont essentiellement les données du PUT qui vont être pertinentes. Là, comme cela a déjà été dit, globalement il y a une survenue d'effets indésirables qui est très rare et donc un profil de sécurité qui a l'air acceptable, en tout cas favorable.

Au total, si nous reprenons l'ensemble des données, nous n'avons pas de données d'efficacité sur la spécialité CICLOGRAFT. Les données d'efficacité reposent sur les préparations hospitalières. Ces données reposent sur des indications différentes, parfois de prévention primaire, parfois de prévention secondaire, parfois en curatif. Les schémas d'administration sont très variables. Les deux essais contrôlés randomisés sont négatifs, les études rétrospectives ont une qualité insuffisante pour étayer d'une efficacité. Nous nous retrouvons donc dans la situation de l'avis précédent. Nous sommes dans un contexte où les données ne permettent pas de démontrer que le CICLOGRAFT apporte un changement substantiel aux patients dans la prévention du rejet de greffe.

Le dernier point qu'il me semble important de souligner est que le laboratoire dépose un long argumentaire pour considérer que les corticoïdes ne sont pas un comparateur cliniquement pertinent, notamment parce qu'il considère que la ciclosporine doit être utilisée en bithérapie avec les corticoïdes. Il met notamment en avant le rôle de la ciclosporine pour diminuer l'utilisation des corticoïdes, mais pour moi c'est quelque chose de très théorique puisque nous n'avons aucune donnée qui permette d'étayer une présomption de réduction de l'utilisation des corticoïdes lorsqu'on ajoute de la ciclosporine.

Quand j'ai lu l'ensemble du dossier, je n'ai pas trouvé de données qui permettent de modifier l'avis précédent et qui justifieraient un changement d'avis. Je suis disponible pour les questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup à tous les deux. Il est clair que nous réévaluons un produit avec comme données supplémentaires la méta-analyse dont tu viens de parler, dans un contexte de produit qui a actuellement une ATU nominative et qui est donc accessible. La décision que nous prendrons expose à une rupture de cet accès. Ce n'est pas la problématique de la CT, nous sommes d'accord là-dessus, mais je vous le répète parce que nous avons plusieurs interlocuteurs avec nous aujourd'hui, ANSM, DSS, etc., pour pouvoir en discuter sous cet aspect. Albert a une question.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'en ai plusieurs. Le dossier a été vu une première fois en février 2022. Un avis négatif a été donné. Par rapport à ce que tu viens de dire, Pierre, manifestement l'ATU nominative a été poursuivie puisque nous avons vu que les données des 190 patients s'arrêtaient en mai 2022. Pierre dit que si nous donnons un avis négatif l'ATU va être arrêtée, mais cela ne semble pas être vrai puisqu'elle a été continuée alors que nous avons donné un avis négatif une première fois.

La deuxième question est la suivante. Je suis étonné là aussi, parce que c'est bien la première fois que je vois une cohorte d'ATU nominative sur laquelle nous avons des données puisqu'il

y a plus de 90 % des données en termes d'efficacité et de sécurité. C'est la première fois que je vois cela.

Troisièmement, j'ai une question pour Monsieur Mouriaux. Il nous a donné des chiffres. Il y a à peu près 5 000 greffes de cornée. Le taux de rejet est de l'ordre de moins de 10 % sur la grande majorité des patients. Cela veut dire que s'il y a eu 790 ATU nominatives sur une période de 18 mois, c'est que pour tous les patients qui ont eu une greffe les praticiens ont fait une demande d'ATU nominative. Cela veut dire qu'il y a un vrai besoin de la part des collègues quand on voit un chiffre aussi important en si peu de temps, Monsieur Mouriaux.

Cela interroge entre le niveau de preuve qu'a repris Clara de manière détaillée, qui est assez faible et que vous nous avez rappelé, et les remontées du terrain où globalement il y a une demande assez importante. Comment expliquez-vous tout cela ? Merci.

Frédéric Mouriaux.- Effectivement, les calculs que j'ai faits aujourd'hui donnent à peu près 700 à 800 rejets de greffe par an. Là, on en avait 780 sur 18 mois donc on peut considérer que deux tiers des ophtalmologistes ont effectivement prescrit du CICLOGRAFT dans ces rejets de greffe à haut risque. C'est quelque chose qui est bien ancré dans la pratique aujourd'hui. Nous utilisons le CICLOGRAFT dans beaucoup d'autres indications comme un immunosuppresseur. On l'utilise chez les enfants qui ont de graves pathologies, parfois cécitantes. C'est donc un médicament que nous manipulons assez facilement et qui est assez accessible en pratique quotidienne.

Là, c'est du 2 %, mais on l'utilise aussi sur du 1 %, du 0,5 % ou du 0,1 % dans bien d'autres pathologies comme les syndromes secs par exemple. C'est quelque chose qui est bien connu par les ophtalmologistes, que l'on manipule bien, qui est facile d'utilisation, qui a effectivement des effets indésirables dont je vous ai parlé qui sont des gênes, des picotements et parfois des brûlures importantes, mais pas plus que cela.

Je pense que nous sommes tous au courant que la preuve scientifique de niveau A ou B n'est pas atteinte. Néanmoins, il y a des études rétrospectives qui sont plutôt en faveur, et dans la pratique clinique on a quand même l'impression que si on met du CICLOGRAFT on diminue le risque de rejet. Ai-je répondu à vos questions ?

Pierre Cochat, Président.- Est-ce que quelqu'un de l'ANSM veut répondre à la question sur le maintien de l'ATU ? Madame Sainte-Marie ?

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Oui. Bonjour, je suis directrice adjointe de la direction en charge de ces produits. Je voulais rebondir sur la clause de besoin. Nous avons énormément de demandes d'AAC. Nous avons vraiment une clause de besoin qui est forte sur le terrain pour gérer une utilisation forte par les prescripteurs. Suite au refus de la CT la dernière fois et au refus de l'AP, il a été très compliqué de pouvoir maintenir les initiations au traitement. Autrement dit, il y a une possibilité en cas d'avis défavorable ou de refus d'AP sur la continuité des patients qui sont sous traitement, mais en revanche, les initiations s'arrêtent en pratique.

Il y a eu la nécessité d'avoir des arbitrages à assez haut niveau pour permettre cette poursuite d'initiations de traitement alors même qu'il y a un vrai besoin exprimé par les prescripteurs sur le terrain.

Après, en termes d'efficacité, c'est exact, il n'y a pas d'essai clinique avec ce produit. Pour autant, il y a des études dans la littérature qui permettent quand même de dégager au moins une présomption d'efficacité.

Il y a une bonne tolérance du produit quoi qu'il en soit. Encore une fois, il y a une vraie clause de besoin, avec derrière de toute façon une vraie difficulté pour pouvoir avoir accès à ce produit. Dans l'indication que propose le laboratoire, qui encore une fois est très précise et très restreinte, pour les patients qui sont en situation à risque, il y a vraiment une nécessité d'avoir ce produit qui ne pourra pas être obtenu ou en tout cas obtenu facilement par le système des AAC.

Pierre Cochat, Président.- J'entends bien. C'est très bien que vous ayez exprimé ce besoin, c'est important que nous ayons ce retour-là. En revanche, quand vous dites qu'il y a malgré tout une démonstration d'efficacité, cela va un peu à l'encontre de ce que viennent de dire nos experts.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Ce n'est pas une démonstration parce qu'il faudrait des essais cliniques en bonne et due forme pour avoir une démonstration, mais il y avait un certain nombre d'éléments, dans les études bibliographiques qui avaient été soumises, qui nous permettaient de nous positionner dans le cadre d'un bénéfice/risque positif. Peut-être que ma collègue Caroline peut compléter sur les études si elle est présente.

Pierre Cochat, Président.- La littérature utilisait quand même la ciclosporine hospitalière avec la concentration de la préparation hospitalière.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Tout à fait. En même temps, il y a quand même un certain recul.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Il y avait certaines études qui remontaient quand même un intérêt. C'est vrai que ce n'était pas des études faites en bonne et due forme d'un point de vue méthodologique. Après, je n'ai pas toutes les études en tête, et c'est vrai que vous avez fait une description très précise, mais il y avait un certain nombre d'éléments où il y avait des études en prévention et où les résultats étaient quand même intéressants, en sachant que ce sont des études à petits effectifs et on sait bien que dans les études en prévention, c'est une difficulté en termes d'effectifs d'obtenir des chiffres intéressants, surtout que les taux de rejet ne sont pas énormes.

Dans les retours que nous avons des AAC qui ont été délivrés jusque-là, quand les prescripteurs disaient qu'ils étaient satisfaits du résultat c'était qu'il y avait une absence de rejet chez les patients qui étaient suivis. C'est vrai que la question n'était peut-être pas assez précise, mais je me demande si ce n'était pas un peu plus clair que cela dans le questionnaire.

Là, on n'a quasiment aucun rejet dans la cohorte de patients pourtant à risque qui sont traités dans le cadre des ATU depuis de nombreux mois maintenant, puisque cela fait 18 mois. Pour nous, cela reste des faisceaux qui permettent de présumer du bénéfice du produit, en sachant qu'en plus sa safety est assez bonne.

Vous avez évoqué la ciclosporine per os. Ce n'était pas forcément un retour que nous avions des experts sur le recours, mais encore une fois, vous l'avez souligné, les pratiques sont hétérogènes. C'est vrai que la ciclosporine per os n'était pas forcément remontée dans les avis que nous avons pu obtenir sur ces modalités de prise en charge des patients à risque en post-greffe immédiat.

Pierre Cochat, Président.- C'est un peu moins le sujet, mais l'évaluation méthodologique pour laquelle nous sommes là est quand même un peu pénalisée dans les discussions qu'il y a eu. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis un peu confus. D'abord, en ce qui concerne l'efficacité, je voudrais reposer la question à Monsieur Mouriaux. Quand on lit l'étude Javadi qui est sur de petits effectifs, mais il n'y a de toute façon pas d'étude à grands effectifs, il se trouve que le nombre de rejets dans le groupe ciclosporine est plus important que dans le groupe placebo. Si je comprends bien, c'est un médicament qui est utilisé en add-on à la corticothérapie. Je voudrais savoir ce que Monsieur Mouriaux pense de cela.

Ensuite, Monsieur Mouriaux, vous dites que vous utilisez d'autres concentrations de ciclosporine dans d'autres maladies. Est-ce que ces concentrations sont également préparées par des pharmacies hospitalières ?

La troisième question est la plus importante pour moi. Si je comprends bien, on nous dit « si vous ne donnez pas votre accord, il n'y aura plus de ciclosporine ». Actuellement, la ciclosporine que vous utilisez en ophtalmologie, quelle que soit sa concentration, est préparée semble-t-il par des pharmacies hospitalières. Ceci ne continuera-t-il pas ? Si cela continue, la disponibilité restera présente même si, l'utilité de la ciclosporine en add-on de la corticothérapie n'est absolument pas démontrée, si je comprends bien, puisqu'il y a même une étude où c'est inférieur au placebo.

Frédéric Mouriaux.- Oui, si le CICLOGRAFT disparaît, nous aurons toujours accès à la ciclosporine à 2 % par la pharmacie hospitalière. Néanmoins, quand vous êtes en Centre-Bretagne, il est extrêmement compliqué de fournir aux patients de façon régulière de la ciclosporine à 2 %. Au mieux, les pharmacies s'envoient des flacons, mais c'est une difficulté qui existe en vie réelle pour le patient.

Deuxièmement, par exemple au Canada, on utilise la ciclosporine pour la prévention du rejet de greffe, mais c'est très rarement du 1 % qu'on utilise. Là aussi c'est en préparation hospitalière. Sinon, on l'utilise dans des maladies comme chez les enfants qui ont de grosses réactions de conjonctive et qui font des kératites inflammatoires. Là, on utilise du 2 % également. Je l'utilise en pratique assez régulière.

On l'utilise également dans certaines pathologies inflammatoires, comme la pemphigoïde oculaire cicatricielle, pour lesquelles les corticoïdes ne sont pas suffisants. C'est ce qu'on appelle une double immunosuppression. Après, il y a des dosages qui sont beaucoup plus faibles qui sont utilisés dans le syndrome sec, par exemple du 0,5 % ou du 0,1 %, parce que le syndrome sec est aussi une maladie inflammatoire. Là, on est sur des doses beaucoup plus faibles pour lesquelles il existe un produit qui est vendu donc c'est un autre sujet. C'est vraiment beaucoup plus faible.

La seule étude que l'on pourrait proposer de façon scientifique, c'est ciclosporine + dexaméthasone versus dexaméthasone. Il n'y en a pas d'autres. Pour moi, le reste ne peut pas fonctionner.

S'agissant de mettre la ciclosporine versus dexaméthasone, moi, en tant qu'ophtalmologue, je ne prends pas parce que la dexaméthasone est efficace et je ne prendrais pas le risque de remplacer la dexaméthasone par la ciclosporine pour mes patients, donc je ne suis pas sûr que ce switch soit faisable en étude. Je ne suis pas sûr qu'il y ait beaucoup d'ophtalmologistes qui prennent le risque, mais c'est possible, je m'avance peut-être.

Voilà, je pense avoir répondu à vos questions.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, ce n'est qu'une indication add-on, et dans l'étude add-on cela fait pire que l'add-on du placebo.

Frédéric Mouriaux.- C'est ce que j'ai lu, effectivement. Je voudrais reprendre les mots de Madame Sainte-Marie, qui parle de « présomption d'efficacité » au regard des études rétrospectives et de « bénéfice/risque ». On parle de bénéfice/risque, mais scientifiquement ni de A ni de B.

Je vais faire une petite digression qui va probablement vous faire sourire. Aujourd'hui, si vous roulez à 30 kilomètres par heure sur une route de campagne et que vous êtes non alcoolisé, si vous ne mettez pas votre ceinture de sécurité il ne va a priori rien vous arriver. Si vous mettez votre ceinture de sécurité c'est peut-être inutile, mais vous prenez moins de risques. C'est un peu comme cela qu'on évolue. Si j'ai quelqu'un de ma famille qui a déjà eu une greffe, je le mettrais sous ciclosporine associée aux corticoïdes.

Pierre Cochat, Président.- Puis-je vous demander s'il existe actuellement un consensus de pratique parmi les ophtalmologues en France pour utiliser cette bithérapie en prévention du rejet de greffe ?

Frédéric Mouriaux.- Oui. Ce n'est pas écrit comme cela quand on lit les articles que j'ai relus récemment. Il est difficile de vous donner un chiffre, mais je pense que quasiment deux tiers des patients ont reçu cette thérapeutique donc on peut considérer que deux tiers, soit 70 % des ophtalmologistes, ont le consensus d'associer aux corticoïdes la ciclosporine à 2 % pour prévenir le rejet de greffe chez les patients à haut risque.

Ne fait pas partie de cette indication le kératocône, et ne devraient pas en faire partie la greffe excentrée et la greffe large à mon sens. Ce sont des indications qui sont présentées par le laboratoire, mais qui ne sont pas logiques par rapport au fonctionnement moléculaire. Je pense qu'il y a peut-être un excès d'indication minime. Si on lit les recommandations du laboratoire, je pense qu'on est au deçà de ce qu'on devrait proposer.

Pierre Cochat, Président.- Quand vous dites cela, incluez-vous les greffes totales et les greffes lamellaires ?

Frédéric Mouriaux.- Non, seulement les greffes totales. La greffe lamellaire est à très faible risque de rejet. Les chiffres sont à peu près ceux-là. Ce n'est pas précisé et je ne sais pas s'il y a des patients qui ont eu des greffes lamellaires qui ont eu de la ciclosporine. Ce serait

étonnant, mais c'est possible. Il ne serait également pas justifié de proposer dans les greffes transfixiantes des patients qui ont un kératocône avec un large greffon. Là aussi, les risques de rejet sont assez faibles et il n'y a pas de maladie inflammatoire associée.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Monsieur Mouriaux. Je voulais simplement dire qu'il a été démontré que la ceinture de sécurité était efficace, mais je ne veux pas revenir là-dessus. Je reviens quand même sur le sujet, en particulier sur les 80 % ou 85 % de données considérées comme positives et donc de bonnes informations sur les 790 patients.

En fait, puisque vous avez précisé dans votre rapport qu'il était important de faire la différence entre les greffes transfixiantes et les greffes lamellaires, nous nous sommes posé la question hier de savoir combien il y en avait dans les 790 patients. Je réponds sous l'autorité du chef de projet qui nous a fait passer le message.

Dans ces 790 patients, on ne sait le type de greffe que pour 37 % d'entre eux, c'est-à-dire pour 296 patients. Le rapport dont vous parlez, qui était de deux tiers contre un tiers, était donc inversé. Nous avons quand même 82 patients qui ont bénéficié d'une greffe lamellaire et qui ont donc reçu de la ciclosporine contre les 214. Dans les retours que nous avons, en particulier pour les éléments importants, il me semble que les données sont nettement insuffisantes puisque nous ne les avons que pour 296 patients.

Ma dernière question est la suivante. Nous sommes dans une discussion d'accès précoce. Y a-t-il une demande d'AMM ? Je me rappelle que pour d'autres dossiers dans un contexte d'AMM et dans un contexte d'utilisation d'usage, nous avons pu avoir des approches qui étaient un peu différentes, mais nous sommes dans l'accès précoce avec un certain nombre d'éléments qui concernent notre doctrine et la façon que nous avons d'aborder l'accès précoce. Personnellement, je suis extrêmement gêné dans ce dossier, avec les éléments que nous avons, pour pouvoir considérer qu'il y a une présomption d'efficacité malgré ce que nous dit l'ANSM.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour compléter, depuis la première évaluation il y a eu une évolution de la doctrine HAS. Vous avez notamment ajouté que la HAS « peut apprécier la définition de la présomption d'innovation en tenant compte des spécificités d'un produit qui serait devenu un traitement de référence lors d'un accès préalable, par exemple un accès compassionnel ». C'est une évolution qu'il y a eu depuis la précédente évaluation et que je tenais à vous souligner.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Lise ?

Lise Alter, pour la HAS.- Pour rebondir sur ce que vient de dire Sophie, c'est ce que je voulais indiquer aussi. La commission, dans ses discussions, avait l'air gênée du fait que sans données complémentaires il lui était difficile de changer de cotation, notamment sur le critère de présomption d'innovation, mais effectivement la doctrine a évolué.

Si vous vous rappelez bien, ce dossier fait justement partie des dossiers qui ont amené la commission à revoir sa doctrine. Dans les cas particuliers, le contexte de besoin médical

important et le contexte de traitement utilisé en pratique courante même sur la base de données faibles, qui est réellement utilisé et répond à un besoin de santé publique, font partie des cas particuliers pour lesquels la doctrine prévoit que la CT puisse effectivement donner un avis favorable.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait, ces points sont importants. Merci. Clara ?

Clara Locher, membre de la CT.- Je voulais juste rappeler qu'il y a certes pour l'instant un usage établi, et que nous sommes tous d'accord pour dire qu'il repose sur un niveau de preuve extrêmement faible, mais ce qui me gêne surtout c'est qu'il n'y a absolument rien de prévu pour étayer cette présomption d'efficacité, donc nous n'aurons jamais la réponse à la question posée, ou alors il faudrait qu'ils puissent s'engager à mettre en place un essai clinique comme suggéré par le professeur Mouriaux, c'est-à-dire corticothérapie seule versus bithérapie.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Ilhem ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Bonjour. Pour rebondir sur les problématiques d'accès qui occupent un point important aujourd'hui, la loi précise que l'ANSM peut délivrer des autorisations compassionnelles pour des patients particuliers dans une indication donnée à condition qu'elles remplissent les conditions suivantes : la présomption d'efficacité et de sécurité, l'absence de traitement approprié, l'absence de recherche impliquant la personne à but commercial, aucune AMM, une maladie grave rare ou invalidante et lorsqu'il y a une demande du prescripteur.

Au regard des différents éléments des experts, les données qui sont fournies dans le cadre de cette demande d'accès précoce sont assez faibles et ne permettraient pas de confirmer cette présomption d'efficacité. La CT se prononce sur les critères qui sont déjà définis par la loi et qui sont bien précisés dans votre doctrine.

L'autre question qui est dans le débat est de savoir si l'ANSM n'aurait pas la possibilité de délivrer des autorisations d'accès compassionnel parce que la CT donnerait un avis défavorable. L'ANSM est présente donc elle peut répondre à cette question.

Enfin, dans le programme de développement qui est dans le dossier, il ne me semble pas qu'en plus de la faiblesse des données, il y ait une étude qui soit en cours de développement et qui permettrait justement de répondre à toutes les questions qui se posent aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup pour ces précisions. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais une question pour Monsieur Mouriaux. Le chef de projet a mis dans le tchat qu'il y avait de la ciclosporine à 1 % disponible. Cela s'appelle VERKAZIA et IKERVIS. Monsieur Mouriaux, supposons qu'il n'y ait pas la ciclosporine à 2 % disponible hors pharmacies hospitalières, mais en Bretagne. Peut-on remplacer la ciclosporine à 2 % par la ciclosporine à 1 %, qui semble disponible ?

Frédéric Mouriaux.- Le VERKAZIA est remboursé, l'IKERVIS ne l'est plus et il coûte très cher pour les patients. Actuellement, je suis à Québec et j'ai interrogé mes collègues cornéologues pour savoir. Eux ont du 1 % hospitalier pour traiter en prévention du rejet de greffe, donc j'aurais tendance à vous dire oui, simplement l'indication n'est pas écrite et il va peut-être y

avoir un petit souci au niveau des prescriptions. Je pense que la prescription de ces deux molécules ne sera pas possible puisqu'il n'y a pas d'AMM pour cette indication-là. Peut-être que l'on peut poser la question à Madame Sainte-Marie ou à ses collègues.

Après, les études ont toutes été faites avec du 2 %. Il est difficile de penser qu'un dosage deux fois moindre donnera la même efficacité. Je ne peux pas répondre à cette question. On ne peut pas faire non plus trop d'études. C'est une bonne question et il est très difficile de répondre. Si je suis ophtalmologiste dans le Centre-Bretagne, si le patient n'a vraiment pas accès à du 2 % et si je peux avoir accès à du 1 %, oui, je lui prescrirai du 1 %.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Si je peux intervenir sur l'intervention de la personne de la DSS, effectivement, les études sont sur du 2 % et le problème principal pour les préparations, c'est vraiment ce que vous disiez. C'est un problème de production et de difficulté d'accès de manière assez hétérogène sur le territoire.

Au-delà de cela, je voulais rebondir sur le point de la DSS. Nous ne pouvons pas poursuivre les initiations de traitement, très clairement. C'est ce qui est le facteur très limitant dans le cadre des accès compassionnels. En cas d'avis négatif, nous ne pouvons plus poursuivre les initiations de traitement, sauf si la doctrine a changé du côté DSS, puisque je crois que c'est essentiellement un problème de prise en charge, et dans ce cadre il faudrait que ce soit clairement établi. La difficulté est là. Nous ne pourrions pas poursuivre les initiations de traitement côté ANSM.

La dernière fois, je vous l'ai dit, cela a dû monter assez haut pour qu'il y ait un arbitrage pour que nous puissions continuer ces initiations à titre vraiment temporaire le temps que le dossier repasse en CT. De toute façon, ce n'est vraiment pas simple de faire des accès compassionnels et en plus ce n'est pas forcément l'objet ni l'esprit de la doctrine.

Après, par rapport au programme de développement, de mémoire, mais je ne l'ai pas en tête, la firme a un projet de dépôt d'AMM. Je ne sais pas si tu as la date.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Si je retrouve l'échéance je vous la donne, mais je ne l'ai pas là dans les documents. En effet, c'est en projet.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- C'est en projet.

Pierre Cochat, Président.- Madame Deloffre ?

Isabelle Deloffre-Mathieu, pour la DGS.- Je voulais rebondir sur le débat qui a lieu et indiquer le point de vue de la DGS. Il a été largement évoqué le sujet du besoin non couvert, puisqu'il y a effectivement un besoin non couvert. Je voulais également évoquer l'accès équitable sur tous les territoires, qui est quelque chose d'important pour la DGS. C'est vrai que l'accès compassionnel, l'ANSM l'a souligné, ne permet pas vraiment un accès équitable sur tout le territoire. Je voulais juste évoquer ces deux points particuliers. Merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Merci à vous. Lise ?

Lise Alter, pour la HAS.- Je ne vais pas être très longue, mais j'entends les discussions avec la possibilité d'avoir recours à des préparations hospitalières à du 1 %. J'alerte juste la

commission de transparence sur les conséquences et même l'incitation à utiliser des solutions qui seraient finalement peut-être pires ou pour lesquelles il y aurait moins de données que celles sur lesquelles la commission est en train de se positionner aujourd'hui.

Parallèlement à cela, il ne faut pas oublier que l'accès compassionnel est une demande nominative qui induit du travail pour les médecins, donc en termes de capacité à mobiliser les médecins sur des demandes nominatives, surtout en ce moment, par rapport à l'accès précoce qui oblige par ailleurs le laboratoire à se positionner dans une démarche de demande d'AMM comme prévu par la loi, il ne faut pas oublier que les dispositifs ont chacun leurs spécificités et leurs contraintes et que l'accès précoce a la capacité de rendre la prescription et le cadre plus simples pour les médecins sur le terrain.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec ce que tu viens de dire, Lise. Ce qui m'interroge, c'est le fait qu'il n'y ait pas de démarche actuellement de la part du laboratoire pour obtenir une AMM et qu'on soit obligé, quelque part, de passer par cette étape d'accès précoce pour un produit qui n'a pas le profil d'un médicament d'accès précoce par rapport aux autres produits que nous voyons.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Pour information, nous leur avons demandé a minima de faire une étude de toxicité au moins avec leur produit pour avoir cette assurance dans une étude clinique bien menée et avoir des données de tolérance de leur produit. Je pense qu'elle a été retardée à cause du Covid. Je pense qu'ils attendent les résultats de cette étude pour poser l'AMM et avoir un élément nouveau qui soit vraiment issu d'essais avec leur produit.

Lise Alter, pour la HAS.- Dans tous les cas, avec l'accès précoce, ils seront de fait obligés de déposer une AMM.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Tout à fait, c'est ce que j'allais dire.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, nous avons déjà vu ce dossier dans la même indication ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Est-il habituel de les revoir ? J'ai l'impression que c'est la première fois que nous revoyons un accès précoce une seconde fois.

Pierre Cochat, Président.- Ils peuvent nous resoumettre un dossier tant qu'ils veulent s'il y a des éléments nouveaux, et là il y avait des éléments nouveaux. C'était la méta-analyse dont nous avons parlé.

Lise Alter, pour la HAS.- En plus de l'évolution de la doctrine sur le traitement approprié et sur le caractère de présomption d'innovation.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils ont aussi déposé les données des ATU sur 18 mois.

Pierre Cochat, Président.- Ilhem ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Je vais rebondir sur les propos de l'ANSM. Il y a deux types d'accès compassionnels. Là-dessus, nous sommes d'accord. Il y a le premier cas d'accès compassionnel classique pour lequel il n'y a pas de recherche prévue et pas de volonté du laboratoire d'aller vers une commercialisation. L'autre type est l'accès compassionnel très précoce, qui s'adresse à des cas très précoces, lorsque le laboratoire a vocation à aller vers le marché, mais pour lequel il y a une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales, et qui est en cours.

Cette dérogation qui consiste à ne pas permettre les initiations lorsqu'une AP défavorable est octroyée, je suppose, serait pour ce cas-là. Dans ce cas, ma question est de savoir pourquoi on est dans un stade très précoce. Quelles sont les études en cours qui ont été développées par le laboratoire ? Quelle est la recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales qui a été développée par le laboratoire pour être dans ce cas dérogatoire ?

Enfin, s'agissant de l'autre point qui consiste à dire que l'accès précoce aurait vocation à simplifier ou à répondre à un besoin, l'accès précoce a quand même des critères qui sont établis dans la loi. Vous avez une doctrine de 20 à 30 pages qui définit tous les cas et tous les critères sur lesquels les experts se positionnent pour ensuite donner cet accès. Du coup, l'accès précoce ne répond pas à une simplification de l'accès des professionnels de santé.

Lise Alter, pour la HAS.- Évidemment. Excuse-moi, j'ai peut-être été maladroite dans la façon dont j'ai formulé ma phrase. Là, nous sommes quand même sur un dossier qui n'est pas simple et qui suscite de vraies questions et un vrai sujet d'accès patients.

Nous avons d'ailleurs prévu dans les révisions de la doctrine un certain nombre de cas particuliers au-delà des critères très généraux. Il ne s'agit pas de déroger à la loi, bien évidemment, mais dans la présomption d'innovation, pour pouvoir statuer, dans un certain nombre de cas et en cas d'incertitude notamment, il avait été clairement indiqué par la CT la question du besoin médical et la question des traitements qui ont fait la preuve de leur utilisation en pratique courante et qui deviennent du coup des traitements de référence. C'est écrit noir sur blanc dans la doctrine donc je ne l'interprète pas. Cela vise justement à permettre de résoudre ces difficultés pratiques rencontrées dans le cadre des accès précoces au-delà des critères prévus.

Je dis juste que ce qui m'a été rapporté par la DGS quand je les ai eus au téléphone, c'est que les accès compassionnels ne sont pas une solution idéale sur le terrain pour les patients et les médecins. C'est le seul point.

Du coup, sous réserve que les critères soient votés favorablement par la CT, l'accès précoce permet d'une certaine façon de simplifier les choses sur le terrain. Ce n'est pas un critère en tant que tel, évidemment. Je dis juste que c'est l'impact du passage de l'accès précoce par rapport à un accès compassionnel.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Du coup, l'accès compassionnel peut être traité de manière opérationnelle par l'ANSM, notamment par la gestion d'un référentiel.

Lise Alter, pour la HAS.- Je vais laisser l'ANSM répondre sur ce point, mais il me semble que les accès compassionnels ne sont pas si faciles que cela à traiter, surtout quand il y en a beaucoup.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Il y a la question de la présomption d'efficacité et le fait de permettre à autant de patients de bénéficier de ce traitement en l'absence de preuves et d'études. Quel est l'objectif de donner un accès précoce sans données ?

Lise Alter, pour la HAS.- Parce qu'il n'y a pas d'alternative.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Voilà, c'est cela. Il n'y a rien sur le terrain.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que nous a dit l'expert et Monsieur Mouriaux. J'ai dû mal l'entendre, mais dans son diaporama il me semble qu'il a dit clairement que les critères n'étaient pas respectés.

Lise Alter, pour la HAS.- Mais pas le critère de traitement approprié, me semble-t-il.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Si je peux me permettre, il n'y a pas d'alternative. Pour l'instant, il n'y a pas d'alternative pour cette population de patients visée par la demande du laboratoire. Pour les accès précoces, il y a déjà une volumétrie qui est importante. Il y a un nombre de demandes important parce qu'il y a un consensus, une utilisation sur le terrain qui est faite, donc il y a eu énormément d'AAC. Il y a déjà une volumétrie importante.

Pour les professionnels, c'est compliqué de faire une demande d'ATU nominative. Il faut qu'ils la fassent dans e-Saturne, il faut qu'ils la fassent auprès du laboratoire, alors que l'accès précoce offre une gestion différente. Même si ce n'est pas l'objet de la discussion c'est effectivement compliqué, pour le terrain et les professionnels de santé, de remplir les demandes d'accès compassionnel.

Au-delà de cela, on a toujours eu ce discours selon lequel les initiations étaient arrêtées à partir du moment où il y avait un avis défavorable donné par la CT sur l'accès précoce. On peut revoir ce point de discussion, mais ce n'est pas si simple que cela.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Dans le discours qu'on nous a tenu jusqu'à présent, il n'y avait pas de distinction qui était faite entre les accès très précoces et les accès pour des molécules sans développement. Pour les deux types d'accès compassionnels, on nous a dit qu'un refus de l'accès précoce entraînait l'arrêt des initiations des patients, quel que soit le type de compassionnel.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- C'est le cas en pratique et pour plein de produits.

Pierre Cochat, Président.- Nous prenons encore deux interventions très rapidement et ensuite nous arrêterons parce que nous manquons de temps. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'aimerais qu'on m'explique comment on estime que ce produit est efficace alors que dans une des deux seules études comparatives randomisées, il y a plus de rejets dans le bras actif que dans le bras placebo. Ce n'est pas la première fois en médecine qu'il y a des drogues qui sont supposées être efficaces par consensus et qui se

révèlent, lors d'études bien faites, nulles ou délétères, par exemple les antiarythmiques cardiaques, et en pneumologie la CPAP. La CPAP a été prescrite *larga manu* parce qu'on disait que les gens allaient mourir de problèmes cardiaques et en fait l'étude randomisée montrait qu'il y avait plus de morts cardiaques.

Personnellement, les résultats que nous avons dans le dossier sont des résultats soit nuls soit plutôt défavorables. Je ne comprends donc pas pourquoi il y a cette insistance à devoir prescrire une drogue qui est soit inefficace soit délétère, d'autant qu'il y a du 1 % dans le commerce et qu'il y a les pharmacies hospitalières qui le préparent.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Serge. Jean-Pierre a une dernière question.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'ai une question relative à l'accès, mais qui a un rapport en même temps avec le point que soulève Serge. Nous entendons bien les arguments. Je suis représentant des usagers donc *a priori*, avoir un produit stabilisé et industriel qui permette l'accès en tout point du territoire est plutôt favorable.

Maintenant, doit-on être rassuré par un dossier d'aussi mauvaise qualité ? C'est le problème de l'implication d'un industriel dans une démonstration pour répondre aux objectifs que j'ai soulevés. Dans ce cas, ma question est la suivante. Combien de temps leur laisse-t-on pour demander une AMM ? J'aimerais une précision. J'espère que ce sera une AMM au niveau européen. Est-ce que ce sera une AMM française ?

Deuxièmement, dans cette période qu'il faudrait monitorer de façon assez constante pour savoir s'ils sont prêts à faire l'effort, il y a un effort méthodologique à faire pour avoir cette AMM, j'imagine. Si jamais cela passe en accès précoce, ce qui est sans doute quand même préférable, il faudra être très exigeant sur ces points avec le laboratoire, qui pour l'instant, en fin de compte, ne nous rassure pas.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour répondre à Jean-Pierre, réglementairement, s'il y a une décision d'autorisation d'accès précoce, il y a un engagement du laboratoire à déposer sa demande d'AMM dans les deux ans qui suivent cette décision favorable.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Pouvons-nous avoir des rapports d'étape dans les deux ans pour savoir qu'ils font bien l'effort avant ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si vous donnez l'accès précoce, c'est douze mois maximum donc vous aurez le loisir de revoir le produit dans un an, pour savoir si notamment le laboratoire a déposé l'AMM. Nous pourrons aussi nous rapprocher régulièrement de l'ANSM pour savoir où le dossier en est.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Et nous avons des rapports tous les six mois.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- S'agirait-il d'une AMM française ou européenne ?

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Je pense que ce serait plutôt une AMM nationale.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Ce sera une AMM nationale, mais de toute façon nous faisons des bilans réguliers et intermédiaires et comme vous dites, nous avons des points d'étape. Nous suivons bien évidemment le dossier.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Nous devons être en mesure d'être exigeants.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Bien sûr. Ils le savent. Ils voient bien qu'ils sont en balance et de toute façon ils sont obligés. Ils n'ont pas d'autre choix que d'aller vers cet effort.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui, mais il n'y a pas d'étude prévue à ce jour donc dans un an, nous n'aurons jamais de données supplémentaires.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste préciser que quand nous avons vu le laboratoire au mois de juillet ou au mois août, il nous a indiqué qu'il allait mettre en place une étude de tolérance et qu'il allait intégrer certains critères d'efficacité comme la transparence de la cornée, mais à ce jour le protocole n'est pas encore validé. C'est toujours en discussion.

Clara Locher, membre de la CT.- Et il n'est pas comparatif.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, c'est toujours une discussion. Nous ne savons pas exactement. À la base, c'est une étude de tolérance.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Vu la pratique actuelle, l'essai comparatif est quand même difficile à mettre en place quand on voit le pourcentage des greffes qui sont faites sur ce schéma d'association CICLOGRAFT ou ciclosporine et corticoïdes.

Clara Locher, membre de la CT.- S'il y a eu une demande de PHRC, c'est bien qu'il y a des ophtalmologues qui se posent la question de la pertinence.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Je n'ai pas dit que les pratiques étaient totalement homogènes, mais on voit que c'est majoritairement l'association privilégiée chez les patients à risque.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais privilégiée de manière quand même un peu arbitraire. Je pense que les ophtalmologues seraient d'accord pour faire une étude corticoïdes versus corticoïdes + ciclosporine. Cela tombe sous le sens.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Ce n'est pas nos retours. Après, vous avez un ophtalmologue qui peut vous répondre.

Frédéric Mouriaux.- Oui, c'est un grand désir des ophtalmologistes d'aller plus loin et d'avoir cette réponse. Vous savez, je suis à ma troisième demande de PHRC et si celle-ci n'aboutit pas, j'arrête. C'est assez chronophage comme demande donc nous n'allons pas en faire trop.

Monsieur Clanet a indiqué tout à l'heure des chiffres qui m'étonnent. Certes, ils sont réduits parce qu'il nous en manque beaucoup, mais on a l'impression quand même qu'il y a des patients qui ont eu une greffe lamellaire qui ont eu de la ciclosporine. Or, on sait que le rejet de greffe dans la greffe lamellaire est faible donc si on nous dit qu'avec une greffe lamellaire cela marche bien, effectivement, cela aurait aussi marché sans rien. Je suis un peu étonné de

la prescription de mes collègues sur des choses qui ne sont pas toujours parfaitement bien logiques par rapport à l'activité de la molécule.

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Est-ce qu'il ne peut pas s'agir des greffes lamellaires avec la partie endothéliale ? Je sais qu'il y a des greffes lamellaires de différents types maintenant. Est-ce qu'il ne peut pas s'agir de greffes lamellaires pour lesquelles il y a tout de même un risque de rejet ?

Frédéric Mouriaux.- Il y a un risque de rejet endothélial à 10 %, mais c'est l'endothélium et la ciclosporine ne passe pas la cornée. Dans les greffes endothéliales, si vous mettez de la ciclosporine elle ne passe pas. Là, vous serez plutôt toxique qu'autre chose. Dans les greffes lamellaires antérieures, le risque de rejet est vraiment faible. Je suis donc extrêmement étonné de cette prescription de mes collègues. Ce n'est pas notre pratique, chez nous, dans le service.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce qui est un peu dommage, c'est qu'il n'y ait qu'un tiers de résultats sur ces données qui pourraient être pertinentes justement pour analyser ce qu'il se passe. Ce n'est pas très favorable non plus, je trouve.

Isabelle Sainte-Marie, pour l'ANSM.- Puis-je poser une dernière question à Monsieur Mouriaux ?

François Lacoïn, membre de la CT.- On avait dit qu'on arrêtaient les questions. Je suis désolé, je vais être obligé de quitter la séance et j'aimerais bien voter, quand même.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je pense qu'il faut que nous passions au vote.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je suis très gêné par la pression que met l'ANSM sur ce dossier, qui me met très mal à l'aise. Je ressens une pression qui est tout à fait inhabituelle dans la commission. Je suis très gêné par cela.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Je propose que nous fassions la discussion.

Frédéric Mouriaux.- Dois-je me déconnecter ?

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je pense que toutes les personnes extérieures peuvent se déconnecter. Nous vous remercions beaucoup pour vos interventions.

(Frédéric Mouriaux quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Pour les autres institutionnels, je ne sais pas parce que vous ne participez ni au vote ni à la discussion. Vous pouvez rester en tant que spectateurs. Rapidement, y a-t-il quelques commentaires ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je dois dire que je suis très gêné par cette demande d'accès précoce. Je ne suis pas ophtalmologue, mais pour diverses raisons je connais bien le collyre à la ciclosporine. Je voulais quand même rappeler que les premières applications chez l'homme pour la prévention du rejet de greffe de cornée datent du milieu des années 1970.

Cela a été l'une des toutes premières applications cliniques de la ciclosporine et cinquante ans plus tard, nous n'avons pas de réponse. On en est toujours à discuter de l'usage établi.

En ce qui concerne la présomption d'innovation, celle qu'on nous propose aujourd'hui est uniquement une innovation dans le domaine du process de production et de distribution du produit parce qu'il n'y a pas d'évidence que ce produit, CICLOGRAFT, est supérieur à une préparation hospitalière.

Je voulais quand même rappeler que les préparations hospitalières utilisent toutes une formule qui a été déposée par la pharmacie de l'Hôtel-Dieu de Paris en 2002 et qui est brevetée. Il y a donc une homogénéité dans les produits qui sont fabriqués par les différentes pharmacies hospitalières. Il n'y a donc pas de raison de penser que ce produit CICLOGRAFT est supérieur aux préparations hospitalières qu'on utilise habituellement. La seule supériorité du produit serait donc la facilité de distribution et son homogénéité. Cela justifie-t-il un accès précoce ? Je reste réservé.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je partage tout à fait ce qu'a dit François Lacoïn, il est tout à fait inhabituel d'avoir une telle pression « administrative », peu importe l'identité, pour nous tordre le bras pour un dossier qui est vide.

Lise Alter, pour la HAS.- Je me permets de réagir notamment pour défendre nos collègues de l'ANSM parce qu'il n'y a pas de pression administrative. Il y a simplement un dossier compliqué qui génère sur le terrain des difficultés d'accès et il est important que l'ensemble de nos collègues, DSS, DGS et ANSM, vous informent et vous fassent connaître les difficultés et les points de vue de chacun pour que vous puissiez prendre votre décision en toute connaissance de cause.

Il n'y a aucune pression et la CT est évidemment libre de voter comme elle l'est toujours, mais c'est un dossier qui est éminemment contextuel, et il était important que l'ANSM, la DGS et la DSS puissent vous exposer ces éléments de contexte qui vous laissent totalement indépendants et libres dans votre décision finale.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je suis désolé, ce n'est pas ce que je ressens.

Lise Alter, pour la HAS.- Je suis désolée qu'il y ait des éléments de contexte qui soient complexes, mais c'est important que vous les ayez entendus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous avons entendu, mais nous avons une opinion.

Lise Alter, pour la HAS.- Tout à fait et c'est très bien.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je fais un point de doctrine. Pour nous, qu'est-ce qui encadre le fait de pouvoir recevoir ou non un usage bien établi en absence de niveau de preuve ? Y a-t-il des choses écrites ou une jurisprudence là-dessus ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne voulais pas parler de la doctrine, mais juste des consensus d'experts. À ce jour, nous n'avons pas de consensus établi entre les experts. Les pratiques diffèrent et il y a plusieurs options disponibles, mais on n'a pas un usage bien établi dans cette indication.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une autre question. Apparemment, l'AMM va être demandée au niveau national uniquement. Y a-t-il des recommandations internationales à ce niveau-là ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pas à ma connaissance.

Pierre Cochat, Président.- Au niveau de quoi ? De l'obtention de l'AMM ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, ou un usage international. Qu'est-ce qui se fait au Canada ou aux États-Unis ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils utilisent les préparations hospitalières de ciclosporine aussi. Cela dépend des pays, mais c'est à des concentrations différentes. Il n'y a pas un seul produit disponible partout.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il n'y a donc pas de consensus.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y a pas de consensus, ce sont des pratiques qui diffèrent d'un hôpital à un autre, même en France et d'un pays à un autre.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Par rapport à la doctrine et pour en revenir à la modification qui avait été faite, c'est une modification qui avait été notamment faite pour éventuellement traiter des cas où il y aurait eu des ATU compassionnelles pendant longtemps avec un développement assez incomplet.

Ce qui est écrit dans la doctrine aujourd'hui pour le critère de présomption d'innovation, dans la rubrique cas particuliers, c'est « la HAS peut aussi apprécier la définition de la présomption d'innovation en tenant compte des spécificités d'un produit qui serait devenu un traitement de référence lors d'un accès préalable, par exemple un accès compassionnel, lors d'un repositionnement de médicament, etc. ».

Patrick Niaudet, membre de la CT.- On ne peut pas dire que ce soit un traitement de référence.

Pierre Cochat, Président.- Non, et le chef de projet venait de nous dire que c'était adopté en pratique selon Monsieur Mouriaux, mais que rien ne l'écrit et rien ne le valide au niveau des documents dont nous disposons. Nous allons passer au vote. Les deux arguments en faveur de l'accès précoce sont maigres, mais ils sont là. C'est-à-dire qu'il y a un besoin médical important qui est rentré dans les mœurs et une adoption en pratique comme annoncée par l'expert. Nous devons tenir compte des experts que nous sollicitons. En contrepartie, il y a la fragilité de la démonstration comme cela a été dit par Clara et l'absence de consensus officiel.

Sur cette base, je vous propose de voter.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Par rapport au vote, nous ne l'avons pas rappelé, mais il y a une modification de la doctrine aussi par rapport aux traitements appropriés. Aujourd'hui, dans la nouvelle doctrine, les préparations hospitalières ne sont pas forcément des traitements appropriés. Il faudra en tenir compte dans votre vote sur ce critère-là.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a le 1 %, quand même.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, mais il n'a pas l'AMM et il n'y a aucune donnée sur cette indication.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a même un papier sur 0,1 % versus 2 %.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais pas dans cette indication.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous ne pourrions pas le considérer comme un CCP, et dès lors nous ne pourrions pas le considérer non plus comme un TA. Il y a une question du chef de projet par rapport à la limitation éventuelle des critères de risque de rejet sur les recommandations de l'expert.

Pierre Cochat, Président.- En fonction des deux types de greffes ? Oui, je pense, parce que ce sont des données que nous devons pouvoir avoir facilement dans la littérature. En tout cas ce n'est pas ce qui va changer le vote parce que finalement, si nous nous en tenons à cette différence de techniques de greffe, cela concerne un tiers des greffes de cornée, mais c'est quand même un nombre colossal. Cela change simplement la population cible, mais cela ne changera pas beaucoup le vote qui pourra être fait.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela peut permettre d'éviter une utilisation trop large de la ciclosporine dans des cas qui ne le nécessiteraient pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui, dans toutes les greffes lamellaires.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà. Il y avait aussi les cas de diamètre large du greffon et de greffe excentrée en l'absence d'inflammation, et le fait de préciser que cela doit être utilisé en association aux corticoïdes sauf en cas d'hypertonie ou de glaucome non contrôlé sous corticoïdes topiques. Il faut bien préciser que cela doit être utilisé chez les patients ayant une pathologie avec inflammation de surface oculaire.

Il avait émis également des réserves pour l'utilisation chez l'enfant en disant qu'elle devait être discutée car si le rejet est vraiment attendu, il est licite de proposer plutôt une immunomodulation par voie générale. Il n'y a pas à ce jour de preuve d'un éventuel effet cancérogène sur la surface oculaire de la ciclosporine au long cours, mais des cas ont été décrits et il est donc licite d'être attentif chez les enfants. Troisièmement, il est difficile d'administrer un collyre, a fortiori la ciclosporine si elle pique aux jeunes enfants en bas âge inférieur à 4 ans.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je fais une dernière remarque, Pierre. Le point qui risque de nous faire basculer est plutôt de la responsabilité du Collège que de la CT.

Pierre Cochat, Président.- De toute façon le Collège passera derrière. Le problème, clairement, c'est que le point sur lequel le Collège pourra revenir sur notre vote sera justement le caractère innovant. Or, jusqu'à maintenant, je ne sais pas si je me trompe, mais le Collège n'est jamais revenu sur ce critère donc ce serait ennuyeux. C'est mon avis, mais je ne peux pas anticiper ce que dira le Collège. Jusqu'à maintenant, c'est sur les autres critères qu'il avait pu se prononcer, mais pas sur le caractère innovant ou non d'un traitement, qui reste vraiment l'apanage de la CT.

Je crois que nous avons tous les éléments. Pour me faire un peu l'avocat du diable, parce que je sens un peu dans quel sens vous vous orientez, il y a cette révision de la doctrine qui a ouvert des portes un peu dans ce sens, mais avec le point faible qui est que même si on considère qu'on est dans une situation où le besoin médical est important, nous avons quand même la fragilité du consensus d'utilisation de ce produit parmi les experts.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pierre, nous aurions pu entendre cela si derrière il y avait un plan de développement du laboratoire. Ils ne font pas cette démarche et venir nous tordre le bras, je trouve que ce n'est pas satisfaisant.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais je ne voudrais pas que vous votiez non plus contre la torsion du bras de manière systématique. Il faut garder la tête froide.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais je crois quand même qu'il faut éviter cette torsion du bras. Il faudrait quand même qu'il y ait une prise de conscience des personnes qui sont autour pour se rendre compte qu'il y a vraiment une pression inacceptable. C'est inacceptable.

Pierre Cochat, Président.- Non, je me fiche de cette pression. Je pense que ce n'est pas mal d'entendre les avis de tout le monde. Simplement, c'est bizarre que nous les entendions pour ce produit et pas pour d'autres qui sont bien plus importants.

Michel Clanet, Vice-Président.- En sachant qu'il y a déjà eu une situation comme celle-là et que c'est parce qu'il y a eu une situation comme celle-là que nous revenons là-dessus. On ne peut pas dire qu'il n'y a pas de pression. On ne peut pas dire cela. Nous entendons la pression. Cela fait deux heures que nous sommes sur le dossier. Ce n'est pas possible.

Pierre Cochat, Président.- Je ne dis pas qu'il n'y a pas de pression. Je dis que la pression, personnellement, m'est égale.

Lise Alter, pour la HAS.- Attendez, je ne peux pas vous laisser parler de pression.

Michel Clanet, Vice-Président.- Écoutez, Lise, vous êtes la première à nous mettre la pression.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comment cela s'appelle-t-il sinon ? Cela fait une heure. Comment cela s'appelle-t-il si ce n'est pas de la pression ?

Lise Alter, pour la HAS.- Cela s'appelle de la discussion et encore une fois, il est normal que les différentes parties prenantes autour de la table s'expriment.

François Lacoïn, membre de la CT.- Cela fait une heure et demie que nous parlons.

Pierre Cochat, Président.- S'il vous plaît, ces discussions sont stériles. Je propose de les arrêter. Cela n'a pas de fin et nous ne sommes pas là pour cela. Je propose que nous votions et que nous votions d'emblée sur les quatre points du médicament.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Pour le critère « la spécialité est destinée à traiter une maladie grave », il y avait 17 voix favorables. Pour le critère « il n'existe pas de traitement approprié », il y a 7 voix favorables et 10 voix défavorables. Pour le critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », il y a 17 voix défavorables. Pour le critère « la mise en œuvre du traitement ne peut être différée », il y a 17 voix défavorables. C'est donc un refus de l'accès précoce.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sur le deuxième critère, il y a un traitement approprié. C'est votre vote. Quel est-il ? Considérez-vous les préparations magistrales comme un traitement approprié ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, et les corticoïdes.

Pierre Cochat, Président.- Les deux.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Selon la nouvelle doctrine, nous avons mentionné que les préparations ne peuvent pas être considérées.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a les corticoïdes.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a que les corticoïdes, dans ce cas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En plus, l'essai de l'add-on était négatif.

Pierre Cochat, Président.- Oui et c'est aussi ce qu'a dit l'expert, c'était corticoïdes versus corticoïdes + ciclosporine donc l'alternative était les corticoïdes.

Sophie Kelley, pour la HAS.- D'accord.

Pierre Cochat, Président.- Stéphanie, peux-tu redonner les votes pour le point 2 ?

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 7 voix favorables et 10 voix défavorables. C'est donc une absence de traitement approprié.

Sophie Kelley, pour la HAS.- J'avais compris l'inverse.

Pierre Cochat, Président.- Il faut que nous soyons clairs là-dessus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Avec deux négations, c'est compliqué de comprendre.

Pierre Cochat, Président.- C'est « absence de traitement approprié ». Si les gens disent qu'il n'y a pas d'absence de traitement approprié, c'est qu'il y a un traitement approprié.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Le « oui » veut dire que vous validez la phrase inscrite.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je demande à corriger mon vote.

Francis Bonnet, membre de la CT.- D'une façon générale, il faut modifier ce point 2 en mettant « traitement approprié, oui ou non ». Comme cela, c'est plus clair.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Exactement. C'est très confondant.

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

Sophie Kelley, pour la HAS.- On l'a déjà vu plusieurs fois et ce qui était plus confusant, c'était de dire des « oui » et des « non » pour au final dire « oui ». Vous aviez donc décidé que vous ne diriez que des « oui » pour valider l'accès précoce.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Exactement. En plus de cela, l'heure de discussion pourrait expliquer qu'on se trompe.

Pierre Cochat, Président.- Tout le monde est-il au clair avec ce point 2 ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je demande à changer mon vote.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y en a-t-il d'autres ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non. Si on dit qu'il y a les corticoïdes, il faut dire « non ».

Pierre Cochat, Président.- Il y a un traitement approprié. Si vous dites « non » à l'absence de traitement approprié, cela veut dire qu'il y a un traitement approprié, à savoir les corticoïdes.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne sais pas, parce que c'est quand même en add-on qu'on le fait chaque fois. Peut-on considérer que les corticoïdes sont un traitement approprié ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui puisque l'add-on a montré que cela ne changeait rien.

Pierre Cochat, Président.- C'est dans cet esprit que j'ai voté.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En tout cas, le résultat final est qu'il n'y a pas d'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Le résultat final est « non » à l'absence de traitement approprié, donc il y a un traitement approprié.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est un refus d'accès précoce dans l'avis de CT sur les critères selon lesquels il existe un traitement approprié et le traitement n'est pas présumé innovant.

Pierre Cochat, Président.- Sur le dernier aussi.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, sur les trois critères.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci de votre temps.