



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 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. Examen Post-AMM renouvellement : LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion (CT AP-116) – PHARMA BLUE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à LIBMELDY pour un renouvellement.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez voir le renouvellement d'accès précoce LIBMELDY. L'indication concernée est la suivante. LIBMELDY est indiquée dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations diabétiques du gène de l'arylsulfatase A, entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale dans deux sous-populations, à savoir les patients atteints de la forme infantile tardive et les patients atteints de la forme juvénile précoce. Ces deux formes de la maladie sont déterminées principalement par le début d'apparition des symptômes, à savoir que la forme infantile tardive se manifeste avant 30 mois, il s'agit de la forme la plus agressive. La forme juvénile précoce se manifeste entre 30 mois et six ans inclus.

Pour rappel, vous aviez autorisé l'accès précoce le 26 octobre 2021. Vous aviez également vu ce dossier dans le cadre de l'évaluation du droit commun le 21 avril 2021, au cours de laquelle vous aviez octroyé, dans l'indication correspondante, un SMR important, une ASMR III et une absence d'ISP. Les données reposaient principalement sur une étude phase I-II monocentrique ayant été réalisée chez 20 patients avec la formulation fraîche du LIBMELDY. Il y avait une comparaison versus cohorte historique sur une population de 31 enfants. Il y avait des résultats sur un critère principal motricité, le score GMFM et des résultats sur un cocritère de jugement principal d'activité biologique enzyme ARSA.

Pour rappel, le LIBMELDY est une thérapie génique qui se présente sous forme cryoconservée, qui consiste à prélever des cellules chez le patient, des cellules hématopoïétiques progénitrices et à les muter ex-vivo avec un vecteur lentiviral transduit qui va intégrer l'enzyme ARSA et permettre d'augmenter son activité dans cette maladie qui est déficitaire.

Pour ce renouvellement d'accès précoce, en termes de données, vous disposez des données issues du PUT-RD qui a couvert la période du 16 novembre au 16 juin 2022. Au cours de cette période, deux patients ont été inclus dans ce PUT-RD, un patient traité en janvier et un patient traité en juillet. On dispose uniquement des données de suivi pour le premier patient ayant été traité avec des données de suivi à trois mois. On a demandé les données pour le second patient, mais on ne disposait pas de la fiche de suivi. Dans le document préparatoire, les caractéristiques cliniques de ce patient sont détaillées. C'était un enfant âgé de 10 mois à l'inclusion. Des variables biologiques avaient notamment été répertoriées, telles que l'activité ARSA dans le sang périphérique. On avait également un score de développement adapté à l'âge du patient évalué avant 18 mois et qui a été répertorié.

Pour rappel, on était dans le cadre d'un accès précoce POST-AMM. De ce fait, les variables à collecter étaient limitées dans ce contexte-là. On dispose des données pour un seul patient, mais c'est cohérent avec la population cible concernée en France, qui est de l'ordre de deux à trois patients.

En termes de nouvelles données de tolérance, vous disposez des données de tolérance. C'est le suivi de pharmacovigilance réalisé avec LIBMELDY au niveau national, européen et international. Il n'y a pas eu de nouveaux signaux de tolérance apparus durant cette période.

Vous devrez vous prononcer sur le renouvellement de l'accès précoce au regard des quatre critères.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires sur ce renouvellement ? Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- La seule question que je voudrais vous poser, c'est combien de temps le laboratoire peut négocier et combien de temps allons-nous le renouveler régulièrement ? Est-ce qu'il y a une limite de temps ? Je crois que c'était deux ans pour la négociation des prix et pour arrêter l'accès précoce.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Je peux répondre en partie. Il n'y a pas de délai limite de la négociation. Elle peut durer des années. Il y a deux acteurs, donc il faut que les deux acteurs soient en accord. En revanche, avec la réforme de l'accès précoce, des barèmes de remises, appelés annuellement, incitent l'accélération des négociations puisque plus la négociation traîne, plus l'industriel sera redevable de remises supplémentaires.

M^{me} KELLEY.- La notion de deux ans, c'était avant l'AMM. Le laboratoire s'engage, lorsqu'il dépose une demande pré-AMM, à déposer une demande d'AMM dans les deux ans à compter de la demande.

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

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'avais une question pour la chef de projet. Il y a un enfant traité pour lequel on a eu un suivi et un deuxième qui a été traité pour lequel on n'a pas de données. Est-ce qu'ils ont expliqué pourquoi on n'avait pas de données ? Vu que ce sont des populations extrêmement faibles, c'est 50 % des patients traités. Est-ce qu'il a été traité récemment ? Est-ce qu'il y a des justifications qu'il n'y ait pas de données pour cet enfant ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour le patient ayant été traité en juillet, le laboratoire nous a répondu qu'ils ne disposaient pas de la fiche de suivi à trois mois pour ce patient-là. Je n'ai pas d'informations supplémentaires.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci.

M. le D^r TRINH-DUC.- Combien d'enfants étaient attendus ?

Une chef de projet, pour la HAS.- La population cible est de deux à trois patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela colle. C'est presque beaucoup. Je propose qu'on vote sur ce renouvellement ou pas.

M^{me} KELLEY.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport, pour ou contre le renouvellement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 20 voix pour, 1 voix contre et 1 abstention.

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

M. le P^r LEGA.- Je voulais savoir si la commission a fait une doctrine clairement définie sur les conditions de renouvellement des accès précoces.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, il n'y a rien.

M. le P^r LEGA.- On commence à les voir arriver.

M. le P^r COCHAT, Président.- Normalement, c'est là qu'interviennent les PUT. Dans un cas comme celui-ci, c'est un petit peu difficile parce qu'on ne peut pas parler d'exploitation des PUT dans la mesure où, comme l'a fait remarquer Étienne, on a 50 %, c'est-à-dire un dossier sur deux, et l'autre, on ne pouvait pas avoir d'informations supplémentaires. Je pense que c'est simplement trop tôt. C'est un renouvellement qui arrive trop tôt. Je pense qu'il faudra ajuster nos renouvellements en fonction du délai qui suit l'acceptation d'accès précoce.

M^{me} KELLEY.- On peut donner un accès précoce pour une durée maximale d'un an.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce que veut dire Jean-Claude, c'est plutôt sur quels critères on accepte ou pas les renouvellements. Il y a le délai, c'est sûr, mais aussi les critères. Pour moi, les critères ne vont reposer que sur le PUT, essentiellement sur le PUT. Je ne vois pas sur quoi d'autre.

M. le P^r LEGA.- Ou de nouvelles données.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est très clairement le mauvais exemple. Tu as raison, on en verra de plus en plus. On verra à quelle situation on sera confronté. Pour celui-ci, c'est un très mauvais exemple dans tous les sens du terme, puisque c'est aussi le médicament le plus cher du monde. On n'a vraiment pas assez de recul. On manque de recul.