



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 2023

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 pré-AMM première demande : SCEMBLIX (CT AP-129) NOVARTIS PHARMA S.À.S.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à SCEMBLIX.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité SCEMBLIX, l'asciminib, à 40 mg en comprimés pelliculés dans le traitement des adultes atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique avec une mutation T315I en rechute réfractaire ou intolérant au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué. C'est l'indication pour laquelle l'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée le 23 décembre 2022.

L'asciminib est un inhibiteur allostérique non-ATP compétitif de la tyrosine kinase du BCR-ABL1 qui cible spécifiquement la poche myristoyle de l'ABL. SCEMBLIX a bénéficié d'un accès compassionnel dans le traitement en monothérapie de la LMC avec mutation T315I chez les patients préalablement traités par tous les ITK disponibles sur le marché ayant rechuté ou chez les patients réfractaires ou intolérants aux ITK pour qui le traitement par un ou plusieurs ITK disponibles est contre-indiqué.

Cette autorisation d'accès compassionnel chez les patients ayant la mutation a été arrêtée le 29 novembre 2022 suite à l'AMM de SCEMBLIX et la LMC non mutée que vous avez évaluée récemment dans le cadre du droit commun et d'un accès précoce post-AMM.

Le laboratoire a déposé une étude de deux phases I, une étude de recherche de dose pour laquelle nous avons les résultats dans une sous-population concernée par cette actuelle demande d'accès précoce pré-AMM. Les patients concernés par cette demande représentent 29 patients sur les 317 patients de cette phase I. Il y a eu plusieurs cohortes, dont une cohorte asciminib en monothérapie. Nous nous intéressons aux patients avec mutation LMC phase chronique mutés T315I pour qui une posologie de 200 mg deux fois par jour a été traitée et préalablement traités par ponatinib.

Le critère de jugement principal était la toxicité limitant la dose. Dans les critères de jugement secondaires purement exploratoires, on avait le taux de réponse moléculaire majeure, la réponse cytogénétique complète, la durée de réponse et le délai jusqu'à la réponse.

Je laisse notre expert sur ce dossier présenter les résultats de cette étude.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je vais essayer d'être assez bref parce qu'on a assez peu de données. Il y a plus d'un mois, on a évalué le médicament en droit commun dans le périmètre de l'AMM, c'est-à-dire après échec de deux inhibiteurs tyrosine kinase. Bien que ce ne soit pas précisé dans le libellé de l'AMM, dans le rapport d'évaluation de l'EMA, il est entendu que cette indication ne comprend pas les patients qui ont une mutation T315I de BCR-ABL. C'est logique puisque la base de l'enregistrement du médicament était un essai de phase III randomisé versus bosutinib. Le fait d'avoir un transcrit BCR-ABL qui comporte une mutation T315I induit une résistance au bosutinib. Ce n'était pas raisonnable de randomiser le traitement contre un comparateur dont on sait qu'il n'est pas efficace.

Je ne reviens pas sur la maladie vu qu'on en a parlé il y a plus d'un mois.

La résistance au traitement dans la LMC peut être liée à des mécanismes indépendants de la survenue de mutation, soit d'activation en aval, soit des flux du médicament, soit des mécanismes d'absorption.

En cas de progression de la maladie, pas tellement les résistances primaires, mais plutôt les patients qui progressent secondairement, dans plus de la moitié des cas, on trouve des mutations liées à la sélection de mutants BCR-ABL qui empêchent l'activité des différents inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles. D'ailleurs, les résidus sur lesquels surviennent ces mutations, ce sont des résidus importants dans la fixation de ces inhibiteurs.

Parmi ces mutations, il y en a une particulièrement fréquente et embêtante, c'est la mutation T315I parce qu'elle touche un résidu à l'entrée de la poche ATP et qui empêche l'entrée de la plupart des inhibiteurs, c'est-à-dire au moins l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib qui ne sont pas efficaces à la fois in vitro, mais aussi cliniquement. Il y a une bonne corrélation entre l'échec clinique et la résistance in vitro sur des cellules lorsqu'il y a une mutation T315I. Quelle que soit la ligne, que l'on soit en premier échec ou après échec de plusieurs inhibiteurs. Il n'y a pas cette notion d'avoir un échec de plusieurs inhibiteurs puisqu'ils sont tous inefficaces, sauf le ponatinib.

Le ponatinib a été développé dans cette indication pour conserver une activité plus rigide et qui permet de compenser cette difficulté d'entrer dans la poche ATP. Dans cette indication, le ponatinib a été évalué dans l'étude PACE comportant des patients qui avaient des mutations et des patients qui n'avaient pas de mutation, 67 patients avec des mutations. C'est une étude de phase II sur 15 mois. On a observé une réponse moléculaire majeure chez à peu près la moitié des patients, ce qui avait permis l'obtention d'une AMM dans cette indication pour le ponatinib.

En pratique, le ponatinib ne résout pas tous les problèmes, d'une part parce qu'il y a des patients qui restent résistants au ponatinib, à peu près la moitié, et d'autre part, il y a une toxicité cardiovasculaire qui majeure avec des événements d'occlusion artérielle chez quasiment un tiers des malades, ce qui fait que ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui ont des facteurs de risque cardiovasculaire ou qui ont un athérome connu.

Les données concernant l'asciminib, SCEMBLIX, l'accès précoce demandé aujourd'hui, on n'a pas beaucoup de données. Des données précliniques montrent que vraisemblablement, on ne peut pas utiliser la dose préconisée pour les patients non-mutés. D'une part, in vitro, il faut des doses supérieures pour avoir une inhibition de la kinase. D'autre part, en clinique, chez les patients traités à des paliers de doses plus faibles, il n'y a pas eu de réponse chez ces patients. On voit une demande d'accès précoce avec les patients qui étaient inclus dans la phase I, une étude qui a comporté dix niveaux de doses différentes. C'était une étude de recherche de doses et de toxicité. Il n'y avait pas du tout d'hypothèses sur l'efficacité. On voit les patients de la cohorte T315I qui ont été traités à la dose maximale de 200 mg deux fois par jour, c'est-à-dire cinq fois la dose qui avait été recommandée pour la phase III chez les patients non mutés.

Ce sont des patients qui étaient dans différentes lignes de traitement, mais peu importe. 48 patients avec une mutation T315I ont reçu cette posologie. C'est embêtant parce que seulement un peu plus de la moitié a été exposée au ponatinib, mais on ne sait pas trop bien la raison pour laquelle ceux qui n'ont pas eu de ponatinib n'en ont pas eu. Aucun de ces patients n'était en rémission moléculaire majeure avant le début du traitement. Plus de la moitié avait des transcrits supérieurs à 10 %. Les données d'évolution sont à considérer comme des résultats très exploratoires puisque ce n'était pas l'objectif de cette étude. 45 patients ont pu être évalués. On observe que près la moitié obtient une rémission moléculaire majeure entre l'inclusion dans l'étude et 96 semaines de traitement.

Concernant la toxicité, il y a un surcroît de toxicité par rapport aux cohortes qui ont un traitement à posologie standard de 80 mg, avec plus de toxicité pancréatique, une toxicité que je pourrais qualifier de biologique puisque ce sont des élévations de la lipase sans conséquence clinique qui sont essentiellement rapportées. Cela mériterait quand même d'être investigué dans des cohortes plus importantes à ces posologies.

Le médicament a fait l'objet d'une ATU nominative entre août 2021 et février 2022 dans cette indication, LMC en phase chronique avec mutation T315I. Il y a 15 patients à qui une AT nominative a été octroyée. Ils ont été exposés pendant environ huit mois au traitement. Malheureusement, on n'a pas suffisamment de fiches de suivi puisqu'il y a trois fiches de suivi. On ne sait pas, en condition de prescription, s'il y a des patients qui ont eu des toxicités ou une efficacité notable.

Concernant les critères de l'accès précoce, la LMC avec une mutation T315I qui ne peut pas recevoir du ponatinib est une maladie grave et invalidante puisque cela correspond à l'évolution naturelle de la LMC, c'est-à-dire la transformation en leucémie aiguë qui est généralement responsable du décès. Dans cette indication, il n'y a pas d'autre alternative que la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, un traitement qui n'est pas réalisable chez la plupart des patients, notamment du fait des comorbidités et de l'âge. C'est clairement une indication pour ces patients. Ils sont tous évalués pour la réalisation d'une greffe. On recherche des donneurs chez ces patients-là. On peut considérer que s'il n'y a pas de greffe possible, il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

La question posée aujourd'hui à la commission, les données de ces 48 patients issus d'un essai de phase I, dont 29 avaient reçu préalablement du ponatinib, dans une étude qui n'avait pas pour objectif l'évaluation de l'efficacité, si cela rentre dans des critères de présomption d'innovation, c'est à débattre en commission.

Concernant le plan de développement, il devrait y avoir, pour l'octroi d'un accès précoce, une demande d'AMM dans cette indication dans les deux ans qui viennent. Le problème, c'est que je n'ai pas bien réussi à comprendre si au moins une étude d'efficacité, même en phase II, était prévue pour servir de base à l'obtention d'une AMM et avec quelles données l'AMM sera demandée. Si cela s'arrête là, on est dans une incertitude notable.

Je suis pour un accès précoce mais dans un contexte très compassionnel où on n'a pas d'autres alternatives, mais c'est discutable. Merci. Peut-être que l'ANSM veut prendre la parole.

M. CASALINO, pour l'ANSM.- Bonjour Monsieur Casalino, évaluateur clinique de ce dossier. Je suis d'accord avec votre présentation très complète, merci beaucoup. J'avais quelques petits ajouts, notamment un sur la toxicité. L'augmentation des toxicités pancréatiques au niveau biologique a été soulevée de notre côté également. Nous avons fait ajouter au PUT, lors du suivi, un monitoring mensuel de ces valeurs biologiques, qui est ensuite bien détaillé dans le RCP, avec une modification des doses éventuelles, voire un arrêt de traitement en fonction de l'augmentation des valeurs normales de lipase et d'amylase.

Pour rebondir également sur votre inquiétude quant à une éventuelle étude d'extension, le laboratoire n'a pas indiqué de volonté de soumettre une étude supplémentaire pour l'extension d'indications qui cependant sera quand même soumise à l'EMA d'ici un an ou deux de ce qu'ils nous ont communiqué lors de la pré-soumission.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une question à vous poser. Est-ce que réglementairement, on peut obtenir une AMM sur une phase I ?

M. CASALINO, pour l'ANSM.- Il n'y a pas encore de consensus au niveau de l'EMA. Madame Gadeyne voulait répondre.

M^{me} GADEYNE, pour l'ANSM.- Bonjour. En effet, cela arrive sur des phases I et II. Après, on arrive sur des contextes d'AMM type AMM conditionnelle, voire exceptionnelle, quand on caractérise qu'il ne sera pas possible, au vu de la population, de faire des études plus robustes que celles déjà soumises. Ce sont des choses qu'on voit de temps en temps, des AMM sur des données qui restent exploratoires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Castaigne.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Merci Étienne pour ta présentation. Est-ce qu'on a eu une idée de la durée éventuelle des réponses ? Est-ce que médicament est envisagé comme permettant d'attendre de trouver un donneur et réaliser une greffe ? Ou bien est-ce qu'on pourrait envisager de le donner, mais pas longtemps, comme les premiers médicaments utilisés dans la LMC ? Est-ce que tu as une idée de la durée ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Parmi la cohorte des 48 patients qui ont reçu la posologie demandée, la médiane d'exposition était 69 semaines, dont certains patients qui l'avaient eu assez longtemps, jusqu'à 96 semaines. On a quelques données avec des réponses qui, quand elles étaient observées, étaient maintenues au dernier suivi. Il n'y avait pas d'échappement pendant cette période d'observation qui est quand même notable. Sur l'utilisation éventuellement prégreffe, c'est une question qui n'est pas résolue. La question, c'est : Est-ce que cela remettra en question le fait de réaliser la greffe si on observe une réponse. Quand on a une LMC résistante et qu'une rémission moléculaire majeure s'installe de façon stable sous médicament, en général, les patients ne sont pas greffés.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Est-ce qu'on peut dire que l'efficacité du médicament est importante quand on obtient une réponse moléculaire majeure chez la moitié d'entre eux ? Cela traduit une efficacité importante, ce qui justifie de donner un accès à la molécule malgré le fait que ce soit une phase I.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est difficile de quantifier les faits dans une étude de phase I. On aurait été plus confortable s'il y avait une hypothèse sur l'efficacité avec une phase II. C'est très rare. C'est sûr que ce n'est pas facile de faire un essai clinique dans cette situation. C'est une faible présomption.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je voulais poser ma question dans la continuité de celle que tu avais posée, Pierre, une question pour l'ANSM. Je n'ai pas entendu quelle était la volonté de l'ANSM vis-à-vis du laboratoire et de l'EMA sur la sollicitation auprès du laboratoire pour faire une étude comparative. J'ai compris que l'on pouvait donner l'AMM dans une phase I puisque c'est le cas. Est-ce qu'il y a une volonté de la part de l'Europe et de l'ANSM de demander au laboratoire de faire cette étude avant de demander l'AMM ?

M^{me} GADEYNE, pour l'ANSM.- En amont, je ne pense pas qu'il soit prévu de leur demander dans la mesure où ils n'ont pas encore déposé leur extension. On ne leur a pas demandé de compléter un package qu'ils n'ont pas encore soumis. En revanche, ce sont des questions qui seront discutées au cours de l'évaluation, de voir la faisabilité d'une étude complémentaire ou confirmatoire. Cela dépend de la population qui est très restreinte. Ce sont des points qui seront soulevés au cours de l'évaluation de l'extension.

M. le D^r TRINH-DUC.- Il y a quand même 19 patients qui ont bénéficié de l'ATU nominative sur un an dans une étude internationale. On peut arriver à faire quelque chose, surtout si on présuppose que l'efficacité, avec les limites que l'on peut avoir, est de l'ordre de 50 %, même si Étienne nous a mis en garde sur la qualité. Il y a quand même des signaux.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Compte tenu de toutes ces incertitudes, si jamais ce produit est utilisé de façon dérogatoire en AP ou autres, il faut qu'on ait plus que des recueils de toxicité. Il faut au moins qu'on ait des informations d'efficacité sur les patients qui seront traités dans le contexte éventuel

d'accès dérogatoire. Si dans deux ans, on se retrouve avec une AMM octroyée avec des données de phase I, c'est-à-dire les mêmes, on aura les mêmes incertitudes. Je veux bien qu'il y ait une présomption d'innovation, mais proposer au remboursement sur la base de 49 patients traités dans une phase I, ce n'est pas dans notre doctrine d'évaluation. Il faut tout faire pour qu'il y ait le plus de données disponibles d'efficacité le jour où on l'évaluera éventuellement dans une extension d'indication au T315I.

M. le D^r TRINH-DUC.- On est d'accord, Étienne, que l'essai contrôlé est envisageable.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Contrôlé contre quoi ?

M. le D^r TRINH-DUC.- Je ne sais pas.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Contre la greffe, ce n'est pas possible. Ou alors il faudrait le faire contre le ponatinib. Le problème, c'est que le ponatinib est difficile d'utilisation. Il y a beaucoup de patients qui ont des contre-indications et il y a beaucoup d'événements cardiovasculaires. Cela pourrait être envisageable contre le ponatinib dans une population sélectionnée, compte tenu de la rareté de survenue de ces mutations. Ce ne serait pas très simple de faire un développement comme cela. Une phase II ou une comparaison externe, il y a des moyens d'avoir des données plus robustes. Le ponatinib a été enregistré avec une phase II et il a eu une bonne note avec à peu près le même nombre de patients, des critères de jugement basés sur l'efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Catherine.

M^{me} le D^r SIMONIN.- Si j'ai bien compris, la phase III n'est pas possible en comparatif, mais il y a des patients qui ont bénéficié de l'ATU. Est-ce qu'on a des remontées de données en vie réelle ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je l'ai mis dans mon rapport, l'ATU.

M^{me} le D^r SIMONIN.- Cela va continuer, les demandes de données sur l'accès précoce.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Trois fiches de suivi à trois mois et une fiche de suivi à 9, 12, 15, 18 et 21 mois sont disponibles.

M^{me} le D^r SIMONIN.- Cela va augmenter. Si on donne l'accès précoce, il va y avoir d'autres données liées au PUTRD.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Encore faut-il que les données collectées soient pertinentes. Je suis d'accord avec toi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on vote globalement pour cet accès précoce pré-AMM. Il faut que l'on insiste bien, dans le suivi, sur le PUT et les données d'efficacité qui manquent encore cruellement à ce stade. Il faut assortir absolument notre avis à cela. Je pense que le collège ira dans ce sens.

M^{me} KELLEY, pour la DSS.- Je vous rappelle que sur le critère présumé innovant, un des sous-critères qui est un plan de développement adapté. C'est vrai qu'il y a beaucoup de discussions. Dans les AMM conditionnels, l'EMA peut demander des études supplémentaires dans le cadre de l'AAP. On ne peut pas, on l'a dit, l'outil PET, mais sera-t-il suffisant derrière pour le droit commun, la question se pose.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas pris de dossiers équivalents pour un plan de développement insuffisant. Là, on a un plan de développement qui est quand même juste, c'est sûr. Pour autant, on a l'impression, quand on écoute Étienne, que ce produit a sa place.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Avec toutes les incertitudes. Ce qui est sûr, c'est que c'est une situation dans laquelle les patients sont en difficulté. Le reste est moins sûr.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a un petit groupe de patients pour lesquels il y a un vide thérapeutique et pour lesquels on a l'impression qu'il y a une efficacité attendue. La toxicité pancréatique, OK. Je trouve que par rapport aux autres toxicités dont on parle habituellement dans ce contexte, c'est très acceptable. La toxicité ne me gêne pas trop.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Est-ce que l'EMA a la possibilité de demander au moins une étude d'efficacité ? Ils vont s'engager à déposer une demande d'AMM. J'imagine qu'il y a des dialogues précoces avec l'industriel. Est-ce que vous pouvez les encourager à déposer une demande d'AMM avec cette cohorte de patients de l'étude de phase I ?

M^{me} GADEYNE, pour l'ANSM.- C'est fait puisqu'il y a des réunions en amont des soumissions d'AMM ou d'extension d'AMM qui réunissent le rapporteur, le co-rapporteur et l'EMA. C'est sur ces points-là, en effet, que se portent les discussions. Ce n'est pas de la pré-évaluation, mais quand on pressent que le dossier sera complètement insuffisant ou l'indication mal calibrée, cela leur est remonté. Sur les packages insuffisants, la nécessité de justifier dès le début une autorisation conditionnelle et d'envisager des études complémentaires, cela est soulevé dès les réunions de pré-soumissions.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Et là, elles ont eu lieu ou pas ?

M^{me} GADEYNE, pour l'ANSM.- Non, elles n'ont pas eu lieu puisque leur dépôt est prévu dans les deux ans et la réunion a lieu, à la louche, six mois avant les dépôts pour confirmer les packages, voire parfois, c'est en amont. Sur celle-ci, elle n'a pas eu lieu. Sauf erreur de ma part, on n'est pas RAP ou CoRAP. De toute façon, on peut le remonter à nos collègues européens, ce qu'on fait régulièrement.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Est-ce qu'une solution pourrait être de le prendre et de le réévaluer à la lumière d'un plan de développement ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce que je pensais aussi, Étienne.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On le réévaluera en post-AMM. Si jamais il y a une AMM, ils demanderont une AP post-AMM et il y aura une évaluation.

M^{me} KELLEY.- L'accès précoce, c'est maximum un an. Le laboratoire s'engage à déposer dans les deux ans une autorisation de mise sur le marché. Si vous acceptez et si le collège décide en AP, on le reverra à la fin dans le cadre du renouvellement. On pourra voir, à cette occasion, si le plan de développement...

M. le P^r COCHAT, Président.- De toute façon, quel que soit le vote final, on mentionne absolument ce point d'une phase II, si c'est possible idéalement. Puisque ça l'a été pour le ponatinib, je ne vois pas pourquoi cela ne serait pas ici. Le nombre de patients doit être à peu près le même, Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} KELLEY.- En tout cas, on ne peut pas conditionner en AP la mise en place...

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai bien compris, mais on peut insister lourdement dessus en incluant les paramètres de surveillance française dans le PUT. Et après, au moment du renouvellement et de l'AMM et du droit commun s'il y avait un droit commun.

M. le D^r TRINH-DUC.- Le problème, Pierre, c'est qu'aujourd'hui, l'autorisation de l'essai éventuel serait soumise à l'ANSM, mais je n'ai pas entendu que l'ANSM ait reçu une demande d'autorisation d'un essai. Or, on sait très bien le temps qu'il faut entre l'autorisation et les résultats. Cela va largement dépasser les deux ans. Autant dire que rien n'est prévu à ce jour dans les deux ans qui viennent pour faire des essais complémentaires.

Je voulais proposer la question à Marie Gadeyne. Est-ce qu'elle nous confirme qu'il y a une vraie volonté de l'ANSM à demander au laboratoire de faire des essais complémentaires ? Le positionnement de la France, j'ai compris, on n'est ni co-rapporteur, ni rapporteur, donc c'est compliqué d'exiger des choses. En pratique, vous allez défendre notre position, la position d'avoir des essais complémentaires ou pas vraiment ?

M^{me} GADEYNE, pour l'ANSM.- En amont du dossier, on ne va pas faire la demande de suite. On ne va pas leur imposer de faire ce développement de suite. En revanche, au moment de l'AMM, c'est une position qui se défend en tant qu'Etat en implication dans le dossier. C'est un point sur lequel on pourra insister dans le cadre de l'instruction de l'extension quand elle arrivera.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pierre et Sophie, quelle est notre marge de manœuvre puisque c'est le laboratoire qui demande l'accès précoce. Est-ce qu'on ne pourrait pas passer ce message-là ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut le faire passer, mais c'est purement verbal. On n'a rien de formel qui les oblige à répondre à nos attentes.

M. le D^r TRINH-DUC.- Quel est le plan de développement envisagé ?

M^{me} KELLEY.- Aujourd'hui, le plan de développement n'est pas satisfaisant. Il y a deux choix. Soit vous dites oui à l'accès précoce en espérant que le plan de développement évolue, mais on n'aura aucun pouvoir dessus. Soit le plan de développement n'est pas suffisamment bien établi, et là, le laboratoire pourra déposer un nouveau dossier avec un plan de développement plus construit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'on pourrait le mentionner que le renouvellement peut être conditionné par cela ou pas ?

M^{me} KELLEY.- Il me semble que non. On peut vérifier auprès du service juridique, mais je ne suis pas sûre que l'on puisse conditionner en accès précoce.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour compliquer les choses, la FDA a donné une AMM, y compris dans l'indication T315, sur la base de ces données-là. Cela motive encore moins la réalisation d'études complémentaires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour compléter, le plan de développement est peu satisfaisant et pour que vous ayez tous les éléments en tête, il y a aussi une étude de phase IIIB équivalente à une étude de tolérance dont le critère de jugement reste la tolérance. Sont prévus des résultats 2023 avec quelques données d'efficacité. On n'a pas encore le design de l'étude qui inclurait uniquement 25 patients avec la mutation, donc c'est très peu.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'autre solution est de le prendre et éventuellement de ne pas le renouveler. Je pense que nous n'avons pas d'arguments pour avancer. Je propose qu'on vote globalement, puis on reviendra sur les différents composants du vote si le vote était négatif.

M. le D^r TRINH-DUC.- Sophie, qui est en contact avec le laboratoire dans le cadre de l'accès précoce ? La demande de l'accès précoce est faite à l'ANSM ou à la HAS ?

M^{me} KELLEY.- C'est une adresse. Cela intervient directement auprès de la HAS en lien avec l'ANSM. Ils ont également accès à cette boîte puisqu'on a un guichet commun.

M. le D^r TRINH-DUC.- Puisqu'ils nous écrivent, on peut leur poser la question de savoir s'ils ont prévu un plan de développement.

M^{me} KELLEY.- Ils sont censés le préciser dans le dossier.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut leur poser la question, mais normalement, la réponse est dans ce dont on dispose. Ils le savent très bien qu'il faut un plan de développement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela fait partie des questions qu'on leur pose et dans leur plan de développement, il y a la phase I qu'on vous a présentée, une sous-cohorte, et cette étude de phase IIIB qui est une étude de surveillance de tolérance à plus long terme qui inclurait uniquement 25 patients ayant la mutation T315I. Il n'y a pas d'étude comparative prévue, pas d'étude de phase II mesurant l'efficacité chez les mutés. Pour l'instant, on n'a rien.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pierre, dans un an, on sera dans la même situation. Si on le refuse dans un an parce qu'il n'y a pas de plan d développement, il n'y a pas de raison de l'accepter aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non. Dans mon esprit, le laboratoire pourra être sensible à tous les commentaires qu'on va faire auxquels ils auront accès et on pourra essayer d'obtenir des éléments au moins sur tous les patients déjà traités. On n'a pas de données de l'ATU. Ce serait déjà intéressant si on avait des données à partir des 15 patients de l'ATU. Si le PUT est rempli de manière optimale, mais il n'y aura pas beaucoup de patients. Dans un an, dans le PUT, on n'aura pas beaucoup de patients vu la rareté de la maladie et des indications. Au moins, on verra dans quel sens on va. Cela fait partie de la composante de paris que l'on fait dans ces accès précoces. On est limité parce que c'est une pathologie rare, il y aura très peu de patients. Un an, cela n'apportera pas grand-chose, je suis d'accord avec toi.

On vote, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 12 voix pour l'accès précoce, 9 voix contre et 1 abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Merci à l'ANSM.