



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 2023

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. LIVMARLI - Examen – Inscription (CT) / LIVMARLI - Examen – Post-AMM (avec AMM obtenue après dépôt)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons faire entrer Philippe Labrune pour LIVMARLI.

(Philippe Labrune rejoint la séance.)

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

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Philippe. Merci beaucoup de ta présence et merci de participer à l'évaluation de LIVMARLI, que nous allons voir à la fois en accès précoce et en droit commun. Le dossier va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite nous te passerons la parole. Ensuite, nous aurons l'expertise méthodologique de Sylvie Chevert. Pour l'accès précoce, nous aurons la contribution d'une association de patients, AMFE.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez une demande d'accès précoce post-AMM, mais aussi une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la spécialité LIVMARLI, à base de maralixibat sous forme de solution buvable, qui est indiquée dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois.

Le maralixibat a obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles en décembre 2022 et a également reçu la désignation de médicament orphelin en décembre 2013 dans le traitement du syndrome d'Alagille. Il fait aujourd'hui l'objet d'autorisations d'accès compassionnel depuis janvier 2021 et à la date de dépôt du dossier, il y avait 31 patients traités. C'était en décembre 2022.

Les revendications du laboratoire pour le droit commun sont un SMR important, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique et un ISP. Pour l'accès précoce, ce sont les quatre critères d'octroi de l'accès précoce, à savoir :

- le médicament est destiné à traiter une maladie rare, grave et invalidante ;
- il n'y a pas de traitement approprié ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- le médicament est présumé innovant.

Les données fournies par le laboratoire sont les mêmes pour les deux demandes. Elles reposent principalement sur une étude de phase 2, l'étude ICONIC, qui a été réalisée chez des patients âgés de 12 mois à moins de 18 ans, atteints du syndrome d'Alagille. Cette étude comprenait une phase de titration de 18 semaines suivie d'une période randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo de 4 semaines et enfin une période d'extension en ouvert allant jusqu'à 204 semaines. Le critère de jugement principal était la variation du taux d'acide biliaire sérique à jeun au cours de la période en double aveugle, évaluée chez les patients

répondeurs, qui était définie par une réduction du taux d'acide biliaire sérique d'au moins 50 % au cours de la phase de titration.

Les critères de jugement secondaires étaient exploratoires, à savoir la variation du taux d'acide biliaire à la 48^{ème} semaine et la variation de la stabilité du prurit mesurés par le score ItchRO à la fois par le clinicien et le patient entre l'inclusion et la période en double aveugle.

Il y avait également une étude de phase 2, l'étude RISE, qui était réalisée chez les patients âgés de moins de 12 mois, pour laquelle nous n'avons que les résultats intermédiaires.

Enfin, il y avait une comparaison à une cohorte historique d'évolution naturelle de la maladie des patients traités par le maralixibat au sein des études.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise externe du Professeur Philippe Labrune, pédiatre au sein de l'APHP, et l'expertise interne de Madame Sylvie Chevalier. Nous aurons l'audition d'une association de patients, l'association Maladies Foie Enfants, uniquement pour l'accès précoce.

C'est tout pour moi. Monsieur Labrune, je vous cède la parole.

Philippe Labrune.- La demande est pour le traitement du prurit cholestatique des malades atteints du syndrome d'Alagille tout petits. Certains d'entre vous connaissent le syndrome d'Alagille. C'est une maladie tout à fait rare, puisque l'incidence est de 1 sur 30 000 à 1 sur 50 000 naissances. C'est une maladie potentiellement grave et invalidante par l'atteinte cardiaque — ce n'est pas le sujet du jour, mais cela peut nécessiter des chirurgies —, par le retard de croissance, par la tubulopathie.

Je ne suis pas stricto sensu hépatologue pédiatre, mais j'ai eu un bon maître en la personne de Michel Odièvre et j'ai suivi un certain nombre de petits avec un syndrome d'Alagille. Le prurit peut être épouvantable, pourrir la vie au sens littéral du terme, et c'est ce qui fait la gravité et le souvenir d'enfants qui ont abouti à la transplantation hépatique sur l'indication « prurit intraitable ». Il y a donc un risque de cirrhose, une discussion sur transplantation hépatique et des décès qui sont survenus.

Dans des études diverses, la survie hépatique à 18 ans, c'est-à-dire les enfants qui ont toujours leur foie d'origine, est entre 24 % et 41 %. On peut donc dire que cette maladie est rare, potentiellement invalidante, et grave.

Pour le traitement du prurit, historiquement on a toujours fait pareil avec la rifampicine en première ligne, associée à l'acide ursodésoxycholique. C'est le traitement habituel du prurit de toute cholestase, quelle qu'en soit la cause. Cela a été et c'est toujours utilisé pour le syndrome d'Alagille avec une efficacité partielle et inconstante. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique autre puisque les médicaments qui ont été testés ponctuellement ou même au cours de certains essais ont tous fait la preuve d'une efficacité assez médiocre et très inconstante. J'en ai mis trois. Il y a eu un essai de sertraline, c'est-à-dire le ZOLOFT. Il y a eu quelques cas cliniques publiés d'efficacité du ZOPHREN dans le traitement du prurit de cholestase, et de la naloxone. Il n'y a donc pas de traitement approprié et cela reste un vrai défi.

Comme cela a été dit juste avant, il y a 31 malades qui ont été rapportés dans l'étude ICONIC, qui est une étude sur laquelle repose l'essentiel du dossier. Pour information, l'auteur principal en dernière position est Emmanuel Gonzales, du service d'hépatologie pédiatrique de Bicêtre.

La comparaison historique a aussi été faite avec une cohorte historique, GALA (Global Alagille Alliance). Les critères de jugement et les critères secondaires étaient tout à fait pertinents d'un point de vue clinique, puisqu'en jugement principal, dans l'étude ICONIC, il y avait l'amélioration et le contrôle du prurit, une réduction significative des événements cliniques majeurs que sont les transplantations hépatiques, la dérivation biliaire externes. Je ne l'ai pas dit, mais cela fait partie des traitements historiques.

Il y a une dizaine d'années, une jeune fille que je continue de suivre et qui est maintenant en attente de greffe, faute de mieux parce qu'on n'arrivait à rien, a eu une cholécystectomie avec une efficacité très modérée, et vous voyez comment on peut être quand on vit avec une cholécystectomie, quel que soit l'âge et quand on a 15 ans en particulier.

L'amélioration est de 70 % par rapport à la cohorte historique et la tolérance de ces médicaments, d'un point de vue clinique telle qu'elle est rapportée, est tout à fait bonne avec une faible fréquence d'effets secondaires mineurs qui sont des troubles digestifs mineurs, le produit étant très peu absorbé, et toujours résolutifs.

Les trois conditions qui ont été précédemment énoncées me semblent remplies, puisque c'est une nouvelle modalité de prise en charge, avec un changement substantiel apporté aux enfants traités en termes d'efficacité et principalement de qualité de vie. Les différentes études insistent là-dessus, le prurit étant très bien contrôlé. Le produit a été très bien toléré et les quelques effets secondaires, essentiellement des troubles digestifs, ont été mineurs et ont vite disparu.

À titre d'exemple, on a fait ci-dessus le diagnostic il y a 18 mois d'un syndrome d'Alagille chez un enfant de 3 mois, et pour diverses raisons il est parti à Bicêtre. Le traitement de première intention quand il a commencé à se gratter a été le maralixibat sans passer par la case rifampicine ni acide.

Le plan de développement est adapté, avec des résultats cliniques qui étayaient bien la présomption d'un bénéfice. Le besoin médical est non couvert ou insuffisamment couvert parce que nous sommes vraiment très mauvais pour traiter le prurit d'origine hépatique. C'est pareil chez l'adulte, si j'en crois ce que j'ai lu de temps en temps sur les cholestases, et en particulier les cancers de la tête du pancréas, et chez l'enfant c'est assez régulièrement une catastrophe. C'est donc une vraie innovation.

Moi qui commence à vieillir et qui aie un peu d'expérience, je suis un peu moins dans le coup que les hépatologues pédiatres de Bicêtre mais quand même, de ce que j'en ai lu dans le dossier et dans d'autres lectures, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée parce que vraiment cela s'impose comme le traitement de référence. Les évaluations avec et sans parlent d'elles-mêmes pour le malheureux clinicien que je suis.

Dans le dossier, il y avait un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données avec beaucoup de choses, de très nombreux paramètres cliniques et biologiques. Je propose, mais je ne détiens pas la vérité, que cela puisse être un peu simplifié avec à chaque visite un score de démangeaison dont il a été fait mention dans la présentation précédente, un score de réveils nocturne, puisque les enfants qui ont un prurit féroce ne dorment pas la nuit et dorment comme ils peuvent le jour, et l'autoquestionnaire de qualité de vie.

À chaque visite, on peut faire le bilan hépatique pour vérifier que tout s'arrange et rentre dans l'ordre, avec des vitamines liposolubles tous les trois mois. Pour celles et ceux qui sont moins familiers que moi avec cette maladie, quand on a une cholestase chronique, on a une carence d'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K. Tant que la bilirubine est au-dessus de 50 micromoles par litre, il faut supplémenter régulièrement ces enfants en ces quatre vitamines.

C'était ma dernière diapositive. Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci, Philippe. Je donne la parole à Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans ce dossier, il y a deux éléments qui permettent de porter un jugement sur l'efficacité de ce médicament. Le premier, c'est un essai randomisé qui pour moi s'apparente à un essai de drug withdrawal. C'est-à-dire qu'ils ont utilisé un essai en trois périodes.

La première période était un peu une phase de run-in, de titration, où tout le monde a reçu le traitement. Ils en ont inclus 31.

Après, au bout des 18 semaines de cette période, ils ont randomisé cette fois-ci tout le monde. C'est pour cela que je dis que cela s'apparente seulement, parce qu'ils n'ont pas sélectionné que les répondeurs, ils ont stratifié le tirage au sort sur la réponse au traitement au bout de 18 semaines, et ils les ont randomisés soit en poursuite soit en arrêt du traitement.

Simplement, et c'est pour cela que je dis que cela s'apparente à un essai de drug withdrawal, c'est la population en fait modifiée, c'est-à-dire celle des répondeurs. C'est d'ailleurs écrit à un endroit dans le rapport de l'étude GALA. Cet essai teste non pas l'efficacité du traitement, mais la perte d'effet chez les répondeurs puisqu'on a sélectionné les répondeurs, et soit on poursuit le traitement, soit on l'arrête. Ce que nous sommes en train d'évaluer, c'est le nombre de pertes de réponse dans le bras placebo.

La deuxième chose qui m'a étonnée, c'est que c'était un essai sur un faible effectif puisqu'au départ il y a 31 sujets qui sont entrés dans la phase de run-in, il y en a 29 qui ont été randomisés, et la randomisation était stratifiée sur la réponse à 18 semaines, mais il faut quand même que vous sachiez qu'il n'y a que 15 répondeurs sur les 31. Vous voyez que cela fait un taux de réponse inférieur à 50 %.

De manière un peu étonnante, ils sont très déséquilibrés entre les deux bras puisqu'il y en avait 5 qui ont été randomisés dans le bras « poursuite » et 10 dans le bras « arrêt » alors que la randomisation était stratifiée. Je pense que cela s'explique par la malchance, parce qu'ils ont pris des blocs de permutation de taille 4, donc il peut y avoir des déséquilibres par

malchance, effectivement. J'ai trouvé qu'il était dommage d'avoir pris des blocs de taille aussi élevée quand on a un essai de si faible effectif. Cela vous montre quand même que l'estimation de la réponse, pour moi, est inférieure à 50 %.

La deuxième chose, c'est qu'ils ont présenté une comparaison indirecte où, pour les traiter, ils ont poolé toutes les données de leurs études, ce qui regroupe 84 enfants qui, outre cet essai ICONIC dont je viens de parler, ont utilisé des données de deux essais monobras, c'est dire des essais de cohortes d'enfants traités par leur médicament. Par conséquent, ce sont des qualités de données un peu différentes.

Ils ont pris comme témoins des enfants issus d'une base de données qui s'appelle GALA, à Toronto, qui a sélectionné 469 enfants à partir de la base où il y en a plus de 1 400 sur les critères d'éligibilité de l'essai pour essayer de les rendre le plus comparables possible.

Le critère de jugement principal était un critère composite. Je voulais un peu l'avis de l'expert là-dessus puisqu'ils ont mélangé des événements assez différents, mais quand même relativement graves. Il y a la transplantation hépatique, les dérivations biliaires chirurgicales, la décompensation hépatique et le décès. Ce qui est étonnant, c'est que dans la plupart des cas, le premier événement présenté par les enfants est la transplantation hépatique, qui représente pratiquement 50 % dans le bras traité et deux tiers dans le bras contrôle.

En revanche, la qualité de la comparaison indirecte, c'est-à-dire de l'analyse elle-même, est très mal rapportée, je trouve, ce qui fait qu'il est très difficile de comprendre s'ils ont réussi à équilibrer les deux groupes sur les facteurs de confusion potentiels. Notamment, à l'inclusion il y avait des différences qui apparaissaient sur le score sBA, qui me semble être le score qui mesure l'intensité du prurit à l'inclusion. Ils montrent donc une différence sur ce critère composite qui est assez importante, mais qui me semble à interpréter avec précaution dans la mesure où nous ne sommes pas assurés de la qualité de la démonstration, notamment en termes de respect des hypothèses sous-jacentes à ces comparaisons indirectes.

J'ai essayé de faire vite. Je n'ai rien à ajouter.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Nous avons la contribution de l'association. Peut-être que nous pourrions faire entrer Madame Dorey.

(Laure Dorey rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président. - Bonjour, Madame Dorey. Vous êtes devant la commission de la transparence. Nous avons discuté avec nos experts du dossier, déjà, et nous allons écouter votre contribution.

Laure Dorey. - Je vous remercie. C'est la première fois que je participe à une audition donc s'il y a des choses à revoir, n'hésitez pas à me le dire. D'abord, je vous remercie de m'auditionner. Si j'ai demandé à être auditionnée aujourd'hui, c'est pour trois raisons.

D'abord, je pense qu'il est important de mettre en relief certains éléments qui sont évoqués dans la contribution écrite et qui ont un impact majeur sur la qualité de vie des enfants. C'est la première raison.

La deuxième est que l'enquête qui a été menée par l'AMFE auprès des familles concernées par le syndrome d'Alagille et qui a permis de rédiger cette contribution date de mars 2022, et depuis cette date nous avons finalisé la mise en place d'un groupe de soutien dédié aux familles concernées par le syndrome d'Alagille. Du coup, dans ce cadre, nous avons échangé à de très nombreuses reprises avec les soignants sur cette maladie et sur ses traitements, et donc sur le traitement qui nous concerne aujourd'hui. Nous avons aussi rencontré de nouvelles familles avec lesquelles nous avons pu également échanger.

La troisième raison est qu'il me semble que pour ce traitement, il y aura un point de vigilance à avoir qui peut nous inquiéter en tant qu'association de patients. J'avais envie de vous faire part.

Tout d'abord, dans les éléments que j'avais envie de mettre vraiment en avant, j'avais le fait de dire que le prurit, dans le syndrome d'Alagille, n'est pas une simple démangeaison. Le prurit, ce sont des démangeaisons dramatiquement invalidantes, et j'avais envie de témoigner auprès de vous de ce que les parents nous ont raconté par téléphone.

Beaucoup de parents nous ont dit qu'ils avaient vécu des scènes d'horreur liées à ce prurit avec des enfants qui pouvaient saisir des couteaux, des fourchettes. Un enfant s'est blessé au couteau à force de se frotter pour essayer de se soulager. D'autres enfants plus jeunes se mordent à s'arracher la peau. Ce prurit est quelque chose qui empêche les familles de vivre. C'est la hantise des médecins, des pédiatres hépatologues, mais c'est certainement le symptôme le plus difficile à vivre pour les familles. Ce prurit est quelque chose qui, en tant que représentants de patients, nous intéresse beaucoup.

Quand les enfants ont un prurit très fort, cela les empêche de dormir et cela empêche également la famille de dormir. Ce ne sont pas juste des troubles du sommeil. Les familles décrivent des enfants qui ne dorment plus du tout, qui se réveillent, qui essaient d'attraper n'importe quel objet pour essayer de se blesser par ailleurs pour soulager ce prurit. Cela nécessite une surveillance accrue des parents, ce qui a un impact majeur sur le sommeil, avec des fatigues qui ont évidemment des conséquences sur la scolarité, sur les activités périscolaires, sur la vie de l'enfant et sur la vie des parents.

Cela donne aussi des lésions. J'ai des familles qui voulaient me convaincre et qui m'ont envoyé des photographies de ce que les enfants pouvaient avoir comme lésions. C'est assez cauchemardesque.

Quand ce prurit est réfractaire et ne peut pas être traité, il peut-être, à lui seul, dans le syndrome d'Alagille, une indication de transplantation hépatique. C'est pour dire que c'est un symptôme important.

L'autre symptôme que j'avais envie de mettre en avant, ce sont les xanthomes, parce que cela peut être très stigmatisant pour les enfants, notamment pour les adolescents, parce que cela se situe à des endroits de frottement comme les oreilles, les mains, les coudes, les pieds. Il y a deux familles avec lesquelles j'ai échangé dont les enfants n'arrivaient même plus à se chausser tellement les xanthomes étaient énormes. Ils mettaient des espèces de chaussons pour aller à l'école.

C'est pareil pour les enfants qui sont en apprentissage scolaire, notamment de l'écriture. Les xanthomes peuvent envahir un peu la main et empêcher la tenue du stylo. Les xanthomes, même s'ils ne sont pas graves en soi, sont extrêmement stigmatisants et potentiellement très invalidants.

Ensuite, il y a évidemment les ictères et les troubles de la croissance. Je sais que mon temps est compté et je ne vais pas être trop longue. En tout cas, prurit et xanthomes sont des symptômes invalidants et très forts sur les enfants atteints du syndrome d'Alagille.

Je ne sais pas si c'est le lieu donc je vais aller rapidement sur cette question-là, mais dans les maladies telles que le syndrome d'Alagille, qui sont des maladies très rares et qui sont donc prises en charge dans des services très spécialisés, il y a très peu d'hôpitaux qui prennent en charge ces enfants. Les enfants sont régulièrement hospitalisés, et ils sont hospitalisés très loin de leur domicile. Un enfant de Toulouse va par exemple être hospitalisé à Bicêtre, donc en Île-de-France, à 800 kilomètres de chez lui, ce qui a évidemment un impact financier extrêmement fort pour la famille parce qu'il faut se déplacer, rester à l'hôpital. Souvent, la mère perd son emploi ou modifie considérablement son emploi, et il faut que la fratrie et les parents restant à domicile puissent aller voir l'enfant donc l'impact financier de la maladie est extrêmement fort, et l'impact social l'est également du fait des symptômes, du fait des traitements, des hospitalisations.

J'essaie d'aller un peu plus vite, j'imagine que vous me poserez des questions si vous le souhaitez.

Pierre Cochat, Président.- Il faut bien centrer sur la problématique du médicament dont nous parlons.

Laure Dorey.- Très bien. Pourquoi avons-nous demandé à être auditionnés ? C'est parce que le maralixibat a un effet qui semble extrêmement positif. Que ce soit les soignants avec qui nous avons parlé depuis la contribution écrite que nous avons rendue et qui trouvent les résultats extrêmement encourageants, et donc qui sont contents d'avoir ce traitement pour les patients, ou que ce soit les patients, nous avons des résultats qui nous semblent extrêmement satisfaisants et sur le prurit et sur les xanthomes. Les traitements qui existent aujourd'hui sont des traitements qui ont un certain effet sur le prurit, mais pas du tout chez tous les enfants. Cela pouvait les calmer, mais cela ne les soulageait pas complètement et c'était loin d'être tous les enfants.

Il semble quand même que d'après des familles avec lesquelles nous avons parlé et des médecins que nous avons interrogés, le maralixibat a un effet majeur sur le prurit. J'ai noté la phrase d'une maman qui a dit « cela a changé la vie de ma fille, nous n'avons plus du tout la même vie, nous avons l'impression que la maladie est toute légère » grâce à cette prise de traitement. Sur les xanthomes, il y a une autre maman qui me disait « avant, ma fille disait tout le temps qu'elle était un monstre, tout le monde se moquait d'elle. Aujourd'hui, on la regarde normalement, c'est un immense soulagement ».

Ce que j'avais envie de dire, c'est que pour nous le maralixibat est un énorme espoir parce qu'il semble donner des résultats beaucoup plus importants sur des symptômes cliniques

comme l'ictère – le fait que l'enfant reste jaune - et les xanthomes, ce que les autres traitements ne faisaient pas du tout, et sur le prurit de façon beaucoup plus efficace.

Pierre Cochat, Président.- Vous avez dit au début que vous aviez un petit bémol sur le traitement.

Laure Dorey.- Ce n'est pas du tout un bémol, en fait. C'est même le contraire d'un bémol, c'est pour cela que je ne sais pas comment je dois vous le présenter, mais il me semble important de vous le dire.

C'est que ce traitement semble tellement efficace qu'un enfant qui a été suivi dans un hôpital parisien dans un centre de référence, dont je connais la famille, un enfant pour lequel le prurit était tellement insupportable qu'une transplantation hépatique avait été programmée, a pu bénéficier de maralixibat lorsqu'il est arrivé, et le maralixibat a eu un effet considérable. L'enfant ne se grattait quasiment plus, en tout cas il n'y avait plus de traces de lésions de grattage, et la maman dit que cela avait changé leur vie.

C'était au tout début. Du coup, la greffe hépatique a été suspendue, sauf que la maladie cardiaque a évolué de façon assez rapide et que quand le maralixibat a eu un peu moins d'effet et qu'on a recommencé à se dire « on va voir si on réenvisage une greffe hépatique, on verra bien si ce sera nécessaire ou pas », la question s'est posée de savoir s'il fallait ou non la faire précocement malgré l'efficacité du traitement parce que l'évolution cardiaque évoluait.

Peut-être que si le problème cardiaque avait évolué de façon dramatique, la greffe n'aurait pas été possible. Ce que nous avons envie de dire, en tant qu'association de patients, porte sur la question de savoir qui va prescrire. L'imagine que tout cela a déjà été réglé. A l'AMFE, nous copilotons les centres de référence, donc nous nous réunissons tous les mois et demi ou tous les deux mois avec l'ensemble des médecins hospitaliers des centres de référence et de compétence. Ils sont tous au fait de cette situation et du cas de cet enfant et ils savent très bien que les autres organes sont une surveillance à avoir et que le prurit n'est pas le seul critère.

Nous, en tant qu'association de patients, ce qu'il nous paraissait important de vous dire, c'est qu'en termes de première prescription, il nous paraît absolument indispensable que ce soit un centre de référence ou de compétence qui fasse cette première prescription et qu'un suivi au moins annuel de l'enfant en centre de référence et de compétence nous paraît absolument indispensable.

Pierre Cochat, Président.- C'était absolument parfait. Y a-t-il des questions ou des commentaires pour Madame Dorey ? Nous reprendrons le cours de la discussion après, mais y a-t-il des questions spécifiques pour l'association ? Vous avez ajouté des choses intéressantes sur le xanthome, je trouve. Ce n'est pas directement à l'ordre du jour, mais c'est un point très important.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai une question à poser à Madame Dorey. Nous avons aussi le sentiment que le médicament n'est pas efficace chez tous les enfants. Est-ce quelque chose qui est remonté au sein de l'association ?

Laure Dorey.- Tout à fait. Avec les nouveaux chiffres que nous avons là, 66 % des enfants que nous avons interrogés considèrent qu'il y a une efficacité du traitement supérieur aux anciens traitements proposés, mais cela veut dire qu'il y a quand même un enfant sur trois, grosso modo, qui n'a pas vu d'amélioration avec ce traitement, et deux sur trois qui ont vu une amélioration alors qu'il n'y en avait pas avec les anciens traitements. Effectivement, ce n'est pas la solution pour tous les enfants.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Ariane, Jean-Christophe, Serge ou Sylvie, aviez-vous des questions spécifiques pour Madame Dorey ou est-ce pour après ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Moi, c'est pour après.

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- J'aurais aimé connaître les effets secondaires qui ont pu être relevés par certaines familles.

Laure Dorey.- Il y en a. Plus de 90 % des familles considèrent qu'il n'y a pas d'effet secondaire gênant, pas plus que dans les autres traitements. Il y a une famille, qui n'a pas eu envie d'arrêter le traitement pour autant, mais pour qui il y a eu des diarrhées. Ce que nous avons mis en place dans le groupe de soutien, et nous en avons parlé avec les médecins, c'est de demander à ce que le traitement soit mis en place en fin de semaine ou en tout début de week-end, donc le vendredi soir ou le samedi parce que les effets secondaires sont transitoires, essentiellement sur les deux ou trois premiers jours de prise de traitement. Ce sont donc des diarrhées, mais qui ne durent pas.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Nous vous remercions beaucoup, Madame. Merci de votre contribution et de vos réponses à nos questions.

(Laure Dorey quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je reprends le cours des questions principalement pour nos deux experts, en commençant par Ariane Mallat.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Merci pour votre présentation très claire. Je voulais faire un commentaire pour souligner l'importance de ce traitement. Je ne suis pas hépatopédiatre, mais hépatologue, et cette nouvelle classe pharmacologique est très attendue parce que le prurit réfractaire est quelque chose d'épouvantable, comme cela a été souligné à la fois dans les présentations et par Madame Dorey.

C'est donc un médicament important avec des résultats très intéressants qui transforment la vie. Je voulais simplement savoir si nous avons une idée, à travers les données existantes, du profil des réponders ou s'il n'y a pas de données dans le dossier. Il y a des patients qui sont non-réponders. Est-ce que ce sont les patients qui ont la maladie la plus évoluée, ce qui est probable, ou n'avons-nous pas de données ? C'était ma première question.

Ma deuxième question est la suivante. Dans l'essai, les patients étaient tous sous rifampicine et sous AUDC. On sait l'efficacité très inconstante de la rifampicine. Je voulais discuter le périmètre de l'indication. La molécule va-t-elle être un traitement de première ligne ou est-il

stipulé dans l'indication, compte tenu des données de l'étude, que cela reste un traitement de deuxième ligne pour les patients qui ne sont pas répondeurs à la rifampicine ?

Pierre Cochat, Président.- Philippe ?

Philippe Labrune.- Je n'ai pas trouvé de trace de différences d'enfants qui répondaient ou qui ne répondaient pas au médicament, y compris en lisant le papier du Lancet dans le détail, mais cela commence à dater et peut-être qu'il y a d'autres études qui sont en cours et qui vont montrer que c'est en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique ou d'autres manifestations, que sais-je.

Quant au fait de faire du LIVMARLI un traitement de première ligne, il vaudrait mieux poser la question aux gens qui vont le prescrire, à ce moment-là, c'est-à-dire aux hépatologues pédiatres qui sont peu nombreux sur la place de Paris. J'ai souvenir du dernier en date, qui avait 3 ou 4 mois, qui est parti à Bicêtre. Quand j'ai regardé le suivi de son dossier, quand les premières manifestations de prurit sont arrivées, il a été mis au LIVMARLI et il n'y a pas eu de passage par la case rifampicine comme c'était le cas il y a peu de temps.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nul doute que nous sommes devant une maladie extrêmement invalidante, mais en lisant le dossier j'ai eu du mal à me faire une idée de la taille de l'effet thérapeutique. Même sans revenir sur le fait que le critère d'efficacité principal était la bilirubine, dans une étude où il y a eu une fenêtre de 4 semaines avec placebo chez des répondeurs, il y a peu de choses sur le prurit. Il y a un tableau avec des chiffres, mais on ne sait pas très bien quelle est la différence minimale cliniquement importante. La représentante des parents nous a parlé d'un effet spectaculaire et nous n'avons pas cette idée dans le dossier. Je voulais savoir quelle était un peu la taille de l'effet et comment cela pouvait se rapporter dans le dossier.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vu le schéma de l'étude, nous ne pouvons pas avoir la réponse à cette question puisqu'ils n'ont randomisé que les répondeurs. La seule chose que nous pouvons voir indirectement, c'est que s'agissant des répondeurs définis sur la variation de leur score, sur la partie monobras non comparative, nous avons une estimation qui est de 15 répondeurs sur 31.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais quand il y a des manifestations de prurit aussi spectaculaires que celles qui sont rapportées, y a-t-il des données dans le dossier qui montrent que par exemple cette fraction de la population disparaît ou s'atténue grandement ? Je ne sais pas, je suis un peu frustré.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous avons une quantification sur la différence moyenne du score entre la semaine 22 et la semaine 18, sur un mois de traitement, dans la partie randomisée.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais on ne sait pas quel est le spectre du score, la MCID, etc. J'ai du mal, en lisant le dossier, à savoir si c'est juste un effet anecdotique ou un effet

majeur, ce qui semble être le cas tout au moins pour une proportion des enfants. Il est dommage que nous n'ayons pas des données plus tangibles.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tout ce que nous voyons, c'est que le score baisse en moyenne de 17 points dans le bras traité, mais avec un intervalle de confiance qui va de -83 points à +50, et que dans le bras placebo, il augmente. Je parle de la perte de la réponse, quand on supprime le traitement chez les répondeurs, mais nous n'avons pas les données sur des individus qui ne sont pas répondeurs. C'est complètement sélectionné.

L'article du Lancet est mal fait, parce que je trouve qu'à la façon dont le tableau est présenté, on a l'impression que cela a été calculé sur l'ensemble. En fait non, parce qu'il est écrit dans la partie méthode que le critère de jugement principal n'inclut que la population en intention de traiter modifiée, et celle-ci correspond à très peu de sujets, à 115 sujets. Cela ne fait pas beaucoup. C'est pour cela que les intervalles de confiance sont si larges. On ne peut pas répondre à ta question.

Ce qui m'a surpris, c'est que sur la comparaison indirecte, ils sont partis sur des critères beaucoup plus lourds puisque c'est un critère composite, le délai de transplantation hépatique ou de décompensation hépatique ou la mortalité. On n'est plus du tout sur la même mesure.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai une question pour le SEM et nos experts. Qu'en est-il du plan de développement sur la réalisation d'une étude de phase 3 standard ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a pas d'étude de phase 3. Je peux vous projeter le développement.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Autrement dit, on ne sortira jamais de l'indécision ou de l'imprécision dans le droit commun.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a une étude de suivi de tolérance à long terme chez tous les patients inclus et il y a la suite de l'étude chez les enfants de moins de 12 mois, qui est une étude de phase 2. Ensuite, nous avons deux études en vie réelle.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Encore une fois, on ne connaîtra jamais la quantité d'effet par rapport à un groupe contrôle liée à la molécule selon les standards pharmacologiques.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Que va-t-il se passer ? Imaginez que nous donnions l'accès précoce. Nous allons le revoir dans le droit commun et que va-t-il advenir des patients sous traitements ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne comprends pas la question.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Il va revenir en droit commun à un moment ou à un autre. Non ? L'accès précoce est une mesure temporaire.

Pierre Cochat, Président.- Oui, bien sûr.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Il va donc revenir avec les mêmes éléments, nous n'aurons pas de phase 3, et donc dans l'intervalle il y aura des enfants qui auront été placés sous ce traitement. Que va-t-il en advenir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous évaluons les deux aujourd'hui, l'accès précoce et le droit commun.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Alors je comprends que vous ne compreniez pas. Mes excuses.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'avais une question pour Philippe Labrune. Dans l'article du Lancet, on insiste bien sur le taux des sels biliaires. Dans le rapport qui nous est fourni, on insiste beaucoup plus sur un indice de prurit. Nous avons tous compris que le prurit était l'élément qui marquait cette maladie. Est-ce qu'en réalité il y a un parallélisme entre le taux de sels biliaires et l'indice de prurit ?

La deuxième question que je voulais lui poser est la suivante. Est-ce que le fait de moins se gratter, qui est une amélioration fantastique de la qualité de vie - on le comprend très bien et le témoignage de Madame Dorey a été tout à fait remarquable – change l'évolution vers la transplantation ? En d'autres termes, cela change-t-il l'évolution naturelle de la maladie ?

J'ai cru comprendre quand même que le prurit était tellement épouvantable qu'on s'acheminait finalement vers des greffes hépatiques. Si le prurit n'est plus-là, est-ce que cela change l'évolution naturelle de la maladie ? Voilà les deux questions que je voulais poser.

Philippe Labrune.- Si le prurit n'est pas là, je crois que nous n'avons pas encore assez de recul pour savoir si cela changeait l'évolution naturelle de la maladie, mais ce qui est sûr, et c'est une lapalissade, c'est que les indications de transplantation hépatique pour prurit disparaissent d'elles-mêmes. Cela laisse plus le temps de voir grandir et se développer l'enfant, en n'oubliant pas ce qu'a dit la représentante de l'association, qui est que ces enfants n'ont pas forcément qu'une maladie du foie. Ils peuvent aussi avoir une cardiopathie congénitale et l'expressivité de la maladie est éminemment variable, même au sein d'une fratrie. C'est aussi un élément qui vient compliquer les analyses.

J'ai connu des familles où un enfant avait un prurit féroce et a évolué quasiment d'un seul tenant vers la transplantation et son frère, avec la même maladie, avait une tétralogie de Fallot mais quasiment pas de prurit. Après, elle nous a dit qu'il y a des enfants qui avaient été enlevés de la liste de transplantation hépatique. Il faudra voir, en les suivant dans les centres de référence, si cela a un effet sur l'évolution cirrhogène de la maladie, mais je ne suis pas sûr que nous puissions déjà le dire. En plus, comme cela a été dit à plusieurs reprises, ce sont de très petits effectifs.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur les données des 84 malades traités qu'ils fournissent, il y en a 10 qui ont été transplantés avec un suivi maximal de 6 ans.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En réalité, ils ont donc été transplantés en dépit du médicament. C'est compliqué parce que cela évolue dans le temps.

Pierre Cochat, Président.- Oui et c'est sûrement très hétérogène.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est sûr. Je voudrais une précision, Philippe. J'avais cru me souvenir que dans le syndrome d'Alagille, on avait surtout des sténoses pulmonaires ou au contraire des tétralogies de Fallot. Quel est le lien entre l'anomalie génétique qui donne cette cholestase par les canaux biliaires et la cardiopathie ?

Philippe Labrune.- De mon souvenir, il y a un gène et un deuxième qui ont été identifiés comme étant en cause et quand on a regardé sur les embryons animaux le profil d'expression du gène Jagged1, qui est le gène principal dans le syndrome d'Alagille, on voit l'expression, à différents types de l'embryogenèse, de ce gène au niveau hépatique, au niveau cardiaque, et je crois me souvenir aussi un peu au niveau rénal. En plus c'est une voie de signalisation intracellulaire extrêmement importante. C'est comme cela que le lien est fait entre les différentes atteintes pluriorganes de ce syndrome.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Est-ce que le syndrome d'Alagille est finalement un syndrome hétérogène avec plusieurs gènes potentiels et donc plusieurs profils de maladie ?

Philippe Labrune.- Il y en a au moins deux. Je n'ai pas vu de différence selon qu'on trouvait une mutation dans l'un ou dans l'autre, et il y a une très grande fréquence de néomutations. C'est au moins 50 % des cas. Il y a des néomutations et il y a probablement aussi des mosaïcismes germinaux qui expliquent la récurrence du syndrome d'Alagille alors qu'on a trouvé la mutation chez l'enfant et qu'on ne l'a pas trouvée ni chez le papa ni chez la maman. C'est vrai pour beaucoup de maladies dominantes, mais cela vient compliquer beaucoup l'analyse.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous prenons une dernière question d'Albert Trinh Duc.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Concernant les xanthomes et la régression de ceux-ci, est-ce qu'un médicament comme celui-ci peut faire disparaître des xanthomes invalidants tel que cela a été proposé ? Y a-t-il un vrai rationnel par rapport à cela ? Cela m'étonne un peu.

Philippe Labrune.- Je vis avec l'idée que les xanthomes sont liés à l'hypercholestérolémie qui peut être assez majeure dans cette maladie du fait de la cholestase, et qu'en améliorant la cholestase, on fait régresser voire disparaître le xanthome, mais je n'en sais pas plus. C'est une vision assez simpliste que j'ai.

Pierre Cochat, Président.- J'ai envie de faire un commentaire là-dessus. Les xanthomes disparaissent après transplantation hépatique, donc le mode d'action est caricatural, mais c'est un peu le même mécanisme et je ne vois pas pourquoi on ne pourrait pas au moins avoir une amélioration des xanthomes dans ce contexte-là, dans la mesure où il y a une amélioration biologique. Ariane ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Oui, et je voulais ajouter qu'ils disparaissent également après dérivation biliaire externe, qui serait un comparateur qui pourrait être cliniquement pertinent. Cela avait été discuté dans un dossier antérieur.

Pierre Cochat, Président.- Hugues, pour une toute dernière question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est pour Ariane. A priori, c'est un médicament qui est un inhibiteur sélectif de la réabsorption des acides biliaires. Je m'explique donc assez mal cette histoire de xanthomes qui régressent. La deuxième chose, c'est que lorsqu'on voit ce mécanisme d'action, on se dit que cela fait un peu la même chose que la colestyramine. La colestyramine n'est-elle pas utilisée dans le syndrome d'Alagille ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Je ne suis pas pédiatre, mais je peux te faire une réponse. D'abord, la colestyramine est un médicament qui est très peu efficace. Deuxièmement, c'est très mal toléré et il s'agit de la prendre au très long cours. Cela expose à des acidoses métaboliques qui peuvent être très sévères donc je crois que ce n'est plus du tout utilisé en pédiatrie, mais Philippe Labrune doit pouvoir le confirmer. Les patients reçoivent AUDC et rifampicine, pour les enfants.

Philippe Labrune.- Quand j'étais bébé docteur ici avec Michel Odièvre il y a un certain nombre d'années, on utilisait beaucoup la colestyramine. Comme vous le dites tout justement, ce n'est pas très bien toléré et l'efficacité était très modeste, pour être gentil.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Philippe, nous te remercions beaucoup pour ton topo et tes réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Philippe Labrune quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, j'ai un commentaire. Je trouve dommage que, pour un médicament qui a l'air d'avoir dans certains cas un effet extrêmement spectaculaire, nous n'ayons pas une documentation moins floue.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi. Je propose que nous passions au vote. Le Bureau avait bien discuté de ce dossier aussi. Nous proposons un SMR modéré, une absence d'ISP et une ASMR 1. En sachant que la comparaison vaut ce qu'elle vaut, c'est une comparaison avec un groupe historique. Sylvie n'est pas enthousiaste.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je trouve la qualité de la démonstration mauvaise, même sur l'essai. Il n'y a pas que la comparaison indirecte. Nous avons déjà vu à plusieurs reprises ce type de schéma et je ne comprends pas que vous ne voyiez pas le problème. On est en train de vérifier que les réponders continuent à répondre. C'est quand même étrange, pour évaluer l'efficacité d'un traitement, de donner des résultats sur les seuls réponders, surtout qu'ils ne sont que 15 et qu'il n'y en a que 5 dans le bras traité, donc imaginez l'imprécision.

Pierre Cochat, Président.- Je suis entièrement d'accord avec toi au niveau de l'homogénéité de la population étudiée, mais au niveau de la quantité d'effet chez au moins une proportion de patients...

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On ne le sait pas. Ce sont des présomptions. On est dans la présomption. Après, ce sont des histoires individuelles, mais on n'est pas en train de juger les données qu'on nous a fournies. J'attire votre attention sur le mélange. L'effet spectaculaire,

c'est à propos d'un cas ou deux. Dans l'essai, nous n'avons pas la notification d'un effet majeur. Ce n'est pas rapporté dans les données. Je ne dis pas que cela n'existe pas. Ce n'est pas décrit.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si je peux me permettre, même si ce n'est pas forcément adapté à cette maladie avec des conséquences métaboliques, on en revient à évaluer le fait qu'on ne puisse pas arrêter le médicament chez les gens. Voyez-vous ce que je veux dire ? On ne sait pas combien répondent initialement. Après, on arrête le médicament, on voit que ceux qui arrêtent se dégradent, et on se dit qu'on voit la « dépendance » et la non-guérison sous traitement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce sont ceux qui répondaient qui ont été sélectionnés. C'est cela.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela, dans une sous-population extrêmement particulière. Sur les immunosuppresseurs, en tout cas, cela pose un énorme problème. Je suis presque bouleversé qu'un plan de développement soit aussi médiocre dans une population pédiatrique qui a autant de soucis par ailleurs.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, ces problèmes méthodologiques sont évidents. Je suis d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui est intéressant, c'est qu'ils ont randomisé tout le monde. Ils en ont randomisé 29 sur les 31 de la phase de titration. Simplement, le critère de jugement principal n'a été mesuré que chez les répondeurs alors qu'ils pouvaient le mesurer chez tout le monde. C'est cela, le problème. Ils ont les données. Ils ne les montrent pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord avec cela. Ce que je voulais dire, c'est qu'il y a des répondeurs, et de bons répondeurs. Je suis d'accord que c'est complètement incomplet, mais l'efficacité du médicament a été démontrée au moins dans un certain pourcentage de patients. On ne sait pas lesquels ni pourquoi, je suis d'accord, mais j'ai même envie de dire que l'efficacité est assez spectaculaire chez certains patients. Je suis d'accord, cela ne suffit pas et ce n'est pas du tout exhaustif comme analyse. Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- En effet, la méthodologie est critiquable. Cela reste rare, ce sont peu de patients, et je trouve que les témoignages que nous avons eus, et les interventions que nous avons eues, comme Pierre, me font dire « oui, on ne sait pas comment les sélectionner, chez certains cela ne marche pas de toute façon donc on les expose à ce médicament, mais chez ceux chez qui cela semble fonctionner, en tout cas, il y a quand même des réponses et une amélioration de la qualité de vie importante ».

Ce n'est pas optimal et nous voudrions de meilleurs traitements, mais quand j'entends cela, c'est peut-être mon avis de clinicienne, mais j'ai envie de donner un SMR important.

Chacun fera comme il le voudra. Cela reste des pathologies très rares et chez certains chez qui cela fonctionne, cela semble fonctionner même quand on poursuit. Ce n'est pas suffisant et

c'est mal montré, ce n'est même pas montré, je suis d'accord, mais il y en a chez qui cela fonctionne, et cela fonctionne bien. C'est sûr, mais on ne sait pas les trier.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est par rapport à la discussion que l'on peut avoir sur la qualité de la démonstration.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est sûr.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tout d'un coup, on est en train de se baser uniquement sur ce que dit l'association de malades.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est un tout.

Pierre Cochat, Président.- Non, pas uniquement, nous avons des données à la fois sur les scores de grattage et sur l'évolution des sels biliaires. Ce n'est pas chez tous les patients, je suis d'accord que l'étude est très mal construite, mais on ne peut pas dire que ce traitement n'est pas efficace. Je le trouve spectaculairement efficace et c'est le premier traitement que je vois efficace dans ce contexte-là, je trouve.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec Pierre et je pense qu'il est important d'insister là-dessus.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est un point réglementaire, mais j'ai peut-être mauvaise mémoire. Pouvons-nous maintenant un accès précoce si nous votons un SMR qui n'est pas important ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'est pas contradictoire ?

Pierre Cochat, Président.- Non. C'est un SMR insuffisant qui le serait, mais un SMR de n'importe quel niveau est compatible, nous l'avons déjà fait. Je propose d'abord de voter sur l'accès précoce et que nous votions « oui » ou « non » globalement sur l'accès précoce. Ah non, comme c'est un post-AMM, d'habitude je commence par le droit commun. Nous commençons par le droit commun.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous votez donc l'ISP, le SMR et le niveau d'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Voilà.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Nous avons 17 voix pour une absence d'ISP, 3 voix pour un ISP et 1 abstention. Nous avons 14 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR faible et 1 abstention. Nous avons 11 voix pour une ASMR IV, 9 voix pour une ASMR V et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- Nous ne revotons pas parce que l'addition des non majoritaires n'est pas équivalente aux majoritaires, donc c'est bon. C'est donc un SMR modéré, une ASMR IV et pas d'ISP. Adoptons-nous le droit commun sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, Président.- Nous votons l'accès précoce global et nous y reviendrons si nécessaire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 19 voix favorables à l'accès précoce et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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