



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 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. OLUTASIDENIB 150 mg, gélule (traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM)) (CT AP-256) PHARMA BLUE — Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- On va passer à OLUTASIDENIB qui va nous être présenté par notre chef de projet et avec Etienne comme expert. Il s'agit d'un AP pré-AMM.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui OLUTASIDENIB, *Rigel Pharmaceuticals*, 150 milligrammes sous forme de gélules. Dans le cadre de sa demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, l'indication concernée la suivante : dont l'ANSM a donné une présomption de BR positif.

OLUTASIDENIB est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie *aiguë myéloïde, en rechute ou réfractaire, avec une mutation sensible de l'IDH1*. Le OLUTASIDENIB est un inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme *IDH1*.

Très rapidement, mais Etienne va revenir dessus, sur la stratégie thérapeutique, on se situe dans les maladies réfractaires et en rechute. Il y a des CCP qui ont été identifiés chez les patients qui seraient éligibles à la chimiothérapie intensive, ou même non éligibles à la chimiothérapie intensive, et il restait des soins de support.

Cette demande repose essentiellement sur des données plutôt précoces d'efficacité et de tolérance de l'étude 2102-HEM-101. C'est une étude de phase I/II, non comparative, non randomisée, en ouvert, multicentrique, réalisée sur sept cohortes de patients, dont une cohorte de 153 patients atteints de LAM, en rechute ou réfractaire avec la mutation IDH1.

Le critère de jugement principal était la réponse complète, ou la réponse complète avec rétablissement hématologique partiel, évalué par l'investigateur dans la population d'efficacité. Les résultats présentés sont issus de l'analyse intermédiaire pour laquelle nous avons reçu un CSR validé et signé à la date du *cut off* de juin 2020.

Après un suivi médian de 9,7 mois, une réponse complète a été observée chez 41 patients, soit un taux de réponse complexe de 33 %. Dans cette étude, il y avait d'autres critères de jugement secondaire qui étaient exploratoires, tels que la durée de réponse complète et/ou réponse complète hématologique partielle, la durée de réponse globale, et la survie globale. Sur ce dernier critère, il est adopté que la survie médiane était de 10,5 mois.

Dans cette étude, l'analyse de qualité de vie était exploratoire. Concernant le profil de tolérance de l'OLUTASIDENIB, il était marqué par une fréquence d'événements indésirables de grade 3 chez 78 % des patients, et de EI graves, chez 67 % des patients. Les EI graves les plus fréquemment reportés étaient la progression de la maladie, la neutropénie fébrile, les pneumonies, le syndrome de différenciation.

Au total, 73 décès ont été signalés. Parmi ces décès, 45 sont survenus suite à un EI, et le plus fréquemment rapporté était la progression de la maladie. Selon les informations du laboratoire, aucune autre étude n'est en cours dans l'indication concernée.

Je laisse à présent la parole à notre expert, le Docteur Etienne Lengliné, qui va notamment exposer la gravité de la pathologie, la stratégie thérapeutique et également les conclusions principales de son rapport.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On change de maladies hématologiques, on est dans la leucémie aiguë myéloïde, qui est une maladie relativement rare. Elle touche environ 4 cas, cela représente un peu moins que 10 % des cas de LAM tout-venant. C'est donc une maladie rare.

La mutation IDH1 s'est associée à un âge plus élevé, plus fréquemment des anomalies cytogénétiques de type intermédiaire et l'influence pronostic du fait d'avoir une mutation IDH1 est controversée avec plusieurs séries de quatre patients qui suggèrent que le pronostic est vraisemblablement influencé par les cofacteurs, notamment l'âge et les commutations, puisqu'il peut y avoir plusieurs événements génétiques au sein de la même leucémie.

La stratégie, vous connaissez bien maintenant, puisque nous avons vu récemment l'évaluation en première ligne, d'un autre inhibiteur d'IDH1, qui est l'ivosidenib. En pratique, en première ligne, on évalue si les patients sont éligibles pour recevoir une chimiothérapie intensive basée sur les comorbidités, l'âge et la probabilité sur les caractéristiques de la leucémie de pouvoir obtenir une rémission complète. Un bénéfice a été montré de l'adjonction dans un sous-groupe de patients qui ont des leucémies avec une mutation FLT3 de la midostaurine, puis en cas d'inéligibilité à une chimiothérapie intensive. Les options, c'est la combinaison venetoclax et azacytidine, qui a montré un bénéfice vis-à-vis de l'azacytidine seule. Ou dans ce groupe de patients atteints de mutation IDH1, la combinaison azacytidine plus l'ivosidenib.

La plupart des patients, après l'obtention d'une rémission en première ligne, vont rechuter ou sont réfractaires. En gros, il y a entre 10 et 20 % des patients parmi les plus jeunes qui sont réfractaires, mais cela va jusqu'à la moitié des patients les plus âgés qui sont réfractaires. La rechute est un événement très fréquent dans cette maladie, puisqu'il y a plus de la moitié des patients qui vont rechuter.

On considère que la rechute de LAM est une situation extrêmement rare. La médiane de survie globale, en général, est inférieure à un an, avec des guérisons, des survies à long terme qui sont globalement exceptionnelles.

Il n'y a pas de standard de traitement de rattrapage en cas de rechute. En général, ce qui est considéré, c'est que si les patients sont éligibles pour faire une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, on tente d'obtenir une deuxième rémission avec un traitement intensif, plus au moins incluant un anticorps anti-CD33, qui est le MYLOTARG, disponible dans le cadre d'une prescription compassionnelle actuellement.

En cas de mutation FLT3, il y a un bénéfice vis-à-vis d'une chimiothérapie intensive d'utiliser XOSPATA, gilteritinib avec une ASMR IV, un SMR important, on l'a vu il y a quelques années. En cas de mutation IDH1, chez des patients qui sont prétraités, c'est-à-dire en cas de rechute, l'ivosidenib avait été évalué dans une étude également de phase I/II. C'est une étude assez similaire à l'étude que l'on voit aujourd'hui, qui a été publiée dans le *New England* 2018. Il y avait 179 patients qui étaient atteints de LAM, en rechute et réfractaire, dont 125 évaluable, avec un taux de rémission complète de 30 %. Cela avait conduit l'ivosidenib à demander une AMM en Europe, à l'époque, AMM qui avait été retirée suite à des questions de l'EMA et des objections majeures de l'agence.

En fait, on est là, face à un dossier qui est très similaire au dossier d'ivosidenib, qui à l'époque avait fait l'objet d'un retrait de demande d'AMM de la part du laboratoire.

Pour conclure ou avancer, il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, c'est certain. Il existe des traitements appropriés, notamment en cas d'éligibilité à une greffe, à une chimiothérapie intensive, c'est évident. En cas de mutation FLT3, il y a tout de même un inhibiteur de FLT3 qui a clairement montré un bénéfice dans une étude phase III *versus* un standard. Puis, il y a l'ivosidenib qui est tout de même disponible, même pour les patients en rechute, avec des données qui sont globalement similaires, et surtout qui a fait l'objet d'un développement puisqu'il s'est comparé, certes en première ligne, mais qui a eu un bénéfice que l'on a évalué récemment en CT *versus* un standard de traitement en première intention chez les sujets non éligibles.

Aujourd'hui, on voit cette étude de phase précoce basée sur un critère de jugement principal, qui était le taux de rémission complète, avec un suivi relativement court. Ce sont des patients pour lesquels, dans les critères d'inclusion, il est précisé qu'ils devaient avoir rechuté après un traitement dit standard, mais c'est assez mal précisé. Il y avait un libellé dans les critères d'inclusion qui demandait que les patients n'aient pas d'autres options thérapeutiques, mais ce n'était pas défini de façon objective.

Au final, on se retrouve avec des patients, dans un tiers des cas, qui sont de maladies réfractaires et pour la moitié des rechutes, dont certains sont en rechute à plus de douze mois, donc possiblement éligibles à éventuellement des traitements de rattrapage standards, en tout cas pour lesquels on aurait pu avoir une comparaison. Il n'y a que 8 % des patients qui avaient déjà eu du venetoclax et 39 % qui avaient déjà eu des agents hypométhylants. Ce n'est pas très simple l'idée de caler la population qui a été incluse dans cette étude. Il y a une durée médiane de suivi qui est relativement courte, un taux de rémission qui est autour de 30 %, c'est-à-dire assez similaire à ce qui avait été vu avec l'ivosidenib.

Sur la présomption d'innovation, ce sont des données qui reposent sur des études de phase I/II multicohortes, non comparatives, en ouvert, avec un critère de jugement principal qui peut éventuellement être discuté. Surtout, il n'y a pas de plan de développement prévu puisque l'industriel considère qu'il n'y a pas d'étude. Le plan de développement est fini, et il n'y a pas d'étude qui va être réalisée. Je pense qu'ils vont demander une autorisation de mise sur le marché avec ces données, ce qui me semble être ambitieux, compte tenu du fait que

l'ivosidenib avec le même dossier avait eu un retrait de la demande d'AMM. Je ne sais pas quelle est la position de l'ANSM sur le dossier, mais ce serait intéressant de l'entendre.

Je pense que c'est difficile de dire qu'il n'y a pas de traitement approprié, puisqu'il y a des traitements appropriés, au moins en cas d'éligibilité à une chimiothérapie intensive, en cas de mutation FLT3, et surtout dans les autres situations l'ivosidenib seul ou ADDAVEN sont disponibles avec l'ivosidenib, notamment dans le cadre d'un cadre de prescription compassionnelle, depuis qu'il a une AMM en première ligne.

J'étais plutôt défavorable à l'accès précoce étant donné que les critères ne sont pas remplis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Etienne. Y a-t-il des questions, des commentaires ? Oui Sylvie.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'ai un commentaire dont j'avais déjà parlé avec Etienne ce matin. Je serai un peu moins défavorable pour ce médicament. Le contexte n'est pas le même, une leucémie aiguë, c'est une maladie aiguë, elle porte bien son nom. C'est vrai que la rechute d'une leucémie aiguë, c'est tout à fait mortel, assez rapidement et dans des circonstances d'infection, etc., que vous connaissez. Là, on est vraiment dans : il faut trouver un traitement.

Ensuite, on a un médicament qui est utilisé en monothérapie. Cette anti HDH1 donne tout de même 35 % de rémission, dont beaucoup de rémissions complètes. On peut se dire que ce n'est pas suffisant, mais ce n'est pas tous les médicaments qui ont donné un tel taux de rémission en monothérapie, au moment de la rechute. Je pense que c'est une présomption d'innovation.

L'antécédent de l'ivosidenib est en faveur de l'existence de cette innovation. L'ivosidenib, c'est vrai, n'avait pas été déposé dans le cadre de la rechute, en Europe. Il avait eu l'autorisation au niveau de la FDA, mais pas en Europe, parce que le dossier avait été considéré comme faible au niveau de l'EMA, donc ils n'ont pas poursuivi.

Ils ont bien fait dans un sens, parce que cela nous a évité de refuser en rechute. Après, ils sont revenus en première intention, c'est ce qu'on a vu le 4 septembre. C'était en combinaison avec la VIDAZA, et là, on l'a tous voté une ASMR III, et c'était randomisé contre VIDAZA seul, c'est l'ivosidenib qui avait fait un saut important dans les résultats.

On peut se dire que peut-être, c'est la même histoire qui se répétera avec ce médicament tout de même. La seule chose, c'est qu'il arrive après, et qu'effectivement, là, on n'a pas de comparaison puisqu'on a une monothérapie.

Absence de traitement approprié. Je serai moins enthousiaste qu'Etienne parce qu'en réalité, si vous regardez traitement de rechute des LAM, comme tu l'as dit d'ailleurs, Etienne, il n'y a pas de standard. On peut dire qu'il y a d'autres traitements possibles, c'est vrai. Mais de là dire qu'il y a un traitement approprié, tout dépend comment on interprète comme d'habitude le sens d'approprié. On aurait pu dire qu'il n'y a pas, sur la mutation IDH1, comme l'ivosidenib

n'a pas d'indication en rechute, puisqu'ils n'ont pas déposé le dossier, ce médicament est le seul à être déposé en rechute.

Ensuite, le traitement ne peut pas être différé. Non, il faut assez rapidement prendre une décision.

Je ne dis pas qu'il faut forcément voter l'accès précoce tous en étant très contents, mais si on ne le vote pas, on peut dire qu'il n'y a pas, normalement sur le papier, d'anti IDH1 en rechute, donc on enlève cette possibilité. Comme a dit Etienne, l'ivosidenib qui a son indication en première ligne, est utilisé en rechute. L'ivosidenib, c'est l'autre anti-IDH1 qui existe, il a une indication en première intention, mais pas en rechute, puisqu'il n'a pas été déposé pour la rechute. Il est donc utilisé, mais c'est hors AMM.

M. le Pr COCHAT, Président.- Etienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour répondre sur l'existence de traitements appropriés, il y a des options thérapeutiques dans les différentes situations en cas de rechute. Maintenant, ivosidenib dispose, même si l'AMM a été donnée en première ligne. En situation de rechute, on dispose pour l'ivosidenib de données qui sont de même nature que dans ce dossier. Il est disponible via un cadre de prescription compassionnelle pour les malades, avec une AMM en première ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si je comprends bien, chez les patients mutés IDH1 l'ivosidenib associé à d'autres traitements, va être le standard pour les premières lignes.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pour les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive. Pour les patients qui sont éligibles à la chimiothérapie intensive, c'est encore considéré que le traitement standard, c'est de faire une chimiothérapie intensive. Il y a des essais randomisés qui sont en cours.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sans ivosidenib ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Sans ivosidenib. Il y a des essais qui sont en cours pour essayer d'évaluer l'adjonction d'ivosidenib à la chimiothérapie intensive. Nous n'avons pas encore les résultats de ces derniers.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'entends bien ton plaidoyer, Sylvie, mais le problème, c'est qu'il n'y a pas de plan de développement. Si on accordait un accès précoce, que fait-on à l'étape d'après ? Il n'y aura pas de démonstration, rein. Donc on est déjà dans un cul-de-sac.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Sauf s'ils déposent un dossier d'AMM, mais je ne sais pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Aujourd'hui, en tout cas on ne sait pas. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais rappeler un peu un traitement approprié : il faut qu'il ait l'AMM, qu'il soit remboursé, et qu'il soit accessible aux patients. Là, je rejoins Sylvie. S'il n'y a pas des traitements dans l'AMM sur la rechute, cela fait partie des cas qui ne sont pas à prendre en compte dans l'accès précoce. Après, effectivement, il faut qu'il y ait un développement industriel derrière, avec des essais. S'ils n'y sont pas, c'est sûr qu'on aura ce dossier pour l'AMM.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans notre doctrine, un traitement approprié peut inclure des traitements hors AMM, dès lors qu'ils soient recommandés en pratique courante, et qu'ils soient accessibles. Ce qui est le cas pour ivosidenib.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le cas pour pas mal de produits d'hémato en cours.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- OK. Merci Etienne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Dans le cadre de l'explicitation du vote, je n'ai pas bien compris, Etienne, tu as marqué que le traitement peut être différé dans les quatre critères. Il peut être différé ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le critère numéro 4, le traitement ne peut pas être différé, a toujours été, depuis le début de l'accès précoce, interprété de telle sorte à ce que s'il y a des traitements appropriés ou s'il n'y a pas de présomption d'innovation, on considère que c'est un critère qui n'a jamais été évalué de façon indépendante. Vous confirmez si je me trompe. Nous n'avons jamais interprété d'une façon différente, que cela dépend du critère de présomption d'innovation et de traitement approprié. Bien évidemment, le traitement d'une rechute de leucémie aiguë myéloïde est généralement une urgence. C'est simplement le fait qu'il y ait d'autres traitements appropriés et qu'il n'y ait pas de présomption d'innovation, cela fait que ce traitement puisse être différé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur le fond, tu as raison, parce que les quatre critères devraient être indépendants. Or l'expérience a montré qu'ils ne pouvaient pas être indépendants et que ce seul quatrième point, le fait de différer ou pas le traitement, dépend à la fois du caractère innovant ou pas, et dépend de l'existence ou non d'un traitement approprié. D'ailleurs, dans les avis que tu verras, c'est souvent rédigé comme ça. C'est-à-dire que du fait qu'il y a un traitement approprié et du fait que ce n'est pas innovant, ce n'est pas la peine de démarrer rapidement et inversement.

Un intervenant.- En fait, il vaudrait mieux dire ce traitement, plutôt que le traitement.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je crois que c'était le cas d'ailleurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues, tu as relevé la main.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, j'ai relevé la main, juste pour une remarque d'ordre général. Quelque chose n'a pas été évoqué, mais c'est tout de même les événements indésirables qui sont nombreux et graves pour une maladie qui a priori est incurable, et pour laquelle on a des données en réponse, mais aucune donnée en survie globale, et bien entendu pas de données en qualité de vie, je pense que c'est un point qui mérite aussi d'être souligné. Dans des pathologies graves, terminales ou pré-terminales, pour lesquelles le traitement n'est pas curatif, je pense que cette dimension ne peut pas être ignorée. Or les traitements nouveaux qu'on nous propose sont vraiment des traitements qui sont porteurs probablement d'une altération de la qualité de vie par leurs événements indésirables graves.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- L'avocat du diable, juste je réponds à Hugues, si je peux. Quand tu es dans les protocoles de rechute de LAM, tu as toujours des événements indésirables graves. Les malades sont très graves au départ, ils sont déjà cytopéniques, ils sont déjà la plupart du temps infectés, etc. D'ailleurs la majorité des événements indésirables dans cette étude, c'est progression de la maladie. Oui, c'est sûr, ils n'ont pas tous répondu. Puis des infections, des cytopéniques ou des hyperleucocytoses, médicales leucocytoses, c'est un signe, bizarrement dans ces traitements par anti-IDH1 de différenciation des cellules. Ça signe plutôt une efficacité du médicament. Les événements indésirables, je pense qu'on les verrait exactement de la même façon dans d'autres études. Ce n'est pas spécifique, je ne pense pas à l'ivosidenib.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certainement pas, non, mais c'est une question d'ordre général pour ces traitements que l'on propose en général. Il y a aussi les soins palliatifs qui sont dans le cadre des tumeurs solides, mais on le voit, qui sont ici des comparateurs qui peuvent parfois être pertinents.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci. Je voulais demander à Etienne, parce que je trouve qu'il y a des similitudes avec le dossier précédent. Il y a tout de même huit cohortes. Ont-elles été prévues dès le départ ? C'est la première question.

A-t-on des éléments, parce que cela pourrait être informatif, d'avoir des résultats sur la cohorte 2, pour savoir si ce médicament est intéressant dans cette pathologie et que nous n'avons pas de plan de développement ? La cohorte 2 semble porter sur des malades un peu différents de ceux que l'on voit aujourd'hui, mais qui ont toujours une mutation, qui étaient en réponse, mais après un traitement antérieur, notamment un traitement intensif. Je voulais savoir si nous avons d'autres informations dans ce dossier concernant les stratégies de développement, même dans cet essai. Je n'ai pas bien compris si cela avait été décidé dès le départ, ou si le fait que ce soit en monothérapie, ou en association avec l'azacytidine, par exemple, ou en ayant choisi plus ou moins des populations qui n'avaient jamais reçu de traitement hypométhylant, jamais d'inhibiteurs, ou parfois oui, parfois non. Avons-nous des résultats sur les autres cohortes ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je parle sous réserve de ce que j'ai pu trouver, parce qu'il y a vraiment un nombre de fichiers qui a été fourni par l'industriel qui est considérable, mais je n'ai pas vu les résultats des autres cohortes. Je ne crois pas que cela ait été déposé.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voudrais juste répondre. Effectivement, c'est un dossier assez similaire au dossier précédent, ce qui est tout à fait similaire à une étude de phase I/II, tout simplement avec plusieurs cohortes. Dans le protocole d'analyses stats, c'est vrai qu'ils ne justifient que les cohortes indépendantes. Du coup, pour chaque cohorte, la multiplicité du test est adaptée. Mais on sait bien que quand on prévoit une analyse d'emblée, il faut gérer le risque de type 1 (*inaudible*, F6, 0.59.06).

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- À partir du moment où l'on joue gagnant, cela veut dire qu'effectivement, on ne retient que celui qui nous plaît.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. D'autres questions ou commentaires ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste dire que cela s'apparente un peu je trouve, même si c'est dans un cadre précoce à ce que les gens appellent maintenant des *masters* protocoles ou des essais plateformes, voire des essais basket. La littérature statistique sur la validité de ces études en ce moment, ces schémas adaptatifs, vous les appelez comme vous voulez, c'est sur justement le contrôle des erreurs de type 1, c'est sur les faux positifs. C'est le *primum movens* actuel. Toutes les méthodes qui sont développées concernent ce point. Je trouve que c'est en train de descendre sur les essais précoces, c'est ce que je vois récemment dans plusieurs dossiers. Je vous alerte sur le fait que l'on ne voit que la partie émergée de l'iceberg, mais il y a tout un tas de choses que l'on ne voit pas, et qui possiblement... Ce qui est dommage, c'est que s'il n'y a pas de plan de développement, et là, je rejoins complètement ce qu'a dit Jean-Christophe, c'est le fait qu'on va rester dans l'incertitude.

Un chef de projet pour la HAS.- Sans doute qu'il n'y a pas de phase III prévue dans le plan de développement, mais on ne pourra pas vérifier cette présomption.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Avant, je ne sais pas s'il y a un représentant de l'ANSM qui est connecté. J'aimerais bien, si c'est possible, avoir des éléments sur la présomption de rapport BR favorable étant donné l'histoire de TIKSOVO ou de l'autre inhibiteur de (*inaudible*, F6, 1.01.14).

Un chef de projet pour la HAS.- Le problème c'est que l'ANSM ne sera pas forcément l'évaluateur en question.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Cela m'a vraiment interrogé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jacqueline je ne sais pas si tu es en mesure de commenter ?

Je propose qu'on passe au vote de manière globale et on reviendra sur les quatre critères si c'est défavorable.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, 21 voix défavorables et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On va revoter sur les quatre critères. On le fait toujours en deux temps parce que je trouve que c'est inéquitable par rapport au produit, si on vote d'emblée sur les quatre critères. Cela veut dire que d'emblée, on part du principe qu'on ne prendra pas et je ne suis pas d'accord. On commence à voter oui ou non et après on voit. C'est malgré tout un gain de temps parce qu'avant on votait toujours les quatre critères, et quand maintenant on vote, oui, ce qui est le plus souvent des cas, statistiquement, on ne vote pas les quatre critères. Croyez-moi, c'est un gain de temps.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour le vote des quatre critères, je vous propose de rappeler les points de discussion. Pour le traitement approprié vous devez vous prononcer (*inaudible, F6, 1.03.53*) notifié. Pour la présomption d'innovation, on a un design non comparatif, avec une immunocité de la gestion du risque questionnable, et un profil de tolérance marqué. Sur le plan de développement adapté, on est une étude de phase I/II et pas d'autres études encours dans l'indication concernée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous avez peut-être vu dans le tchat, Jacqueline Haddad, on a eu des problèmes pour l'entendre. On ne l'a pas entendue effectivement. Elle nous répond : a priori, vous ne m'entendez pas, je n'ai pas plus d'informations par rapport à l'avis transmis. Merci Jacqueline.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le premier critère, 21 pour, 1 abstention. Pour le deuxième critère, 2 pour, 19 contre, 1 abstention. Pour le troisième critère, 1 pour, 20 contre, 1 abstention. Pour le quatrième critère, 1 pour, 20 contre, 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

ADDAVEN.....	6	TIKSOVO	10
immunocité	11		