



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 2024

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.

Audition - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - SPINRAZA 12 milligrammes (nusinersen sodique) - (CT-20615)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à SPINRAZA pour une audition. On fait rentrer le laboratoire.

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

(Elodie WILMET, Béatrice BACIOTTI, Antoine RODET et la Dr Céline TARD rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, mesdames et messieurs Biogen. On va rediscuter ensemble de SPINRAZA. Il va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation et 10 minutes précises pour discuter avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci. Il s'agit d'une audition dans le cadre d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence de SPINRAZA à base de nusinersen. L'indication de l'AMM est le traitement de l'amyotrophie spinale 5Q. La réévaluation portait sur le périmètre de remboursement, à savoir l'amyotrophie spinale de type 1-2-3, également chez les nourrissons et enfants présymptomatiques ayant une amyotrophie génétiquement confirmée et deux à trois copies du gène SMN2.

Lors de l'évaluation du 29 mai 2024, la Commission a maintenu les conclusions précédentes concernant les indications, à savoir un SMR important et a maintenu le niveau de l'ASMR, un progrès thérapeutique reconnu, une ASMR IV dans la prise en charge des patients pédiatriques présymptomatiques et également de l'amyotrophie spinale de type 1 et 2 ; et une absence de progrès, une ASMR V, dans l'amyotrophie de type 3.

Le laboratoire vient en audition concernant l'absence d'ASMR dans la SMA de type 3. En effet, ils revendiquaient une ASMR IV à l'exclusion de EVRYSDI. La Commission, dans ses motivations de l'ASMR V, avait pris en compte les données cliniques initiales de deux études de phase II, ouvertes qui n'étaient pas suffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen dans l'ASMR de type III. Il s'agissait d'études versées au dossier initial. La Commission avait également pris en compte une analyse du registre français pour répondre à la demande de la Commission qui suggérait un bénéfice de SPINRAZA sur les fonctions motrices, respiratoires ou nutritionnelles en vie réelle, dans les trois types de SMA. Toutefois, l'absence de groupes contrôles ne permettait pas d'apprécier l'efficacité de SPINRAZA par rapport à l'évolution naturelle de la maladie.

Il n'y avait pas non plus de données comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents qui ont un développement concomitant avec SPINRAZA, et notamment dans la SMA de type 3. Il n'y avait pas de données sur le développement connectif et la qualité de vie. Le profil de tolérance de SPINRAZA reste favorable avec ses modalités d'administration particulières par voie intrathécale.

La Commission n'a pas modifié la place de SPINRAZA dans la stratégie thérapeutique.

Je vais laisser la parole au laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est à vous.

M^{me} WILMET.- Merci, bonjour à tous, merci de nous accueillir. Côté Biogen, nous sommes trois. Nous avons Madame Baciotti, directrice médicale, Monsieur Rodet, responsable médical senior et moi-même, directrice de l'accès au marché. Nous sommes accompagnés par une experte, Docteur Tard, qui est à mes côtés.

Effectivement, nous avons sollicité une audition pour notre spécialité SPINRAZA, que vous avez réévaluée, comme vous venez de le dire, le 29 mai dernier. L'objet de notre demande repose sur la réévaluation des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 3.

Afin d'éclairer notre demande, on vous a fait ce rappel chronologique. En 2018, SPINRAZA a été le premier traitement accessible en France pour les patients atteints de SMA type 1, type 2 et type 3. En 2019, à votre demande, nous avons mis en place le registre SMA en collaboration avec l'AP-HP, registre pour lequel il y a eu une contribution très forte des académiciens et des associations de patients et registre que vous avez largement évoqué lors de la réévaluation fin mai, puisque vous avez évoqué ce registre à plusieurs reprises en des termes très élogieux que je me permets de souligner. Vous évoquiez notamment les « données inestimables de grande qualité, très précieuses ».

Chronologiquement, si on poursuit, ensuite, il y a eu deux autres traitements qui ont été proposés aux patients avec des développements concomitants. Ce sont les spécialités EVRYSDI et ZOLGENSMA. Si on se concentre sur notre demande, c'est-à-dire les patients SMA de type 3, aujourd'hui, pour ces patients, il y a deux choix thérapeutiques, SPINRAZA, notre spécialité, et EVRYSDI. Ces deux traitements sont en effet des traitements de première intention chez ces patients de type 3, qu'ils soient non ambulants, comme on vous a remis dans ce petit tableau, ou ambulants. On s'est également permis de vous remettre les niveaux d'ASMR que vous avez délivrés pour les types 3 non ambulants pour chacune des spécialités, et la même chose pour les types 3 ambulants.

Ces deux médicaments ont un mode d'administration différent, une forme orale pour EVRYSDI et pour notre spécialité SPINRAZA, une administration intrathécale, donc forcément à l'hôpital tous les quatre mois. Ce sont deux modalités d'administration qui sont offertes aux patients, ce qui permet de mieux répondre aux besoins de ces patients et également de répondre aux enjeux d'observance au traitement.

Néanmoins, comme vous pouvez le voir sur le tableau côté droit sur la prise en charge, une forme orale dispensée en ville n'est pas soumise à un cadre dérogatoire. Contrairement à SPINRAZA qui, du fait de son administration à l'hôpital, et du fait de son ASMR V pour les types 3, a été exclu de son inscription à la liste en sus. Sa prise en charge est donc soumise à un cadre dérogatoire. Qui dit dérogatoire dit, surtout pour nous, transitoire. C'est une question que l'on pose et c'est la raison pour laquelle, considérant la valeur ajoutée de SPINRAZA sur l'histoire naturelle de la maladie, et afin de pérenniser, sécuriser cette prise en charge chez les types 3, Biogen sollicite pour ses patients SMA de type 3 une ASMR IV.

Comme je le disais, nous sommes accompagnés par Docteur Tard. Je vais laisser la place à notre experte, Madame Tard, qui va vous éclairer sur notre demande.

M^{me} TARD.- Bonjour, c'est Linda, je suis neurologue adulte à Lille et je coordonne le centre de référence des maladies rares. Je fais partie également du comité de pilotage du registre national SMA en tant que représentant adulte, registre qui est coordonné par le Professeur Quijano-Roy. Je suis également membre de la commission essai thérapeutique FILNEMUS et un membre régulier de la RCP nationale amyotrophie spinale.

Concernant mes liens d'intérêt, j'en ai avec Roche et Biogen notamment, qui offrent les deux traitements disponibles dans l'amyotrophie spinale adulte.

Je voulais revenir d'abord avec vous sur la classification type 2, type 3. C'est une classification qui est historique par ordre chronologique d'apparition des symptômes. Comme en pédiatrie, l'âge d'acquisition de la marche normale est fixé à 18 mois, c'est 18 mois le *cut off* qui a été fixé arbitrairement pour séparer les types 2 et 3. Le début de la maladie après 18 mois va débiter normalement chez des enfants marchants. On voit dès lors un peu de flou et de chevauchement parce qu'il y a des enfants qui peuvent acquies la marche à 13, 14 mois. Pour ces enfants, on est à cheval entre du type 2 et du type 3. C'est pour cela que les définitions ont ensuite été reprises en spécifiant ce qu'était l'acquisition de la marche, c'est-à-dire marcher 10 mètres sans se tenir. Cela peut manquer parfois dans les dossiers quand on reprend les patients à l'âge adulte.

Plus qu'une classification, c'est plutôt un continuum, un type 2, un type 3. Il n'y a pas de rationnel physiopathologique bien clair, il y a un chevauchement génotypique entre les deux expressions.

Cette classification sur l'âge d'acquisition des symptômes à l'âge adulte est beaucoup plus limitée parce que quand on a un patient en face de soi qui a perdu la marche ou qui ne l'a jamais acquise, les questions vont être les mêmes sur le plan fonctionnel : y a-t-il une amélioration des membres supérieurs que l'on peut obtenir ? Ce n'est pas évident de savoir si c'était un type 2 ou un type 3. Il faut vraiment aller recréer dans les dossiers.

Ce que l'on sait de l'amyotrophie spinale type 3, c'est que souvent jusqu'à 7 ou 8 ans, il y a tout de même une amélioration des performances motrices en lien avec le neurodéveloppement de l'enfant, mais qu'après, à l'adolescence et à l'âge adulte, on a de toute façon un déclin inexorable qui va se poursuivre tout au long de la vie.

Sur les données de Wijngaarde à droite, on a des patients très âgés qui avaient été suivis en histoire naturelle, 40, 50, 60 ans. On voit que l'aggravation continue tout au long de la vie. C'est une maladie qui n'est pas si stable que cela, même pour les types 3.

Sur les RCP, ces réunions de concertation ont été très riches initialement, puisque cela nous a permis de définir de manière collégiale des critères de mise au traitement, des critères de switch et des critères d'arrêt. Pour chaque patient, quand on a décidé d'une mise au traitement, on a aussi défini des critères d'évaluation, c'est-à-dire sur quels critères on allait se baser pour dire si oui ou non, on remplissait les objectifs. Bien sûr, initialement, on a traité

uniquement des patients qui s'aggravaient, pour qui on avait pu mesurer un déclin objectif sur les dernières années, avec une mise au traitement et un objectif de stabilisation. Puis, sont arrivées les données en vie réelle du SPINRAZA chez l'adulte de la cohorte allemande, où on avait pu observer qu'il y avait une amélioration fonctionnelle possible chez ces patients dont on pensait surtout stabiliser la maladie, mais on n'avait pas imaginé qu'on puisse aussi parfois améliorer ces patients adultes.

Avec les années, on a changé notre fusil d'épaule en se disant qu'un patient qui était apparemment stable, sur les échelles dont on dispose, on pouvait parfois lui proposer une mise au traitement, mais avec un objectif d'amélioration. A chaque fois, on repense bien la nécessité de réévaluer le patient, de voir si on a rempli les objectifs de mise au traitement et si on ne les a pas remplis, d'interrompre le traitement ou de switcher.

Les données du registre national sont intéressantes parce qu'on voit que chez les types 3, c'est 237 patients qui ont été traités et 207 en première ligne par le SPINRAZA. On a surtout les données d'évolution, c'est-à-dire que 84 % des patients sont encore traités par SPINRAZA à l'heure actuelle. C'est un marqueur indirect de l'efficacité et de la balance bénéfice/risque du SPINRAZA chez l'adulte ou chez les types 3, parce que ce n'est jamais un traitement très agréable. Même si on essaye de prendre en charge au mieux la douleur, l'angoisse, l'anticipation du geste, il faut se rappeler que c'est une fonction lombaire, une intrathécale, tous les quatre mois. Et si le patient continue ce traitement, c'est probablement qu'il y trouve son compte et qu'il y a une amélioration en plus, parce que, encore une fois, ce n'est pas un traitement très agréable.

Sur les données un peu plus objectives de quantification motrice, ce sont aussi des données issues du registre, on voit que 73 % des patients ont été stabilisés sur les échelles motrices, et 18 % qui ont eu même un gain fonctionnel, une amélioration sur l'échelle fonctionnelle qu'on voit à droite. En plus de ces 18 % de patients, il y a probablement beaucoup plus de patients qui s'améliorent avec d'autres types d'échelles, notamment l'évaluation du membre supérieur qu'on a été un peu plus long à mettre en place parce que ce n'était pas trop notre culture, et on n'avait pas anticipé encore une fois que les patients puissent s'améliorer. On pensait vraiment qu'on allait les stabiliser, on n'avait pas mis en œuvre les moyens d'évaluer une éventuelle amélioration, mais il y a des patients qui ont eu des améliorations fonctionnelles du membre supérieur importantes.

Bien sûr, cela ne change pas le handicap global avec toujours le besoin d'aide technique ou de tierce personne, mais qui vont, par exemple, pouvoir maintenir un accès à l'emploi, qui vont pouvoir gagner de l'autonomie sur la toilette, l'habillage, porter la main à la bouche, finir un repas. Tout cela en termes d'estime de soi, ce sont tout de même des améliorations qui sont importantes pour la qualité de vie du patient. C'est vraiment incroyable d'entendre parfois des patients qui vous disent : « Ce geste, cela faisait 15 ans, 20 ans que je ne le faisais plus. Je ne pensais pas que je pourrais récupérer cela. » Pour dire qu'il y a des améliorations qui ne sont pas bien quantifiées, et qui ne sont pas notées aussi dans ce pourcentage brut.

Enfin, en 2021, on a eu cette méta-analyse de Coratti dont on a été très content. Finalement, ça mettait des chiffres sur quelque chose qu'on avait observé, aussi bien en clinique que dans

notre registre. Mais là, enfin, on comparait par rapport aux données d'histoire naturelle et on voyait le bénéfice de SPINRAZA en vie réelle pour les patients type 3.

Cette méta-analyse a inclus 465 patients dont deux tiers étaient des type 3. On a pu montrer que dans le groupe traitement, il y avait une différence en faveur du traitement de 3,27 points. C'est cliniquement pertinent. On retrouve l'aggravation dans les cohortes d'histoire naturelle, une aggravation en moyenne d'un point versus une amélioration de deux points dans le groupe traité.

Quand on regarde le test de marche de six minutes, forcément des type 3, puisque ce sont des patients marchants, on voit une amélioration de 30 mètres. Là aussi, c'est cliniquement pertinent, 30 mètres sur un test de marche de six minutes. Dans l'histoire naturelle, ce sont des patients qui s'aggravaient, qui perdaient en moyenne 8 mètres et sous traitement qui gagnent 20 mètres. On a des résultats qui sont significatifs et très intéressants d'un point de vue clinique.

En conclusion, c'est vrai que chez les patients adultes, ou même chez les enfants, on va proposer, quand on met au traitement un type 3, les différentes modalités de traitement : soit un traitement oral quotidien, soit un intrathécale tous les quatre mois. C'est tout de même intéressant d'expliquer aux patients qu'on a des données différentes sur les traitements, aussi bien en termes de tolérance que d'efficacité et d'avoir le choix d'avoir des stratégies thérapeutiques différentes.

On a observé, en reprenant nos chiffres, qu'on a beaucoup plus de type 3 que de type 2 traités par SPINRAZA. C'est probablement un biais, c'est-à-dire que les types 2 adultes sont tout de même extrêmement sévères, ce sont des patients qui ne bougent parfois l'index que de quelques millimètres, et pour qui on a été beaucoup plus réticents d'introduire un traitement avec un objectif d'amélioration qui était illusoire. C'est pour cela qu'on a favorisé plutôt le traitement des patients type 3, parce qu'on avait un bénéfice à en attendre plus important.

On a montré une amélioration fonctionnelle des patients type 3 dans le registre, cela a été confirmé en vie réelle. Cette méta-analyse, encore une fois, montre que le traitement par SPINRAZA des patients type 3 modifie l'histoire naturelle de la maladie, avec une stabilisation et une amélioration versus un déclin en l'absence de traitement.

Je voulais revenir sur ce qui a déjà été dit. On a eu une période un peu compliquée entre la fin de l'AMU et le début de la dérogation de la ministre de la Santé à l'époque, où on ne savait pas si on allait continuer à avoir le traitement de disponible pour les patients quand ils étaient injectés. On ne savait pas si quatre mois après, on pourrait refaire l'injection. Des patients se sont fait faire des certificats à l'époque pour dire qu'ils n'étaient pas des types 3, qu'ils étaient des types 2, qu'ils avaient été mal classifiés, qu'ils avaient marché, mais pas tout à fait dix mètres, qu'ils se tenaient un peu au mur. Vous voyez le niveau d'angoisse et d'incertitude que cela a généré. C'est vrai qu'à l'échelon du clinicien et du patient, dans cette relation, ce n'est parfois pas évident de comprendre ce que c'est une dérogation de ministre, si cela va être reconduit, si le changement de ministre va modifier cela ? C'est toute cette question de la disponibilité du traitement et de pouvoir garder cet accès aux soins partout, qu'il faut essayer de sécuriser.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Par souci d'équité avec les autres laboratoires, on va s'arrêter là, parce que le temps est terminé. On va passer aux questions et aux commentaires, s'il y en a de la part de la CT. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Lorsque nous avons vu le dossier précédemment, l'experte nous avait fait remarquer qu'il y avait une différence qui était très nette en fonction de l'âge auquel on proposait le traitement, avant l'âge de 18 ans et après l'âge de 18 ans dans le registre. Le confirmez-vous ?

M^{me} TARD.- Tous les traitements ont montré que plus ils étaient donnés précocement, plus ils étaient efficaces. Cela n'empêche qu'on a en face de nous des patients qui sont adultes, qui ont 30, 40, 50 ans. De toute façon, on ne peut pas revenir 30 ans en arrière pour leur donner le traitement plus tôt. Cela ne peut pas être un motif suffisant pour refuser le traitement, de se dire qu'ils sont déjà graves. C'est sûr qu'on aurait aimé avoir les traitements il y a dix ans, il y a vingt ans, mais ils n'existaient pas.

Au début, en effet, tous les essais thérapeutiques ont été faits chez l'enfant. Il n'y avait pas d'essais chez l'adulte et cela a été une situation très innovante pour nous. Souvent, c'est dans l'autre sens où les essais sont faits chez l'adulte et il n'y a pas de données chez l'enfant. On a été très réticents en France à traiter les patients, en se disant qu'on n'avait aucune donnée scientifique. On est dans une maladie qui est très évoluée, c'est la protéine de survie du motoneurone qui est défaillante. On arrive un peu après la bataille en se disant que les motoneurons qui ont dû mourir sont morts. Probablement que ce n'est pas possible qu'il y ait une amélioration.

Mais on a été extrêmement surpris. On n'a pas encore bien compris pourquoi, mais en effet des patients ont eu des améliorations notables. Est-ce de la réinnervation, du recrutement d'unités motrices qui étaient non utilisées ? Cela se passe-t-il au niveau de la jonction neuromusculaire ? On a pas mal d'hypothèses. Autant on a freiné au début en se disant qu'on n'a aucune donnée chez l'adulte et probablement qu'il n'y a aucun traitement qui améliorera la situation, autant je vous dis que les cohortes de vie réelle et notre expérience ont montré que parfois on peut avoir un bénéfice fonctionnel, y compris chez l'adulte qui est dénervé depuis 10, 20, 30, 40 ans et 50 ans parfois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ? Très bien. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci, bonne journée.

(Elodie WILMET, Béatrice BACIOTTI, Antoine RODET et le Dr Céline TARD quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous des compléments de questions ou de commentaires ? L'experte a été assez claire, je trouve. Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Peut-on rappeler la raison pour laquelle EVRYSDI a une ASMR IV et SPINRAZA une ASMR V ? Y a-t-il une différence et qu'est-ce qui justifie une différence entre les deux, dans la mesure où ils ont eu un développement concomitant ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour EVRYSDI, il y avait une étude versus placebo qui avait démontré la supériorité du EVRYSDI par rapport au placebo, dans une étude de phase III qui était randomisée en double aveugle, qui avait inclus 180 patients, dont 71 % de type 2 et 29 % de type 3 non ambulants. Cette étude avait montré une supériorité par rapport au placebo, alors qu'EVRYSDI avait eu une ASMR III chez les patients de type 3 non ambulants, et V chez les patients ambulants, parce qu'il n'y avait pas de données chez ces patients, mais on avait considéré qu'il y avait un bénéfice tout de même chez les patients ambulants. Pour SPINRAZA, c'était une ASMR V, parce qu'il y avait une étude qui était ouverte, qui n'avait pas été décrite dans l'avis en 2018. SPINRAZA a eu une ASMR V dans le type 3.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous d'autres commentaires ? Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est vrai que l'experte nous avait confirmé effectivement que dans les types 3 avant 18 ans, il y avait quelques degrés d'amélioration constatés dans le registre. On n'a pas d'étude vraiment comparative. Je voudrais avoir quelques renseignements sur cette méta-analyse qu'ils mettent en avant et qui n'avait pas été prise en compte. Elle repose sur quoi, la méta-analyse qu'ils nous présentent ? Pouvez-vous nous en dire un peu plus, s'il vous plaît ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, la méta-analyse, ils ont fait une revue de la littérature. C'est une revue critique des données observationnelles issues de la littérature qui portait sur les fonctions motrices des patients atteints de SMA de type 2 et 3, traités par nusinersen. Il y a eu une subdivision selon le type de SMA, l'âge et le type d'évaluation. Il y a eu une recherche des publications. C'est vrai que cette méta-analyse était dans le dossier. On ne l'a pas spécialement décrite dans l'avis. Brigitte Chabrol ne l'a pas spécifiquement mise en avant non plus. Dans la méta-analyse, il y a tout de même une hétérogénéité, il y a des limites qui sont soulevées dans la publication, ça porte parfois sur des petits effectifs. Il y a tout de même des limites aux données. Après, dans le dossier, elle est décrite. Tous les paramètres sont décrits, les critères ambulatoires, mobilité sont décrits de façon assez détaillée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Juste pour mémoire, je leur ai coupé la parole malheureusement à la fin, mais le laboratoire revendiquait une ASMR IV dans la stratégie, à l'exclusion d'EVRYSDI. C'est toujours un peu embêtant de raisonner comme cela. C'est ce qu'on s'était dit avant. Ils revendiquaient un ISP, ce qui ne me paraît pas justifié. Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais je trouve qu'on n'a pas les critères. Je ne sais pas, Michel, si tu as un avis différent.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- ASMR IV, ça m'ennuie d'écrire « à l'exclusion d'EVRYSDI ».

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si on met ASMR IV sans exclusion, on ne peut pas mettre d'ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'ai bien compris.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas mieux.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce n'est pas un codéveloppement ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si. Ça pourrait être « comme », mais on ne peut pas le mettre parce que la méthodologie de démonstration n'est pas la même. C'est ce que rappelait la cheffe de projet tout à l'heure. C'est un peu embêtant. « A l'exclusion d'EVRYSDI », on en a parlé plusieurs fois déjà, si vous vous en souvenez. C'est assez gênant de faire comme ça, parce que la stratégie thérapeutique n'exclut pas EVRYSDI. L'exclure, parce qu'ils étaient concomitants, je veux bien, mais dans ce cas, ce n'est pas un cadre. Je ne vois pas bien de façon de s'en sortir. Je ne suis pas opposé à améliorer un peu l'évaluation que l'on a faite, mais je ne vois pas bien comment. La cheffe de projet a-t-elle une suggestion ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, pas spécialement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si on maintient V, EVRYSDI est dans la stratégie ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas pourquoi, si EVRYSDI est dans la stratégie, le médicament ne pourrait pas y être non plus, avec un sinq, puisque EVRYSDI est dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Mais cela m'ennuie de dire qu'il est dans la stratégie en excluant EVRYSDI. L'argument c'est de dire que c'est un développement concomitant et qu'au moment de l'évaluation, EVRYSDI n'était pas vraiment la stratégie, c'est understandable, mais pour autant, on ne peut pas lui mettre un IV par rapport à EVRYSDI. Quel que ce soit le sens dans lequel on prend le problème, je ne vois pas de solution. Je vous propose de voter maintien ou pas maintien. On verra comment on tourne les choses.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 19 voix pour le maintien et 2 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien.