



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 septembre 2024

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - QALSODY 100 mg (sclérose latérale amyotrophique (SLA)) (tofersen) - (CT AP-394)

Examen - Inscription - QALSODY 100 mg (SLA) (tofersen) - (CT-20945)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer l'expert.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Corsia en situation de conflit d'intérêts.

(Philippe Corsia rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur. Merci de nous consacrer un peu de temps. On va voir ensemble le dossier de QALSODY, à la fois pour le droit commun et pour l'accès précoce. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, nous aurons la contribution orale, l'audition de l'association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique. Ensuite, nous vous laisserons la parole et nous aurons l'évaluation méthodologique du professeur Sylvie Chevret. Je vous présente par avance mes excuses parce que je devrais vous laisser un peu avant 15 heures, mais c'est Michel Clanet qui prendra le relais de la présidence.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription dans le cadre du droit commun et de l'accès précoce post-AMM de la spécialité QALSODY, de DCI tofersen en 100 milligrammes et solution injectable.

Le tofersen est un oligonucéotide antisens qui est administré par injection intrathécale. L'indication de l'AMM et de la demande d'AP est la suivante : « QALSODY est indiqué pour le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique ou SLA, associé à une mutation du gène superoxyde dismutase 1, le gène SOD1. » Une AMM sous circonstance exceptionnelle a été octroyée à la spécialité par procédure centralisée le 29 mai 2024.

Il y a également un accès compassionnel qui a été mis en place préalablement depuis le 9 février 2022. A ce jour, 28 patients ont reçu au moins une dose de tofersen.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR mineure dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'un intérêt de santé publique.

Concernant la stratégie thérapeutique, le Professeur Corsia reviendra dessus, mais globalement, on a une prise en charge de la pathologie qui est globale et qui associe des traitements symptomatiques avec une prise en charge sur le plan fonctionnel ainsi qu'une instauration d'un traitement de fonds par riluzole qui est recommandé dès que le diagnostic de SLA est porté.

À noter qu'aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans l'indication.

M. CORSIA.- Je ne comprends pas bien ce que vous entendez par AMM spécifique dans l'indication pour riluzole, pour les médicaments.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est qu'aucun médicament n'a d'AMM pour la SLA avec mutation du gène SLD.

M. CORSIA.- D'accord, c'est par rapport aux mutations. Excusez-moi.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pas de souci. Les données disponibles sont les suivantes. C'était celle de l'étude 233AS101, la partie C VALOR. C'était une étude de phase III, randomisée selon un ratio 2 pour 1, une étude en double aveugle, contrôlée, versus placebo, multicentrique d'une durée de 36 semaines et qui a été réalisée chez 108 patients adultes atteints de SLA et avec une mutation confirmée du gène SOD1. Le critère de jugement principal était la variation du score total ALSFRS-R à la semaine 28 par rapport à l'inclusion dans la sous-population MITT qui correspondait aux progressions rapides de la maladie et qui concernaient 60 patients, dont 21 dans le groupe placebo et 39 dans le groupe tofersen.

Pour rappel, le score total était une échelle d'évaluation clinique spécifique de la sévérité de la maladie qui portait sur quatre composantes, dont la motricité fine globale, la fonction bulbaire et la fonction respiratoire. Ce score était noté de 0 à 48, 0 correspondant à une dépendance totale et 48 aucune dépendance.

Le résultat était le suivant : il y a eu une réduction de 6,98 points dans le groupe tofersen contre -8,14 dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de 1,2 qui était non significative. Il y a donc eu une interruption de l'analyse hiérarchisée. La qualité de vie était évaluée de manière exploratoire, non décrite ici.

La tolérance était la suivante : 95,8 % des patients dans le groupe tofersen ont rapporté un événement indésirable, contre 94,4 % dans le groupe placebo. 18,1 % des patients ont rapporté un événement indésirable grave dans le groupe tofersen, contre 13,9 % dans le groupe placebo. C'était des embolies pulmonaires, de la dyspnée et de la pneumopathie d'inhalation. Il y a également des événements désirables ayant entraîné l'arrêt du traitement. Il y avait 5,6 % des patients qui en ont rapporté dans le groupe tofersen et aucun dans le groupe placebo. Il s'agissait d'une insuffisance cardiaque congestive, une méningite non infectieuse, une embolie pulmonaire et une myélite. A noter également qu'il y a eu un décès dans le groupe tofersen, mais qui n'était pas considéré, selon l'investigateur, comme relié au traitement.

Il y a eu également d'autres données, dont celle issue de l'étude d'extension, qui inclut également les patients de la phase I et de la phase II. Il y a donc eu en tout, les patients de la phase I, II et III, celles que j'ai décrites. La durée médiane de suivi était de 131,7 semaines dans le groupe tofersen toute dose, et 148,4 semaines dans le groupe tofersen 100 milligrammes. Le profil de tolérance est similaire à celui qui a été observé à court terme. En tout, 25 décès ont été rapportés.

Les données issues de l'accès compassionnel sont décrites dans le document préparatoire que vous avez reçu et qui sont des données sur la période du 2 décembre 2022 au 1^{er} décembre 2023, sur les 28 patients.

Le plan de développement est le suivant : un rapport final est attendu de l'étude d'extension qui était faite pour évaluer la sécurité et la tolérance à long terme du tofersen, et également un rapport attendu pour 2028 qui est cette fois-ci une étude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo, chez des patients qui sont présymptomatiques et porteurs de la mutation SOD1. Son objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tofersen pour retarder l'apparition des premiers symptômes de SLA.

Le laboratoire s'est également engagé à soumettre annuellement les données de suivi de tolérance, dont les données de l'étude d'une cohorte amenée à évaluer la sécurité et la tolérance à long terme du tofersen.

Les points de discussion sont les suivants : on a noté l'absence de démonstration d'une supériorité versus placebo sur le critère de jugement principal, ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique des critères secondaires. A noter que l'AMM a été attribuée sur la base des éléments suivants qui sont exploratoires.

Tout d'abord, un effet suggéré du tofersen sur la réduction de la concentration de la protéine SOD1 dans le LCR à la semaine 28 dans les populations MTT et ITT ; un effet suggéré du tofersen sur la réduction de la concentration plasmatique des chaînes légères des neurofilaments à la semaine 28 dans les populations MTT et ITT ; enfin, un effet suggéré du tofersen sur la variation du score ALFSRS-R à 52 semaines dans le cadre d'une analyse post hoc ajustée sur la concentration plasmatique de neurofilaments.

On a également noté l'absence de données comparatives par rapport au riluzole, qui est un traitement de fond actuellement disponible ; aussi les données comparatives d'efficacité sont limitées à court terme, à 28 semaines, ce qui est regrettable dans le cadre de cette maladie chronique ; le manque de données robustes de qualité de vie des patients et/ou des aidants étant donné son évaluation qui était exploratoire, c'était un critère pourtant pertinent dans cette maladie ; enfin, un recul limité sur le profil de tolérance et les incertitudes à long terme, car il y a eu une durée médiane d'exposition au traitement pendant la période en ouverte de 131 semaines.

Nous avons sollicité l'expertise du Professeur Corsia, neurologue et responsable du centre de référence SLA au CHRU de Tours, également une expertise méthodologique du Professeur Sylvie Chevret et une audition de l'association ARSLA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous allons commencer par écouter l'association, si on peut faire entrer le représentant.

(Claude Desnuelle rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur. On est en train d'examiner le dossier pour le traitement de la SLA. Notre chef de projet a présenté les grandes lignes du dossier. On aura ensuite l'expertise du Professeur Corsia qui est neurologue et du Professeur Chevret qui est méthodologiste. Vous vous intercalez entre tout cela et nous vous laissons à peu près cinq minutes pour nous parler de la maladie. Il y aura peut-être des questions par la suite.

M. DESNUELLE.- Merci. Cette maladie est essentiellement une maladie motrice. Bien qu'on ait ici l'aspect sur lequel le médicament porte, c'est une sous-espèce de la maladie puisque la cause en est une mutation génétique dans le gène SOD1. On connaît actuellement une quarantaine de gènes qui sont susceptibles de provoquer cette maladie, du moins dont des mutations découlent dans cette maladie. Elles sont en gros à peu près toutes de même symptomatologie. Il n'y a pas d'incidence véritable du type de mutation, bien que les mécanismes moléculaires physiopathologiques soient totalement différents d'une mutation à l'autre.

Le fait que cela s'adresse à cette maladie limite énormément le nombre de personnes susceptibles d'être traitées, puisque cette mutation représente environ 2 % des SLA toutes formes confondues. Les manifestations cliniques sont les mêmes. C'est une atteinte essentiellement motrice, progressive. Motrice, parce que cette maladie touche ce que l'on appelle les neurones moteurs, c'est-à-dire les structures nerveuses qui, dans le cerveau et la moelle, sont responsables de l'influx qui va entraîner la contraction musculaire pour faire un acte moteur. L'acte moteur, bien sûr, ce sont les membres en premier lieu, membres supérieurs et membres inférieurs, mais ça peut être aussi les muscles axiaux, le maintien de la colonne vertébrale, le maintien du tonus pour l'érection.

Cela peut être aussi des fonctions de communication orale, puisque quand on parle, bien sûr, la contraction des cordes vocales, c'est un acte volontaire. Cela peut être atteint et entraîner l'arrêt de la possibilité de communication par voie orale. Cela entraîne aussi des difficultés de déglutition, bien que là ce ne soit pas très volontaire, mais ce sont tous les mouvements qui sont au niveau de la glotte, des mouvements contrôlés par des muscles squelettiques et qui peuvent être entraînés.

Enfin, les muscles respiratoires, bien sûr, les muscles respiratoires accessoires, puisque ce sont des muscles volontaires, mais aussi tout ce qui est atteint au travers le nerf phrénique, puisqu'il y a une atteinte diaphragmatique qui est très importante dans cette maladie.

C'est une atteinte essentiellement motrice de toutes les fonctions motrices de l'organisme. La caractéristique, c'est d'être progressive, mais très rapidement évolutive, puisqu'on considère que même dans les formes génétiques, il en existe de très lentes. Mais d'une façon générale, on considère que l'évolution est complète, c'est-à-dire vers un état de dépendance et de grabatisme progressive dans l'espace de deux à trois ans, avec un décès qui survient dans les trois à cinq ans. C'est effectivement une maladie très grave.

Il y a des manifestations extra motrices, qui sont essentiellement des manifestations communales, mais peu dans les formes génétiques qui nous intéressent aujourd'hui. C'est plus pour d'autres formes génétiques, par exemple liées à la mutation du gène C9orf, où sont présentés les véritables formes que l'on appelle des formes de démence fronto-temporale associées au SLA.

Ensuite, il y a un retentissement fonctionnel de cette maladie qui est très important, et bien évidemment un retentissement psychologique tout aussi important, dans la mesure où ce sont des gens qui sont jusque-là très actifs, généralement en bonne santé, très bien intégrés dans la société, et qui, du jour au lendemain, se trouvent avec un handicap évolutif progressif

qui les affecte énormément et entraîne surtout des sentiments d'anxiété et de dépression, aussi bien chez le sujet atteint que dans l'entourage. Il y a une importance très grande de la prise en charge et de l'efficacité de la prise en charge.

Voilà pour ce qui est de la présentation de la maladie. Je ne sais pas si vous avez d'autres questions sur cette maladie.

Jusqu'à présent, les thérapies qui existent sont des thérapies symptomatiques, parce que pour lutter contre les symptômes, malheureusement, le symptôme faiblesse musculaire n'a pas de thérapeutique. Le seul symptôme qui peut être efficacement atteint, c'est qu'il existe aussi des manifestations hypertoniques, parce qu'il y a des troubles de régulation du tonus à travers la moelle épinière, et des épisodes d'hypertonie et de spasticité qui peuvent être accessibles aux thérapies.

Sinon, il y a les thérapies de fond. La seule qui a actuellement une AMM, est le riluzole. C'est un anti-glutamate, c'est-à-dire un anti-exciteur neurologique, mais qui a peu d'efficacité ressentie. C'est-à-dire que ce n'est pas le traitement, le malade lui-même n'en ressent rien, ce sont des études statistiques qui montrent qu'effectivement, il est de meilleurs pronostics de prendre le traitement que de ne pas le prendre. C'est à peu près le seul critère d'efficacité qu'on peut avoir, il y a une prolongation, surtout des phases précoces, mais ensuite une dégradation progressive qui se fait de la même façon.

La prise en charge est surtout symptomatique et supportive. C'est-à-dire que c'est une prise en charge qui s'adresse aux fonctions respiratoires, aux fonctions digestives et aide aux déficiences des fonctions motrices par tout ce qui peut être compensation de type aide à la marche, fauteuil roulant, tout ce qui peut aider le malade, comme l'aide à la communication, que ce soit la communication orale ou la communication écrite, puisqu'il y a une perte de communication, du fait de la perte des fonctions des membres supérieurs.

Que vous dire d'autre ? Que cette maladie touche peu de monde pour ce qui est de la forme qui est effectivement ciblée par le médicament qui nous réunit aujourd'hui. Mais cette approche a fait faire énormément de progrès au concept.

Premièrement, le concept de SLA qui était considéré comme une maladie, on disait la SLA, est actuellement reconnue comme étant de multi causes. On connaît 40 gènes susceptibles de l'entraîner, ça fait autant de gènes, autant de mécanismes. Mais il existe aussi beaucoup d'autres mécanismes, en particulier, on connaît et on sait tracer maintenant à peu près tout ce qui est inflammation au sens large du terme au niveau du cerveau ou même des cellules gliales qui accompagne cette maladie, et qui ont sûrement un très grand impact, ou tout ce qui est métabolique énergétique avec des dysfonctions mitochondriales qui ont été objectivées très certainement, dans les formes qui ne sont pas directement liées à l'atteinte génétique. On sait cependant que dans les formes génétiques, il y a certainement des mutations qui restent totalement inconnues. On sait qu'il y a des mutations qui sont facilitatrices de développement de cette maladie sans en être véritablement la cause. La génétique est de plus en plus prégnante. C'est déjà la première chose que nous a appris cette maladie.

La deuxième chose, c'est que les causes peuvent être multiples.

La troisième chose qui est extrêmement importante, c'est que cette maladie est tout de même accessible à des thérapies, cette thérapie en faisant la preuve. Puisque premièrement, cette thérapie a montré qu'elle était capable de faire baisser un biomarqueur : les neurofilaments. Ce sont des composants du cytosquelette qui sont présents dans les axones. Quand les axones dégénèrent, ils sont libérés d'abord dans le LCR, puis dans la circulation. C'est un peu un témoin effectivement de la destruction. Ce n'est pas spécifique à la SLA, puisque par exemple, un trauma crânien peut entraîner une augmentation des neurofilaments à partir du moment où il y a une atteinte axonale entre les neurones centraux et périphériques. Mais c'est tout de même un très bon témoin.

D'autre part, cela montre aussi que le taux de ces neurofilaments, qui s'il est relativement fixe chez un individu donné, beaucoup de travaux sont encore en cours pour dire que c'est un élément d'évaluation pronostique, oui et non. Les travaux ne sont pas encore suffisamment concluants pour vraiment le dire. Mais chez un individu donné, une fois que la SLA est démontrée avec l'aide par exemple des neurofilaments, parce qu'il existe aussi des formes qui peuvent ressembler à des SLA, des neuropathies périphériques, des myopathies inflammatoires qui ressemblent tout à fait à un tableau clinique de SLA, le fait qu'il y ait des neurofilaments élevés permet d'affirmer le diagnostic plus facilement. Néanmoins, une fois que cette maladie est développée, le taux de neurofilaments chez un individu donné reste fixe. C'est la première fois, avec ce médicament, qu'on voit baisser ce taux de neurofilaments, qu'aucune autre thérapie n'a pour le moment réussi à faire baisser.

Ensuite, pour ce qui est véritablement de l'efficacité en termes cliniques, on n'a pas toutes les études. Du moins, je n'ai pas toutes les études. Les études qui ont été publiées ont essentiellement montré une baisse du taux de SOD1 anormale, de la protéine anormale codée par le gène, le taux baisse dans le LCR, et le taux de neurofilaments baisse aussi dans le LCR.

Ensuite, pour ce qui est de la clinique, ce sont des études à plus long terme. Dans ma connaissance, il n'y a pas encore eu véritablement de publication. En tant qu'association, nous avons connaissance et avons des rapports, des informations qui nous sont passées par des malades qui sont traités, qui ont en cours de traitement.

Tous décrivent, premièrement, un énorme soulagement d'avoir accès à une thérapie, ensuite, jugent de l'efficacité. Ils décrivent aussi une grande diminution de la fatigabilité, et certains décrivent une amélioration fonctionnelle. Après cette amélioration fonctionnelle, il y a eu quelques publications récentes, en particulier allemandes, qui montrent qu'effectivement, dans une fraction de population traitée, on voit régresser et améliorer l'échelle fonctionnelle qui s'appelle l'ALSFERS, mais ce n'est pas apparemment le cas chez tous les malades.

Ensuite, la restriction que j'aurais vis-à-vis de ce traitement, c'est son mode d'administration, qui nécessite des injections intrathécales tous les mois, ce qui est tout de même quelque chose de très agressif, mais aux dires des malades qui sont traités, puisque c'est tout ce que je peux rapporter, ce n'est pas un obstacle. C'est-à-dire que vu l'enjeu et vu le pronostic qu'ils connaissent de la maladie, ils sont prêts à accepter cette gêne. Même ceux qui sont peu

atteints encore et qui sont déjà traités disent que parfois c'est deux jours par mois, si c'est bien programmé, cela n'a même pas d'incidence sur leur vie pratique, professionnelle, etc.

Apparemment, le nombre d'incidents liés à ces ponctuations 1.11.03 d'injections est relativement peu nombreux, puisque ce qu'on décrit surtout, ce sont des inflammations spontanément agressives, sans autres complications. Il n'y a pas eu d'infections ou d'éléments. Je pense que, par analogie à d'autres médicaments qui sont donnés par voie intrathécale, il devrait tout de même être possible de poser des cathéters à demeure, à moins que ce soit plus risqué d'avoir des cathéters à demeure que de faire des injections tous les mois, risqué en termes de risque d'infection essentiellement.

Par exemple, j'ai eu dans ma vie professionnelle l'occasion de très souvent faire poser par des neurochirurgiens des pompes à baclofène, par exemple, pour des malades très spastiques. Ces pompes étaient très bien supportées. On remplissait un réservoir qui était relié au liquide céphalorachidien et avec des injections régulières de très faibles doses qui permettaient de réguler la spasticité. Je n'ai plus en tête le nombre de malades que j'ai pu voir avec ce type de pompe, mais je n'ai jamais vu d'accident infectieux lié au tube qui est relié et qui était en permanence dans le LCR.

Je pense qu'effectivement, il doit y avoir des moyens techniques pour amener le produit plus facilement qu'en injectant tous les mois.

En dehors de cela, je ne vois pas ce qui peut être très gênant dans l'utilisation du produit. Son innocuité en lui-même a l'air d'avoir été démontré par les études qui ont été faites et les résultats qui ont été publiés. Ce sont les seuls que je connaisse. En fait, les contraintes ne permettent pas de dire que c'est un traitement à ne pas utiliser, ou les risques semblent tout à fait acceptables.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Je vous remercie. Je suis un peu obligé de vous interrompre parce qu'il faut qu'on se garde du temps pour les experts et pour la discussion. C'est important. Merci de votre présentation. C'est vrai qu'on n'est pas habitué à avoir des professeurs de neurologie qui représentent une association. Du coup, vous nous avez donné un regard qui peut-être un peu sur ce que nous diront les experts après, mais ce n'est pas très grave.

J'ai juste une question à vous poser. Vous avez fait allusion au score ALFSRS. C'est le critère de jugement principal de l'étude dont on va parler ? Que pensez-vous de ce score comme critère de jugement principal ?

M. DESNUELLE. - C'est le critère qui est le plus reconnu dans la maladie. C'est-à-dire qu'on peut considérer qu'il y a deux critères d'évaluation de cette maladie généralement. C'est effectivement ce critère d'échelle fonctionnelle, avec l'espoir que ce soit on va ralentir l'évolutivité, c'est-à-dire qu'on va avoir une cassure de la courbe évolutive, et l'idéal, une inversion et une récupération.

Le deuxième critère généralement qui est utilisé, c'est la survie. C'est-à-dire le temps de survie est-il allongé quand on donne une thérapie quand on traite des malades pour la SLA ? Là, je

n'ai pas de notion que cela a été vraiment mis en évidence. Il faut dire que généralement, les SLA liées à la mutation SOD1, Philippe Corsia me contredira si je me trompe, sont très souvent des formes qui ne sont pas très rapides d'évolution. De fait, cela peut être difficile de juger sur un court terme d'un essai thérapeutique, voire même à distance puisque cela fait trois ou quatre ans maximum qu'on utilise ce traitement, pour des formes lentes. C'est difficile de juger véritablement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, merci beaucoup, Monsieur Desnuelle, et bonne fin de journée. Au revoir.

(Claude Desnuelle quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. On passe la parole à Monsieur Corsia. Comme je vous l'avais dit, je suis désolé, je vous abandonne.

M. CORSIA.- Je ne vais pas dire grand-chose de plus sur ce qu'a dit Claude Desnuelle. La SLA, c'est quoi ? Pour la représenter, et essayer de l'illustrer. C'est nous qui sortons de cette réunion, qui tombons, qui nous cassons la cheville. On va aux urgences, on est plâtré. Chaque jour, vous serez plâtré un peu plus jusqu'à être plâtré des pieds à la tête. Quand on commence à plâtrer le thorax, vous voyez ce que cela peut donner comme résultat. C'est une maladie inexorable d'évolution permanente, qui entraîne une perte des fonctions motrices les unes après les autres.

On dit que la SLA est la plus fréquente des maladies rares. En France, on a à peu près chaque jour cinq nouveaux diagnostics qui sont faits. Si on avait fait cette réunion il y a sept ou huit ans, je vous aurais dit qu'il y a quatre nouveaux diagnostics qui sont faits par jour. Et si on se revoit dans dix ans, en 2030 ou en 2032, on sera plutôt autour de six nouveaux cas par jour. C'est une maladie dont l'incidence augmente régulièrement dans tous les pays.

Le *lifetime risk*, on considère qu'un décès sur 300 est lié à la SLA en France, ce qui est tout de même loin d'être négligeable.

Un dernier chiffre important, c'est la médiane de survie : 36 mois. Si vous prenez 100 patients qui débutent la SLA au 1^{er} janvier 2024, 25 seront morts en fin d'année et 50 seront décédés au 1^{er} janvier 2027. Et au 1^{er} janvier 2034, ils ne seront plus que 10.

C'est une maladie vraiment effroyable, pour laquelle il y a un seul traitement est reconnu à ce jour. C'est le riluzole qui existe en trois présentations : en comprimé, en solution et en film. L'effet est modeste puisque les études ont montré que le riluzole améliorait la survie de trois à six mois, en sachant que dans les études, les patients inclus étaient des patients qui avaient des maladies déjà très avancées.

Notre objectif en pratique quotidienne, c'est de traiter le plus tôt possible pour justement essayer d'avoir un effet meilleur du riluzole sur la pathologie parce que plus de motoneurons seront sensibles à ce traitement. Un des défis, c'est donc de traiter le plus tôt possible les patients pour leur apporter un effet meilleur de la thérapeutique. Cela se complète d'une prise en charge multidisciplinaire, comme a dit Claude, avec la prise en charge des troubles

respiratoires, nutritionnels, fonctionnels, psychologiques, problèmes de maintien à domicile, de médico-social et ainsi de suite.

Le tofersen, c'est la première fois que dans la SLA, on a un médicament dédié à une forme particulière de la maladie, qui est dans ce cas les patients porteurs d'une mutation SOD1. La mutation SOD1, dans une étude que nous avons menée en France en 2022, c'est moins de 2 % des cas de SLA. C'est environ 13 % des formes familiales. Les formes familiales, c'est 10 % des cas et c'est 3 à 4 % des formes sporadiques qui sont des formes dans lesquelles il y a un seul cas dans la famille. Globalement, sur la population SLA en France, la fréquence des mutations SOD est de moins de 2 %.

Dans la population qui a été étudiée dans cette étude, il y avait deux groupes qui étaient distingués sur le profil des mutations et sur leur profil évolutif, qui étaient évalués par la pente de l'ALSFRS. L'ALSFRS, on en a parlé, c'est une échelle qui va de 0 à 48. Ce que l'on utilise de plus en plus, ce n'est pas tellement le score de l'ALSFRS, c'est la pente de progression. C'est-à-dire la perte de points au cours d'un mois. On fait pour cette mesure de pente de progression le ratio entre le nombre de points perdus entre deux temps sur le temps qui s'est écoulé entre ces deux points. Par exemple, vous étiez à 41 points en janvier, vous êtes à 38 en mars, vous avez perdu 3 points en trois mois, ça fait une pente de progression de 1. La progression normale de la SLA, c'est entre 0,6 et 0,8 points par mois. Les progresseurs rapides sont ceux qui sont au-dessus de 1 point. Les progresseurs lents sont ceux qui sont en dessous de 0,3.

Dans cette étude, deux groupes ont été constitués : un groupe de progresseurs rapides et un groupe de progresseurs lents, sur des critères qui sont parfois un peu compliqués à comprendre, entre la progression qui était associée à une mutation donnée qui était connue pour être une progression rapide ensuite une progression qui était faite à partir du score de l'ALSFRS.

Quoi qu'il en soit, pour moi, la population qui a été étudiée est représentative de la population mutée SOD que l'on peut rencontrer en France comme ailleurs. Le comparateur, il n'y en a qu'un, c'est le riluzole, qui n'est pas vraiment un comparateur du tofersen, puisque c'est un comparateur qui agit dans la SLA au sens large, alors que le tofersen a une indication plus ciblée, qui est les patients avec mutation SOD1.

Les critères de jugement, la pente de l'ALSFRS révisée est un gold standard. Dans toutes les études, qu'elles soient thérapeutiques ou non, on utilise cette pente de progression pour juger de l'effet d'un biomarqueur ou d'une thérapeutique. Les neurofilaments, c'est vraiment le marqueur à la mode actuellement, c'est le plus important en termes de recherche, puisque c'est un marqueur de neurodégénérescence. Pour faire simple, les neurofilaments, c'est comme les CPK dans les maladies musculaires. Quand il y a des fibres musculaires qui dégénèrent, les CPK augmentent. Quand des neurones dégénèrent, les neurofilaments augmentent. C'est, à mon sens, un paramètre tout à fait pertinent actuellement, puisque c'est le meilleur paramètre qu'on ait actuellement en biomarqueur sur la neurodégénérescence dans les maladies du motoneurone.

L'effet observé à 28 semaines n'est pas significatif. Il est après 28 semaines à 52 semaines, que ce soit sur la pente de l'ALSFRS, sur le taux de neurofilaments ou sur la capacité vitale. Comme vous l'a dit Claude, les principaux paramètres, c'est l'ALSFRS, la survie. Il y a d'autres paramètres qui sont étudiés. C'est l'évolution des capacités respiratoires et le temps nécessaire avant que le patient ait besoin d'une ventilation non invasive ou invasive. Il y a aussi des paramètres de *testing* musculaire. Mais les principaux paramètres sont ceux-là. Les principaux, le plus souvent, sont l'ALSFRS et la survie.

On voit qu'avec le tofersen, on n'a pas à 28 semaines un effet clair du médicament sur la pathologie. Mais à 52 semaines, on commence à voir apparaître un effet significatif. Ce qui est assez classique dans la SLA, c'est que six mois paraît un peu court pour avoir un effet déterminant dans les essais thérapeutiques. Il faut vraiment envisager des essais qui durent plus que six mois pour pouvoir imaginer et mettre en évidence un effet thérapeutique.

Aucune complication sévère avec le tofersen. Il y a un décès, comme nous l'a rapporté tout à l'heure la cheffe de projet, mais qui n'était pas lié à la thérapeutique. Beaucoup d'effets secondaires liés à la ponction lombaire, des syndromes post-PL et quelques méningites aseptiques. Mais les méningites aseptiques sont rapportées avec tout oligonucléotide antisens. Il y a eu un cas de pancréatite et de gastrite chez un patient qui était rapporté également dans les effets secondaires non neurologiques attribués au tofersen.

Les effets secondaires attendus sont donc peu sévères et n'ont jamais conduit à l'arrêt du traitement.

L'apport thérapeutique du tofersen est important parce que cela ouvre la voie à la thérapie génique. Depuis le tofersen, d'autres essais thérapeutiques ont été menés sur d'autres gènes avec d'autres thérapies géniques. Cela a un impact bien sûr sur la morbidité et l'organisation des soins parce qu'il faut bien évidemment valider la prescription de tofersen. Cela nécessite d'être validé par une réunion pluridisciplinaire qui valide la prescription. C'est ce que nous avons mis en place dans la filière avec des RCP mensuels pour valider toutes les indications de tofersen chez les patients SLA. Cela a aussi un impact sur la prise en charge puisqu'il faut que les patients soient pris en hôpital deux jours pour que ces injections soient faites dans les meilleures conditions possible de sécurité et d'expertise.

Sur la qualité de vie, il y a un effet qui a été montré sur deux échelles. Sur l'ALSAQ-5 à 52 semaines et sur l'EQ-5D-5L qui sont deux échelles de qualité de vie dans la SLA qui sont habituellement utilisées. L'effet est démontré. Ce n'est pas l'effet principal, mais il y a tout de même un effet sur la qualité de vie.

La place de ce médicament, c'est pour les patients avec mutation SOD1 pour la population ciblée avec cette anomalie génétique.

Voilà ce que je pourrais dire d'un point de vue livresque. Après, si vous m'autorisez juste un point de vue de clinicien. On a bien sûr des patients qui sont suivis, qui sont traités et qui ont une amélioration. La seule chose que je puisse dire et que j'ai vue à plusieurs reprises dans les congrès, ce sont des vidéos de patients SLA avec mutation SOD traités par tofersen et c'est les seuls cas où on a vu des patients s'améliorer. Il y a un autre traitement pour une autre

mutation qui a également été présenté en congrès. Ce sont les deux seules situations où on a vu des patients qui étaient quasiment grabataires qui ont retrouvé une station debout et une motricité au niveau des mains. Bien sûr, ils n'avaient pas une activité physique motrice tout à fait normale, mais avant le traitement, ils étaient grabataires, et après le traitement, ils arrivaient à remarcher, à se remettre debout et à utiliser leurs mains. On a vraiment la sensation que ce traitement apporte un plus par rapport à ce que l'on faisait jusque-là.

Voilà ce que je voulais vous dire en quelques diapositives sur le tofersen et la SLA.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Monsieur Corsia. On va écouter Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la méthode qui a été utilisée pour démontrer ou pour chercher à montrer l'effet de ce traitement. Pour mémoire, c'était un essai qui a beaucoup évolué puisqu'il a commencé en 2015. C'est un essai dit de phase I, II, III et la partie randomisée qui va nous intéresser aujourd'hui, c'est la partie 3 ou partie C selon les endroits. C'est un essai multicentrique, 32 sites, international, 9 pays, etc.

Comme l'a dit l'expert, il y a deux types de malades et la randomisation a été stratifiée sur les progressseurs rapides ou lents, présumés, et sur l'utilisation antérieure des médicaments dont on a parlé, l'edaravone et le riluzole.

Je voulais dire deux choses. Le critère de jugement principal a été modifié en cours d'études après le début des inclusions, voire après la fin des inclusions. Vous avez insisté sur le fait que sur la pertinence clinique de la pente du score ALSFRS-R. En fait, il a été modifié. Même si les hypothèses de l'essai ont été construites avec ce critère, il a été modifié pour devenir la variation à S28 du score. On va voir que dans les résultats, ils sont présentés même en valeur absolue.

La population, ce sont les progressseurs rapides en ITT modifié qui est la population primaire d'analyse de l'efficacité. Les progressseurs lents, pour aller dans le sens de Clara, c'est simplement un objectif descriptif de l'essai, mais pas plus. Il n'y a aucune hypothèse qui les concerne. L'essai a été construit sur les progressseurs rapides.

Il y avait six critères secondaires qui devaient être analysés de manière hiérarchisée. Honnêtement, on trouve la hiérarchie assez tardivement dans le plan d'analyse statistique. Ce qui me frappe, c'est qu'ils ont inséré, tout en haut de la pyramide de la hiérarchie, deux critères qui sont présentés dans le protocole, non pas comme des critères d'efficacité, mais comme des critères de pharmacocinétique ou pharmacodynamique, qui sont la variation à S28 de la concentration LCR du SOD1 ou du NFL, mais qui n'apparaissent pas comme des critères d'efficacité dans le protocole. Enfin, l'analyse hiérarchique, ce qui est problématique, n'incluait pas le critère de jugement principal. On va voir le problème que ça pose.

D'abord, le critère de jugement a été modifié. C'est présenté comme une méthode d'analyse qui est changée, mais c'est le critère qui a été modifié pour prendre en compte les décès. C'est un critère combiné, mais Julien pourrait en parler sûrement mieux que moi, puisque ce sont des méthodes qui visent, un peu comme le *win ratio* 1.28.37, à tenir compte de la mortalité et d'un critère, ici un score dans la SLA, puisque cette méthode a été développée

spécifiquement pour la SLA, pour combiner la mortalité et l'état fonctionnel des individus. On compare le rang, puisque c'est une comparaison après sur le rang, de tous les individus possiblement créés, les pairs deux à deux, du bras traité et du bras contrôle. On les compare : celui qui vit le plus longtemps a le meilleur rang, après, s'il y en a deux qui ont la même survie, on regarde leur score fonctionnel.

C'est une méthode qui a été modifiée après la fin des inclusions, au départ qui devait être appliquée uniquement s'il y avait au moins 5 décès. En fait, il n'y en a eu qu'un, puis ça a été changé, et in fine, ça n'a pas été appliqué. Les résultats sont fournis, je vous l'ai dit, de manière absolue, puisqu'on nous donne la différence moyenne en nombre de points sur le score, et vous voyez que c'est très faible, puisqu'il y a 1,2 point en moyenne qui distingue les deux groupes.

Le critère de jugement principal n'est pas différent, il n'y a aucune démonstration d'effet sur ce critère dans cet essai, ce qui n'a pas empêché le laboratoire de nous présenter les résultats sur les critères secondaires. Là encore, sur la hiérarchie que je vous ai présentée tout à l'heure, c'est arrêté après le troisième. C'est-à-dire que si on reprend la diapositive d'avant, l'effet sur la concentration de la capacité vitale lente, qui est le premier critère secondaire qui était présenté dans le protocole, n'est pas significatif.

Pour moi, c'est un essai négatif cliniquement. Je voulais peut-être tout de même revoir l'avis de l'expert par rapport à ses conclusions qui sont tout de même très optimistes, mais qui me semblent un peu en décalage des résultats de cet essai. Je voulais savoir si vous voulez commenter.

M. CORSIA. - Si je peux me permettre, l'échelle que vous présentez, c'est la CAF, si je ne dis pas de bêtises, qui associe le score ALSFRS et la durée d'évolution. Pour une raison assez simple, c'est qu'il n'y a pas de corrélation entre le score de l'ALSFRS et l'évolution de la maladie. On peut tout à fait mourir avec un score ALSFRS à 40, à 20 ou à 10. C'est pour cela que, comme les évolutions précédentes se faisaient sur le score ALSFRS, cette échelle a été utilisée dans le premier pexol 1.31.16 pour la première fois, c'est de combiner le facteur survie et le facteur fonctionnel, puisque, d'abord, on pouvait mourir avec un score ALSFRS très élevé, et deuxièmement, les médicaments agissaient soit sur la survie, soit sur le caractère fonctionnel. Le riluzole a le même effet sur la survie et pas sur la fonction, par exemple.

M^{me} le Dr CHEVRET, membre de la CT. - Oui, mais là, en l'occurrence, il n'y a qu'un seul décès, Monsieur.

M. CORSIA. - Non, mais c'est juste pour expliquer la CAF. C'est tout, je n'allais pas plus loin, Madame. C'était juste pour vous expliquer comment la CAF a été construite et pourquoi la CAF a été utilisée.

Sur les résultats, je suis tout à fait d'accord avec vous. Je ne vais pas du tout aller contre ce que vous venez de dire. J'ai une vision différente parce que j'ai une vision de patients que j'ai vu traités et que ça change un peu mon analyse du traitement. C'est sûr que ce n'est pas très objectif. Je suis tout à fait conscient que ce que je vous dis là, ce n'est plus une vision clinique qu'une vision théorique, mais on a tout de même l'impression...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais là, ce sont des malades qui ont été inclus tout de même. Ce n'est pas théorique, ce ne sont pas des simulations, ce n'est pas un essai in silico. Ce sont des vrais malades aussi, il me semble, dans l'essai.

M. CORSIA.- Tout à fait. Mais je vous parle de patients que j'ai pu voir et qui étaient sous traitement et qui ont été améliorés. Après, c'est mon point de vue. Je ne dis pas que ce que j'ai vu, ça représente toutes les pathologies, tous les patients qui peuvent être traités. Le retour que j'en ai eu et que j'en vois, c'est plutôt un effet positif. C'est tout ce que je peux dire qui ne soit pas objectif. Pour le reste, je suis d'accord avec vos résultats et votre analyse.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Bonjour, je suis un interniste. J'ai cru comprendre que la molécule qui était présentée était bien supportée. J'ai la publication dans *New England* : 8 événements neurologiques graves, dont myélite, vous l'avez dit, radiculopathie, hyperpression intracrânienne, un patient hospitalisé pour une myélite qui a dû avoir corticoïdes échange plasmatique, et dans les arrêts de traitement, si on prend la table afférente : 4 arrêts sur 72, suite à un événement indésirable et dans la partie en ouvert 18 sur 104, a-t-on la même lecture sur la *safety* ?

M. CORSIA.- C'est-à-dire ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai cru comprendre, mais peut-être à tort, Monsieur, que vous aviez dit que c'était un médicament qui avait des effets indésirables, mais globalement peu graves et aucun n'avait conduit à l'arrêt du traitement. Or là, on a 6 % d'arrêt de traitement pendant la phase versus placebo et 11 % lors de la phase d'extension. Ce sont des chiffres qui sont différents de 0.

M. CORSIA.- Oui.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Entendu, merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Rapidement, Monsieur Corsia, nous sommes tous convaincus effectivement que la sclérose latérale amyotrophique est une maladie pronostique épouvantable. On sait très bien, quand on discute de la fin de vie, le buzz que font les personnes sclérose latérale amyotrophique dans ces périodes, dans les médias. Le problème, vous le voyez, c'est difficile, nous sommes confrontés à un essai thérapeutique qui, soit parce qu'il n'avait pas une puissance suffisante, soit parce qu'il n'a pas duré suffisamment longtemps, soit parce qu'il y avait une hétérogénéité de patients, dans tous les cas, il est négatif sur la plupart des résultats que l'on a à évaluer, et même dans les analyses post hoc qui ont été faites, la plupart des résultats montrent une tendance, mais ne sont jamais significatifs. Je sais que les agences, que ce soit la FDA ou que ce soit l'agence européenne, ont donné un aval favorable avec une AMM à titre exceptionnel en raison des effets sur les biomarqueurs éventuels.

Je voudrais simplement que vous nous disiez, sur les biomarqueurs éventuels, et en particulier, où en est la littérature sur la corrélation entre les variations du taux de

neurofilaments et la pente d'évolution de la maladie. Puisqu'il semble que ce soit aussi un des arguments qui ait poussé les évaluateurs des agences d'AMM à donner cette AMM à titre exceptionnel.

M. CORSIA.- Pour les neurofilaments, une chose est claire : plus le taux est élevé au début du diagnostic, plus le pronostic est sombre. Deuxièmement, avec les autres médicaments, il n'y a pas de modification du taux de neurofilaments. Un patient qui a un taux de neurofilaments élevé a une évolution plus rapide qu'un patient qui a un taux de neurofilaments bas. Cela conduit à penser que si un médicament fait baisser le taux de neurofilaments, il doit avoir un impact sur la neurodégénérescence et donc sur le profil évolutif de la maladie. Cela a été montré à plusieurs reprises.

Ce qui a également été montré, et cela ne sert à rien à voir avec le tofersen, c'est que le taux de neurofilaments augmente plusieurs années avant que la maladie commence cliniquement. C'est un biomarqueur diagnostic préclinique, puisqu'on pourrait à l'avenir diagnostiquer la SLA dans des situations particulières, notamment dans les formes familiales, chez les apparentés de patients ayant une SLA avec mutation. On pourrait diagnostiquer la SLA plusieurs mois, voire années avant le début clinique par une augmentation des neurofilaments qui témoigne de la neurodégénérescence.

C'est un paramètre que l'on utilise maintenant de façon régulière en clinique pour avoir une évaluation, qui encore une fois est en train d'être réévalué, pour avoir une idée pronostique de la maladie et du profil évolutif du patient qui est suivi en fonction du taux de neurofilaments.

D'un point de vue clinique, voir un médicament faire baisser le taux de neurofilaments, cela me semble un marqueur assez objectif. Je fais attention aux termes, d'un effet sur la neurodégénérescence.

Ce que je disais c'est que j'ai une position un peu difficile, un peu ambivalente, parce que d'un côté, je suis comme vous, j'ai lu les études et les résultats, et de l'autre côté, j'ai vu des patients qui avaient été améliorés, et cela a aussi changé ma vision et mon approche du traitement. Mais c'est sûr que cela ne peut pas rentrer dans une discussion que l'on peut avoir ici. Ce sont simplement des informations que je peux vous évoquer ici de façon orale, mais qui ne peuvent pas être considérées comme des arguments valables et indiscutables d'une efficacité. Quoi qu'il en soit, les seuls patients que j'ai vus jusqu'à présent qui avaient une évolution, qui changeaient sous traitement, c'est ceux qui étaient traités par tofersen.

Dernière chose que je voulais dire, comme a dit Claude Desnuelle, c'est un traitement qui est par voie intrathécale, et si les patients viennent toutes les quatre semaines pour une injection intrathécale, c'est qu'ils en tirent tout de même un bénéfice, parce que c'est tout de même très contraignant et très lourd.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. On va vous demander de vous déconnecter, puis nous allons réfléchir et discuter des divers arguments.

(Philippe Corsia quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui veut prendre la parole ? C'est un dossier qui me rappelle un peu un dossier que l'on a vu ce matin.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Avec un expert qui a une position assez différente

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Avec un expert qui a une position assez différente effectivement, et même deux experts, une double expertise, dans un contexte où les seuls éléments qui vont dans un sens un peu plus positif, c'est l'effet sur les biomarqueurs, mais dont, malgré les études qui ont été faites pour le moment dans la littérature, ne démontrent pas de manière évidente qu'ils sont des *surogates*. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est plutôt un commentaire à dire que c'est très étonnant, dans ces maladies à la fois orphelines et épouvantables, de voir que les laboratoires arrivent avec à l'appui de leurs demandes, et ce n'est pas la première fois des études qui sont des études négatives. C'est un drôle d'appui, et on nous demande un avis qui est plus un avis compassionnel que scientifique, et je ne sais pas si c'est réellement notre rôle.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le problème, il me semble, c'est que si on était en accès précoce, je pense qu'on le prendrait en accès précoce, c'est sûr. Mais là, on est dans une situation où on nous demande de le prendre en droit commun.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il y a l'accès précoce post-AMM aussi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est post-AMM, mais il y a un droit commun, donc il est clair qu'on est dans une situation qui est un peu différente. On va d'abord juger le droit commun. On voit également que même dans les agences de régulation, il y a un certain nombre d'évaluateurs qui n'étaient pas d'accord tout à fait avec les décisions qui avaient été prises. Je crois que c'était effectivement assez compliqué.

Personnellement, et dans le contexte de cette maladie, je voterai pour un SMR faible et une ASMR V en sachant que le dossier ne le permet pas sur le plan du dossier, mais je comprends très bien que ce dossier est, dans sa globalité, tout à fait insuffisant.

Dans le bureau, nous n'avons pas pris de décision, justement dans le contexte où nous voulions entendre les experts et la discussion autour de ce dossier.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il y a des données complémentaires à attendre ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a deux études, dont une étude qui a été faite chez des patients de présymptomatiques. Ce sont les deux études qui sont attendues par les agences, en particulier par l'Europe, pour finaliser les décisions et confirmer ou pas l'autorisation de mise sur le marché.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Sachant que ce n'est pas la population, donc on ne pourra pas imputer un effet dans les populations les plus malades.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est tout de même dans la population de patients qui sont mutés SOD1.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, c'est ça, mais on ne peut pas extrapoler un effet thérapeutique dans la phase précoce de la maladie à une phase très tardive.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, on est bien d'accord, je reconnais. On n'aura pas plus, c'est sûr. On va voter le droit commun, d'abord. ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Il y a 12 voix pour un insuffisant. On avait 5 voix pour faible, donc c'est un SMR insuffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. On va voter l'accès précoce, d'abord.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais savoir si on pouvait voter pour un accès précoce si précédemment, on avait voté pour insuffisant.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Rien ne l'interdit, vous pouvez voter pour apprécier les deux demandes distinctement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je peux aller plus loin là tout de même, parce que supposons qu'il y ait un accès précoce et qu'on a refusé, le droit commun, ça veut dire quoi ? Charlotte.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est vrai que c'est une bonne question.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- S'il n'y a pas d'inscription après sur les listes, effectivement, ça fait tomber l'accès précoce. Après, on pourrait considérer qu'un SMRI n'est qu'un avis de la commission, mais ce n'est pas très logique.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Normalement, le ministère met fin aux accès précoces dans plusieurs situations, dont le refus d'inscription au remboursement qui suit un avis de CT SMRI. Là, effectivement, le vote favorable pour l'AP ne serait pas suivi d'effet.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- C'est contradictoire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Pour le premier critère, il y a 16 voix pour ; le deuxième critère : 13 voix pour, 3 voix contre ; troisième critère : 16 voix contre ; et quatrième critère : 16 voix contre.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, donc il n'y a pas d'accès précoce et c'est un SMRI.

M. DIATTA, pour la HAS.- Peut-on l'adopter sur table ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr.

M. DIATTA, pour la HAS.- Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

pexol, 15
ponctuomères, 9

win ratio, 14

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