



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - FILSPARI 200 et 400 mg
(Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) -
(CT_AP-390)

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à
immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

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 - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT AP-390)

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

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 Chauveau en situation de conflit d'intérêts.

(Le Professeur Dominique Chauveau rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Dominique. Merci de nous consacrer un peu de temps. On va voir ensemble le dossier de FILSPARI, à la fois pour un accès précoce post-AMM et pour un examen de droit commun. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura l'intervention des associations de patients, AIRG et RENALOO. Ensuite, on te laissera la parole, puis on aura une évaluation méthodologique par Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez une demande d'accès précoce post-AMM conjointement à une demande d'inscription Sécurité sociale et collectivité pour la spécialité FILSPARI, 200 milligrammes et 400 milligrammes comprimés pelliculés. Son principe actif est le sparsentan. Il est administré par voie orale à la dose de 200 milligrammes par jour pendant deux semaines, puis 400 milligrammes par jour en fonction de la tolérance. Il a une double action, antirécepteur de l'angiotensine 2 et antirécepteur du récepteur de l'endothéline.

Son indication AMM, qui est celle demandée pour l'inscription de droit commun, c'est le traitement de la néphropathie à immunoglobuline A primitive chez les adultes avec une protéinurie supérieure ou égale à 1 gramme par jour ou un rapport protéine créatinine urinaire, rapport PCU, au moins égal à 0,75 gramme par gramme.

Pour l'accès précoce, l'indication est restreinte uniquement après traitement néphroprotecteur standard optimisé, sauf contre-indication ou intolérance.

L'AMM était conditionnelle, obtenue en avril 2024, et le laboratoire s'est engagé à fournir les résultats de la phase d'extension de l'étude de phase III PROTECT sur laquelle repose la demande d'AMM et d'accès précoce. À noter que ce médicament avait le statut de médicament orphelin.

Le laboratoire revendique pour l'AP post-AMM une maladie grave, rare et invalidante. En effet, il s'agit d'une maladie orpheline qui conduit à l'insuffisance rénale chronique terminale avec nécessité du recours à la dialyse ou à la transplantation. Il n'y a pas de traitement approprié, pas de traitement après-échec du traitement standard. Il existe une spécialité,

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT_AP-390)

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

KINPEYGO, budésouide, qui a une AMM conditionnelle dans une indication similaire, mais n'est pas remboursable. La mise en œuvre ne peut pas être différée. Il s'agit d'un stade de maladie grave évolutive. Le médicament est présumé innovant, puisque sur la base de l'étude PROTECT, la supériorité a été démontrée, versus irbésartan.

Pour la demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Le laboratoire a fourni l'étude PROTECT, une étude de phase III, de supériorité versus irbésartan, qui est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2. Cette étude était randomisée en double aveugle, réalisée chez 404 patients atteints de néphropathie à IgA avec protéinurie supérieure égale à 1 gramme par jour et un DFG au moins égal à 30 millilitres par minute par 1,73 mètre carré, et qui recevaient un traitement stable optimisé par IEC ou ARA II.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de variation moyen du rapport PCU à la semaine 36 par rapport à l'inclusion. Il s'agit d'une analyse intermédiaire réalisée sur 263 patients qui étaient inclus à la date d'extraction des données. L'analyse a été faite avec un risque alpha de 0,05. Les résultats ont montré la supériorité du sparsentan par rapport à irbésartan avec une réduction du rapport PCU de -19,77 % versus -15,05 %, soit un rapport entre les deux médicaments de 0,59 et un petit p très significatif, inférieur à 0,0001. Des analyses complémentaires ont montré le maintien des réponses cliniques pour les deux médicaments jusqu'à la semaine 110, qui était le temps de l'analyse finale.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha, on avait trois critères basés sur le DFG. Le premier était mesuré entre la semaine 6 et la semaine 58 au risque alpha de 0,01. Aucune différence significative n'a été observée. Cependant, la procédure prévoyait de poursuivre les analyses, mais avec un risque alpha abaissé à 0,04. Pour ce deuxième critère, l'analyse a été faite entre les semaines 6 et 110, ce qui représente la pente chronique annualisée.

La supériorité du sparsentan a été démontrée par rapport à l'irbésartan, avec une diminution de -2,7 versus -3,8 millilitres par minute par 1,73 mètre carré, soit une différence de 1,1 millilitre par minute par 1,73 mètre carré, un petit p égal à 0,0369. En ce qui concerne le dernier critère de jugement évalué entre J1 et J110, soit la pente totale annualisée au risque alpha de 0,04, aucune différence significative n'a été démontrée.

Dans cette étude, la qualité de vie a été évaluée, mais en tant que critère exploratoire, donc on ne peut rien en conclure. Pour la tolérance, elle était globalement comparable à celle de l'irbésartan, avec principalement de l'hypotension, une hyperkaliémie, des étourdissements et un œdème périphérique, mais à noter un risque rénal et hépatique chez un faible pourcentage de patients, environ 1 à 2 %, ce qui nécessite une surveillance au cours du traitement et une non-recommandation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Il persiste des incertitudes chez l'insuffisant cardiaque en cas d'allaitement après transplantation rénale, ce qui est surveillé par le PGR. À noter également de nombreuses

interactions médicamenteuses ayant pour conséquence la contre-indication en cas d'utilisation concomitante avec les ARA II, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la rénine, une utilisation prudente en cas d'utilisation concomitante avec les IEC et les inhibiteurs du récepteur des minéralocorticoïdes, et une utilisation non commandée en cas d'utilisation concomitante avec les suppléments en potassium et les diurétiques épargneurs de potassium.

En ce qui concerne le plan de développement, il est attendu la phase d'extension de l'étude PROTECT sur une durée de 156 semaines supplémentaires qui sera disponible fin juillet 2026. Il y aura dans cette étude une sous étude qui comparera le sparsentan par rapport à l'association sparsentan et FORXIGA, pendant 12 semaines.

Il y a également une étude de phase II, SPARTACUS, qui sera ouverte mono-bras, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du sparsentan chez les patients à risque de progression vers l'insuffisance rénale malgré un traitement stable par IEC ou ARA II et inhibiteur du SGLT2 pendant au moins 12 semaines. Cette étude portera sur 60 patients et sera disponible fin décembre 2024.

Pour l'expertise, nous avons sollicité le professeur Dominique Chauveau, néphrologue à l'hôpital Rangueil à Toulouse, et le professeur Sylvie Chevret pour ce qui concerne l'expertise méthodologique de l'étude. Nous avons deux contributions patients par l'association AIRG et l'association RENALOO.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. On va passer aux contributions d'abord.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Je vais vous présenter la contribution d'AIRG. C'est l'association pour l'information et la recherche pour les maladies rénales génétiques. L'impact de la maladie sur les patients, d'abord, c'est une maladie qui évolue à bas bruit. C'est une maladie silencieuse, car indolore. Elle est découverte souvent à l'instar d'une visite à la médecine du travail ou médecine scolaire. Les effets de la maladie peuvent se manifester avant, néanmoins en dépistage, par la présence visible de sang dans les urines, de l'hypertension artérielle, des maux de ventre ou encore de la fatigue et des infections liées à une faiblesse du système immunitaire.

Même avec les symptômes déclarés, le parcours pour accéder aux bons diagnostics peut être long et compliqué. Les examens se multiplient avant qu'une biopsie rénale puisse se permettre de confirmer la maladie. Ces symptômes peuvent être constants ou fluctuer, ce qui ajoute de l'incertitude et de l'anxiété pour les personnes qui sont touchées par cette maladie, sans compter la perte de temps pour démarrer une prise en charge adaptée.

L'insuffisance rénale chronique terminale, c'est l'évolution de cette maladie. Elle nécessite des traitements lourds comme la dialyse ou la transplantation. Les symptômes se traduisent par une anémie responsable de la fatigue, des complications cardiaques en partie dues à l'hypertension artérielle, une dégradation des mécanismes de défense contre les infections,

des anomalies des os dues aux perturbations des taux sanguins de calcium, de phosphore, des bicarbonates et de l'hormone parathyroïdienne.

Elle est diagnostiquée en moyenne avant l'âge de 40 ans et elle évolue. L'impact de la maladie sur les patients est une diminution de la vie active, des arrêts de travail, une diminution des revenus avec des contraintes alimentaires, un régime hyposodé, hyposucré ou restreint en protéines. Elle a également un impact non négligeable sur la vie sociale du patient parce qu'il ne peut pas aller partager des repas conviviaux. C'est un isolement qui est le résultat de ces contraintes.

L'impact sur les aidants, c'est l'aspect financier qui n'est pas négligeable, lié à la maladie et à la mise en invalidité ou aux arrêts de travail récurrents. En cas de dialyse, c'est un bouleversement total de l'emploi du temps de la famille qui doit s'articuler autour de ces dialyses. C'est une perte d'emploi avec tous les impacts. C'est la perte aussi de l'insouciance, de la confiance dans l'avenir. Cela aboutit parfois à des divorces, des séparations et l'angoisse et la culpabilité des parents dans la transmission de la maladie quand c'est pour un enfant plus jeune.

Quels sont les inconvénients des traitements actuels disponibles ? Les traitements visent à préserver le rein sans s'attaquer aux causes réelles de cette maladie auto-immune. Ils n'en existent donc pas à date.

Quelles sont les attentes pour ce nouveau traitement ? L'attente, c'est de disposer d'un traitement efficace pour enrayer ou du moins ralentir significativement la dégradation des reins et éloigner l'horizon de l'insuffisance rénale terminale, agir sur les symptômes physiques, la fatigue, les maux de ventre notamment et qu'il soit bien toléré, sans effet indésirable, comparable aux symptômes déjà existants avec la maladie.

Jean-Pierre va poursuivre avec RENALOO pour compléter. Je vous remercie.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Il y a des éléments complémentaires abordés par RENALOO. C'est une association agréée au niveau national, qui est dans des fédérations internationales et membre de France Asso Santé, qui a à peu près 8 500 adhérents. Ils commencent à rappeler l'incidence en France qui est de 1 500 cas par an, avec un sexe-ratio de 2 : 1 qui touche, comme cela a été dit, plutôt des patients jeunes.

Elle souligne qu'il n'y a pas de registre en France et s'appuie donc sur les données de RADAR, qui est le registre du Royaume-Uni qui couvre une population comparable, en rappelant que peu de patients touchés par cette maladie ne développent pas d'insuffisance rénale et que 10 % de tous les patients en dialyse dans le Royaume-Uni sont atteints de la néphropathie à IgA. Après 20 ans, c'est 25 % des enfants suivis qui développent une insuffisance rénale terminale.

Je passe sur les symptômes et l'impact, qui est énorme, notamment sur les enfants. RENALOO rappelle que c'est une qualité de vie moins bonne que les patients atteints de diabète de type 1 ou que les survivants d'un cancer.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

RENALOO, et c'est son combat, rappelle que ce n'est pas une contre-indication à la greffe. Là aussi, la France est en retard par rapport à d'autres pays, notamment pour la greffe rénale de donneurs vivants, puisque c'est simplement 16 % des greffes en France contre 27 % au Royaume-Uni et 50 % aux Pays-Bas.

Elle rappelle que les gens sous dialyse ont vraiment une perte d'espérance de vie très importante, notamment chez les jeunes. On imagine que si on est dialysé à 18 ans, on a une espérance de vie inférieure de 40 ans à la population générale. Elle tombe à 17 ans de perte seulement chez les patients ou les jeunes patients greffés.

Je passe sur les traitements. Simplement, RENALOO cite les SGLT2 aussi dans les médicaments néphroprotecteurs. Les corticoïdes avec les effets secondaires, on en a parlé, je crois.

Il n'y a pas d'expérience directe avec ce médicament, mais simplement, ils ont eu des retours d'expérience d'autres pays qui semblent indiquer une bonne tolérance et peu de plaintes quant aux éventuels effets indésirables, avec néanmoins une préoccupation sur les risques pour l'enfant à naître, notamment en cas de grossesse et sur les risques de lésions hépatiques.

Pour eux, c'est un médicament qui pourrait contribuer à l'émergence d'une médecine rénale plus personnalisée, en complément des mesures classiques de néphroprotection, c'est donc un espoir pour les patients. Cela pourrait changer la donne, améliorer leur qualité de vie et retarder le recours à la dialyse en limitant le handicap.

Ils terminent en soulignant l'importance d'un accompagnement des patients et des projets de grossesse avec des précautions importantes qu'il faudrait anticiper.

M. Le Pr COCHAT, Président. Très bien. Merci à tous les deux. Dominique, c'est à toi.

M. CHAUVEAU. - En effet, je m'associais à tes remerciements à Madame Simonin et Monsieur Thierry, qui ont dit des choses l'un et l'autre très justes.

La question qui est posée est l'implication de FILSPARI, le sparsentan, dans le traitement de la néphropathie à IgA chez les adultes, et je souligne ce point parce qu'il est un peu dissonant par rapport à ce qu'on a entendu, avec une protéinurie supérieure à 1 gramme par jour ou un rapport de protéinurie sur créatinine urinaire supérieure à 0,75.

Pour resituer pour l'auditoire qui n'est pas familier peut-être de cette maladie immunologique, il s'agit d'une glomérulonéphrite primitive. Cela a été dit, c'est la maladie glomérulaire la plus fréquente dans le monde et elle a un impact notamment en Asie du Sud-Est et dans les populations caucasiennes. C'est habituellement une maladie du sujet jeune, enfant, adolescent et adulte jeune. Son histoire naturelle est très concordante dans de nombreuses séries, à 20 ans pour garder les chiffres de masse, un tiers des patients est guéri sans aucune séquelle détectable, un tiers des patients a une maladie rénale chronique et un tiers des patients est parvenu en insuffisance rénale terminale avec les conséquences que nous avons entendues à l'instant.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

Deuxième point de repère, nous savons que le risque d'évolutivité dépend de trois marqueurs simples : l'hypertension artérielle, l'existence d'une insuffisance rénale au diagnostic et le débit de protéinurie avec une certitude, c'est que s'il est de plus d'un gramme, il y a une indication à un traitement et probablement il est sage de démarrer un traitement médicamenteux dès que la protéinurie dépasse 0,5 gramme par jour.

Je confirme les données chiffrées qui ont été proposées. Pierre, peut-être que tu commenteras sur le statut de maladie orpheline. Parce que je n'ai jamais très bien compris, si la maladie de Berger en était ou pas. Je n'en suis pas certain pour Orphanet, du coup je ne sais pas comment on peut accueillir le statut de médicament orphelin.

Je ne reviens pas sur l'impact de la maladie rénale chronique ou de l'insuffisance rénale terminale et je viens souligner deux ou trois points de l'essai PROTON qui sous-tend la demande du laboratoire VIFOR. C'est une étude randomisée, parfaitement dessinée et qui a inclus 18 pays et 134 centres dans le monde.

Je ne reviens pas sur les critères d'éligibilité, sauf pour souligner que les malades ayant un DFG inférieur à 30 n'étaient pas éligibles dans l'étude. Le comparateur est l'irbésartan et un point à souligner, c'est que dans l'essai, 96 ou 97 % des patients recevaient le comparateur à la dose maximale habituelle, c'est-à-dire 300 milligrammes par jour, ce qui est en effet un beau succès dans le suivi. Il y a une étude de stratification prédéfinie sur le DFG entre 30 et 59 ou supérieure à 60 et sur le débit de protéinurie supérieur ou inférieur à 1,7 gramme par jour.

Le critère principal de l'étude, parce que dans le fond, il y a deux publications qui ont été faites dans le *Lancet*, et c'est ce que je voudrais bien clarifier pour les auditeurs. Il y a eu deux publications à sept mois d'intervalle en 2023. La première portait sur le critère principal de l'étude qui est un critère de modification ou de réduction de la protéinurie entre le temps 0 et la semaine 36. La deuxième étude rapportait l'impact sur les critères secondaires qui sont la variation de temps de la filtration glomérulaire, d'une part, la proportion de patients qui parvient à un critère composite rénal, celui-ci étant défini comme une perte de fonction supérieure à 40 %, le passage en insuffisance rénale terminale, c'est-à-dire avec un DFG inférieur à 15, ou un évitement cardiovasculaire mortel. Ce sont des objectifs secondaires de l'étude.

Clairement, il y a une question à poser : il n'y a pas de critère clinique très ferme, clinique relevant très ferme dans l'étude de princeps, dont je le redis, le critère principal est un rapport protéinurie sur créatininurie. Je ne reviens pas sur ce qui a été dit : il y a un effet très net sur l'abondance de la protéinurie. Il est obtenu sans qu'il y ait de variation de pression artérielle significativement différente dans l'un et l'autre groupe. L'effet est très rapide. Il est détecté dès quatre semaines et son intensité se poursuit tout au long du travail, jusqu'à six mois. Voilà ce que l'on peut dire.

Pour le dire en chiffres, les données chiffrées sur la protéinurie sont indépendamment des pourcentages de variation, une baisse d'une valeur initiale identique dans les deux groupes

qui était à 1,47, à 1,08 dans un groupe et 0,62 dans l'autre, donc une différence statistiquement significative.

Dans l'analyse de l'essai à deux ans, j'ai trois points à souligner qui reposent sur la deuxième publication. Il y a la modification de pente de progression du DFG. Celle-là est complexe à comprendre parce que les autorités, la FDA d'un côté et l'EMA de l'autre, ont souhaité analyser les choses avec deux pentes distinctes : une pente dite totale pour la FDA et, sur cette pente « totale », bien qu'il y ait une évolution plus favorablement infléchie par le sparsentan, la différence n'est pas significative. L'EMA a opté pour une pente dite « chronique » dont on a entendu il y a quelques instants le détail, qui est restreinte à la période de double aveugle, de la semaine 6 à la semaine 110, et là, il y a en effet un bénéfice statistiquement significatif. Il y a donc globalement, une faible évidence de bénéfice sur la pente du DFG avec une imprécision qui est assez grande.

Deuxième point clair de cette étude prolongée à deux ans, le bénéfice sur la protéinurie est maintenu.

Et troisième résultat, le critère rénal composite n'est pas différent dans l'un et l'autre groupe, en tout cas pas différent statistiquement. Il y a assez peu d'événements qui sont survenus, 9 % dans le groupe sparsentan et 13 % de patients dans le groupe irbésartan, ce qui explique probablement qu'il n'y a pas de différence significative.

À quoi le produit se compare ? Je vais revenir sur la stratégie thérapeutique dans la néphropathie IgA, sauf pour dire les choses suivantes : notre ligne de base pour la néphroprotection, chez les malades qui n'ont pas une insuffisance rénale rapidement progressive, c'est l'utilisation d'un inhibiteur du SRA. Jusqu'ici, l'ajout d'un inhibiteur de SGLT2, dès que le rapport protéinurie est supérieur à 0,2.

Je rappelle que les inhibiteurs du SRA dans cette maladie diminuent la protéinurie et ralentissent le déclin rénal avec une grande sécurité et un bénéfice cardiovasculaire. Le traitement de référence, c'est donc dans un premier lieu temps, les bloqueurs du système rénine angiotensine et jusqu'ici, le traitement par un bloqueur de SGLT2 dès lors que la protéinurie persiste au-delà de 0,2 gramme par gramme. Vous savez qu'il y a deux médicaments et nous avons discuté ici leur appoint dans ce contexte, la dapagliflozine et l'empagliflozine.

Deuxièmement émerge cette nouvelle classe avec le sparsentan et, pour apprécier la juste place, c'est vrai qu'on ne dispose pas d'un essai comparatif.

Il y a quelques jours, les recommandations internationales KDIGO 2024 ont été rendues publiques pour discussion de la recommandation avant la publication définitive et les auteurs de ces recommandations mettent à égalité dans la prise en charge des patients à risque de progression rénale, comme je l'ai défini plus tôt, les iSGLT2 ou le sparsentan.

J'ai à souligner trois points. J'ai dit qu'enfants et adolescents avant 18 ans n'étaient pas inclus dans l'étude, donc je ne vois pas de bonnes possibilités d'appliquer à eux ce traitement.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

Deuxièmement, les seuils d'inclusion pour le traitement sont assez variables. Le rapport protéinurie sur créatininurie, d'un jour à l'autre, peut osciller un peu. Quand on est aux franges de 0,75 gramme par gramme ou un gramme par jour, il serait logique de recommander une répétition des examens pour que l'on soit franchement dans une zone où il y a un certain bénéfice attendu.

Troisièmement, le médicament est contre-indiqué si le DFG est inférieur à 15.

Enfin, il y aura certainement besoin dans la pratique quotidienne d'une vigilance, puisque l'association aux ARA II est contre-indiquée et que dans l'esprit des néphrologues, il n'ira pas de soi que l'on puisse traiter les malades sans utiliser un bloqueur du système rénine angiotensine.

Au terme de cette discussion, mon appréciation est la suivante : les marqueurs cliniquement pertinents, en dépit d'une tendance favorable, ne sont pas significativement améliorés pour ce qui concerne le critère rénal composite ou font l'objet d'une querelle de pente. Deuxièmement, nous ne disposons pas d'études comparatives avec le traitement de références qui, dans le contexte, est l'association inhibiteur RAS plus inhibiteur de SGLT2.

L'impact thérapeutique sur la protéinurie de FILSPARI est incontestable dans l'essai PROTECT, l'applicabilité de l'essai est robuste, car les patients traités sont ceux de vie courante et la tolérance du traitement est à peine moins favorable que celle du comparateur. Pour les raisons que j'ai mentionnées, je suggère de proposer un SMR mineur et une ASMR mineure pour l'utilisation de ce médicament.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peux-tu nous donner ton avis aussi plus spécifique sur l'accès précoce et les critères attendus de l'accès précoce ?

M. CHAUEAU.- Tu peux redire ce que sont les critères ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet doit avoir une diapositive pour nous les lister. Il y a la maladie rare/grave/invalidante. D'ailleurs, je crois que la cheffe de projet l'avait mise dans sa présentation initiale. Le fait que l'on ne peut pas différer le début du traitement, le caractère présumé innovant du médicament et l'absence de traitement approprié.

M. CHAUEAU.- On peut considérer que sur les trois premiers critères, on peut avoir un accord. Encore faut-il dire que le critère de protéinurie, il s'agit de savoir si on le regarde avant utilisation d'un IEC ou d'un ARA II ou dans le courant de celui-ci. Sur le quatrième critère, j'ai un relatif désaccord sur le traitement approprié, pour les raisons que j'ai dites à cause de l'iSGLT2.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu considères que l'iSGLT2 est un traitement approprié ?

M. CHAUEAU.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est important de le préciser parce que cela conditionne beaucoup l'acceptation ou pas de l'accès précoce.

M. CHAUVEAU.- Je le dis et je le souligne. Enfin, je ne l'ai pas mentionné, mais dans la discussion que vous aurez, il y a l'impact du coût du médicament.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas parler du coût en CT.

M. CHAUVEAU.- Entendu, donc je m'arrête. On peut simplement souligner que les ISGAT2 sont des médicaments bon marché.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne tient pas compte de ces paramètres, s'il te plaît.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un essai qui avait deux types de critères qui ont conduit à deux analyses. Sur le critère de jugement principal à S36, il fallait 280 sujets qui étaient requis pour montrer une différence de 30 %. Le premier des trois critères secondaires clés est également mesuré à S36 ou S58, mais cela a été fait sur la même analyse, ce qui explique aussi pourquoi le alpha a été partagé entre ces deux critères, puisqu'il y avait 0,02 unilatéral, c'est-à-dire 0,04 sur le critère de jugement principal et 1 % sur le premier critère secondaire clé.

Par ailleurs, le calcul d'effectifs et le contrôle de l'erreur de type 2 également sur les deux critères secondaires clés ont conduit à devoir inclure au moins 380 sujets pour montrer un effet sur le débit de filtration glomérulaire à 110 semaines, mais soit comptabilisé à partir de la semaine 6, soit à partir du début. Ils ont fait un schéma hiérarchique qu'ils appellent *gate keeping* qui vise à contrôler le risque alpha tout en ayant ce partage initial entre les deux premiers critères.

Quand on regarde les résultats, effectivement, le premier est significatif et largement en dessous de 4 %, même si eux reprennent la valeur de 5 % plutôt que de 4 %, sans trop d'explications. On voit que la valeur observée est proche de celle attendue.

En revanche, sur les trois critères secondaires clés, le seul qui soit significatif, c'est le deuxième qui frôle tout de même les 4 %, puisque le degré de signification est à 0,037. Si l'on reprend la diapositive suivante, je vous ai rappelé les effets qui étaient attendus et ce que l'on observe. Ce qui m'a frappée, c'est que sur le débit de filtration glomérulaire, c'est ce que vient de dire l'expert, l'effet est tout de même moindre qu'attendu, puisque le premier n'est pas significatif. Le deuxième, on voit une différence de 1 millilitre par minute pour 1,73 mètre carré, alors qu'attendu, d'après ce qui est dans le protocole, cela variait de 2 à 3 points de différence. C'est largement moins, ce qui explique d'ailleurs la non-signification sur deux des trois critères.

Un point que je voulais aussi mentionner, c'est le fait qu'il y a des données manquantes qui sont plus ou moins imputées et le fait que les critères soient définis en excluant les données des six premières semaines, ce qui explique aussi pourquoi la FDA et l'EMA n'étaient pas

d'accord sur les critères à retenir, total ou chroniques, puisque soit on attend six semaines pour regarder les modifications, soit on intègre tout depuis la randomisation.

Pour moi, il y a un problème de pertinence du critère de jugement principal, comme l'a dit l'expert, et de taille d'effet sur le débit de filtration glomérulaire dans cette maladie, et le choix du comparateur, notamment par rapport à ce qu'il vient de dire sur le traitement approprié également.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien, merci à toi. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, je voulais poser une ou deux questions à Dominique que je remercie pour son topo. Je suis assez d'accord sur l'ensemble de ce qu'il a dit. D'une part, je voulais savoir si, à l'inclusion, le traitement par IEC ou ARA II devait avoir été interrompu avant l'inclusion, ce qui pourrait expliquer que les résultats en termes de pente de DFG soient analysés soit entre J1 et J110, soit entre J6 et J110.

M. CHAUEAU.- Les patients avant l'inclusion dans l'essai étaient traités pendant 12 semaines par l'irbésartan à la dose maximale souhaitée, comme j'ai dit, en très grande proportion à 300 milligrammes par jour. Ceux qui gardaient une protéinurie supérieure au seuil qui est défini dans l'étude étaient à ce moment-là randomisés, soit avec l'irbésartan, soit avec le sparsentan. Je réponds à ta question ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, ma question, c'est : y avait-il un arrêt du traitement, un *wash out* ou pas ?

M. CHAUEAU.- Non, il n'y a pas eu.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce que je ne comprends pas, c'est pourquoi y a-t-il une différence entre la pente de dégradation de DFG selon que l'on compare entre J1 et J110 ou J6 et J110 ?

M. CHAUEAU.- Ce n'est pas très clair dans mon esprit non plus.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- D'accord. Ma deuxième question concerne la demande d'accès précoce post-AMM ou l'indication de demande d'AP post-AMM restreinte par rapport à l'AMM avec la notion de traitement des patients qui présentent une protéinurie après traitement néphroprotecteur standardisé et optimisé, sauf contre-indication ou intolérance. S'il y a « sauf contre-indication », il y aura aussi contre-indication pour spartacan, parce que c'est aussi un IEC ou un ARA II.

M. CHAUEAU.- D'ailleurs, dans l'ensemble, tu pointes quelque chose qui est juste et que j'aurais dû mentionner. J'ai un peu de difficulté à comprendre quel est le traitement néphroprotecteur optimisé dans l'esprit du laboratoire VIFOR. En d'autres termes, s'agit-il d'un traitement uniquement par bloqueur du système rénine angiotensine, ce qui est une première marche d'optimisation, ou le même plus un inhibiteur de SGLT2 qui réduit assez significativement le début de protéinurie quand on regarde douze semaines plus tard. Ce point

n'est pas précisé et me laisse un peu dubitatif sur ce qu'il conviendra de faire dans la pratique clinique avec les mots qui sont formulés ici, proposés par le laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien merci. Dernière question, parce que le temps est passé, de Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Puis-je demander aux brillants néphrologues qui sont autour de cette table, quel est le mécanisme finalement de cette maladie de Berger. J'avais cru comprendre qu'il s'agissait d'une maladie immunologique liée à un défaut de galactosylation des protéines, ce qui fait que cela abîmait les glomérules et que cela laissait passer de temps en temps les globules, hématuries et les protéines. Comment se fait-il que ce médicament qui joue probablement sur les modifications de perfusion des glomérules ait donc un effet potentiellement néphroprotecteur ? Véritablement ce que j'ai compris pour cette maladie immunologique, n'est-on pas en train de traiter les conséquences et non pas la cause ?

M. CHAUVEAU.- La maladie résulte en effet d'un trouble de galactosylation des IgA muqueuses, après cela de dépôts dans les glomérules de complexes humains circulants, IgA mal faites, plus des anti-IgA ou anti-IgG, d'où les dépôts qu'on voit dans les glomérules, avec une activation du complément local. A partir de là comme dans toutes les néphropathies, il y a des conséquences secondaires fibrosantes et des conséquences immunodynamiques sur les néphrons restants. L'idée effectivement, c'est que le sparsentan n'intervient pas du tout dans les premières phases, mais sur les phases tardives qui font sans doute une partie de l'auto-aggravation de la maladie rénale liée aux dépôts. Il y a beaucoup d'autres pistes qui sont en cours d'évaluation, et nous avons trois ou quatre essais dans le service pour la néphropathie à IgA, qui font intervenir différents anti-complémentaires, par exemple, et qui seront bien plus ciblés sur la phase précoce initiale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Dominique, pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Pr Dominique Chauveau quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais quelques petits commentaires que j'ai déjà faits dans ce contexte. Le premier, c'est que le DFG dont on parle, c'est un DFG qui est estimé, ce n'est pas un DFG mesuré. Pour les puristes, c'est toujours une petite réserve qu'on doit mettre en avant. D'autre part, on ne sait pas bien non plus l'impact sur la protéinurie. Là, on a un bénéfice sur la protéinurie sans bénéfice sur le DFG. Habituellement, ces deux paramètres sont corrélés. Il y a une question que je voulais poser à l'expert, que je n'ai pas eu le temps de poser, c'est : combien de temps faut-il dans ce contexte pour que le bénéfice sur la protéinurie impacte éventuellement positivement le DFG ? A priori, c'est au-delà de deux ans, puisque là, on a deux ans de recul et on n'a pas ce constat. On n'aura pas grand-chose sur l'évaluation.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a des informations sur le fait que la protéinurie soit un critère de substitution du DFG ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas un critère de substitution. C'est très bien corrélé, mais ce n'est pas un critère de substitution en soi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- S'il y a un effet sur la protéinurie, cela ne nous apprend rien sur l'effet sur le débit de filtration glomérulaire ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sauf s'ils nous avaient répondu à cette question par une corrélation dans le temps, je dis bien une corrélation, cela n'en ferait pas un critère de substitution parce qu'il y a un élément de temps qui intervient, c'était cela ma question, justement. Tu vois ce que je veux dire ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais cela revient à dire que dans certaines conditions, cela peut être un critère de substitution.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans mon esprit, ce n'en est pas un, ce n'est pas suffisamment corrélé pour cela.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui est frappant, c'est que je me suis demandé si le groupe contrôle n'était pas aussi défavorisé, puisqu'au bout de 12 semaines, on sait qu'il ne bouge pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comme ils n'ont pas évolué en 12 semaines, je ne vois pas pourquoi tout d'un coup, ils allaient s'améliorer sur la protéinurie. Sur le reste, on a bien vu que l'effet est tout de même très faible avec des intervalles de confiance sur le seul qui soit significatif, qui louche vers le zéro, puisque les données sont compatibles avec une variation de 0,07 autant que je me souviens.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La question que je voulais lui poser, c'est si jamais on prenait le médicament au remboursement, s'il fallait le restreindre aux patients qui avaient un DFG supérieur à 30 millilitres par minute parce qu'on n'a pas de données chez les autres. Il n'y a pas de restrictions dans l'indication AMM. Après, j'avais une question sur le fait que les gens inclus avaient quasiment six ans de maladie, par rapport aux diagnostics. Du coup, on aurait pu avoir la pente de décroissance du DFG avant l'inclusion. Ça aurait été une information qui aurait pu être intéressante. Je ne suis pas très enthousiaste sur la quantité d'effets, sur le critère qui est a priori le plus pertinent, qui est la perte de fonction rénale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Geric et Jean-Claude, mais tous les deux très rapidement, s'il vous plaît.

M. MAURA, CNAM.- Rapidement, j'ai du mal à comprendre l'indication du traitement qui est réduite aux néphropathies à IgA, sachant que même l'expert, au cours de sa présentation, glisse vers la maladie rénale chronique, puis dans les recommandations, les gens qui sont à

risque de progression de maladie chronique. Du coup, on voit bien que ce produit qui, par ailleurs, a un mécanisme d'action hyper large, c'est sartan plus endothéline, double inhibition qui n'est pas vraiment spécifique.

Ma question, c'était, finalement, n'est-on pas déjà hors AMM si on veut vraiment cibler la population qui pourrait bénéficier de ce traitement ? Sachant qu'on a une prescription initiale qui est réservée aux néphrologues, mais le renouvellement aux généralistes, avec le risque d'hyperkaliémie, sachant que les patients peuvent être traités par des diurétiques hyperkaliémiant par ailleurs. Ce n'est pas très facile à manier.

La deuxième remarque que j'aurais faite, parce qu'on a tout de même des produits qui sont des inhibiteurs d'endothéline sur le marché, avec un risque d'hépatotoxique. Qu'en était-il pour lui au niveau de l'expérience des essais cliniques ? Je sais que c'est un risque identifié. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je peux répondre en partie. Par rapport à la première question, je pensais qu'ils ont pris la néphropathie IgA parce que c'est un merveilleux modèle de *global [...] product*. Il y a beaucoup de produits qui sont testés dans ce cadre. Cela a été le cas historiquement pour les IEC, les ARA II, etc. C'est un bon modèle d'évolutivité. C'est assez fréquent, donc je pense que c'est pour cela. C'était pour avoir une population homogène.

M. MAURA, CNAM. - En pratique, on ne sait pas comment, une fois sur le marché, peut-être au moment de la prescription initiale, vont-ils aller voir chez les patients qui ont un risque de progression de maladie ou qui ont juste une maladie rénale chronique, si c'est à IgA et comment cela se passe ailleurs ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Si l'indication, c'est néphropathie IgA, on est obligé d'avoir une biopsie pour cela. Actuellement, le diagnostic de néphropathie IgA, c'est les dépôts mésangiaux d'IgA.

M. MAURA, CNAM. - Alors que là, on parle de recommandations qui le mettent face aux GLT2.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, parce que c'est un bon modèle, mais il faut s'attendre à ce que le laboratoire étende ses indications à d'autres néphropathies chroniques. Je suis d'accord avec toi. L'autre élément de réponse par rapport à la tolérance des produits que tu as mis en avant, l'hyperkaliémie et tout cela, oui, c'est sûr. Mais d'une part, les néphrologues sont tout de même bien habitués à cela...

M. MAURA, CNAM. - Pas les généralistes. Attention, c'est une prescription initiale. Après, on voit ce que cela donne.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, mais tout de même, ils sont habitués aux prescriptions d'IEC et d'ARA II.

M. MAURA, CNAM. - Sachant que là, on a une contre-indication, mais qui n'est pas très claire. C'est contre-indiqué chez les ARA II, mais on peut avec prudence utiliser l'IEC, on ne sait pas

ce qu'il y a avec les autres diurétiques hyperkaliémisants. Cela ne me paraît tout de même pas simple. C'est juste ma remarque.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pierre, il y a aussi des essais importants dans la hyalinose segmentaire et focale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument. Tout à fait. Jean-Claude, mais Hugues, non, parce qu'on a vraiment déjà beaucoup de retard. Jean-Claude, s'il vous plaît.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Très rapidement, je m'interrogeais sur la validité de la comparaison avec les inhibiteurs de GLT2 dans cette situation particulière. On connaît les résultats dans la maladie rénale chronique. On les a analysés, mais existe-t-il des études spécifiques dans l'indication qui est concernée aujourd'hui ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet le sait-elle ? Je n'ai pas la réponse.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, il n'y a pas d'étude spécifique. L'AMM n'est pas spécifique et comporte uniquement la maladie rénale chronique. C'est pour cela que le laboratoire ne l'avait pas compté comme traitement approprié.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je me souviens qu'il y avait des études en sous-groupe qui montraient leur efficacité dans la néphropathie à IgA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a l'étude d'extension de PROTECT qui va avoir une sous étude pour comparer le sparsentan à l'association sparsentan inhibiteur du SGLT2.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. C'est un post-AMM, on va voter le droit commun d'abord. Le bureau a pas mal discuté, a même continué à discuter en séance par message. On propose un SMR important ou modéré et une ASMR plutôt V. Je reviendrai ensuite sur l'AP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LOZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Concernant l'ISP, j'ai 19 voix contre, 1 abstention. Concernant le SMR, j'ai 13 voix pour faible, 6 voix pour modéré et 1 abstention. Concernant l'ASMR, j'ai une ASMR de niveau V à 19 voix et 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Pas d'ISP, faible, V.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pierre, je souhaitais vous demander si vous voulez restreindre le SMR à la population de l'étude, après traitement néphroprotecteur standard optimisé, puisque l'indication est plus large ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, cela me semble logique. Quelqu'un s'oppose-t-il à cette option ? On en avait discuté aussi au bureau.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

Examen - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) - (CT-20958)

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Avec un SMR en miroir ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, il y a un SMR en miroir.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Faut-il réserver au débit de filtration supérieur à 30 millilitres par minute ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'AMM précise que c'est contre-indiqué un DFG inférieur à 30. Je vous ai mis dans la conversation l'extrait du RCP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si c'est 30 il n'y a pas de problème.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce qui veut dire qu'il faut arrêter le traitement quand le DFG se dégrade.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En dessous de 30, oui.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans l'étude, il y avait un certain nombre de patients qui étaient entre 15 et 30 mn/min. Cela paraît un peu sévère d'avoir à l'arrêter, alors que les IEC ou ARA II peuvent être poursuivis jusqu'à 15. C'est un peu étonnant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le RCP dit que ce n'est pas recommandé, ce n'est pas dit « contre-indiqué ». Si vous voulez, on peut le préciser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut le préciser de la même façon. On peut dire : pas recommandé entre 15 et 30 et contre-indiqué en dessous de 15.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je le mettrai dans la stratégie thérapeutique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est fidèle au RCP. On n'a pas d'éléments factuels pour se prononcer différemment. Geric.

M. MAURA, CNAM.- Juste comme il a obtenu le remboursement, on demande le statut de médicament d'exception à la CNAM. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. On passe à l'AP. Pour l'AP, on était plutôt défavorables. On vous laisse voter. On peut remettre peut-être les critères du vote de l'AP, et on reviendra sur les points si on est globalement défavorables.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Et le miroir ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pardon, on a oublié le miroir. Oui, mais non, parce que si on met qu'il doit être utilisé avec prudence entre 15 et 30, mais qu'il est contre-indiqué en dessous de 15, on ne sort pas du cadre de l'AMM ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, c'est pour les patients naïfs de traitement standard, le SMRI.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Là, on restreindrait à ceux qui ont eu un traitement néphroprotecteur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, donc il faut qu'on vote un miroir. On refait un tour rapidement, mais on le fera avec l'AP, si cela ne vous gêne pas. Quand on va voter l'AP, vous votez d'abord le miroir pour le droit commun précédent, et on vote l'AP.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Mais, pour l'AP, il y a un comparateur ou pas ? C'est-ce qu'on considère ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- À vous de vous prononcer là-dessus, justement, si vous le retenez ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour le miroir, nous avons un SMRI à 19 voix et 1 abstention. Pour l'autorisation d'accès précoce, nous avons un refus à 19 voix et 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, on refait un tour avec les quatre critères, s'il vous plaît.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pourquoi vous mettez non à médicament présumé innovant ? On n'a rien voté.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Là, c'était juste le vote sur l'accès précoce global et maintenant, on va voter les différents critères.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est une proposition d'après les discussions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas d'accord.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, ce n'est pas possible. Masquez votre diapositive, s'il vous plaît.

M. Le Pr COCHAT, Président. Il ne faut pas le mettre sur la diapositive, il faut juste mettre les items, c'est tout, les propositions de réponse, non.

(C'est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants pour le premier critère. Nous avons 19 voix pour et 1 abstention ; pour le deuxième critère, 19 voix contre et 1 abstention ; pour le troisième critère, 18 voix contre, 1 pour et 1 abstention ; pour le quatrième critère, 14 voix contre, 5 voix pour et 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est donc un refus de l'accès précoce.

Index

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

global [...] product, 14

spartacan, 12

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