



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 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.

1. Examen Pré-AMM – Première demande – JAKAVI - maladie du greffon (GvHD) pédiatrie (ruxolitinib (phosphate de)) (CT AP-403) - NOVARTIS PHARMA S.A.S

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame Bruno. Désolée pour ce petit retard. Nous allons voir ensemble JAKAVI dans le cadre d'un examen pour un accès précoce. Le dossier nous sera présenté par notre chef de projet, puis on vous passera la parole.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité JAKAVI à base de ruxolitinib 5 mg/ml en solution buvable. Il s'agit d'une nouvelle présentation puisqu'il était auparavant disponible en comprimé. JAKAVI est un inhibiteur de protéine kinase, un anti-JAK. Il est sollicité dans l'indication thérapeutique suivante, pour laquelle l'ANSM a attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité : dans le traitement des patients âgés de 2 à 12 ans atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Différents traitements sont actuellement utilisés hors AMM et sont recommandés notamment par la Société européenne de transplantation et de moelle osseuse. Je laisserai le Docteur Bruno revenir sur ces éléments par la suite

JAKAVI a été évalué par la commission le 19 novembre 2022 et est disponible dans une indication similaire chez les patients âgés de plus de 12 ans. Il s'était vu octroyer un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie. La commission avait considéré qu'il n'était pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.

Cette demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM repose sur les résultats de deux études non comparatives. La première étude est l'étude REACH 4, une étude de phase I/II, multicentrique, monobras, en ouvert, réalisée chez des patients âgés de 28 jours à 18 ans. 28,9 % des patients étaient naïfs de traitement et 71,1 % d'entre eux étaient réfractaires aux corticostéroïdes, ce qui correspond au périmètre d'indication revendiquée dans le cadre de cette demande d'accès précoce. Les patients étaient répartis en différents groupes d'âge : 12 patients âgés de 6 à 12 ans, 15 patients de 2 à 6 ans et aucun patient âgé de moins de 2 ans. Ce sont les patients inclus dans les groupes 2 et 3 qui correspondent au périmètre revendiqué dans le cadre de cette demande d'accès précoce. Il y a des différences et un écart entre les patients qui ont été inclus dans l'étude REACH 4 et les patients ciblés par cette demande d'autorisation d'accès précoce.

J'affiche à l'écran un schéma qui permet de visualiser l'écart entre les caractéristiques des patients de l'étude versus la population ciblée. Parmi les 12 patients âgés de 6 à 12 ans, 6 patients étaient réfractaires aux corticostéroïdes et 11 parmi les patients âgés de 2 à 6 ans, soit 17 en tout sur les 45 patients inclus dans l'étude. Les patients grisés sur le diaporama représentent ainsi le nombre non négligeable de patients ne relevant pas du périmètre d'indication évalué aujourd'hui. Différentes formulations et présentations ont été utilisées dans le cadre de cet essai. Au total, 8 patients ont reçu la formulation liquide évaluée aujourd'hui sur la totalité des patients inclus dans l'étude. La posologie utilisée dans le cadre de cette étude était deux fois moins importante que celle validée par l'ANSM dans le cadre de

cette demande d'autorisation d'accès précoce.

Du fait des caractéristiques de la population incluse versus la population ciblée par cette demande et le design de l'étude, je vais uniquement vous présenter les résultats relatifs à l'évaluation du critère de jugement principal chez les patients atteints de GvHD aigu de grade II-IV réfractaires aux corticostéroïdes âgés de 2 à 12 ans. Je ne vais pas vous présenter les résultats obtenus chez les patients âgés de plus de 12 ans et les autres critères secondaires qui ont été analysés.

Pour rappel, il s'agissait d'une étude non comparative. Dans le cadre de l'étude REACH 4, le taux de réponse global observé dans le cadre de l'analyse exploratoire qui inclut des réponses complètes et partielles était de 90,6 % au jour 28 chez les patients correspondant à l'indication revendiquée aujourd'hui. D'autres critères ont été évalués dans le cadre de l'étude et ne seront pas décrits ici.

Vous avez un bref résumé des principaux éléments concernant la tolérance avec la totalité des patients qui ont représenté au moins un EI. La tolérance concerne l'étude REACH 4. Les EI de grade II étaient majoritairement d'ordre hématologique avec un nombre négligeable de patients, environ 50 %, ayant nécessité un ajustement ou une interruption de la dose en raison d'effets indésirables.

Je passe aux données disponibles dans le contexte de la maladie du greffon contre l'hôte chronique. Il s'agit des résultats de l'étude REACH 5, étude de phase II non-comparative en ouvert et multicentrique. Là encore, les patients étaient répartis en différents groupes d'âge. 23 patients sur les 48 au total inclus ne correspondaient pas au périmètre de l'indication revendiquée puisqu'ils étaient âgés de plus de 12 ans. Aucun patient âgé de moins de 2 ans n'a été inclus dans cette étude.

Là encore, vous avez un schéma pour visualiser l'écart entre les caractéristiques des patients inclus dans l'étude versus les caractéristiques des patients correspondant au périmètre de l'accès précoce revendiqué. Parmi les 18 patients âgés de 6 à 12 ans, 12 étaient réfractaires aux corticostéroïdes et 4 parmi les patients âgés de 2 à 6 ans, soit 16 patients au total sur les 45 inclus dans l'analyse de l'étude. Les patients grisés représentent les patients qui n'avaient pas les caractéristiques correspondant au périmètre d'indication revendiquée dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce. Dans le cadre de cette étude, 7 patients du groupe 2 à 6 ans et 2 patients du groupe 6 à 12 ans ont reçu la formulation liquide évaluée aujourd'hui.

Du fait de différences dans les caractéristiques de la population inclut versus la population ciblée et du design de l'étude, seuls les résultats de l'évaluation et du critère de jugement principal chez les patients atteints de GvHD chronique modéré à sévère, réfractaires aux corticostéroïdes vous seront présentés. Dans l'étude REACH 5, le taux de réponse global observé dans le cadre de l'analyse exploratoire, incluant les réponses complètes et partielles, était de 39 % environ. Les résultats sur les autres critères ne seront pas décrits.

Là encore, les effets indésirables étaient majoritairement de nature hématologique. 24 % des patients inclus ont nécessité un ajustement ou une interruption de dose en raison d'effets

indésirables. 10 décès ont été rapportés, certains d'entre eux dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement, d'autres après 30 jours suivant l'arrêt du traitement (infections, troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux, une microangiopathie thrombotique, un arrêt cardiaque, un problème de défaillance multiviscérale, une pneumonie fongique, un échec de la greffe, une leucémie récurrente et deux cas de Covid-19).

JAKAVI est déjà disponible chez les patients âgés de plus de 12 ans dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM initialement et inscrit depuis dans cette indication. Les dossiers reposaient sur les résultats de deux études de phase III comparatives, randomisées, réalisées en ouvert, versus la meilleure alternative disponible.

On peut noter quelques éléments qui pourront être discutés :

- la population de l'essai beaucoup plus large que la population ciblée dans le cadre de l'accès précoce ;
- le design de l'étude avec ce schéma non comparatif ;
- l'absence de démonstration sur la survie globale et de démonstration robuste sur la qualité de vie ;
- l'utilisation de différentes formes galéniques dans le cadre de l'étude ;
- le faible nombre de patients âgés de 2 à 12 ans et réfractaires aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques correspondant au périmètre d'indication revendiqué aujourd'hui ;
- l'utilisation d'une posologie différente de celle validée dans le cadre de l'accès précoce avec un ratio du simple au double du fait de résultats sur l'aire sous la courbe évaluée par l'ANSM et dans le cadre de l'évaluation européenne en procédure centralisée du produit.
- le nombre important d'effets indésirables de nature hématologique liés au mécanisme d'action du ruxolitinib.

Dans le cadre de cet examen, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Bénédicte Bruno, à qui je cède la parole.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous, Madame Bruno.

M^{me} BRUNO.- Bonjour. Je vais faire un bref rappel sur la GVH. La GVH est une réaction du donneur contre le receveur. Ce sont les cellules immunitaires du donneur qui attaquent le receveur, à ne pas confondre avec le rejet de greffe, ça n'a rien à voir. Quand on a une GVH, c'est qu'on a une greffe qui a pris. C'est une notion pour ceux qui ne sont pas du tout hématologues.

Concernant le caractère grave, oui, c'est une complication potentiellement grave avec de 10 % de décès dans la population des greffés. C'est très rare si on compte la population des enfants. Par contre, c'est très fréquent en greffe, 50 % des greffes. Le caractère invalidant dans la GVH chronique, il y a 10 % de risque de handicap sévère de séquelles de la GVH chronique. C'est une maladie grave, rare et invalidante.

Le deuxième rappel : Qu'est-ce qui va inciter un greffeur à prendre un immunosuppresseur plutôt qu'un autre dans cette indication-là ? :

- La première, c'est l'efficacité.
- La deuxième, c'est la tolérance de cet immunosuppresseur. Chacun a son effet secondaire. Il y en a, c'est le rein, d'autres, c'est le foie, d'autres font une voie centrale comme la photophérèse, donc c'est en fonction de la comorbidité de chaque patient qu'on va décider du choix d'immunosuppresseur.
- Troisièmement, c'est le degré d'immunosuppression. Il y en a qui sont très immunosuppresseurs qu'on ne va pas vouloir utiliser chez un patient qui est déjà très infecté, par exemple.
- Quatrièmement, dans les leucémies, est-ce qu'on pense que cet immunosuppresseur va annihiler l'effet GVL, c'est-à-dire l'effet du greffon contre la leucémie parce que ce greffon a un effet antitumoral.
- Cinquièmement, un facteur important, c'est la galénique. Si ce sont des comprimés, est-ce que le patient peut le prendre, par exemple, ou si ce sont des injections, est-ce qu'il est capable de recevoir des injections.

Ces cinq critères sont très importants.

Comme vous l'avez vu dans mon rapport, il y a de nombreux traitements de deuxième et troisième lignes. J'ai eu la curiosité de regarder, ils sont tous hors AMM, soit parce que c'est de la pédiatrie, mais aussi et le plus souvent, ce ne sont même pas des indications de traitement de la GVH chez l'adulte. Il y a beaucoup d'indications de prévention du rejet de greffe dans la greffe d'organes.

En pratique, le JAKAVI, c'est déjà le traitement de deuxième ligne chez l'enfant malgré l'absence de galénique adaptée. Les alternatives thérapeutiques ne sont pas recommandées au même niveau que le JAKAVI en raison d'une efficacité moindre. Malgré tout, bien qu'elles soient hors AMM, elles sont accessibles en France. Je conclus qu'il n'existe pas de traitement approprié par rapport au JAKAVI.

Le caractère innovant, la population est représentative, mais petite et hétérogène. Il n'y a pas de comparateur, c'est le principal défaut, mais beaucoup d'autres études ont utilisé un

comparateur. Le critère de jugement est tout à fait classique, c'est toujours ce critère-là qu'on prend dans les études qui évaluent le traitement des GVH. La quantité d'effets observés, on a un bon taux de réponse global et complète, même si ça reste toujours très compliqué de comparer des taux de réponse par rapport à d'autres études. La tolérance et les effets secondaires sont bien décrits. Ils sont connus et considérés comme étant acceptables. Le gros effet secondaire, c'est la cytopénie, l'effet secondaire le plus fréquent qui peut soit nous conduire à ne pas le prescrire parce que le patient est trop cytopénique au moment de l'indication, soit à baisser la dose, soit à l'arrêter.

Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui apporte un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, y compris en termes de qualité de vie, si on regarde le risque de handicap dans la GVH chronique. En termes de tolérance, je considère qu'il n'a pas un intérêt supérieur aux autres immunosuppresseurs. Par contre, il a un intérêt en termes de praticité et de commodité d'emploi puisque c'est une suspension buvable. Il est considéré comme étant le traitement de lignes le plus efficace. Il est recommandé par les sociétés savantes, au moins pour l'adulte par le BMT. La Société française de greffe de moelle l'a recommandé en deuxième ligne dans un article suite aux ateliers d'harmonisation de greffe, en n'ayant pas spécifié que c'était uniquement chez l'adulte. Il a également l'avantage de la galénique avec le sirop buvable. Le plan de développement est adapté avec des résultats cliniques qui étayaient la présomption d'un bénéfice. On peut conclure que le médicament est présumé innovant.

Le traitement, c'est toujours une urgence dans la GVH aiguë. C'est moins une urgence dans la GVH chronique. On peut avoir quelques jours, voire quelques semaines pour décider de changer de traitement ou d'introduire un traitement. En tout cas, ça ne peut pas être différé dans la GVH aiguë.

J'ai mis erreur de posologie, mais je découvre, lors de la présentation de la cheffe de projet, que la recommandation était de 8 mg/m² deux fois par jour. J'étais restée sur la posologie de 4 mg/m² fois deux. Du coup, il n'y a pas d'erreur dans le PUT. Il y a une petite discordance dans l'indication. On met réponse inadéquate aux corticoïdes ou à d'autres traitements systémiques, alors que dans les critères de PUT, on met cortico-réfractaires.

Dans la déclaration des événements indésirables, s'il faut déclarer toutes les cytopénie ou les infections, ce sera très lourd à déclarer. Je l'aurais plutôt mis dans la grille. À un moment, on peut le rajouter la cytopénie d'infection sans que cela nécessite un EI parce que la cytopénie d'infection est quelque chose de très attendu.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je trouve que le niveau de preuve est assez faible parce que ce sont des études non comparatives qui s'apparentent presque à des séries de cas, puisqu'on sélectionne des sous-groupes à chaque fois. Ma question concernait surtout l'hétérogénéité des résultats qu'on observe en fonction des phases de la GVH aiguë ou chronique, notamment le fait que dans la GVH chronique, le taux de réponse observé est bien en deçà de ce qui était attendu. De ce que j'ai compris du protocole, il prévoyait 70 % de réponse, mais on est en dessous de 40 %. Qu'est-ce que vous en pensez ?

M^{me} BRUNO.- En effet, je l'avais noté aussi. Je pense que 70 % de réponse, c'est très ambitieux. De façon générale, la GVH chronique, c'est toujours beaucoup, mais vraiment beaucoup plus difficile à traiter que la GVH aiguë. D'ailleurs, la GVH chronique, c'est souvent la suite d'une GVH aiguë. Jusqu'à présent, on n'a pas de traitement miracle de la GVH chronique. Il y en a un dans mon rapport d'experts, mais il n'a pas l'AMM chez l'enfant. On pourrait être moins convaincu sur la supériorité du JAKAVI par rapport aux autres traitements dans la GVH chronique par rapport à la GVH aiguë.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- On n'a aucune donnée, mais de façon non comparative, est-ce qu'il ne faut pas dissocier les deux indications dans la mesure où, pour moi, l'étude sur la GVH chronique est négative par rapport à la planification ? C'était ça, ma question.

M^{me} BRUNO.- Oui, elle est négative parce que l'objectif était de 70 %. Malgré tout, 40 %, ça reste des résultats satisfaisants. Est-ce que c'est supérieur aux autres ? C'est moins certain. Je trouve que ça reste quand même une bonne indication.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais une question sur votre rapport. Vous indiquez, la porte est ouverte, que certains enfants peuvent être traités sans corticoïdes, ça peut permettre de les traiter d'emblée par JAKAVI sans corticothérapie. Comment vous sélectionnez ces patients ? Pour moi, ça reste un traitement de référence assez « banal » chez l'enfant. Quelles sont les indications de non-corticothérapie ?

M^{me} BRUNO.- Il y a une population qui est particulièrement intéressée, c'est tout ce qui est non malin. On n'a pas peur, en mettant du JAKAVI d'emblée qui est beaucoup plus immunosuppresseur que les corticoïdes, d'annihiler l'effet du greffon contre la leucémie. C'est le fameux effet GVL. C'est surtout pour des patients qui ont déjà eu beaucoup de corticoïdes. C'est vraiment à vider d'épargne cortisonique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour ceux qui en ont reçu avant pour leur maladie initiale non-leucémique.

M^{me} BRUNO.- C'est ça, surtout en pédiatrie avec le retard de croissance engendré par les corticoïdes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Madame la cheffe de projet, avez-vous des points à revoir ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais rajouter que l'ANSM nous a indiqués, compte tenu des éléments du dossier, de la demande d'accès précoce et de la demande d'AMM en cours dans le cadre d'une évaluation européenne en procédure centralisée, selon eux, l'extrapolation des données de l'adulte à l'enfant est acceptable.

M. le P^r COCHAT, Président.- Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je voulais faire un commentaire. Je suis membre de la

Société francophone des greffes de moelle et de thérapie cellulaire en tant que patiente. Je voulais indiquer que la GVH, en présentation clinique, c'est comme une maladie auto-immune. Ça gêne vraiment la qualité de vie. Pour ceux qui ont un cancer du sang, on va passer d'une maladie létale à une maladie chronique, invalidante. La GVH chronique peut être très, très invalidante. C'était un point d'information du point de vue patient.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important. Ilham.

M^{me} CHEKROUN, pour la DSS.- Bonjour. Je me demandais si l'expert estimait qu'il aurait été possible de réaliser une étude comparative, d'autant qu'il me semble que pour l'autre périmètre d'âge, c'était une étude comparative qui avait été fournie.

M^{me} BRUNO.- Dans cette tranche d'âge, on aurait pu, oui. Je pense qu'on ne pourrait plus la faire parce qu'on est tellement convaincus de l'efficacité du JAKAVI qu'on ne voudrait pas proposer autre chose, en tout cas dans la GVH aiguë. Je pense vraiment qu'on peut extrapoler les résultats des adultes et des adolescents à la pédiatrie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée à vous.

M^{me} BRUNO.- Merci, au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Un petit commentaire. La seule réflexion à avoir est de savoir si on considère que les résultats dans cette population sont les mêmes que dans la population adulte pour laquelle on avait deux essais randomisés, contrôlés, versus des comparateurs actuellement utilisés dans des GVH cortico-résistants. Alors que là, on a des analyses sans comparaison de sous-population de sous-population, où on se demande même si la phase 1 a été bien faite. C'est très difficile, avec les données de ce dossier, d'avoir des idées sur l'efficacité et la tolérance du médicament. Soit on considère que les résultats de l'adulte sont transposables, c'étaient des résultats plutôt robustes, pas pour les patients naïfs, sinon, je ne vois pas trop comment on peut utiliser. L'hypothèse était impossible à faire. Ils ont fait une hypothèse sur la base d'inclusion de patients qui étaient naïfs ou cortico-résistants. On n'attend pas du tout les mêmes réponses dans un bras qui serait le contrefactuel d'une population naïf. Ça dépendait complètement comment serait panachée la population d'inclusion. Ils n'ont pas du tout fait de stratification. Les résultats qu'on a aujourd'hui, on ne peut pas vraiment les considérer. Si on considère et on accepte que les résultats de l'adulte sont transposables, je pense qu'on peut prendre l'accès précoce chez les patients cortico-résistants comme chez l'adulte. Sinon, je pense que la présomption d'innovation est difficile à reconnaître.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un petit peu ce qu'on avait fait pour la doctrine pédiatrique. On admet la transposabilité sauf si on avait un frein d'ordre pharmacocinétique ou un frein venant de l'expert. En l'occurrence, l'expert va complètement dans ce sens. C'est suivre notre doctrine que d'accepter cette transposabilité.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Dans ce cas, il n'y a pas besoin de faire une étude, autre que de la pharmacocinétique. On est gêné, on a une étude quasiment négative, une hypothèse mal faite. Chez l'adulte, c'est un traitement qui a eu une ASMR IV et qui a été évalué de façon convenable.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il faut faire attention à ce qu'on dit parce que ça revient à dire qu'on n'a plus besoin de faire d'études.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense que le nombre de patients inclus, le niveau de stratification peut être différent. On sait très bien qu'on n'a pas les mêmes possibilités dans un groupe pédiatrique en termes d'effectifs déjà. Je suis d'accord avec vous. Il faut qu'on se mette d'accord sur le minimum acceptable.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Sur la GVH chronique, je reviens là-dessus parce que ça m'a frappé, c'est très en deçà de ce qu'ils espéraient. Ça ne vous dérange pas ? Vous voulez les traiter de l'AMM façon, les GVH aiguë et chronique ?

M. le P^r COCHAT, Président.- D'après ce qu'a dit l'experte, oui. Elle a dit qu'elle les traitait de la même façon avec des résultats moins bons dans les chroniques que dans les aigus, mais c'est vrai, je crois, chez l'adulte aussi.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Sur la GVH chronique, les critères d'évaluation sont plus compliqués. Surtout, je ne sais pas comment ils peuvent justifier les hypothèses qu'ils ont faites. Dès lors qu'ils avaient prévu d'inclure à la fois des gens résistants et des gens naïfs de corticoïdes, je ne vois pas comment on peut faire des hypothèses sans savoir à l'avance quel pourcentage il y aura dans chacune des sous-populations. Je pense qu'ils se sont trompés dès le début. En effet, c'est raté.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- En pratique dans la vie quotidienne, c'est un peu moins grave parce que quand on prescrit ce type de molécules à des patients, les effets sont observables, peut-être pas imputables sous traitement. Au bout de trois mois, s'il n'y a pas de réponse, le collègue va arrêter. Je dis des bêtises, Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vois une main levée. Ilham.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'était pour savoir s'il était prévu, dans le plan de développement, des études comparatives. Est-ce qu'un jour, on aura une évaluation dans le cadre pédiatrique, d'autant que c'est la responsabilité de l'industriel de fournir les données ? Sinon, en pédiatrie, on risque de ne jamais avoir de données comparatives.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, il n'y a pas d'autres études prévues. Néanmoins, des résultats finaux de l'étude REACH 4 sont attendus courant 2025. On aura uniquement les résultats à plus long terme de cette même étude.

M^{me} CHEKROUN, pour la DSS.- Merci.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On passe au vote pour cet accès précoce pré-AMM. On vote pour l'instant pour ou contre l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants et vous étiez 19 en faveur de l'accès précoce. C'est un avis favorable pour cet accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais corriger, les données attendues en 2025, c'est bien dans la GvHD chronique. Ce sont les données de l'étude REACH 5 et pas REACH 4.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important, merci.