



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 2025

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen – Inscription – AKANTIOR 0,8 mg/ml (Polihexanide) (CT-21160) - SIFI FRANCE

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Knoeri en situation de conflit d'intérêts.

(Juliette Knoeri rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Knoeri. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation d'AKANTIOR, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, on vous passera la parole, puis l'on passera la parole au professeur Chevret pour les aspects méthodologiques.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez, aujourd'hui, la demande d'inscription de la spécialité AKANTIOR 0,8 mg/mL, collyre en récipient ou unidose, en ville et à l'hôpital, dans l'indication suivante : AKANTIOR est le polyhexanide indiqué pour le traitement de la kératite amibienne à Acanthamoeba chez des adultes et des enfants à partir de l'âge de 12 ans. AKANTIOR a obtenu une AMM par procédure centralisée en août 2024. Et, dans le cadre de cette demande d'évaluation, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV dans la stratégie et un ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, il est à noter qu'aucun médicament ne dispose d'une AMM dans la kératite amibienne, actuellement. La stratégie repose, notamment, sur une association de Biguanide et de Diamidine. L'association la plus couramment utilisée en France est le PHMB, le polyhexanide 0,2 mg/mL en préparation hospitalière, plus l'hexamidine, collyre utilisé hors AMM. D'autres traitements peuvent être utilisés dans des cas particuliers à des stades plus avancés, comme le Voriconazole et le *(inaudible 00 :05 :16 – 4)*.

Concernant les données disponibles, cette demande d'évaluation repose sur les données de l'étude ODAK, une étude de phase III de supériorité randomisée 1:1 en double aveugle, qui a comparé le polyhexanide 0,8 mg/mL versus l'association polyhexanide 0,2 mg/mL plus propamidine 1 mg/mL, chez des adultes et des enfants âgés de 12 ans ou plus, et qui ont une kératite amibienne. Au total, 127 patients étaient inclus dans la population en intention de traiter et 109 dans la population en per protocole. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une résolution clinique de la kératite amibienne à 12 mois, défini comme le pourcentage de patients guéris 30 jours après l'arrêt des traitements de l'étude. Ce pourcentage a été de 84,8 % dans le groupe AKANTIOR, versus 88,5 % dans le groupe association polyhexanide et propamidine. Avec un ratio de 0,73 et un intervalle de conscience à 90 % entre 0,3 et 1,73. Le p était supérieur au seuil et la différence était non significative. La supériorité n'a donc pas été démontrée en ce qui concerne ce critère de jugement principal.

Il a été prévu dans le protocole de tester la non-infériorité, avec une marge de 20 %. La non-infériorité a été conclue si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence est supérieure à la marge de non-infériorité de -0,2. Ce qui était le cas ici, avec une différence

entre les deux groupes de -0,04 et une borne inférieure de l'intervalle de confiance de -0,14 en ITT et de -0,13 en per protocole. La qualité de vie et les autres critères de jugement secondaires étaient exploratoires. Et concernant la tolérance, le profil de tolérance a été, notamment, marqué par des effets indésirables oculaires locaux, comme des douleurs oculaires, une hyperhémie oculaire, une augmentation de la sécrétion lacrymale et une irritation oculaire. Le laboratoire a également déposé des données issues de comparaisons indirectes. Je laisserai ensuite la parole au Professeur Chevret pour revenir sur ces résultats. Voilà pour les données.

Comme je l'ai indiqué auparavant, les points de discussion concernent, notamment, la supériorité qui n'a pas été démontrée en termes de critère de jugement principal, la non-infériorité qui a été testée avec une marge de 20 %. Il est à noter que c'est une marge large, non justifiée et non cliniquement pertinente, selon le CHMP. Il est à noter, également, que les hypothèses utilisées pour le calcul de la dérivation de cette marge prévoyaient un taux de guérison de 63 % dans le groupe comparateur, alors que, dans cette étude, ce taux a été de 88,5 %. Ce qui provoque une violation de l'hypothèse de constance et des incertitudes sur la conclusion de la non-infériorité. Et nous avons une qualité de vie expiratoire, ce qui est regrettable.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Knoeri, ophtalmologiste à l'hôpital des 15-20. Nous avons également sollicité l'expertise méthodologique du Professeur Chevret et nous n'avons pas de contribution patient.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. C'est à vous, Madame Knoeri.

M^{me} KNOERI. - La kératite amibienne est une infection que nous avons du mal à traiter en pratique courante. C'est une infection rare. En France, on l'estime à 140 cas par an. Dans un centre hospitalier comme les 15-20, on est à 40 cas par an. En réalité, toute la gravité fait que l'on a du mal à la diagnostiquer parce qu'on la confond souvent avec une kératite herpétique et on a du mal à attendre, à tuer l'*Acanthamoeba* avec les thérapeutiques habituelles, tels les biguanides ou les diamidines.

La cause la plus fréquente est le mésusage des lentilles contact avec l'usage de l'eau, l'eau du robinet, la bouche ou, éventuellement, les traumatismes cornéens pour les professions exposées, éboueurs ou jardiniers. C'est un protozoaire que l'on trouve partout. Il envahit la cornée, à la suite, souvent, d'un microtraumatisme, avec un tropisme ubiquitaire cornéen. Il y a un haut risque de récurrence à l'arrêt du traitement parce qu'en réalité, l'amibe se met en forme kystique. D'où la nécessité d'un traitement long, qui peut être en moyenne de trois à six mois, mais, parfois, aller jusqu'à douze mois. La séquelle principale, ce sont les opacités cornéennes et, dans des cas ultimes, éventuellement l'énucléation. Il n'y a pas d'atteinte systémique de l'amibe. Ce n'est pas la même que l'amibe digestive. Il y a un mauvais pronostic des greffes de cornée dites de réhabilitation parce que l'amibe va atteindre les nerfs cornéens et créer une hyposensibilité cornéenne. Donc, il y a des risques de non-cicatrisation. Le délai de prise en charge de la kératite amibienne va être primordial pour améliorer le pronostic.

La stratégie thérapeutique habituelle, en France, ce sont les biguanides qui agissent sur les deux formes, la forme active qui est trophozoïte et la forme qui est kystique. Le PHMB va être le traitement de première intention, avant la chlorhexidine, parce que la chlorhexidine est encore moins bien tolérée par la cornée que le PHMB. En pratique courante, on l'associe souvent à la desomedine, que l'on appelle hexamidine. Dans l'étude, ils l'ont associée à une autre diamidine, la propamidine, souvent utilisée dans les pays anglo-saxons, mais qui n'a qu'une action sur la forme active. C'est une comparaison qui est pertinente.

Le besoin médical en France est bien couvert par la préparation magistrale de PHMB, qui est, effectivement, moins concentrée que celle de l'étude parce que l'on est à 2 mg/mL versus 8 mg/mL. Mais avec de possibles difficultés d'approvisionnement sur des centres hospitalisés périphériques ou des patients examinés initialement en ville.

Les points critiques des données disponibles, la représentativité de la population étudiée, qui met en exergue que la kératite amibienne peut être très grave. Mais finalement, la population étudiée a exclu les cas de kératite amibienne ultra sévère avec des signes de sclérite, d'atteinte de la sclère d'une des tuniques plus profondes de l'œil ou des cas d'hypopion, où l'amibe crée une telle inflammation qu'on a une inflammation de chambre antérieure.

Il n'y a pas de notion précise sur le mode de diagnostic. Il est évoqué la culture, la PCR, la microscopie confocale. Mais l'on ne sait pas, finalement, le nombre de patients qui ont eu un diagnostic d'amibe positif par culture, par PCR ou par microscopie confocale. La PCR étant, aujourd'hui, le gold standard. Et le traitement antérieur par corticoïdes est mal renseigné. Il est évoqué, surtout, dans la population globale en termes de pourcentage. Or, en réalité, plus les gens ont eu des corticoïdes sans traitement antiamibien bien avant, plus cela va donner du punch aux amibes.

Le choix du comparateur est adapté, PHMB, 2 mg/mL, plus propamidine, sauf la posologie d'attaque horaire qui est souvent employée actuellement, mais, en gros, c'est horaire jour et nuit.

La pertinence clinique du critère de jugement principal. Le critère de jugement principal dans cette étude est le taux de résolution clinique à douze mois. Selon moi, c'est trop long, parce que la plupart de nos kératites amibiennes seront guéries rapidement, de l'ordre de trois à six mois. Donc, selon moi, il aurait été plus pertinent de prendre un taux de guérison à trois mois, à six mois, même, ou la durée moyenne de guérison. Dans l'étude, seul le délai médian de guérison est évoqué, avec une différence, entre les deux groupes, de 26 jours. Mais il n'y a pas d'analyse statistique faite sur cette comparaison de délai médian de guérison.

Toutes les données caractérisant le pronostic visuel, finalement, le groupe traité par PHMB concentré a-t-il une meilleure vue, une meilleure qualité de vie finale que le PHMB moins concentré plus la propamidine ? Tous les résultats sont comparables. On en a parlé, précédemment, c'est comparable, mais avec une marge de non-infériorité de 20 %. La tolérance semble comparable. Mais, selon moi, c'est difficilement analysable, car les signes cliniques des effets indésirables locaux du PHMB sont similaires aux signes cliniques de la

kératite. Donc, une irritation de la cornée et source de rougeurs, larmoiements, brûlures, hyperhémie conjonctivale.

Pour les apports thérapeutiques du médicament, bien que l'on n'ait pas de collyre, aujourd'hui, qui est l'AMM pour le traitement des amibes, l'effet thérapeutique de la molécule PHMB est acquis dans le traitement des kératites amibiennes. Le PHMB est le détergent de nos produits de lentilles de contact. La réponse clinique à douze mois est comparable entre les deux groupes, mais avec cette marge de non-infériorité de 20 %. Sans amélioration claire de la tolérance oculaire et du pronostic visuel. Il est nécessaire d'étudier le délai moyen de guérison dans les deux groupes. L'avantage serait d'augmenter la disponibilité du PHMB pour les patients traités en ville. La population cible, ce sont les patients présentant une suspicion de kératite amibienne, habitant loin d'une pharmacie hospitalière préparant ce PHMB.

Pour ma part, étant donné qu'il n'y a pas de supériorité démontrée du PHMB 10 mg en monothérapie comparé au traitement de référence PHMB 2 mg avec diamidine bithérapie, je ne suis pas favorable à son remboursement.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à vous. Sympa ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On m'a demandé de critiquer les comparaisons indirectes qui sont faites, qui utilisent les données de l'essai ODAK à des données rétrospectives ou publiées.

Je voulais revenir, pour commencer, sur l'essai ODAK. Vous insistez beaucoup sur la marge de non-infériorité qui était de 20 %. Ce qui m'a choquée, c'est que c'est un essai de supériorité qui était négatif et donc, ils sont passés à une non-infériorité. Mais ce qui est étonnant, et je dois avouer que je ne l'avais encore jamais vu, c'est que la supériorité, aussi, utilisait une différence de 20 %. C'est un essai pour lequel il est écrit que l'on voulait démontrer un bénéfice de 20 %, avec un alpha bilatéral de 10 %, donc une erreur assez élevée. Et comme c'est négatif, on change l'hypothèse. Je n'ai pas vu si cela existait dès la version une du protocole, parce que je n'ai que la version deux qui date de septembre 2018, alors que les inclusions ont commencé en août 2017. Et il est écrit noir sur blanc sur l'article que cette marge nous permet de tester aussi 20 % en non-infériorité avec le même effectif. Et je dois avouer que cela me semble étrange. Surtout, de penser que ce 20 % est, à la fois, intéressant pour montrer que cela fonctionne ou pour montrer que ce n'est pas inférieur. Peut-être, Madame, reviendrez-vous dessus ensuite.

Deuxième chose, on a demandé de justifier le choix de cette marge de non-infériorité au laboratoire. Et, deuxième surprise, le laboratoire a répondu qu'il fallait considérer cette étude comme une étude à un bras unique et non pas une étude comparative. Ce qui, là aussi, m'a laissée perplexe. Je laisse cela à votre sagacité.

Sur les comparaisons indirectes, je vais aller rapidement parce que les données auxquelles se compare l'essai ODAK sont des données de mauvaise qualité. Elles sont rétrospectives, issues d'une publication de 2019 qui comparait, sur des données observationnelles, plusieurs choix

de traitement. Ils ont sélectionné les 114 malades qui avaient l'association contrôle qui les intéressait. Et des données publiées, extraites de plusieurs séries de cas, publiées à des dates différentes. Il y a 37 cas cliniques et ils en ont sélectionné 56.

Donc, il y a deux méthodes pour ajuster les différences, plusieurs comparaisons sont faites. Certaines qui correspondent à celles que l'on a eues dans l'essai, de 0,8 % à 0,02 %, toujours en association avec le propamidine. Et une versus non-traitement. Et je dois avouer que c'est aussi une critique que je voudrais faire. On trouve un essai négatif qui n'a pas réussi à démontrer ce qu'il voulait. Et donc, l'on fait une comparaison indirecte sur la même comparaison, ce que je trouve aussi un peu étrange.

Il y a des différences importantes. Si l'on reprend les critères de Pocock pour réaliser des comparaisons externes, cela date des années 70, il était assez exigeant sur le fait qu'il fallait espérer que le soin courant soit le même. Et même chose, c'est une question que j'adresse à l'expert, puisque vous voyez que les groupes contrôle sont des patients qui ont été traités, parfois, dans les années 70 ou 90, essentiellement, et donc, bien plus précocement que les données de l'essai ODAC. Le diagnostic était, soit clinique soit basé sur des cultures, soit on ne sait pas. Et il y a des différences d'âge, de pourcentage de sexe féminin, qui sont quand même majoritaires à chaque fois. Les extrêmes d'âge sont à peu près pareils. Il y a des différences sur les stades et la prise d'antiviraux et de corticoïdes.

Enfin, et surtout, il y a une grande différence sur le délai médian de prise en charge, puisque dans l'essai, et c'est, d'ailleurs, l'une des justifications à cette comparaison indirecte du laboratoire, c'est de dire qu'ils voulaient le comparer en conditions de prise standard dans la vraie vie. Mais si c'est un facteur pronostic, je ne vois pas comment on peut dissocier l'effet du délai de prise en charge et l'effet du traitement. Puisque vous allez voir que le délai ne va pas être équilibré entre les groupes.

Il persiste, après pondération appariement, une différence importante sur le retard au traitement, après ces comparaisons indirectes. Et versus les non-traités, seuls l'âge et le sexe sont utilisés comme variable d'ajustement. Cela sous-entend qu'il peut y avoir un biais de confusion en dehors, de plus, d'une date index qui n'est pas définie. Donc, je me suis demandé s'il ne pouvait pas y avoir aussi un biais que l'on appelle d'immortalité.

Les comparaisons indirectes, ce sont les résultats. Même si l'on suppose que ces hypothèses sont vérifiées, on retrouve des différences que l'on n'avait pas sur l'essai ODAK.

En conclusion, je reviens sur l'objectif. Je trouve que rechercher un bras contrôle dans des données externes de mauvaise qualité, alors que l'on dispose d'une comparaison directe, me semble un peu étonnant à la suite d'un essai négatif. La qualité des données est problématique parce que ce sont des données rétrospectives, souvent anciennes. Il y a des différences en termes de population incluse et éligible et en termes de distribution des patients. Et, bien sûr, en termes de biais de mesure, puisque l'on n'a pas la même chose quand on est pris en charge dans un essai et quand on regarde des données rétrospectives. Enfin, il

persiste ce fameux biais de confusion, essentiellement, sur le délai entre le diagnostic et le début du traitement. Je ne sais pas si, Madame, vous voulez commenter.

Mme KNOERI.- Il est certain que le délai de prise en charge est primordial. Un, parce que plus les amibes pénètrent dans la cornée, plus l'on attend. Et, surtout, si l'on se trompe de diagnostic et que l'on traite les patients pour un herpès, on met un antiviral et l'on met surtout des corticoïdes et l'on fait flamber les choses. Donc, on peut même avoir des aggravations secondaires sous traitement bien conduit. Et même leur stratégie thérapeutique pour recommencer un traitement par PHMB paraît inadaptée parce que l'on peut avoir des réactivations de l'amibe ou des aggravations sous un traitement bien conduit. Et, à ce moment-là, justement, si l'on est sûr de notre diagnostic d'amibe, il faut recommencer le traitement intensif et ne surtout pas arrêter.

Et, effectivement, sur les deux cas cliniques, on peut avoir un moment où la situation clinique se calme et peut-être les patients se seraient-ils améliorés sous PHMB moins concentrés. Ce n'est pas forcément le PHMB plus concentré qui a changé l'histoire clinique.

Mme Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et le fait de disposer d'une préparation hospitalière ou pas, pensez-vous que c'est un argument important ou non ?

Mme KNOERI.- Peut-être suis-je un peu biaisée parce que je suis dans un hôpital où l'on est très bien approvisionné. On n'a jamais eu de cas de surinfection bactérienne secondaire à la préparation magistrale du PHMB, vu que le PHMB est un détergent en lui-même. Par ailleurs, ils appuient sur le fait que leur PHMB est sans conservateur versus conservateur. Ce sont des flacons qui durent 15 jours. De toute façon, selon moi, c'est le PHMB en lui-même qui est responsable de l'intolérance plus que d'éventuels conservateurs à l'intérieur. En gros, aux 15-20, ils mettent un sucre et le sucre assez bien toléré.

M. le Pr COCHAT, Président.- Mais, en d'autres termes, auriez-vous la même appréciation si vous étiez dans un centre hospitalier en Auvergne ?

M^{me} KNOERI.- C'est certain, peut-être que non. Cela dit, je le vis au jour le jour avec la cyclosporine. Et, en réalité, la préparation pharmaceutique de cyclosporine non magistrale coûte plus cher à la Sécurité sociale et pousse l'interne à remplir cinq papiers. On va passer vingt minutes par prescription pour prescrire la préparation industrielle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Mais c'est un vrai problème, quand même, parce que notre évaluation est globale. On fait une évaluation nationale. Donc, je pense qu'il faut tenir compte de cela.

M^{me} KNOERI.- Cela dit, ce sont plus les petits centres hospitaliers. Par exemple, même à Villeneuve-Saint-Georges à Paris, ils auront du mal à récupérer le PHMB des 15-20 ou de l'Hôtel-Dieu. Et encore faut-il que la pharmacie hospitalière, pour un cas par an en Auvergne, ait une dotation de PHMB. De toute façon, ils devront la commander. Je ne crois pas trop à la dotation pour deux cas par an. D'ailleurs, même à Paris et en région parisienne, toutes les kératites amibiennes vont, soit à la Fondation Rothschild, soit aux 15-20, soit à Cochin.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Catherine Simonin ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Juste pour demander, justement, vous êtes à Paris, c'est facile. Mais je suis dans un désert médical et je ne pense pas que la pharmacie hospitalière puisse produire ce produit. Y a-t-il la possibilité de s'approvisionner vers l'AP-HP ou d'autres hôpitaux quand on est en province ? Voilà la question.

M^{me} KNOERI.- Oui, il y a cette possibilité. Et c'est pour cela que je crois plus à cette logistique. Parce que, de toute façon, ils vont devoir commander le produit industriel parce qu'ils ne prendront pas la peine d'avoir une dotation à renouveler pour le cas de kératite amibienne qu'ils auront tous les quatre ans. Et la pharmacie hospitalière de l'Hôtel-Dieu couvre la France entière. Ils envoient aux Antilles.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une question sur la pathologie. Apparemment, cela semble être une pathologie chronique, puisque l'évaluation, vous l'avez souligné, se fait à 12 mois. Elle pourrait être faite plus tôt, vous l'avez dit, mais elle se fait au bout de plusieurs mois. Donc, c'est une pathologie chronique. Je voulais savoir quelle était l'évolution spontanée, si elle était connue et la durée du traitement.

M^{me} KNOERI.- On ne peut pas non plus parler de chronicité. Cela étant, on a du mal à tuer l'amibe sous forme kystique. On n'a que des signes indirects d'activité de la maladie, à savoir l'état inflammatoire de la cornée parce qu'elle a du mal à pousser. Donc, la culture est souvent négative, même si on a des amibes. La PCR peut rester positive alors que l'on a des amibes mortes. Et la microscopie confocale, qui est l'examen d'imagerie microscopique de la cornée, serait le seul qui nous permettrait de suivre vraiment les éléments amibiens dans la cornée. Et celle-ci n'est, clairement, pas accessible à tous les centres. Elle est opérateur dépendante. Donc, en gros, on a du mal à suivre l'activité de l'amibe.

Les cas extrêmes qui durent douze mois représentent, peut-être, 20 % de l'ensemble de nos cas de kératite amibienne. La plupart sont terminées en trois ou quatre mois de traitement. Même des kératites amibiennes prises au stade superficiel épithélial, en trois semaines de traitement, c'est fini. J'ai vu deux cas de kératites amibiennes qui ne voulaient pas suivre le traitement par PHMB, que j'ai revus six mois après. La kératite amibienne s'était éteinte d'elle-même. Cela étant, au prix de cicatrices cornéennes importantes. Donc, il y a une baisse d'acuité visuelle majeure.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et donc, la durée du traitement est-elle adaptée au cas par cas ? Ou est-elle fixe ?

M^{me} KNOERI.- La durée du traitement est adaptée au cas par cas en fonction des signes d'activité inflammatoires indirects. Tant que la cornée est inflammatoire, on se dit que l'amibe est présente parce que l'on a une réaction inflammatoire pour s'en débarrasser.

M. le Pr COCHAT, Président.- Et êtes-vous tous d'accord pour dire que la cornée est inflammatoire ? Y a-t-il des critères précis ?

M^{me} KNOERI.- Non, on n'est pas forcément tous d'accord. L'inflammation peut être délétère et l'on est donc obligé de diminuer le PHMB pour diminuer la toxicité. Parce que les critères d'inflammation vont aussi être l'hyperhémie conjonctivale, la sclérite ou ce caractère visuel qui met des opacités cornéennes. Et c'est donc assez subjectif, c'est certains.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, il n'y en a pas. Merci beaucoup de votre présentation et de vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Juliette Knoeri quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des compléments, des questions ou des commentaires ? Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, peut-être un petit mot. La seule question que nous nous étions posée était celle de savoir si le fait de bénéficier de la préparation industrielle permettrait, finalement, d'avoir accès, un petit peu partout, aux médicaments, dans la mesure où la préparation hospitalière n'est peut-être pas accessible. Mais elle nous a répondu très clairement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout a fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, dans ce cas particulier, je crois que l'on est plutôt dans le sens de la préparation hospitalière. Me semble-t-il. Vu, quand même, les critiques méthodologiques et l'approche qui a été faite à cette étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Véronique ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Un très court commentaire à la suite de ce que vient de dire Michel. Je peux témoigner, dans les populations extrêmement rares et les indications extrêmement rares, les communications entre les pharmacies hospitalières qui produisent et qui délivrent, même dans les petits hôpitaux où ils n'ont pas accès à la production hospitalière, il y a vraiment des communications excellentes en France. Et je pense que l'on peut témoigner de cela dans les cancers pédiatriques, par exemple, pour ces préparations magistrales.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. C'est important. Merci. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- A contrario, on voit que la préparation industrielle a une infériorité limite vis-à-vis de la bithérapie. Mais rien n'interdit d'associer la préparation industrielle avec le deuxième traitement, le Diamidine. Cela reste une possibilité thérapeutique. Donc, la question est, y a-t-il une raison de ne pas le prendre ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si ce n'est qu'il y a la posologie, quand même, qui est à 8 mg, alors que l'autre est à 2 mg, avec des risques d'intolérance plus importants. C'est ce qu'elle nous a dit aussi.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le problème est qu'elle concluait en disant qu'elle n'était pas favorable au remboursement. Mais il me semble sur deux arguments. D'une part, le cela répond aux deux questions que l'on est en train de débattre, l'accessibilité. Mais le onique nous confirme que ce n'est pas un problème et je veux bien tout à fait l'entendre. Et, d'autre part, l'intérêt de cette concentration, qui est quand même beaucoup plus dissuable. Et il me semble que c'est le deuxième argument qui plaiderait plutôt contre le remboursement, si l'on élimine le premier.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Elle nous a indiqué, quand on s'échange avec l'experte, que même, si la concentration est plus forte, qu'ils continuent, probablement, à l'utiliser en association avec l'autre classe, le Diamidine. Parce que c'est un mécanisme d'action complémentaire. Donc, finalement, on ne va pas vraiment l'utiliser en monothérapie.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est cela. C'est important. Très influencé par la disponibilité des préparations hospitalières, le Bureau était plutôt défavorable et proposait un SMRi. On a eu une discussion qui me paraît suffisante et je vous propose de voter. Pas forcément le SMRi d'ailleurs, vous verrez.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant le SMR, 18 voix pour insuffisant, 1 voix pour modéré et 1 voix pour niveau 1. Et 2 abstentions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Donc, SMRi et je propose qu'on l'adopte sur table, compte tenu de la majorité.