



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juillet 2025

Avertissement : La séance concernée par la présente transcription n'a pas donné lieu au vote définitif de la commission sur ce médicament. Le vote définitif de la commission, à l'issue de l'audition du laboratoire, a eu lieu à une séance ultérieure du 10 septembre 2025.

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Audition - Inscription - AKANTIOR 0,8 mg/ml (polihexanide) - CT-21160

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer le laboratoire SIFI.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Dr Nabil Bouzid, Johan Druelle, Swan Poulain rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour. Merci de nous rejoindre pour la réévaluation d'AKANTIOR, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation et nous aurons ensuite 10 minutes précises d'échanges avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition concernant AKANTIOR, 0,8 milligramme par millilitre, un collyre en récipient unidose. AKANTIOR est le polihexanide. Le laboratoire revendique un remboursement en ville et à l'hôpital dans l'indication suivante : AKANTIOR est indiqué pour le traitement de la kératite amibienne à *Acanthamoeba* chez des adultes et des enfants à partir de 12 ans. Il a obtenu une AMM par procédure centralisée en août 2024. Dans le cadre de cette audition, le laboratoire revendique un service médical rendu important et une ASMR IV dans la stratégie.

Pour rappel, la commission a examiné AKANTIOR le 28 mai 2025 et a accordé un SMR insuffisant, étant donné notamment l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'association polihexanide plus propamidine sur des critères cliniquement pertinents de morbidité et sur la qualité de vie, et étant donné également l'absence d'une démonstration robuste d'une non-infériorité par rapport à cette même association. Il est à noter que la marge de non-infériorité choisie a été de 20%. Cette marge a été jugée non justifiée et non cliniquement pertinente, ce qui engendre probablement des incertitudes sur la conclusion de non-infériorité, et notamment une violation de l'hypothèse de constance.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. C'est à vous.

M. POULAIN.- Bonjour à tous. Merci beaucoup pour cet entretien ce matin. Déjà, je vous présente les participants à cette conférence. Nous avons pour les laboratoires SIFI, Johan Druelle, qui est notre responsable pour les affaires médicales en Europe. Moi-même, je suis le directeur général des laboratoires SIFI en France. Nous avons deux experts médicaux. Le premier expert, c'est le Docteur Nabil Bouzid de Lyon, qui est ophtalmologue aux HCL. Le Docteur Damien Guindolet ne sera pas présent. Il est ophtalmologue au service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Fondation Rothschild à Paris. Il ne sera pas présent du fait d'un conflit de dossier avec la HAS. Il a dû se retirer hier suite à une demande spécifique de la HAS à choisir entre participer à l'audition d'aujourd'hui ou à pouvoir être expert auprès de la HAS pour une évaluation d'un dossier qui aura lieu à la rentrée. Il a choisi évidemment de suivre la HAS sur le sujet. De fait, le Docteur Bouzid présentera la partie du Docteur Guindolet. Le point important de fait, c'est que le Docteur Bouzid a soigné des patients dans le passé avec

le Docteur Guindolet. Il pourra facilement exprimer le point important par rapport à l'expertise du Docteur Guindolet à la Fondation Rothschild à Paris.

Comme vous le disiez, l'objet de l'audition fait suite au projet d'avis de la Commission de transparence du 28 mai 2025. Étant donné la gravité de la pathologie infectieuse cornéenne rare, sévère et progressive qui met en jeu le processus visuel des patients, du fait du besoin médical non couvert et de l'inégalité d'accès des traitements actuels sur l'ensemble du territoire français, du risque de perte de chance pour les patients et de l'efficacité non optimale en vie réelle des thérapeutiques actuelles, et du bénéfice clinique observé pour AKANTIOR, tant dans le cadre de l'étude clinique qu'en vie réelle, le laboratoire SIFI sollicite un SMR important et une ASMR IV.

Pour ce faire, SIFI entend exposer ses observations sur trois points de divergence avec les observations majeures de la Commission de transparence. Tout d'abord, le docteur Bouzid parlera de son expérience sur l'accessibilité au traitement par rapport à son expérience aux HCL à Lyon. Pour nous, il n'existe pas d'alternative rapidement et équitablement accessible pour l'ensemble du territoire, alors que le délai d'instauration du traitement est un facteur pronostic majeur dans le cadre de cette pathologie qui est progressive.

La pertinence de l'étude ODAK devait être présentée par le Docteur Guindolet, mais sera présentée par le Docteur Bouzid pour montrer que pour nous, la population de l'étude est bien représentative de la population qui est traitée en France, et les critères de jugement d'efficacité sont pertinents. Enfin, l'efficacité observée sera mise en avant sur le fait que seul AKANTIOR, contrairement au groupe comparateur expérimental, est associé à un niveau d'efficacité élevé, tant dans le cadre de l'étude clinique, qu'en vie réelle.

Je laisse la parole au Docteur Bouzid pour la partie accessibilité.

M. BOUZID.- Bonjour à tous. Je suis praticien hospitalier au Centre hospitalier universitaire de Lyon. Je vais vous présenter dans une première partie qu'est-ce que la kératite amibienne. C'est une pathologie qui est rare. On compte environ 150 nouveaux patients en France chaque année, par contre, très sévère, parce que sans traitement, elle évolue de façon péjorative et elle touche tout le monde, notamment les sujets jeunes. Le principal facteur de risque, c'est le port des lentilles de contact. Souvent, on voit cette pathologie l'été chez des patients qui gardent leur lentille lorsqu'ils sont exposés à de l'eau, en baignade, ou qu'ils gardent leurs lentilles la nuit ou quand ils se douchent avec. Il s'agit d'une urgence à traiter parce que plus on prend en charge la pathologie tôt, moins elle risque d'évoluer. Le pronostic visuel de ces patients est souvent engagé. On a souvent des acuités visuelles très basses dans les stades tardifs, l'objectif étant de la traiter et de la diagnostiquer le plus tôt possible.

Actuellement, en France, il n'y a pas de prise en charge standardisée. Jusqu'à présent, il n'y avait aucun traitement qui avait l'AMM pour cette prise en charge. Chaque praticien d'un centre hospitalier universitaire ou d'un centre hospitalier à un autre faisait un peu ce qu'il sentait, comment il le traitait et dès que ça devenait trop grave, il l'adressait dans des centres experts tertiaires spécialisés dans la prise en charge de ces genres de pathologie.

Le traitement actuellement qu'on avait était le PHMB en préparation hospitalière, sauf que les deux hôpitaux qui préparent le PHMB en France sont établis à Paris, ce qui fait qu'on avait un délai de livraison du PHMB 0,02 % en préparation hospitalière. Nous, à Lyon, pour en avoir discuté plusieurs fois avec la pharmacie de l'hôpital, le délai de livraison était en moyenne de trois à cinq jours. Le patient ne pouvait pas avoir le traitement avant. La stabilité était limitée dans le temps, donc on ne pouvait pas prévoir à l'avance des doses pour nos patients. Le fait qu'on soit éloigné de Paris et qu'il y ait un ce délai de livraison, certains CHU, même de grands CHU en France, autres que Lyon, par exemple Strasbourg, qui n'utilisaient que des diamidines. Ils utilisent la chlorhexidine dans le traitement. Je discuterai après un peu de ces autres traitements qui peuvent fonctionner sur la kératite amibienne, mais surtout de leurs effets secondaires.

Jusqu'à présent, il n'y avait pas de traitement qui avait eu l'AMM pour la prise en charge de la kératite amibienne. AKANTIOR a eu l'AMM pour la prise en charge. C'est aujourd'hui le seul traitement qui a l'AMM. C'est donc un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, surtout quand on voit la carte de France. La région parisienne n'est pas défavorisée par le fait que le PHMB 0,02 % en préparation hospitalière à Paris est disponible rapidement pour les patients. Nous qui sommes en province au CHU de Lyon, au CHU de Marseille, à Rouen, dans tous ces CHU, finalement, jusqu'à présent, on avait un énorme gap entre le diagnostic et le début de la prise en charge et l'introduction du PHMB.

À mon sens, celui-ci peut être réduit grâce au PHMB 0,08 %, dans le sens où, pas plus tard que la semaine dernière, j'ai eu une patiente qui a présenté une kératite amibienne bilatérale. Le fait que j'avais demandé la présence en accès compassionnel du médicament au sein même de notre pharmacie hospitalière au CHU de Lyon m'a permis de démarrer le traitement directement pour cette patiente. Ce traitement qui permet la prise en charge de la kératite amibienne peut se conserver à la pharmacie hospitalière à température ambiante deux ans. Le laboratoire garantit un délai de livraison dans les 24 heures. Finalement, quand on regarde la carte de la France, on a la traduction de tous les lieux qui s'estiment un peu défavorisés par l'absence territoriale de PHMB directement. Finalement, il y a une dualité entre ce qu'à Paris et ce qu'à tous les autres CHU en France.

Là, je vais présenter la partie du Docteur Guindolet, qui travaillait avec moi à la Fondation Rothschild à Paris il y a quelque temps. Maintenant, je suis au CHU de Lyon, je vais présenter sa partie qui porte plus sur l'étude ODAK. Cette étude a comparé AKANTIOR à un traitement contrôlé par PHMB et diamidine. En termes d'efficacité de prise en charge, cela a été une rupture de ce que l'on avait jusqu'à présent. La population de l'étude est représentative de ce que l'on voit dans les essais thérapeutiques. On voit majoritairement des stades 1 et des stades 2 bien représentés dans l'étude ODAK. Une des critiques qui avait été faite, c'est le fait qu'il y avait seulement 14 % de stade 3, ce qui n'est pas finalement du tout anormal par rapport à ce que l'on voit dans la littérature et dans la vie réelle. D'ailleurs, ce que l'on peut noter, c'est que dans l'étude française, les kératites amibiennes stade 3 n'étaient représentées que de 10 %. Ce sont les stades les plus sévères, mais c'était 10 %.

Ensuite, un autre point à prendre en compte, c'est le fait que les sclérites amibiennes n'ont pas été exclues de l'étude ODAK. Mais ce n'est pas un problème puisque ce sont des cas

marginaux rares et qui nécessitent des prises en charge très spécifiques, notamment lorsqu'elles font appel à des traitements immunosuppresseurs. En effet, tous les patients qui n'ont pas été considérés dans l'étude ODAK, mais qui ont une sclérite amibienne, relèvent d'une prise en charge spécifique qui est en dehors de l'étude. À mon sens, ils ne sont pas du tout concernés par le traitement direct par AKANTIOR.

Quant aux délais d'évaluation du critère de jugement principal, c'est-à-dire la guérison à 12 mois, cela me paraît tout à fait logique également, pour la simple et bonne raison que l'étude ODAK comprenait des stades 1, 2 et 3. Les stades 1, généralement, ils ont tendance à guérir en général en 3 mois ; les stades 2, de l'ordre de 6 mois ; les stades 3, de l'ordre d'environ 9 mois à 10 mois. Mais on sait qu'il y a toujours un risque de récurrence, il faut donc un temps sans traitement pour conclure à la guérison définitive de ces patients. Si on considère chaque groupe de sévérité, avoir un critère d'évaluation à 12 mois, ce n'est pas du tout anormal, et cela correspond tout à fait aux standards qui sont appliqués dans d'autres études, et cela ne me paraît pas du tout surprenant.

Pour les résultats d'efficacité de l'AKANTIOR, ils sont tout à fait exceptionnels dans l'étude ODAK par rapport à ce que l'on voit dans la littérature. Un des points clés, c'est qu'on a un très haut niveau d'efficacité et de guérison chez les patients qui ont été observés dans l'étude ODAK, mais aussi dans les études compassionnelles, c'est-à-dire en vraie vie, voire même supérieure à ce qui s'est passé dans les essais comparatifs. C'est vraiment un résultat majeur, et cela semble surtout être lié à la standardisation et la simplification du protocole par l'utilisation de l'AKANTIOR en monothérapie, et potentiellement par la limitation de la toxicité des autres thérapeutiques, mais je vais y revenir après.

On observe que c'est le groupe contrôle de l'étude ODAK qui a bénéficié de la standardisation du protocole. Dans la colonne de gauche, on voit que le taux de guérison est exceptionnel dans l'étude ODAK, ce qui tranche totalement avec les résultats qu'on a observés dans le passé. Quand on reprend les cohortes de vraie vie, on a un taux de guérison qui est beaucoup plus bas lors de 60 %. Cela s'explique par quelque chose de très important. C'est par l'absence de standardisation des protocoles qui sont actuellement utilisés, notamment avec l'utilisation de diamidine, que ce soit la chlorhexidine ou la desomedine. C'est ma principale crainte, que la toxicité des traitements, et notamment celui de la diamidine, qui est mal utilisée par les ophtalmologues en général, peut être extrêmement toxique. On s'aperçoit que ce qui a été publié par la suite relève d'une mauvaise utilisation de ces traitements par les médecins, qui peut entraîner une toxicité et qui explique tout simplement les chiffres de guérison qui sont plus bas dans ces principales études. La moins bonne guérison est liée aux séquelles visuelles liées à ces traitements.

Dans l'expérience française, heureusement, on voit beaucoup de stades 1 et 2, quelques stades 3, mais on en voit de moins en moins, c'est plus rare parce que les sclérites sont des formes mineures. La problématique du traitement actuel, c'est surtout la toxicité des diamidines qui viennent créer vraiment un frein à la réussite de nos traitements. C'est pour cela qu'aujourd'hui, traiter avec un protocole standardisé qui a été permis par AKANTIOR, c'est un peu une rupture à ce que l'on avait connu jusqu'à présent.

Je terminerai par le fait que l'AKANTIOR va permettre une prise en charge qui sera partagée par tous avec un protocole standardisé, ce sera un protocole simplifié en monothérapie, avec des résultats qui sont équivalents à ceux observés en vie réelle. Cela a bien été démontré dans les études compassionnelles que je vous ai montrées dans les diapos précédentes.

M. POULAIN.- Merci beaucoup Docteur Bouzid. Comme vous avez pu le voir suite à ces points énoncés, que ce soit l'accessibilité au traitement, la pertinence de l'étude ODAK et l'efficacité observée sur AKANTIOR, tant dans le cadre de l'étude clinique qu'en vie réelle, SIFI sollicite un SMR important et une ASMR IV. Merci beaucoup pour votre attention et nous nous tenons maintenant à votre disposition si vous avez des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup pour le respect du temps, notamment, parfaitement. Y a-t-il des questions ou des commentaires au niveau de la CT ? Francis Bonnet.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Merci, il y a peut-être quelque chose qui m'a échappé, vous pouvez nous préciser ce que c'est que la toxicité de la chlorhexidine ?

M. POULAIN.- Merci pour votre question, je vais laisser le docteur Bouzid vous répondre.

M. BOUZID.- Globalement, pour reprendre un peu la prise en charge de la kératite amibienne, on a deux sortes de traitements. On a les biguanides, qui sont des médicaments qui viennent agir directement sur la membrane cellulaire des parasites, et on a les diamidines qui agissent sur l'ADN. Les médicaments qui agissent sur la membrane vont être à la fois actifs sur la partie active du parasite, c'est-à-dire le trophozoïte, et la partie résistante, c'est-à-dire le kyste. Dans les biguanides, on a surtout le PHMB qui agit et qui est plus efficace parce que ça traverse les membranes cellulaires. Et on a les diamidines qui vont agir sur l'ADN, mais qui ne traversent pas les membranes cellulaires, donc ils sont moins efficaces sur les kystes.

Dans les diamidines, ces médicaments étant donné qu'ils sont légèrement moins efficaces, ils sont tout de même utilisés au long cours. Ce sont des patients qu'on traite, il faut le savoir, pendant deux, trois, quatre mois, voire parfois plus dans les formes sévères. Ce sont des traitements qui ont des effets secondaires et les effets secondaires des diamidines, notamment la desomedine, du BROLENE qu'on utilise moins en France, va créer une irritation au niveau de la surface oculaire. De base, ça va créer des kératites et j'ai même des patients que j'ai dû greffer des cornées. On croit traiter l'inflammation liée à l'agent infectieux, mais nos agents thérapeutiques au long cours utilisés chez ces patients créent eux-mêmes de l'inflammation et finalement, c'est un cercle vicieux.

C'est pour cette raison que c'est les ophtalmologues qui ne sont pas spécialistes de cette pathologie, c'est ce que je regrette dans la prise en charge aujourd'hui en France de la kératite amibienne. On a vraiment une grosse différence entre l'efficacité et la tolérance du médicament. Les ophtalmologues ne savent pas bien traiter cette pathologie. Utiliser des traitements qui sont très irritants sur la surface oculaire et qui donnent des effets secondaires importants va créer de l'inflammation et les résultats ne seront pas bons. D'où l'intérêt de la standardisation du traitement par un traitement qui a l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est un élément important. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Oui, la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais revenir sur les résultats d'efficacité de l'étude ODAK. Les résultats montrent qu'on n'a pas démontré une supériorité par rapport à l'association PHMB plus propamide. Concernant la non-infériorité, celle-ci a été démontrée avec une marge très large de 20 %, qui était la même marge choisie pour la supériorité. Cette marge est non cliniquement pertinente. Je voudrais savoir si vous avez d'autres arguments par rapport à ce qui a été mis dans le dossier concernant cette marge de non-infériorité choisie, qui est très large par rapport à ce qu'on voit d'habitude.

M. POULAIN.- Merci pour votre question. Je vais laisser Johan Druelle vous répondre.

M. DRUELLE.- Bonjour et merci. Nous entendons effectivement toutes les réserves que le Comité peut avoir sur l'ampleur de la borne. Vous l'avez dit, c'est une borne qui a été choisie dès le départ de la mise en place de l'étude, avant même que SIFI en soit le principal promoteur, quand il s'agissait encore du consortium européen, avec l'investissement dès le départ des différents investigateurs. Ce choix historique qui a été fait est discutable, certes, mais en l'absence de données publiées versus placebo et étant donné tous les résultats qui ont été partagés par le Docteur Bouzid sur les données historiques des plus grandes cohortes qui étaient obtenues, il a été considéré qu'avec les taux de 60 % qu'on pouvait attendre d'un bras théoriquement représentatif de ce qui était le traitement le plus adéquat pour ce type de pathologie, la borne qui a été choisie était cohérente. Elle était cohérente autant avec les estimations indirectes issues de ces études très hétérogènes que par la simple nécessité de mettre en place une étude où forcément on n'avait pas pouvoir, pour des raisons éthiques, utiliser un placebo. Ce qui reste important à nos yeux, c'est surtout le fait que dans toutes les conditions qui ont été testées, y compris au niveau des études compassionnelles, on a un taux de guérison qui est de 85 % ou supérieur. Là où tous les traitements qui ont été employés jusqu'à présent, quels que soient les centres, quel que soit le pays et quelles que soient les tentatives de protocolisation, ces résultats plafonnent à 60 ou 65 %. Cela reviendrait à considérer, s'il n'y a pas de remboursement pour AKANTIOR, qu'un patient sur cinq n'aurait pas d'accès à un traitement efficace.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais revenir sur ce que vous venez de dire parce que ça peut-être mal lu, mais il me semble que dans le bras-contrôle de votre étude, le taux de réponse est de 88,5 % sur l'analyse en intention de traiter et il atteint même 89,5 % sur la population per protocole, qui est celle recommandée dans ce type d'études de non-infériorité. Comme l'a dit la cheffe de projet, ce qui nous a frappés, c'est que votre produit, d'une part, fait moins bien, même si l'intervalle de confiance n'inclut pas cette borne, qui est tout de même, par ailleurs, très large. Vous étiez prêt à perdre en efficacité 20 %, ce qui nous semblait énorme sur un plan éthique pour les patients.

Donc deux choses, le fait que vous dites que cela n'existe pas des taux de réponse habituels, c'est de l'ordre de 60 %, mais dans votre bras-contrôle, cela frôle presque les 90 %. Et le fait

qu'effectivement, vous étiez prêt à perdre, et d'ailleurs, votre intervalle de confiance, la borne inférieure, les données sont compatibles avec une perte d'efficacité de l'ordre de -16 %, -15 %. Cela nous semble tout de même important pour la perte que cela représente pour les patients. Merci.

M. DRUELLE.- Je vous l'accorde clairement. Ces choix ont été faits à un moment où toute la littérature et toute l'expérience qui était consolidée indiquent que ce que l'on peut attendre avec un traitement conduit de la meilleure façon possible, avec les préparations magistrales et les produits disponibles sans AMM pour traiter la pathologie, était de 60 % à 65 %. C'est dans ce contexte que l'étude a été construite par les différents experts qui étaient investis dès le départ dans ce consortium.

Cela a été une surprise pour eux que ce qu'ils considéraient comme étant un bras-contrôle qui devait atteindre 60 % à 65 % se retrouve avec autant d'efficacité. C'est une vraie surprise qui a conduit, entre autres, John Dart à reprendre les différents éléments potentiellement différenciants et à être contraint d'admettre la mise à disposition des produits et la qualité des produits. On a fait face pendant des années à une réelle hétérogénéité. Comme l'a dit le Docteur Bouzid, vous imaginez bien que si, en France, au sein des deux établissements qui produisent le produit, on a des différences de composition et qu'au sein des différents établissements français, on retrouve des protocoles différents, dans une étude qui va intégrer des pratiques italiennes, anglaises et polonaises, on allait retrouver d'autant plus d'hétérogénéité. Force a été de constater que l'homogénéité apportée par le produit pharmaceutique et celle du protocole, puisque pour la première fois, on avait un protocole standardisé qui indiquait clairement : quand initier les traitements, quand considérer qu'un patient était formellement guéri et éventuellement donner un certain nombre d'éléments d'aide, de soutien pour traiter les éventuelles inflammations ou retours. Le fait que ce protocole soit suivi de manière concrète et réelle a eu clairement un impact.

Ça a été une douche froide pour John Dart qui considérait depuis des années qu'à Moorfields, on faisait quelque chose d'homogène. Quand il est allé vérifier les dossiers, il a pu constater que ce n'était pas le cas. Donc oui, les résultats obtenus conduisent à considérer qu'on n'est pas sur un bras-contrôle standard.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a envie d'avoir le bras standard.

M. BOUZID.- Si je peux juste me permettre de compléter ce qui a été dit Monsieur Druelle, effectivement. Globalement, si on regarde dans l'étude ODAK, on a eu effectivement le PHMB plus la diamidine qui a été fait forcément dans une étude robuste. Ce qui se passe en vraie vie, ce n'est pas du tout ça. Ce que je disais tout à l'heure, et c'était le message de cette diapositive. Finalement, que se passe-t-il en réalité en France ? C'est que l'utilisation du PHMB et des diamidines jusqu'à présent n'est pas aussi bien faite que dans les études, évidemment. Mais c'est surtout que les patients n'ont pas un protocole exact et cela n'a jamais été mis en place, et la kératite amibienne existe depuis des années. Le fait d'avoir un traitement qui est simple d'utilisation avec un protocole qui a été permis par ce traitement, car pour moi, les résultats étant équivalents entre l'AKANTIOR et l'association PHMB-diamidine, qui est beaucoup plus complexe à manipuler par les ophtalmos, permettra à efficacité identique, à

tolérance meilleure pour des ophtalmologues qui ne sont pas spécialistes de kératite amibienne, de traiter des patients de façon beaucoup plus large et beaucoup plus simple. C'est principalement à travers les études et ces résultats ont été bien démontrés dans les études compassionnelles en Europe. Globalement, c'est surtout ça que nous apporte ce traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Le temps imparti est terminé. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Dr Nabil Bouzid, Johan Druelle, Swan Poulain quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je voulais juste prévenir sur un point qui a été signalé par Monsieur Poulain, le DG au début, à propos de l'expert. Effectivement, le Docteur Guindolet qui devait participer, on a appris seulement il y a quelques jours qu'il devait participer. Il se trouve que nous l'avons sollicité pour une expertise qui viendra à la rentrée et pour des raisons éthiques, on ne souhaite pas que les experts soient des deux côtés. On n'avait pas eu ce cas de figure jusque-là. Du coup, on a contacté le Docteur Guindolet pour qu'il choisisse. C'est vrai que ce n'était pas confortable pour l'industriel parce qu'il perdait un des experts, mais l'expert qui est resté a fait très bien. À mon sens, cela n'impacte pas du tout les éléments qu'on a pu recueillir de l'audition. Je voulais tout de même vous decoder un peu de ce qu'a dit Monsieur Poulain Poulain en début de présentation.

Avez-vous des questions ? Sylvie, je t'ai soulevé la parole quand j'ai arrêté le *timing*, mais il fallait que j'arrête au bout de 10 minutes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On comprend son argumentaire, mais les données sont tout de même compatibles avec une perte d'efficacité qui ne me semblait pas si faible que ça. C'est ce que disait la cheffe de projet en soulignant le choix d'une borne de 20 %, qui est importante, comme perte d'efficacité pour le patient. On comprend bien que peut-être que c'est difficile à manier, n'empêche que dans cette étude qui est multicentrique, qui a été conduite en plein de centres, l'association PHMB propamidine a fait mieux. Je ne suis pas sûre d'avoir été convaincue par le fait que c'est compliqué à manier. Parce que ce n'est pas une étude pauci-centrique. Le fait que l'étude soit multicentrique, ça rajoute tout de même aussi des difficultés. Ça veut dire qu'on teste à grande échelle l'utilisation de ces produits. Ils ont beaucoup insisté sur le fait qu'avec ce produit, le contrôle... Ils voulaient le supprimer d'ailleurs. J'ai vu une réponse qu'ils ont faite. Ils nous ont dit qu'il fallait considérer l'étude comme une étude mono-bras, ce qui me semble incroyable, comme si on voulait gommer ce qu'on voit avec le groupe contrôle.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Et tu confirmes qu'en parallèle, l'efficacité, on perd peut-être 20 %, mais la tolérance est comparable ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas vu de gain manifeste en tolérance. C'est pour cette raison que l'un dans l'autre, je trouvais qu'il fait moins bien. Enfin, c'est démontrer la non-infériorité, mais avec une borne qui est très large. On ne voit pas de supériorité en

dehors de cette extrapolation théorique sur le fait que c'est une préparation toute prête. Ce qu'il a mis en avant énormément dans sa réponse, c'est l'aspect pratique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Christophe.

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- C'est une question de débutant. Étant donné la rareté de la pathologie, cela ne peut-il pas être réservé, quel que soit d'ailleurs le produit, que ce soit le produit évalué ou son bras de référence, à des centres experts ? Ce n'est pas possible ? Cela me paraît bizarre son argument de dire que les ophtalmos traitent cela en ville, 150 patients par an... Je serais ophtalmo, j'enverrai mon patient à un centre expert et ce serait plus facile à traiter.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je ne sais pas si quelqu'un du ministère est connecté. Il y a un arrêté qui permet d'encadrer la pratique de certains actes ou pour certaines prises en charge, mais il faut qu'il y ait un impact de santé publique et des dépenses particulièrement importantes. C'est le cas par exemple pour l'encadrement de certaines thérapies géniques qui limitent l'utilisation à certains centres hospitaliers. Je ne sais pas si ce sera discuté pour ce traitement, je n'ai pas d'informations. Si le ministère est connecté et qu'il a une information, n'hésitez pas.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Dans le cadre de l'urgence du début de la thérapeutique et du fait des télétransmissions des dossiers et des images aux centres experts, il ne faut pas réserver ce traitement aux centres experts. Cela voudrait dire que dans certaines régions, on ne pourrait pas prescrire sans envoyer le patient aux centres expert.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- J'ai retrouvé l'article : c'est la pratique d'une technique innovante. De toute façon, on ne rentre pas dans ce cadre.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Il avait l'air de dire que la rapidité de traitement était tout de même très importante.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais deux petites questions pour la cheffe de projet. La première est sur le fait qu'il a beaucoup insisté, et c'est un point qui me semble important, sur la réalité des délais d'obtention. Avez-vous des informations ? En amont, quand on en avait parlé la première fois, on avait considéré que ces délais n'intervenaient quasiment pas. Or l'expert a tout de même bien insisté là-dessus.

La deuxième question, que j'aimerais que tu nous précises, c'est qu'il a dit que c'était plus complexe à manipuler. Sylvie est revenue un peu dessus, si tu peux nous détailler un peu ça en comparant justement les deux produits, celui qui est délivré par l'AP-HP et celui-ci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour les délais, il faut savoir que l'association qui a été choisie dans l'étude clinique est le polihexanide plus la propamidine, ce n'est pas la plus utilisée en France. L'expert disait que l'association la plus utilisée, c'est le polihexanide en préparation hospitalière, plus l'hexamidine qui est un collyre antiseptique utilisé hors AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il est facilement disponible et rapidement ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui. L'hexamidine est hors AMM et le polihexanide en préparation hospitalière, donc ça dépend des centres. On retrouve les mêmes problématiques des préparations hospitalières, c'est-à-dire l'iniquité, l'accessibilité au traitement, ça dépend des centres. C'est bien disponible en région parisienne, et dans quelques villes. C'est une préparation hospitalière, ce n'est pas pratique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Une autre cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais ajouter aussi que le bras contrôle dans l'étude n'a pas été utilisé selon un schéma d'administration classique. Son schéma d'administration a été collé à celui d'AKANTIOR, mais en pratique, le schéma d'administration comporte dans une première phase des prises nocturnes et des paliers ensuite prolongés de 14 jours au lieu de 7 jours pour AKANTIOR. Il y a tout de même une facilité d'administration avec AKANTIOR qu'on n'a pas avec le traitement classique. Dans l'étude, on ne tient pas compte non plus du retard à la mise sous traitement qu'on aura dans la vraie vie par rapport à la mise à disposition d'AKANTIOR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce ne sont pas des schémas standardisés. Dans chaque hôpital, il a son protocole un peu individuel, selon les praticiens et les centres. Ce sont des médicaments hors AMM, donc chaque praticien a son protocole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Là aussi je vous livre mes pensées, avec ce que l'on vient de dire. On a bien entendu ce qu'a dit Sylvie en termes de démonstration soit de non-infériorité, soit de supériorité. On n'ouvre pas les cases, mais il y a d'une part ce problème d'accès qui n'est tout de même pas uniforme et, hormis ce qu'a ajouté aussi la cheffe de projet, le fait qu'on ait un médicament non remboursé versus un médicament remboursé dans une pathologie qui est tout de même bien réelle, c'est une question de fond tout de même. Charlotte tu n'es pas de mon avis ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- À efficacité équivalente, oui, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est là où il faut peut-être analyser, plus finement, on ne pourra pas, mais...

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'étude nous montre tout de même qu'il y a possiblement une perte d'efficacité. C'est ça le problème. Après, on est dans l'extrapolation, dans les suppositions. On suppose que dans la vraie vie, ce serait différent, mais c'est une supposition. Il me semblait qu'on devait tout de même beaucoup porter notre jugement en fonction des données qu'on nous offre. Là, les données qu'on nous offre montrent des taux de réponse dans le bras contrôle qui sont supérieurs de 4 à 5 % à ceux observés dans le bras expérimental. Certes, ce n'est pas inférieur, mais il y a une petite perte d'efficacité. L'intervalle de confiance inclut 16 %. C'est peut-être plus maniable, mais le patient y perd un peu sur une pathologie qui n'est pas tout de même rigolote, une kératite amibienne. C'est ça un peu la balance.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est ce que nous avait dit l'experte lors de l'examen initial, qu'elle n'était pas favorable du fait de cette possible perte de chance.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est exactement ce que j'allais dire. Étienne, j'attendais que la cheffe de projet nous relise la conclusion de notre experte.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il faut savoir aussi que notre experte exerce aux 15-20 ans et là-bas, ils ont les préparations hospitalières qui sont prêtes et disponibles. Faits sur place, ils sont rapidement disponibles, ce qui peut aussi influencer son avis. L'experte a été effectivement non favorable au remboursement, il faut que je retrouve sa conclusion.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je peux la lire, je l'ai devant les yeux : « Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de supériorité démontrée du PHMB 0,3 milligramme par millilitre en monothérapie comparé au traitement de référence, PHMB 0,02 milligramme par millilitre plus diamidine. Je ne suis pas favorable à son remboursement. » Après, on avait discuté essentiellement des mêmes points sur la possibilité qu'il y ait une perte de chance, et c'est pour cela qu'il y avait eu une grande majorité pour le SMRI. Après, c'étaient les mêmes points qui avaient été discutés.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Tu peux nous rappeler les votes ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était 18 voix "insuffisant" sur 21.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Et deux abstentions, c'est ça ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense que c'est des gens qui n'avaient pas entièrement suivi les débats. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voulais revenir aussi sur la difficulté du diagnostic. Il a dit qu'il y avait un certain nombre d'errements sur la démarche diagnostique. Ce n'est pas un diagnostic facile parce que, comme ce que disait Christophe tout à l'heure, ce sont des patients avec des pathologies qui sont rares. Le critère de dire que ce sera plus accessible au plus grand nombre, je ne suis pas sûr que ce soit un vrai bénéfice étant donné la difficulté diagnostique qui n'est faite finalement que par des centres experts. Et il y a l'accessibilité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose qu'on passe au vote. On avait mis un SMRI, libre à vous de l'upgrader, mais dans ce cas, il faut mettre un SMR et une ASMR.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On vote dans un premier temps pour le maintien ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. D'accord.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On vous propose de voter pour ou contre le maintien de l'avis précédent.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants et vous avez tous voté pour le maintien de l'avis précédent.

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

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