



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 novembre 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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.

Seul l'avis d

atoire

EZMEKLY 1 et 2 mg – Examen – Inscription (CT-21549) – LABORATOIRE CEVRIDA

EZMEKLY – neurofibromes plexiformes NFP – Examen – Post-AMM – Première demande (CT AP-535) – LABORATOIRE CEVRIDA

(M^{me} Amini-Adle rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Madame Amini-Adle. Nous vous remercions de nous accompagner dans l'évaluation du médicament EZMEKLY, à la fois, pour l'inscription en droit commun et pour l'accès précoce post-AMM. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Il y aura, ensuite, une audition de l'association Neurofibromatoses et Recklinghausen. Et, ensuite, on vous écouterait et il y aurait une évaluation méthodologique, faite par Mathieu Roustit, membre de la Commission de la transparence.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous allez examiner conjointement la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM et la demande d'inscription au remboursement d'EZMEKLY, le mirdamétinib, en ville et à l'hôpital, au dosage de 1mg et 2mg, en gélules et en comprimés dispersibles, dans l'indication obtenue en juillet 2025, avec le libellé suivant : en monothérapie pour le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables, chez les adultes et les enfants âgés de deux ans et plus, atteints de neurofibromatose de type 1. À noter qu'il s'agit d'une AMM conditionnelle et que le laboratoire devra fournir des données à plus long terme, avec, notamment, une analyse actualisée de l'étude Pivot ReNeu, que je vais vous présenter, avec un suivi supplémentaire de tolérance de cinq ans et, également, une étude de tolérance de post-autorisation.

Concernant les revendications du laboratoire, le laboratoire revendique une autorisation d'AP post-AMM dans le périmètre d'AMM obtenu. Et, pour le droit commun, il revendique un ASMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et une place en première intention, au même titre que NOSELUGO.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur les données d'une seule étude de phase 2, non comparative, réalisée chez les patients pédiatriques et adultes, atteints de NF1, avec un ou des NFP symptomatiques et inopérables, après 24 cycles de traitement. Les adultes et les enfants ont été inclus dans deux corps distincts. Tous les patients ont reçu de l'EZMEKLY par voie orale, deux fois par jour, pendant les vingt premiers jours de chaque cycle de 28 jours. Et ce, jusqu'à la progression de la maladie ou de la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réponse objectif à la fin du cycle 24, évalué par un comité de relecture indépendant, avec une analyse IRM, et défini comme le pourcentage de patients ayant, soit une réponse complète confirmée, donc une résolution du NFP cible confirmée par IRM dans les trois à six mois après l'observation de la première réponse, soit une réponse partielle confirmée, qui était définie comme une diminution du volume du NFP cible d'au moins 20 % par rapport à l'inclusion. Et, également, confirmée dans les trois à six mois après l'observation de la première réponse.

Concernant les résultats, les résultats observés suggèrent un TRO de 41 % dans la cohorte adulte et de 52 % dans la cohorte pédiatrique. Et à noter qu'il n'y a eu aucune réponse complète dans les deux cohortes. D'autres critères de jugement secondaire exploratoire étaient prévus au protocole, notamment, la durée de réponse. Et sur ce critère, parmi les patients pédiatriques et adultes répondeurs, il y a eu respectivement 76 % et 75 % qui ont maintenu une réponse confirmée pendant au moins 12 mois. Il n'y a eu aucun cas de progression de la maladie ni de décès observé dans la cohorte pédiatrique. Et un cas de progression de la maladie a été observé dans la cohorte adulte. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans aucune des deux cohortes.

D'autres critères étaient également prévus, deux critères relatifs à la douleur, le premier est le NRS11. Sur ce critère, les résultats suggèrent une diminution dans la cohorte adulte et enfant, mais qui reste inférieure au seuil cliniquement pertinent, qui était fixé, par le laboratoire, dans le protocole, sauf pour la cohorte adulte. Et sur le deuxième, le Pain Interference, les résultats suggèrent aussi une diminution dans la cohorte adulte et enfant, mais toujours inférieure au seuil cliniquement pertinent.

Il y avait un dernier critère qui était un critère de qualité de vie, le PedsQL, avec des résultats qui suggèrent aussi une diminution dans la cohorte adulte seulement, mais qui reste inférieure au seuil cliniquement pertinent.

Concernant le profil de tolérance d'EZMEKLY, globalement, il a été similaire à celui connu des autres inhibiteurs sélectifs des protéines Mase MEK1 et MEK2, marqués principalement par des événements indésirables cutanés, à savoir une dermatite acnéiforme, des événements indésirables musculaires avec une augmentation de la CPK sanguine, gastro-intestinaux, cardiaques et également ophtalmologiques, avec quelques événements d'occlusion de veines rétiniennes. À noter que la quasi-totalité des événements indésirables sont survenus durant le premier cycle de traitement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Madame Amini-Adle ?

M^{me} AMINI-ADLE.- Ce médicament, le mirdamétinib, s'inscrit juste après l'autorisation qui vient d'être donnée pour le KOSELUGO, pour les adultes porteurs de neurofibromatoses de type 1, avec des neurofibrome plexiformes inopérables et symptomatiques. Il s'agit d'une molécule qui a été évaluée dans une étude non comparée. Ce n'était pas une phase trois, mais une phase deux, mais avec une large cohorte de patients. Et j'ai voulu récupérer un tableau comparatif de l'étude KOMET et des études qui ont amené aux AMM du KOSELUGO chez l'enfant et l'adulte et comparées avec l'étude PIVOT du mirdamétinib.

Pour rappel, 20 000 personnes, aujourd'hui, en France sont porteurs de neurofibromatose de type 1. Cette pathologie génétique se complique dans 30 à 50 % des cas de neurofibrome plexiforme, qui correspondent à l'une des complications les plus importantes dans cette affection. Et qui, parfois, peut compromettre gravement l'état de santé de ces patients, avec un risque fonctionnel et, parfois, vital quand le neurofibrome comprime, par exemple, les voies aériennes. Les gens peuvent devenir sourds, aveugles, paraplégiques, tétraplégiques ou mourir de ces neurofibromes. Il s'agit de tumeurs qui sont symptomatiques, puisque développées à partir de cellules nerveuses. Cela fait mal et cela a une grande répercussion

psychosociale. Donc, il s'agit d'une vraie problématique dans un contexte de maladie considérée comme grave, rare et invalidante.

Comment traite-t-on les neurofibromes plexiformes ? Au mieux, par chirurgie. Et cela reste le traitement standard de prise en charge. La problématique de ces neurofibromes est que ce sont souvent des tumeurs de grande taille et souvent associées à des dysplasies et particulièrement hémorragiques. La chirurgie est acrobatique et difficile et il est très difficile d'obtenir des exérèses complètes. Et, parfois, les chirurgiens disent que la tumeur n'est pas opérable.

Jusqu'à il y a peu de temps, la prise en charge quand les tumeurs n'étaient pas opérables était palliative, mais, avec l'arrivée des anti-MEK et le KOSELUGO, d'abord, chez l'enfant, puis chez l'adulte, nous pouvons traiter ces neurofibromes plexiformes inopérables et symptomatiques. La force de ces anti-MEK, que la recherche a amenée dans la prise en charge de ces tumeurs, est double. D'une part, sur la douleur, parce que les gens peuvent être sous morphine, sous pompe intrathécales et de morphinique. Et le KOSELUGO a ce pouvoir d'agir très rapidement sur la douleur, les anti-MEK de manière générale. Et le deuxième point est celui de la diminution du volume de ces tumeurs et le fait de ne pas observer de réponse complète. Aucun anti-MEK n'a obtenu cela. Le plus important est de pouvoir agir sur le symptôme qu'est la douleur et agir sur la tumeur qui peut entraîner les complications que j'ai citées.

Actuellement, nous pouvons traiter les enfants à partir de l'âge de trois ans. Donc, si les enfants sont porteurs de neurofibromes plexiformes plus jeunes, nous ne pouvons pas les traiter. Et nous ne pouvons pas dispenser le médicament KOSELUGO à des personnes qui ont des troubles de la dégustation, puisqu'il s'agit de cellules que l'on ne peut pas couper.

Le mirdamétinib a été évalué dans cette étude de phase 2B, avec une population étudiée qui est représentative de la problématique. Et tout ce qui a été dit dans cet article, qui a été publié récemment, en 2024, avant d'avoir l'AMM, est compatible avec ce que l'on connaît des anti-MEK, il n'y a absolument rien de nouveau.

Si l'on compare les études qui ont amené aux AMM, l'étude SPRINT, qui a été publiée en 2018, était aussi une phase 2 non comparée, chez des enfants de 3 à 17 ans, et 50 enfants ont été évalués. Avec des taux de réponse de plus de 20 % observés chez 68 % de ces enfants. Une diminution des douleurs et une amélioration de la qualité de vie. Le mirdamétinib est, à peu de choses près, pareil. La différence est que les enfants entre 2 et 3 ans peuvent être traités.

Concernant les adultes, encore une fois, la population qui a été évaluée dans l'étude du mirdamétinib inclut 58 malades, contre 71 dans l'étude KOMET, qui est l'étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contre placebo chez l'adulte. Et les taux de réponse sont en valeur absolue, on ne peut pas comparer ces études l'une à l'autre, mais, en chiffre absolu, le taux de réponse objectif sur la tumeur est intéressant. La douleur est soulagée, la qualité de vie est améliorée. Globalement, ces études sont menées de la même manière. Les réponses obtenues sont identiques, le profil de tolérance est le même. Cette étude de phase 2B, certes, n'est pas comparative et ce n'est pas un essai randomisé versus placebo. Mais elle inclut, malgré tout, une large cohorte de patients.

On peut considérer que ce médicament répond à deux besoins que nous ne pouvons remplir aujourd'hui. Aux enfants entre deux et trois ans et aux personnes qui ont des troubles de déglutition, puisqu'il existe une solution buvable, bio dispersible, qui peut être prise par ces personnes.

De ce fait, on peut dire que, pour traiter ces deux populations de patients, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Je pense qu'il est important d'avoir, en face de cet anti-MEK, un autre anti-MEK à notre disposition. Je ne sais pas si c'est le lieu pour discuter de ce qui doit être fait derrière, au niveau des autorités de santé, de l'accès à ces médicaments. Mais, en tout état de cause, au niveau scientifique et médical, le traitement a le même profil de tolérance et d'efficacité que le KOSELUGO. Avec ces deux populations en plus pouvant avoir accès.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Monsieur Roustit ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je vais revenir sur cette étude monobras, avec ses deux cohortes adultes et pédiatriques. À noter une première phase, dans laquelle 56 et 58 patients respectivement ont été inclus. Et une phase de suivi à plus long terme, qui a été évoquée tout à l'heure, et qui servira notamment d'actualisation des données dans le cadre de la même conditionnelle. Un point important à noter quand même, 34 % des participants ont arrêté le traitement précocement dans la population pédiatrique, 47 % dans la population adulte. Notamment, pour cause d'effets indésirables et de d'inefficacité.

Je vous présente les swimmer plots, qui représentent la réponse partielle chez les patients, en bleu. En rouge, c'est une maladie stable et les petites croix représentent les progressions. Il faut voir que c'est de la best response, c'est la meilleure réponse qui est survenue pendant la période de suivi. On a un profil de réponse qui est à peu près identique chez l'enfant, avec, quand même, quelques progressions, qui sont représentées en jaune.

Ce critère de jugement on l'a dit tout à l'heure, c'est une réponse définie par une réduction du neurofibrome de 30 %. L'effet, en revanche, sur les autres critères, la qualité de vie et la douleur, qui sont les critères pertinents pour les patients, sont beaucoup plus modestes. Je n'ai pas retrouvé quelle était la différence cliniquement pertinente pour le PedsQL, notamment chez les adultes. Peut-être notre experte pourra-t-elle nous éclairer là-dessus, parce que je ne connais pas bien ce score. On voit que la qualité de vie chez les enfants était différente en fonction de l'évaluateur. En proxy, cela semble un peu meilleur que quand le patient rapporte la qualité de vie lui-même. Cela reste de l'évolution avant/après, descriptive.

Concernant la douleur, on a une diminution de la douleur chez les adultes qui semble un petit peu plus importante que celle observée chez l'enfant. Le problème principal de cette diminution de la douleur est qu'elle n'est absolument pas corrélée à la diminution du volume du neurofibrome. Autrement dit, cette réponse que l'on observe chez une grande proportion de patients, finalement, n'est pas associée avec une réponse en termes de douleur ou de qualité de vie, qui sont pourtant les critères de jugement pertinents pour les patients.

Ce qui m'amène à plusieurs réflexions sur le degré de certitude de l'estimation de l'effet, qui me semble modeste. Cela repose sur un monobras. Il est vrai que j'étais un peu surpris, et, là-

dessus, j'aimerais aussi entendre notre experte, sur la population cible, qui serait entre 500 et à peu près 2 500 patients en France. Et donc, sur le choix d'avoir fait un monobras, alors même que les hypothèses initiales auraient permis de faire un essai contrôlé randomisé, avec 25 patients par bras. On avait une amplitude d'effet assez importante, attendue sur le volume du neurofibrome. Donc, je trouve dommage de ne pas avoir eu recours à un design contrôlé randomisé.

Je l'ai dit, la pertinence du critère de jugement, qui n'est pas un surrogate. Cela s'entend dans une étude de phase 2, c'est très classique. Mais il est dommage de ne pas avoir des données un peu plus robustes sur la douleur et la qualité de vie, qui semblent au premier plan dans cette maladie.

On a deux comparaisons externes, j'en ai parlé un peu dans le rapport, mais je peux en pas reparler ici. Globalement, c'étaient des comparaisons externes post hoc, pas très convaincantes. Je pourrais revenir dessus, éventuellement, s'il y a des questions. Et, selon moi, le problème est que je trouve que le plan de développement est moyennement satisfaisant, parce que, malheureusement, on n'aura pas plus de données malgré la conditionnalité de cet AMM, pas plus de données d'efficacité, en tout cas, dans les années qui viennent.

Maintenant, si l'on s'intéresse à l'estimation du bénéfice/risque, la difficulté est que l'on a un effet qui semble assez net sur le volume du neurofibrome. Même si, quand même, un point important est que l'amplitude de l'effet a été revue à la baisse en cours d'essai, dans la cohorte pédiatrique, par rapport à l'estimation initiale, sur des arguments qui sont assez peu clairs. Sur les critères pertinents pour les patients, le bénéfice semble assez incertain et modeste. En tout cas, il est purement exploratoire et il semble d'amplitude assez faible. En revanche, on a des EI de grade 3 qui sont quand même assez fréquents, puisque 38 % des patients ont expérimenté au moins un EI de grade 3 ou plus, dans cette étude. Et cela a motivé la réduction du traitement dans pas mal de situations.

Et, simplement, peut-être, si l'experte peut répondre, je suis désolé, je me suis permis de poser des questions dans la foulée. Sur le score de qualité de vie, 4 points, est-ce satisfaisant ? Je crois que c'est une échelle de 100. Et quid chez l'adulte ? Enfin, la population cible de la maladie est-elle bien de 500 à 2 500 patients en France ?

M^{me} AMIN-ADLE. - Merci pour votre analyse critique de l'étude. Il est toujours très intéressant de voir un méthodologiste disséquer un article. Je l'ai, pour ma part, lu d'un point de vue beaucoup plus clinique et pratique.

Globalement, ce que l'on peut observer, c'est que le sélumétinib a été approuvé en 2018 sur une étude de phase 2 et non 3. Que, par conséquent, il y a un précédent d'accord d'un médicament dans ce domaine sans essai randomisé. Que l'étude, pour l'adulte, qui a permis la randomisation versus placebo, évidemment, est ce que l'on peut espérer de mieux, scientifiquement parlant. Avec, malgré tout, des cohortes de 70 patients dans le groupe placebo et 60 patients dans le groupe KOSELUGO.

Concernant l'ampleur de la réponse, effectivement, le taux de réponse objectif, ce que nous observons en clinique, au niveau des anti-MEK, avant d'avoir le KOSELUGO, pour les adultes,

nous avons accédé au traitement par anti-MEK sur la solidarité nationale et l'utilisation du Tramétinib, qui est un autre anti-MEK que l'on utilise dans les cancers. Cet anti-MEK a donné un certain nombre d'efficacités, telles que cela a été décrit dans les essais pivot de phases 1 et 2 du Tramétinib dans les neurofibromes plexiformes. Donc, c'est un effet classe (*coupure 00:47:28 enregistrement 4*). On se retrouve face à des neurofibrome plexiforme. Une molécule, que ce soit décliné, le Tramétinib, le Koselugo ou le Mirdamétinib, en somme, et tout cas, pour avoir eu l'usage des deux médicaments, le Koselugo et le Tramétinib, on voit les mêmes efficacités, que ce soit au niveau douleur et au niveau fonctionnel, on n'en a pas parlé, il y a des gens tétraplégiques, qui étaient en train de devenir tétraplégiques et qui ont été stabilisés au niveau neuro. Au niveau douleur, les échelles qui ont été utilisées, ce n'est pas disséqué à votre niveau, et je ne connais pas particulièrement l'échelle de qualité de vie et d'amélioration des points de douleur, mais, en pratique clinique, c'est ce que l'on observe. Donc, le fait que, dans ces courbes, qui ne sont peut-être méthodologiquement pas satisfaisantes, la diminution que l'on en souhaiterait de manière beaucoup plus poussée, c'est ce qui est observé.

Donc, je pense que l'on peut considérer que la molécule a un profil d'efficacité et de tolérance similaire au Koselugo et au Tramétinib, dont j'ai la pratique pour ces deux médicaments. Et, effectivement, on n'aurait voulu avoir un essai de phase III, forcément, mais cela n'a pas été le cas, je ne sais pour quelle raison, cela n'a pas été choisi. Pour autant, cela n'a pas été un frein dans la population pédiatrique pour aller à une approbation et une utilisation.

Et vous aviez posé une dernière question concernant la population cible. Si l'on considère que nous avons 20 000 patients porteurs de neurofibromes, dont 30 à 50 % ont un neurofibrome plexiforme, donc on est sur une échelle d'à peu près 8 000 patients. Et l'on peut considérer qu'environ 10 % sont symptomatiques et opérables. Donc, je pense que la population cible citée est juste.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ? Monsieur Lengliné ?

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Comment interprétez-vous le fait qu'il n'y ait pas de relation entre la diminution du volume et l'amélioration des symptômes et, notamment, de la douleur ? Je me suis également interrogé sur ce seuil de 20 %, en volume qui semble être une diminution très faible par rapport, par exemple, aux définitions de réponse partielle que l'on pourrait avoir, notamment, en oncologie où une réponse partielle, c'est plutôt 30 % en diamètre, ce qui est largement supérieur à la définition d'une réponse partielle. En tout cas, le diagramme représentant la corrélation entre la diminution de volume et l'amélioration des symptômes, qui ne montre aucun lien, m'a un peu interpellé et j'aimerais savoir comment vous l'interprétez.

M^{me} AMINI-ADLE.- Oui, vous avez raison. Ce n'est pas la taille qui fait la douleur. Il est fort possible que les anti-MEK, sans que l'on en connaisse parfaitement les mécanismes physiopathologiques, agissent directement sur les voies et la signalisation de la douleur. Donc, ce n'est pas parce que la tumeur est grosse et ne diminue pas en taille sous traitement que la douleur n'est pas diminuée. Ce n'est pas un effet direct en face-à-face. D'une part.

Par ailleurs, vous avez raison, en oncologie, les réponses partielles doivent atteindre 30 % et, en l'occurrence, 20 % suffisent pour dire qu'il y a une réponse. C'est ce qui a été choisi en cut-off dans toutes les études qui ont été menées dans la neurofibromatose et qui ont permis de considérer comme significatif ce qui se passe pour ces patients. Parce que ces tumeurs sont extrêmement volumineuses pour certaines et une petite diminution, même de 10 %, permet d'enlever la compression qu'il peut y avoir au niveau radiculaire, au niveau médullaire, au niveau des voies aériennes et donc, de lever l'obstacle qui est vital ou fonctionnel. Dans la pratique, c'est ce que l'on observe.

Cela étant, je ne sais pas si c'est le lieu de discuter du fait que, sur le marché, il y ait la possibilité d'accès à ces deux traitements. Selon moi, en tant que médecin et clinicien, ce médicament est similaire à tous les anti-MEK qui ont été évalués. Il n'y a pas eu que le KOSELUGO, le Tramétinib et le Mirdamétinib, il y a eu d'autres anti-MEK. Et, globalement, ce sont tout le temps les mêmes profils, efficacité/tolérance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - D'autres questions pour notre experte ? Madame Chevret ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais vous demander si le volume de la tumeur avait une valeur pronostique ou, éventuellement, pouvait conduire à une hétérogénéité de l'effet du traitement. J'étais étonnée de la variabilité. L'inclusion, que ce soit chez les adultes ou les enfants. On nous donne des valeurs moyennes ou médianes, mais l'étendue est extrêmement large. Cela varie de 1 à 5 à plus de 3 000. Et donc, je voulais savoir si cela jouait un rôle, à la fois, sur l'évolution et sur la mesure de l'effet. Quand on parle de 20 % de diminution, ce n'est pas la même chose que si l'on parle de 1 millimètre ou de 3 000, me semble-t-il. Et c'est d'autant plus important qu'il y a une comparaison indirecte avec un appareillage sur score de propension, mais qui n'a inclus que l'âge comme facteur pronostic. Donc, quels sont les facteurs pronostiques dans cette maladie pour expliquer la variation, notamment, du critère de jugement, qui est le pourcentage de réduction du volume de la tumeur ?

M^{me} AMINI-ADLER. Vous avez raison, les neurofibromes plexiformes peuvent varier en taille et les conséquences peuvent être selon la localisation. Il suffit d'avoir un neurofibrome de 5 centimètres cubes au niveau du cou qui bouche et qui comprime les voies aériennes et vous pouvez avoir des conséquences extrêmement graves. Ou avoir un neurofibrome de 30 centimètres cubes dans le pelvis qui bouche et qui comprime les vessies entraînant des neurovessies, des syndromes queue de cheval, etc. Donc, tout dépend de la localisation de la tumeur. Un neurofibrome plexiforme dans le cou, ce n'est pas pareil que dans le pelvis et ce n'est pas pareil qu'à côté d'une moelle épinière. Il suffit d'un petit volume à côté d'une structure qui en soit est petite comme le cou pour être gravissime. Comme le cas d'une patiente que je suis et qui a, dans son cou, des neurofibromes qui compriment sa moelle cervicale et elle était en train de devenir tétraplégique. Les anti-MEK depuis trois ans, en l'occurrence, le Tramétinib, lui ont évité cette complication de tétraplégie, elle est toujours vivante, et n'est pas tétraparétique, elle arrive à marcher. Donc, c'est le volume et la localisation. Une diminution de moins de 20 % dans cette localisation peut avoir un impact, évidemment, majeur sur la fonction.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord. Donc, n'utiliser que l'âge comme facteur pouvant expliquer l'évolution des malades, cela vous semble insuffisant.

M^{me} AMINI-ADLE.- Il faut savoir que les traitements semblent fonctionner plus fort chez l'enfant qui est en croissance. Et le plus tôt l'on agit, en tout cas, c'est ce vers quoi on tend, mieux c'est. Parce que, quand un neurofibrome est installé chez l'adulte, c'est plus difficile de traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais quand on raisonne sur les enfants uniquement ou sur les adultes uniquement, voilà ma question, ne prendre en compte que l'âge de l'enfant sans prendre en compte le volume initial ni la localisation de la tumeur, n'est-ce pas insuffisant ?

M^{me} AMINI-ADLE.- C'est insuffisant si l'on ne prend que l'âge. L'âge n'est pas un cut-off. Ce qui est un cut-off, c'est quelle est la tumeur, où est-elle, que comprime-t-elle, qu'est-ce qui est mis en jeu et comment peut-on agir ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- OK. C'est parfait. Merci beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. D'autres questions ? Monsieur Lengliné ?

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Y a-t-il des patients qui deviennent opérables ? Et est-ce décrit dans l'essai et dans votre expérience ?

M^{me} AMINI-ADLE.- C'est ce vers quoi l'on est en train de tendre, c'est-à-dire de rendre ces tumeurs, peut-être, opérables et d'avoir des stratégies néoadjuvantes. Cela n'est pas inscrit à travers un essai, malheureusement, ni en France, ni nulle part dans le monde, pour le moment. Mais, effectivement, ces tumeurs peuvent devenir opérables. Surtout, si l'on agit tout chez un enfant. Et, notamment, pour les neurofibromes plexiformes. Parfois, ils sont localisés au niveau du visage et de l'œil des enfants et donc, il est impossible, pour le chirurgien, d'opérer en tant que tel. Mais si le volume diminue en taille, cela peut devenir opérable. Et d'où l'intérêt dans la population de ces petits enfants entre deux et trois ans.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Dans l'étude clinique, a-t-on cette donnée ?

M^{me} AMINI-ADLE.- On n'a pas cette donnée dans l'étude clinique.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Il y a des patients qui étaient inopérables pour entrer dans l'étude, mais y en a-t-il qui ont été opérés ou qui sont devenus opérables ?

M^{me} AMINI-ADLE.- Dans l'étude, je ne peux pas répondre. Je n'ai pas vu cette donnée.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- D'accord.

(M. Dubois rejoint la séance.)

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Peut-être Monsieur Dubois pourra-t-il répondre à cette question parce que je crois qu'il représente l'association. Cela concerne la taille du

comprimé du Koselugo. Je crois qu'il fait 14 mm sur 5 mm. Chez les enfants, est-ce une vraie difficulté ou pas ?

M^{me} AMINI-ADLE.- La réponse est oui, c'est une vraie difficulté chez l'enfant. C'est un vrai souci. Et l'on a des problèmes d'observance. Et vu le prix que cela coûte, c'est un vrai souci. Donc, oui, la réponse est oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup, Madame.

(M^{me} Amini-Adle quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Dubois, on va vous écouter et l'on vous donne la parole pour cinq à six minutes, si possible.

M. DUBOIS.- Pour répondre à la dernière question, il me semble qu'Alexion travaille sur des granules qui pourraient remplacer le comprimé pour le KOSELUGO. Mais je n'ai pas d'autres informations et, comme je ne suis pas médecin, je ne pourrais pas en dire plus.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Et avez-vous constaté que c'était une vraie difficulté pour les enfants en bas âge ou avec une *(inaudible 00:59:02 enregistrement 4)* ?

M. DUBOIS.- Non, on ne l'a pas constaté. Au niveau de l'association, non, on n'a pas eu de remontée particulière là-dessus. Mais l'on sait par le laboratoire Alexion, qu'ils travaillent sur une formule différente. Mais je n'ai pas d'autres informations.

Et pour revenir sur une question précédente, il me semble que, pour le moment, on n'a pas encore assez de recul pour vérifier qu'un neurofibrome plexiforme peut devenir opérable par suite de la prise du traitement, notamment du Koselugo, qui est, pour le moment, le seul traitement possible pour les neurofibromes plexiformes inopérables.

Je dirais que c'est grave pour les patients, les enfants, les adultes qui sont porteurs d'un neurofibrome plexiforme parce que ces personnes ont tendance à s'invisibiliser parce que c'est déformant, forcément, surtout quand cela touche le cou ou le visage. Mais cela peut être évidemment sur toute autre partie du corps et les problèmes peuvent être totalement différents. Mais l'on sait que les personnes atteintes d'une neurofibromatose de type 1, notamment, dans la forme cutanée, qui peut être sévère, ou quand on a une exophtalmie, par exemple, voyager en public pose des problèmes, entre autres, et souvent, très souvent.

On sait aussi que, pour les personnes, du moins des remontées des personnes que l'on représente, sont depuis longtemps – j'ai été président pendant quinze ans, jusqu'au mois de mai, et je suis dans l'association depuis 1998 – et l'attente de traitement est tellement forte que cela devient, pas insupportable, mais presque parce que cela avance, cela avance, à petits pas. Quand le Koselugo est arrivé et a été autorisé, on s'est dit que c'était déjà un premier pas important. Parce que les neurofibromatoses plexiformes, c'est un vrai sujet dans la NF1. Et l'on se dit, maintenant, que si un second laboratoire travaille sur la neurofibromatose de type 1, immanquablement, cela va ouvrir des pistes et des portes. Bref, pour nous, le sujet est là, c'est l'espoir que cela peut engendrer auprès des malades, auprès des familles. J'imagine

qu'un adolescent, auquel je pense, qui a une neurofibromatose plexiforme, qui lui prend presque toute la jambe et pour lequel la discussion est en cours, mais il va finir par une amputation. Si, il y a quelques années, il avait pu bénéficier d'un traitement, on n'en serait pas là et son avenir serait probablement très différent. Voilà ce que je peux dire.

Encore une fois, nous ne nous mêlons pas de médecine. C'est le rôle des médecins et on leur fait confiance. S'il y a deux traitements différents, que ce soit le Koselugo ou le Mirdamétinib, on se dit que les centres de référence et de compétences seront à même de juger de l'intérêt de l'un ou l'autre médicament. Ce que je crois, c'est que le fait de savoir qu'un second laboratoire s'intéresse à nous, c'est essentiel, c'est important. En termes d'avenir, d'espoir, d'espérance. Il est toujours compliqué, quand on est contacté par des parents qui ont un jeune enfant, très jeune même, chez qui on a diagnostiqué une NF1 parce qu'elle est avérée ou une suspicion qui demande à être vérifiée, il est toujours très compliqué de leur expliquer que c'est une maladie, d'abord, qui a des effets très divers et, donc, qu'il faut éviter d'aller trop vite dans les conséquences possibles. Mais il est toujours compliqué de leur expliquer que, pour le moment, au moins sur les formes les plus courantes, il n'y a pas de traitement. C'est quelque chose d'insupportable pour nous, pour moi, en particulier, mais pour nous, je le sais parce que nos délégués le disent, ils disent la même chose. Je suis peut-être confronté un peu plus parce que j'ai été président pendant une quinzaine d'années et que le téléphone arrivait chez moi, mais on le sait, ce n'est pas viable, ce n'est pas supportable.

En réalité, l'espoir est là, c'est que des gens s'intéressent à la neurofibromatose de type 1, notamment, et que l'on puisse avancer et espérer.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Nous entendons bien et comprenons votre message, Monsieur Dubois. J'aurais une question à vous poser. En tant qu'association et représentant d'association, depuis qu'existe le KOSELUGO, en particulier, avez-vous eu des remontées éventuelles sur des résultats de l'intérêt de ces médicaments chez des personnes que vous connaissez ou qui étaient dans l'association ou des familles dans l'association, qui vous ont dit les résultats, les bénéfices, des choses comme cela ? Est-ce quelque chose qui est remonté ou pas ?

M. DUBOIS. Non, c'est trop court, je pense.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - D'accord.

M. DUBOIS. - Ce qui remonte, ce sont les difficultés liées à l'accès aux effets secondaires. C'est une crainte aussi, d'ailleurs, parce que prendre un médicament, comme cela, cela va durer et quelles sont les conséquences ? Mais ce que l'on nous dit, c'est que l'on a des doutes, peut-être, quant aux effets indésirables à long terme ou sur le fait que cela va fonctionner. C'est ce que disent les gens. Cela va-t-il fonctionner ? Oui, mais c'est trop court, dans nos contacts, du moins. D'autres peuvent peut-être dire plus, mais, de mon côté, je ne peux pas en dire plus.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Très bien. Merci beaucoup, Monsieur Dubois. On a bien entendu ce que vous nous disiez, on va le prendre en considération. Et l'on va vous demander de vous déconnecter. Nous allons réfléchir à tout ce que nous avons entendu et évaluer, également, les dossiers, bien sûr. Merci. Bon après-midi à nous.

M. DUBOIS.- Je vous remercie. Bon après-midi. Au revoir.

(M. Dubois quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On a bien entendu que, pour notre experte, tous les anti-MEK, c'est pareil. Qu'il y a une forte attente de l'association des patients pour ces médicaments, mais que, pour le moment, en dehors des effets indésirables, ils n'ont pas eu beaucoup de retours. Mais, effectivement, j'entends que c'est trop court. Nous avons quand même des dossiers à évaluer. Donc, quelques mots peut-être de la part du chef de projet et l'on va y réfléchir ensemble.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux vous rappeler les évaluations de KOSELUGO parce que je pense que c'est un vrai sujet pour l'évaluation d'EZMEKLY. Vous avez vu, pour la première fois en 2022, KOSELUGO, pour une inscription au remboursement chez les enfants, à partir de trois ans, qui était sur la base d'une étude de phase deux, non comparative, comme celle que l'on voit aujourd'hui. Le taux de réponse objectif, donc le même critère de jugement que celui que vous évaluez aujourd'hui, avec des résultats qui montraient un TRO à 66 %, sans aucune réponse complète non plus. Et vous aviez souligné, à l'époque, dans l'avis, la non-disponibilité d'une formulation galénique adaptée à l'enfant. D'autant plus que ce risque figurait comme un risque important potentiel dans le PGR de KOSELUGO, à cause des risques d'étouffement, à cause de la difficulté d'avaler les gélules. Notamment, comme vous l'a expliqué l'expert, quand les NFP sont de localisation au niveau de la tête et du cou. Et sur la base de cette étude, vous aviez donné un ASMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique. En août 2025, vous avez vu KOSELUGO, mais cette fois dans le cadre d'un AP pré-AMM chez les adultes uniquement. Ils étaient venus avec une nouvelle étude de phase 3, l'étude KOMET, qui était comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, avec un TRO évalué au cycle 16, de l'ordre de 20 % versus 5,4 % dans le groupe placebo. Donc, une différence de 14,3 % entre les deux groupes. Et vous aviez donné un avis favorable d'AP pré-AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, dans ce que vous préconisez, de manière implicite, et que j'essaie d'exploiter, il faut, finalement, que l'on évalue, et l'accès post-AMM et le droit commun pour le médicament, différemment chez l'enfant et chez l'adulte.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, je pense qu'il faut segmenter entre les deux cohortes. Et, d'ailleurs, ce serait cohérent avec les résultats présentés par le laboratoire qui les a présentés selon la cohorte pédiatrique, d'un côté, et la cohorte adulte, de l'autre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, on va commencer par l'enfant, puis l'on réfléchira à l'adulte. Chez l'enfant, si l'on commence par le droit commun, on a un dossier qui équivaut à celui du KOSELUGO, si j'ai bien compris, en ce qui concerne le droit commun. Dans le sens où, chez l'enfant, pour KOSELUGO, c'était aussi une étude de phase deux non comparative.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est cela. Le niveau de preuve est équivalent. La différence est peut-être la formulation galénique proposée par EZMEKLY en comprimés dispersibles, alors que l'on n'a pas encore cela avec KOSELUGO.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et la tranche d'âge aussi, qui est un peu différente.

Un chef de projet pour la HAS.- Effectivement, la tranche d'âge qui commence à partir de deux ans au lieu de trois ans.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, chez l'enfant, on peut considérer que l'on peut aligner le droit commun. Et que, malgré la présence de KOSELUGO dans l'accès précoce post-AMM, le fait qu'il y ait une meilleure disponibilité pour la forme galénique fait qu'à ce moment-là, on peut considérer qu'il n'y a pas de traitement approprié et que l'on peut donner l'accès précoce, si tout le monde est d'accord là-dessus. Monsieur Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais savoir deux choses. Le développement n'est pas concomitant, le développement de KOSELUGO est très, très antérieur.

Un chef de projet pour la HAS.- Si, il y a un développement concomitant, c'est vrai, c'est une information importante, il y a un développement concomitant entre KOSELUGO et EZMEKLY.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord, donc il faut aligner. En revanche, pour l'accès précoce...

Un chef de projet pour la HAS.- Voilà. La question pour l'accès précoce est souhaitez-vous restreindre l'accès précoce, pour la population pédiatrique, uniquement aux enfants de moins de six ans qui rencontrent des difficultés pour avaler les gélules ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela serait logique.

Un intervenant.- Oui, ce serait logique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela étant, même s'ils ont moins de six ans ou s'ils ont six ans, je pense qu'il est plus facile d'avalier un médicament qui a une...

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certes, mais cela ne justifie pas un accès précoce. Peut-être est-ce plus facile, mais la facilité ne justifie quand même pas un accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est toute la question qui est posée. De savoir si l'on considère que c'est innovant. Chez l'enfant, n'avait-on pas discuté, déjà, préalablement, d'une formulation un peu particulière concernant la galénique pour les enfants, si je me rappelle bien...

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On est en train de réfléchir, parce qu'il y a aussi...

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, parce que l'on a vu cela, il n'y a pas très longtemps, pour un accès précoce, et c'est Madame Masia qui nous l'avait rappelé, que nous avons une formulation particulière pour l'accès précoce, justement.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est possible, on l'a déjà fait. Cela étant, le seul argument de l'absence de traitement approprié, c'est la formulation galénique. Donc, il est logique de réserver...

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Absolument. Apporter une nouvelle forme de dispensation nécessaire à une population donnée pour les enfants.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Mais pourquoi prend-on six ans ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est une population qui a été définie dans le RCP de KOSELUGO, comme la plus à risque d'avoir des risques d'essoufflement. Cela était également marqué dans l'avis de...

M. le Dr FACON, membre de la CT.- D'accord.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Je crois que, classiquement, en dessous de six ans, on n'est pas censé recevoir des comprimés, en réalité.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, il y a une certaine légitimité à prendre six ans.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a aussi des gens qui ont des troubles de la déglutition. Si vous avez un neurofibrome plexiforme qui s'est développé sur un glosso-pharyngien, qui s'est développé dans la région du rinopharynx ou qui s'est développé avec des troubles de la déglutition parce qu'il y a une lésion, cela existe aussi.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il est quand même étonnant, quand on pose la question à l'association, justement, que cela ne soit pas remonté de leur côté.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il n'y a pas eu de remontée, je suis désolée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il n'y a grand-chose qui soit remonté. On a entendu ce qu'il nous a dit.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Les fausses routes, c'est vrai, ne concernent pas que les enfants. Mais les difficultés pour avaler, cela ne concerne pas que les enfants.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, mais si l'on croise les adultes qui ont des difficultés d'avalier et les enfants de moins de six ans, on ne va pas pouvoir segmenter de façon multiple. Donc, en gros, cela veut dire que l'on finit par dire que l'on accepte l'accès précoce.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Pour pouvoir avaler un médicament, si l'on ne peut pas l'avalier, il n'y a pas de médicament possible. C'est certain, la galénique n'intervient pas normalement. Mais nous voyons des associations qui sont vent debout avec cela, parce que les remontées, on les a. Et la galénique influence la prise du médicament et l'observance.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a des gastrostomies chez les gens qui ont des pathologies chroniques qui provoquent des troubles de la déglutition chroniques. En général, les patients ont des gastrostomies qui permettent l'administration des médicaments.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Mais même des gélules ? Parce qu'en l'occurrence, c'est une gélule.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va s'arrêter là. Je crois que l'on va considérer, par rapport au dossier, et je crois qu'il faut considérer les enfants entre un et six ans. Et, ensuite, je pense qu'il y aura une possibilité d'accès. Donc, on va restreindre pour l'accès précoce. Et pour le droit commun, je vous propose d'aligner chez les enfants. Donc, on va voter d'abord pour les enfants. Ensuite, on réfléchira pour les adultes. Donc, d'abord, droit commun, alignement ou pas, puis accès précoce, on les vote en même temps, chez les enfants de moins de six ans.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Pourquoi chez les enfants de moins de 6 ans ? Pourquoi pas tous les enfants ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'un à six ans. Parce qu'après six ans, il y a KOSELUGO, qui a déjà l'accès précoce.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, mais l'on pourrait dire que, pour le droit commun, c'est l'alignement global chez les enfants.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour le droit commun, c'est l'alignement complet chez les enfants.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, c'est cela, et accès précoce chez les moins de six ans.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Et l'accès précoce chez les moins de six ans.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Mais chez les enfants qui ont des tumeurs mal placées, avec des problèmes de déglutition, ne leur donne-tu pas l'accès précoce ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- A ce moment-là, il faut donner l'accès précoce aussi chez l'adulte.

Un intervenant.- À tout le monde.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que l'on a quand même des dossiers qui sont là, mais on ne peut pas faire n'importe quoi non plus. Je ne crois pas. Il y a le KOSELUGO, je pense que chez les adultes, et même s'il y a des comprimés, on doit pouvoir arriver à leur proposer et à leur donner des comprimés quand même, ou à les écraser, etc. Et le médicament va être disponible en droit commun. Donc, je crois que l'on fait un effort, quand même, assez important.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Et j'avais compris que, pour le KOSELUGO, l'accès précoce était pour les adultes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Mais donc, ceux qui sont entre 6 ans et 18 ans ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ils en bénéficiaient par le droit commun parce qu'il est déjà disponible.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il est déjà disponible par le droit commun, d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On peut voter pour le droit commun chez l'enfant.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Droit commun chez l'enfant, ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous avez voté, à l'unanimité, pour l'absence d'ISP, un SMR important et un ASMR IV, chez l'enfant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'accès précoce, restreint de 1 à 6 ans.

Un chef de projet pour la HAS.- Une précision, qui est d'éventuellement donner l'AP uniquement pour la forme en comprimés dispersibles, puisqu'ils viennent avec deux formes. Ils viennent, à la fois, avec les gélules et aussi avec les comprimés dispersibles. C'est logique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- OK.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. C'est un avis favorable à l'unanimité pour l'accès précoce pour les enfants de moins de six ans. Et sur la partie galénique, c'est un refus.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un refus de l'accès précoce dans ce deuxième cas. On vous donnera le détail.

On passe à l'adulte. Chez l'adulte, on a un dossier avec une étude de phase 2, alors que l'on a une étude comparative pour le KOSELUGO. Donc, il apparaît difficile de l'aligner, comme nous le demandait l'expert sur KOSELUGO. Et donc, il me semble que c'est plus un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Et en ce qui concerne l'accès précoce, il y a un traitement approprié, le KOSELUGO, qui est, actuellement, disponible. Et par conséquent, je crois qu'il n'y a pas de raison qu'il y ait un accès précoce chez l'adulte pour ce médicament. Partagez-vous mon avis ?

(La Commission n'exprime aucune observation.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va donc, d'abord, voter le droit commun, ISP, SMR et ASMR.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Nous sommes d'accord, il n'y a pas de plan de développement derrière.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui. En effet, il n'y a pas de plan de développement. C'est ce qu'on leur demandait aussi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et uniquement sur une étude monobras, sans comparaison indirecte, sans rien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Absolument. Comme pour le premier médicament, en 2018.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Modéré paraît excessif.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas. Si vous pensez que c'est faible ou SMR, vous décidez. Faible ou modéré. Je le mettrais en faible ou modéré, avec une ASMR V et pas d'ISP.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Et y a-t-il une conditionnalité ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a une AMM conditionnelle, je crois.

Un intervenant.- Oui.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, comme pour KOSELUGO, d'ailleurs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Et c'est quelque chose qui ne permettra pas, comme nous l'a dit Monsieur Roustit, tout à l'heure, de répondre à la question précisément.

Un chef de projet pour la HAS.- Et l'on n'aura pas de nouvelles données qui apporteront une démonstration ultérieure. On aura juste des données de tolérance avec un suivi à plus long terme.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela étant, ce n'est pas nous qui lèverons ou pas l'AMM conditionnelle. On vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous avez voté à l'unanimité contre l'ISP. Concernant le SMR, il y a 10 voix pour un SMR faible, 7 voix pour un SMR modéré et 3 voix pour un SMR insuffisant. Et, pour l'ASMR, vous avez voté à l'unanimité pour une ASMR V.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- *(Hors micro 01 :34 :26 enregistrement 4)* sur plus de deux motions, lorsque le cumul des voix des motions minoritaires est supérieur ou égal au nombre de voix de la motion majoritaire, le Président de séance remet au vote les motions majoritaires. Vous allez donc devoir revoter entre faible et modéré.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On revote sur le SMR, faible ou modéré.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants, 13 voix pour SMR faible et 6 voix pour SMR modéré. C'est donc un SMR faible.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien. Maintenant, on vote sur l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. C'est donc un refus d'accès précoce sur les critères 2, 3 et 4.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne suis pas certain que ce soit adopté sur table.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, je vous propose de ne pas l'adopter sur table, s'il vous plaît. Et, peut-être, une petite précision concernant l'ASMR. On est bien d'accord, c'est une ASMR dans la stratégie thérapeutique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr. Merci beaucoup.

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