



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2019

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

## 1. NUCALA – Extension d'indication

**M<sup>me</sup> TRANCHE, pour la HAS.**- Personne n'a à quitter la salle.

**██████████, pour la HAS.**- Nous examinons l'extension d'indication pédiatrique de NUCALA, anticorps monoclonal anti-IL5, le mepolizumab, indiqué dans le traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

NUCALA a été initialement évalué par la Commission en 2016 chez l'adulte. La Commission avait attribué un SMR important dans une indication restreinte que je rappelle ici. C'était des patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles avec un taux d'éosinophiles sanguins que la Commission avait défini comme supérieur ou égal à 300/ $\mu$ l et ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond bien conduit ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins six mois. La Commission avait attribué une ASMR IV dans la prise en charge.

En août 2018, NUCALA a obtenu une extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant âgé de six ans et plus. Le laboratoire GSK revendique un SMR important dans l'indication d'AMM et une ASMR IV comme pour l'adulte.

Serge Kouzan a expertisé ce dossier.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Cela implique une molécule (il n'y a qu'un tout petit lien intellectuel avec le dossier précédent) qui, quand elle est administrée, entraîne une chute quasi totale des éosinophiles circulants. Mais quand elle avait été testée chez les adultes à la grande surprise des premiers essais, cela ne changeait pas grand-chose dans l'évolution de l'asthme, à tel point que la molécule avait failli être abandonnée avant d'être prise en ciblant sur les asthmes sévères.

Le dossier soumis aujourd'hui, c'est un dossier d'extrapolation pédiatrique, c'est-à-dire que selon les guidelines européennes (et ils se sont mis d'accord avec le comité pédiatrique de l'EMA), il y a des arguments qui sont recevables pour dire que l'on peut faire l'extrapolation, notamment les maladies adulte/enfant, c'est le même phénotype, les mécanismes physiopathologiques sont identiques, les end points d'efficacité sont identiques. Après, il y a un autre paradigme : c'est qu'on peut extrapoler les paramètres PK et reproduire les paramètres PD et que le profil de sécurité est évaluable.

Ceci étant admis, qu'est-ce qu'ils ont mis dans le dossier ? Ils ont regroupé en ce qui concerne l'efficacité les quelques adolescents du dossier adulte. Il n'y en avait pas beaucoup : sur un dossier où il y avait 1200 patients, il y avait 36 adolescents de 12 à 18 ans. Ils ont ajouté une étude ouverte de PK/PD de 12 semaines, puis une continuation de 20 semaines sur les enfants de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère éosinophilique. Puis, ils ont ajouté quelques données de

sécurité supplémentaire chez des adolescents, soit ceux qui étaient inclus initialement, soit des extensions d'indication comme l'œsophagite éosinophile.

Quand on prend les nouvelles données, c'est surtout l'étude de PK/PD, enfants de 6 à 11 ans ayant un asthme de typologie à peu près identique à celle des adultes, c'est-à-dire résistant, etc. Le traitement était administré toutes les quatre semaines. La dose a été calculée en fonction du poids. Il y a deux types de doses avec un seuil à 40 kg.

Que retrouvons-nous comme résultat ? Cela entraîne une chute des éosinophiles comme chez l'adulte. Sur la pharmacocinétique et l'exposition systémique, chez les enfants de moins de 40 kg, c'est 1,32 fois l'exposition systémique de l'adulte. Chez ceux de plus de 40 kg, c'est deux fois l'exposition systémique de l'adulte. Comme c'est un médicament ayant un bon rapport efficacité/tolérance, puisqu'il est parfaitement bien toléré avec très peu d'effets secondaires, la marge thérapeutique est suffisamment large pour qu'on puisse s'asseoir sur ce doublement de l'exposition systémique chez les enfants qui ont plus de 40 kg.

Sur l'efficacité, avec 30 patients d'un côté ou 25 patients de l'autre nous n'avons pas du tout de statistique avec des p significatifs. Dans mon rapport, j'ai mis le graphique montrant que la moyenne est du bon côté. Puis, l'intervalle de confiance est largement au-delà, ce qui est normal, puisqu'il y a un échantillon avec N = 9 et l'autre avec N = 25.

Ils ont ajouté une vingtaine ou trentaine de patients concernant la tolérance. Sur le plan de la tolérance post-marketing, il y a un nouveau fait à signaler : un cas d'anaphylaxie, signalé chez une femme adulte de 39 ans. Cela a été ajouté à la RCP.

Globalement, nous restons dans un médicament qui a une bonne tolérance, qui a donc démontré, dans la limite de cette démonstration, son extrapolabilité. Il a une exposition systémique un peu plus importante, mais compte tenu de la marge de sécurité, cela ne pose pas de problème. Résultat des courses, je pense que l'extrapolation est valide. La seule chose qui me chagrine, c'est qu'il n'y a pas eu de conditionnement pédiatrique élaboré. Le flacon de 100 mg, qui n'est pas du tout adapté à la posologie des petits enfants de petit poids, puisqu'à moins de 40 kg, la posologie est de 40 mg. Cela fait que l'on gâche 60 % du produit.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Cela mérite d'être souligné. Nous le dirons avec insistance.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.** - Nous allons l'ajouter dans recommandation puisqu'on doit se prononcer sur le conditionnement.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Ce n'est pas la première fois. Est-ce que notre pédiatre veut s'exprimer ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.** - Je voulais apporter à l'information de la commission qu'il y a eu un éditorial signé en deuxième auteur par quelqu'un que je connais bien, Andrew Bush, qui travaille au Royal Brompton Hospital à Londres dont le titre est : *(titre en anglais 4:27)*.

Quelque part, il y a une espèce de mouvement « d'arnaque intellectuelle » sur le fait qu'en mettant des données chez l'adulte directement aux enfants, et en particulier en disant nous avons quelques adolescents (il y en avait 26 ou 27 à partir de 12 ans) avec une étude de PK/PD faite sur des enfants en moyenne de 8,6 ans (je ne sais pas combien avaient six ou sept ans), au fond, on fait passer le tout pour un médicament qui est quand même relativement ciblé et qui a un coût non négligeable.

En fait, nous expliquons que le mépolizumab, qui est ce médicament, a été adopté par l'EMA en août 2018 en dépit de données d'efficacité inadéquates chez les enfants qui avaient moins de 12 ans. Ceci va être repris par un autre médicament par la US FDA, où c'est exactement la même chose. On oppose la façon dont l'omalizumab a été évalué il y a un certain temps où un essai a été fait chez les enfants de 6 à 16 ans, sans toutes les qualités de l'adulte, mais il y a eu un développement plus sérieux que ce que l'on nous amène à évaluer. C'est un vrai problème puisqu'au fond, les agences de régulation acceptent cette extension selon le fameux PIP (pediatric investigation plan). Nous sommes devant des données extrêmement partielles.

C'est vrai que, comme le dit très bien Serge dans son rapport, on va dire que la biologie est probablement la même entre l'asthme sévère et l'hyperéosinophile de l'enfant. Dans ce cadre d'asthme qui résiste au traitement conventionnel, il faut d'abord s'assurer de la bonne façon dont nous avons donné les traitements. Il y a toute une série de précautions avant de déclarer que cet asthme est particulièrement résistant. En quelque sorte, nous sommes un peu pris par cette espèce de spirale qui a accéléré le développement des médicaments et l'extension à la pédiatrie en disant qu'après tout, il suffit de ne pas grand-chose et on étend considérablement le champ d'application d'un médicament particulièrement onéreux sans avoir une evidence base médecine suffisamment solide.

C'était la seule remarque que je voulais apporter, avec l'autorité d'Andrew Bush, qui est quand même une référence.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.** - Sur le principe, je ne partage pas tout à fait cette opinion. Je voudrais rappeler qu'il y a une vingtaine d'années, avant l'adoption de ce principe par la Commission européenne, il n'y avait pas d'essai chez les enfants. Du coup, les médicaments qui étaient vraiment actifs n'avaient pas l'AMM pour l'enfant. J'ai vécu une grande partie de ma carrière à prescrire des médicaments hors AMM chez les enfants. Même pour les immunosuppresseurs, les antihypertenseurs, il n'y avait pas d'AMM parce que les laboratoires ne voulaient pas entreprendre des études chez l'enfant parce que le marché ne les intéressait absolument pas.

Je crois qu'il y a eu un progrès de ce point de vue. Je défends... Surtout pour des médicaments ayant des indications extrêmement restreintes et qui sont efficaces avec une très bonne tolérance, je ne vois pas pourquoi priver les enfants d'avoir accès à ce type de traitement.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.** - Tu as raison, mais nous sommes un peu au milieu du gué. On a fait un progrès indéniable pour ne pas laisser tous les médicaments utilisés chez les enfants comme des médicaments orphelins. D'un autre côté, il y aurait un petit effort à faire pour éviter que quelques enfants de 6 à 12 ans PK/PD permettent d'étendre l'extension à 12 ans puis à 6 ans.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- On progresse.

**M. LE PRÉSIDENT.**- J'ai bien connu l'évolution du développement des médicaments pédiatriques. C'était vraiment inexistant il y a quelques années. On travaillait à la petite semaine en préjugant de l'efficacité d'un médicament, ce que je trouvais catastrophique. On progresse. Ce n'est pas parfait, mais on progresse et on a des données.

Il y a plusieurs points dans ton exposé, Jean-Christophe : c'est aussi la population cible. Il faut bien insister sur le fait que c'est un médicament d'exception, que les restrictions sont restreintes dans l'AMM. Il faut le resouliner dans le projet d'avis et l'avis. C'est dit, évident. Ce sont des produits d'exception en je ne sais pas combien d'intention. Cela doit être prescrit en respectant les conditions de l'AMM.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Nous avons une certaine estimation du nombre de patients que ceci peut toucher ? Pas du tout chez l'adolescent et le petit-enfant. Il serait intéressant que les pneumopédiatres puissent nous donner une évaluation. Cela manque dans le dossier.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je vais me faire l'avocat du diable. L'industriel maintenant est pris en deux injonctions contradictoires : ne rien faire comme il y a 20 ans et faire un truc extensif qui peut se révéler impossible. En l'occurrence, l'asthme hyperéosinophilique n'a pas la même incidence chez l'adulte que chez l'enfant. Chez l'enfant, il y a plus d'asthme avec IgE augmentés. Le XOLAIR, c'est l'anti-IgE. Là, le champ était libre, car il y avait tous les asthmes résistants pédiatriques. Maintenant, l'anti-IgE prend les trois quarts du « marché ». L'indication des asthmes résistants hyperéosinophiliques chez l'enfant, c'est très peu. Dans le dossier, il y avait une lettre de l'industriel qui demandait à Deschildre, un pneumopédiatre de Lille, si l'asthme hyperéosinophilique existait. Il a dit : « Oui, il n'y en a pas beaucoup, mais cela existe. »

Très sincèrement, je pense que là, ils ont fait de leur mieux. Ils n'auraient pas pu faire une étude avec un nombre de patients ciblant une différence statistiquement significative. Cela leur aurait pris cinq ou dix ans. Cela ne serait pas possible.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Venant des États-Unis, j'ai vu que le groupe des urgentistes pédiatres ont une base de données de 25 à 30 services d'urgences pédiatriques. Ils sont capables de sortir des données sur 1000, 2000 ou 3000 enfants. De la même façon, c'est un investissement considérable, ce genre de population restreinte devrait bénéficier au niveau mondial, c'est-à-dire sur des centres sélectionnés, quelques-uns en Angleterre, en France et en Europe. Ce genre d'essais sont mondiaux avec Australie, Nouvelle-Zélande, éventuellement l'Asie, l'Europe, la Nord Amérique. Quelque part, nous pouvons sortir des données sur un nombre significatif, plutôt que d'être sur 25 patients ou 30 patients comparés à 10 autres.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.**- J'avais deux questions. Sur la notion d'asthme hyperéosinophilique, dans les critères d'inclusion de l'étude ou dans la définition de la population, ils considèrent que l'hyperéosinophilie est pour les patients avec plus de 300 éosinophiles/mm<sup>3</sup>. Pour moi, c'est un chiffre d'éosinophiles totalement normal. Est-ce que cette définition est établie ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** La réponse tient en plusieurs points. Premièrement, c'est vrai que 300 est la limite officielle d'éosinophilie. C'est 400 ! Pardon ! Deuxièmement, dans le dossier d'AMM, mépolizumab adulte, ils avaient pris des patients en dessous de ce seuil. J'étais évaluateur du mépolizumab pour l'ANSM il y a quatre ou cinq ans. Les Français étaient partisans de restreindre l'AMM à 300. Après une relation dose/réponse concernant le nombre d'éosinophiles, cela sort bien au-dessus de 300 à l'inclusion et cela ne sort pas en dessous. L'AMM européenne ne mentionne pas le nombre des éosinophiles. La Commission de Transparence a restreint à 300. C'est soit 300 à l'inclusion soit 300 à un moment donné, sachant que quand un asthme est résistant, tu mets de la cortisone et à la numération suivante, il n'y a plus que de l'éosinophilie. Le ciblage des patients, ce sont des patients qui sont traités correctement. C'est un énorme chapitre puisqu'il faut faire la différence entre les asthmes résistants et les asthmes difficile à traiter. Les asthmes résistants ont eu des marqueurs d'immunité de type TH2 dont les éosinophiles et pas les IgE.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci de ce rappel. Cette discussion très longue avait eu lieu lors de l'évaluation chez l'adulte. Merci.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Je voudrais dire que je rejoins ce que dit Jean-Christophe. Cet argument misérable « il faudrait 5 à 10 ans » ne tient pas si on fait des études multicentriques. Nous sommes dans un monde où il y a des milliards de gens. On peut trouver suffisamment de patients.

Mais ce n'est pas ce que je voulais dire. Je suis étonné que l'on propose de valoriser un produit alors qu'on n'a pas vraiment de preuve. On a des données de pharmacocinétique (c'est dommage que l'on n'ait pas le détail) qui montrent qu'il n'y a pas vraiment de bioéquivalence avec l'adulte. Chez les plus de 40 kg, nous avons une exposition systémique (je ne sais pas ce que cela veut dire) deux fois celle de l'adulte.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** L'AUC.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** L'aire sous la courbe est deux fois celle de l'adulte chez les plus de 40 kg, et l'efficacité clinique peut n'être que supposée. On n'a aucun test permettant de savoir si c'est efficace ou pas. Je suis surpris que l'on souhaite valoriser sur ce produit sur ce genre de données.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je me permets de te faire remarquer que nous tenons très fréquemment ce type de raisonnement, notamment dans le domaine du VIH. Nous nous basons uniquement soit sur de très faibles effectifs soit sur des données pharmacocinétiques, et nous admettons que chez l'enfant, nous accepterons le produit avec la même évaluation.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Certes, mais une fois de plus nous sommes dans le domaine de la microbiologie. Le fait qu'un produit soit efficace in vitro sur un agent pathogène est malgré tout un argument particulièrement important pour considérer qu'il puisse être efficace, à condition que la pharmacocinétique montre qu'il est absorbé et bien distribué dans les organes cibles.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** Pour rebondir sur les questionnements de Jean-Christophe, pour moi, sans être pédiatre, ce n'est pas du tout pareil de comparer des données de pharmacologie en disant que c'est probablement assez similaire et de l'effet biologique. L'interleukine 5 est une cytokine dont le rôle physiologique n'est probablement pas totalement connu. Elle est impliquée dans la différenciation de lymphoïdes qui n'est probablement pas du tout la même chez l'enfant que chez l'adulte. Sans qu'on ait une évaluation du médicament dans une population pédiatrique, on ne peut pas trop préjuger du risque d'effets secondaires, en tout cas se garantir que les enfants qui seront éventuellement traités par ce médicament seront... Je pense qu'il faut être assez prudent sur ce type de médicament utilisé dans une population pour laquelle nous n'avons pas d'autres informations que les informations de pharmacologie. C'est un médicament actif sur les cytokines et impliqué dans la différenciation lymphoïde, etc.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Je précise que la prescription est restreinte aux pneumologues.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Dans le dossier du laboratoire, ils évaluent la population cible à 650 enfants. Je pense que nous pouvons leur demander de travailler un peu plus sur les effets thérapeutiques de ce médicament, pas uniquement sur la pharmacocinétique.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Quelqu'un veut-il ajouter quelque chose ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Pour moi, la question se pose de savoir. J'ai compris qu'il n'y aurait pas d'essai thérapeutique chez ce groupe d'enfants, même si on souhaiterait qu'il y en ait un. Il pourrait y en avoir un, mais vraisemblablement, il n'y en aura pas.

Deuxième question, si on ne prend pas le médicament, y a-t-il une perte de chance pour ces enfants ? Si nous raisonnons comme chez l'adulte, chez les enfants en dessous de 12 ans, c'est peut-être différent, mais chez un adolescent entre 16 et 18 ans, je ne vois pas la différence.

Troisièmement, je suis sensible à ce qui est dit sur la possibilité qu'il y ait un impact différent chez l'enfant, dans la mesure où la cytokine peut avoir un effet immunologique différent. Si on le prend, il me paraît absolument indispensable qu'il y ait un suivi des effets indésirables. Je pense que l'ANSM a déjà dit cela (et c'est son travail). Sur le plan des recommandations à faire, cela me paraît important.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Tu as raison. Il faut faire une étude post-inscription. On ne va pas pouvoir bloquer le médicament qui est sûrement utile, comme il est considéré comme utile chez l'adulte. Ce qui est un peu irritant, c'est qu'on s'est contenté d'un service minimal pour démontrer l'efficacité d'un médicament dans une tranche donnée où la biologie est peut-être différente et l'exposition (l'aire sur la courbe) sera peut-être plus longue, encore que des enfants améliorent avec l'âge leur asthme, ce qui fait qu'ils sont apparemment guéris après un certain âge notamment après l'adolescence. Mais peut-être qu'ils vont traiter cela toute leur vie. Il nous faut des éléments probants plutôt que de se contenter de faire à la va-vite trois ou quatre PK/PD au coin d'une table et « embarqué, c'est pesé ».

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je suis d'accord avec toutes ces remarques. Je suis sensible à ce que disait Étienne sur l'absence de connaissance sur le fait d'antagoniser l'IL-5 au long cours chez des êtres en croissance. Je pense que c'est important de baliser le terrain.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela donnerait de la valeur à une étude post-inscription. Une étude post-inscription sur l'efficacité, c'est limite. Ce sera une étude ouverte, observationnelle... Par contre pour la tolérance, cela a de la valeur. Nous pourrions le demander.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- S'il y avait des effets long terme, on nous reprocherait 20 ans plus tard de ne pas avoir pris cette dimension en considération.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous passons au vote. Le SMR demandé par le laboratoire est un SMR important, conformément à ce qui se passe pour l'adulte. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 16 voix

SMR modéré : 2 voix

SMR faible : 1 voix

SMR insuffisant : 1 voix

Abstention : 1

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Insuffisant ! Et je souhaite être identifié et justifier mon vote en raison de l'absence de données d'efficacité et d'une pharmacocinétique différente de celle de l'adulte.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je précise que vous votiez, je suppose, dans le cadre du champ défini chez l'adulte, plus restreint que l'indication, c'est-à-dire un taux d'éosinophile sanguin supérieur à 300/ $\mu$ l dans les 12 derniers mois et au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement corticoïde oral (supérieur ou égal à trois jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des doses élevées de corticoïdes inhalés à un LABA (stade 4/5 GINA) ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins six mois au cours des 12 derniers mois.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- La corticothérapie par voie générale chez l'enfant est beaucoup plus conséquente de iatrogénèse que chez l'adulte. Tout médicament qui peut éviter la corticothérapie par voie générale est bienvenu.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous sommes vraiment dans le dernier recours. Nous passons à l'ASMR. Ils demandent un ASMR IV, qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR IV : 6 voix

ASMR V : 12 voix

Abstention : 2

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Comme vous avez voté un SMR important dans la situation restreinte que j'ai lue, le corollaire est un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques. Vous êtes d'accord ?

Unanimité.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Autre point, nous demandons une étude post-inscription notamment pour la tolérance du produit.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Sur les fonctions immunitaires... Qu'est-ce que nous pouvons dire chez les enfants qui grandissent ? Sur le retentissement sur la maturation physiologique générale.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- On peut dire : le profil de tolérance et les événements indésirables.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- En particulier, l'effet sur la croissance et la maturation physiologique de la déplétion des éosinophiles continue pendant un temps long.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il y a l'intérêt de santé publique.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Oui, et dans les recommandations, nous préciserons que le conditionnement n'est pas adapté.

**M. LE PRÉSIDENT.**- L'intérêt de santé publique ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Chez l'adulte, vous n'aviez pas reconnu d'ISP.

Là, sous votre contrôle, nous pouvons considérer que c'est un besoin non couvert. Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. Indépendamment de la prévalence, vous avez deux cas : un cas 1 qui serait un impact supplémentaire de morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé de vie ; et le cas 2, une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie et sans dégradation de la morbi-mortalité.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Qui est pour un ISP dans ces conditions ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

Merci beaucoup.