



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 2020

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.

1. BENLYSTA 120 - 400 mg — Extension d'indication

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est [REDACTED] et [REDACTED].

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport.

M^{me} KONE, pour la HAS.- M. Niaudet est sollicité sur le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour,

Vous examinez ce jour une demande d'inscription sur la liste des collectivités de Benlysta 120 et 400 mg, bélimumab, poudre pour solution à diluer pour perfusion pour l'extension d'indication pédiatrique suivante : « Benlysta, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de cinq ans et plus atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée, définie, par exemple, par la présence d'anticorps anti-ADN natifs et un complément bas malgré un traitement standard ».

Cette extension d'indication ne concerne pas la spécialité Benlysta 200 mg en sous-cutanée, déjà disponible chez l'adulte. À noter qu'une forme générique sous-cutanée est en cours de développement chez l'enfant. Les résultats cliniques sont attendus pour 2023.

La CT avait précédemment évalué Benlysta dans cette même indication chez l'adulte en 2012 et elle avait conclu à un SMR important et à une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Elle avait par ailleurs précisé que Benlysta était un traitement deuxième intention après échec ou intolérance des antipaludéens, des corticoïdes, des AINS et éventuellement des immunosuppresseurs en fonction des atteintes organiques.

À ce stade de la stratégie, en cas d'échec ou d'intolérance des traitements standards, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent au bélimumab.

Le dossier a fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique. Il repose sur une étude de phase II, PLUTO, versus placebo, randomisée, contrôlée, en double aveugle, ayant évalué de manière descriptive la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de Benlysta chez les enfants atteints d'un lupus systémique avec une activité modérée à élevée.

Les résultats cliniques d'efficacité de cette étude sont exploratoires dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour estimer l'échantillon nécessaire pour démontrer une différence statistiquement significative entre le bélimumab et le placebo et où l'effectif prévu dans le plan d'investigation pédiatrique initial n'a pu être atteint en raison des difficultés de recrutement liées à la rareté de la maladie chez l'enfant.

L'efficacité a été appréciée à l'aide d'un score composite SRI à 52 semaines, précédemment validé dans le lupus chez l'adulte. Un patient répondeur SRI devait satisfaire simultanément aux conditions suivantes :

- une réduction d'au moins 4 points du score SELENA SLEDAI, donc une réduction de 4 points peut être interprétée comme étant en rapport avec une amélioration des critères biologiques du SELENA SLEDAI, en particulier concernant les niveaux d'anticorps et de compléments.

- l'absence de nouvelle atteinte de système ou organe défini par un item BILAG A ou deux items BILAG B.

- l'absence d'aggravation de l'état de santé globale du patient selon le jugement de médecin, l'aggravation étant définie par une augmentation de plus de 0,3 point sur l'échelle PGA allant de 0 à 3.

Les données de pharmacocinétiques pédiatriques sur les premiers patients inclus ont permis de valider la dose de 10 mg/kg comparativement à l'adulte.

93 patients de 5 à 17 ans ont été inclus dont 10 enfants âgés de 5 à 11 ans. La majorité des patients ont poursuivi leur traitement standard. Les atteintes organiques les plus fréquemment rapportées parmi les patients inclus étaient de type muco-cutanées, musculo-squelettiques et immunologiques. Les mucus systémiques juvéniles avec atteinte rénale sévère et neurologique n'ont pas été inclus dans cette étude.

Les pourcentages de répondeurs SRI à 52 semaines ont été de 53 % dans les groupes bélimumab et 43 % dans le groupe placebo. Ces valeurs ont été du même ordre à celles observées dans les études de phase III chez l'adulte, à savoir 51 % dans le groupe bélimumab versus 39 % dans le groupe placebo. La différence observée de 10 % chez l'adulte était statistiquement significative.

La tolérance a été identique à celle observée chez l'adulte. Le PGR prévoit néanmoins la surveillance particulière des risques importants identifiés suivants :

- les réactions systémiques d'hypersensibilité liées à la perfusion, ou de façon retardée. Ces risques imposent une surveillance médicale lors des deux premières injections, mais aussi les infections, ainsi que les risques potentiels suivants :

- la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), les pathologies malignes, le risque d'immunogénicité, les effets sur l'immunisation, les troubles psychiatriques incluant la dépression et les comportements suicidaires.

On ne dispose pas de données de tolérance à long terme. Les résultats à long terme de l'étude de phase III PLUTO sont attendus, ainsi qu'une étude PASS.

Sur la base des données fournies, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR mineure, de niveau IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients âgés de 5 à 17 ans, ainsi qu'un intérêt de santé publique.

Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue. À présent, je cède la parole au Pr Mercier pour la présentation de son rapport.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. Le P^r MERCIER.- J'ai écrit ce rapport il y a maintenant un mois. Je suis désolé, car je n'avais peut-être pas tous les éléments. Deuxièmement, le rapport est long puisqu'il faut détailler des composantes qui expliquent le développement du médicament.

Le lupus érythémateux disséminé est très hétérogène sur le plan clinique. Vous aviez sur la première page de mon rapport un dessin emprunté au New England montrant que le rein, le plexus, les poumons, le cerveau et le cœur peuvent être atteints. Les différents facteurs génétiques, environnementaux, d'immunorégulation, hormonaux et épigénétiques aboutissent à une dysfonction immunitaire aboutissant progressivement à l'altération des organes.

Par ailleurs, j'ai eu la chance, en quelque sorte, d'avoir une mise au point qui a été faite dans le Journal Of Pediatric fin 2018, un véritable résumé de lupus juvénile induit de l'enfant. Les caractéristiques, c'est d'abord que c'est rare, son incidence est estimée à 0,3 ou 0,9 pour 100 000 enfants par an, soit probablement 40 ou 50 pour la France et sa prévalence de 3,3 à 24 pour 100 000 enfants.

Des lupus, 10 à 20 %, ont été diagnostiqués dans l'enfance. C'est un continuum sur la vie entière pour beaucoup de ces patients. L'âge médian est de 11-12 ans, rarement avant cinq ans. Nous estimons que, parfois, il y a un délai d'un mois à trois ans entre le moment des premiers symptômes et le diagnostic.

Le deuxième point, c'est qu'il faut insister sur l'approche multidisciplinaire du traitement de ces patients. En général, il y a des pédiatres, des généralistes, parfois associés par les urgences, car on les oriente vers des généralistes, des rhumatologues, il y a des formes articulaires, les néphrologues, puisque le rein est un élément très important du pronostic, mais aussi des neurologues, psychologue, etc.

Il y a tout un listing de traitements. L'hydroxychloroquine, célèbre grâce à une épidémie récente, les corticoïdes, les cyclophosphamides, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine. N'arrivent qu'en deuxième ou troisième ligne, et on peut en discuter dans la stratégie thérapeutique, rituximab et belimumab.

Ce Benlysta est évalué chez l'adulte avec trois essais randomisés. Le premier a été publié dans le Lancet 2011, 90 centres, 13 pays d'Amérique latine, d'Asie du Pacifique et d'Europe, 867 patients supérieurs à 18 ans. Il y a eu des critères de scores randomisés entre deux posologies de belimumab par voie intraveineuse, 1 mg/kg et 10 mg/kg, et placebo. Le score SELENA SLEDAI étant réduit de quatre points, on a considéré que l'essai était peu positif.

Un deuxième essai sur les mêmes bases, 136 centres, 19 pays d'Amérique du Nord et européens, 819 patients randomisés entre belimumab 1 mg/kg et 10 mg/kg versus placebo.

Le troisième essai publié nettement plus tard, c'est 177 centres dans 30 pays, puisque l'on teste chez 156 patients vers 280 patients placebo la forme sous-cutanée dont il faudra se souvenir pour l'enfant.

L'étude PLUTO, qui est celle sur laquelle on va juger le bélimumab chez l'enfant, adopte une méthodologie comparable aux études pivotales BLISS-52 et BLISS-76 conduites chez l'adulte. Les critères d'inclusion, ce sont 29 centres dans 10 pays, Argentine, Canada, Japon, Pologne, Russie, Royaume-Uni, États-Unis, je n'ai pas vu la France. Cela a duré de 2012 à 2018. Ce n'est pas si simple à faire.

Enfant âgé de cinq à 17 ans avec un lupus systémique avec quatre des 11 critères de l'American College of Rheumatology, tests d'anticorps anti-nucléaires, traitement standard changé, critères d'exclusion, je n'insiste pas. Cet essai est décomposé en trois parties, une partie A, étude d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétique sur 52 semaines. Nous n'avons les résultats que nous allons exposer. Une partie B de suivi étalée sur 5 à 10 ans en cours. Une partie C de suivi en ouvert, qui va durer 5 à 10 ans.

Si nous prenons la partie A, il y avait trois cohortes. La première incluant 12 patients de 12 à 17 ans. Une cohorte deux, incluant 13 patients 5 à 11 ans et une cohorte trois, qui inclut 68 des patients de 5 à 17 ans, qui ont été randomisés.

Les posologies, c'était 10 mg/kg toutes les quatre semaines. On a laissé tomber la posologie un mg/kg de l'adulte. Il y avait une visite finale à semaine 52. Puis, on poursuivait ou non le traitement de façon ouverte.

Le critère principal d'efficacité, c'est le SRI, responder index à 52 semaines. Les critères secondaires, je n'insiste pas. Le nombre de patients à inclure, ils avaient calculé 100 patients. Comme nous n'arrivions pas à inclure suffisamment de patients, le Paediatric Committee de l'EMA et de la FDA ont été sollicités pour diminuer le nombre de patients à 70.

Cela montre qu'il a été difficile de le mettre en évidence. Comme il n'y a pas eu beaucoup d'enfants, nous sommes réduits à évaluer la pharmacocinétique. En page 7 de mon rapport, il y a une magnifique coupe bleue montrant que la pharmacocinétique des trois cohortes tombe dans ce qui a été montré chez l'adulte. Les enfants de 5 à 11 ans ont une pharmacocinétique qui fait qu'ils ont 20 % de moins de la concentration moyenne des enfants de 12 à 17 ans, mais ceci a été jugé comme quantité suffisante pour voir un effet.

Pour le critère de jugement principal, vu le petit nombre de patients, il y a une tendance, mais pas de chose significative. Le taux de réponse SRI à 52 semaines, c'est pareil. Pour les critères de jugement secondaire, il n'y a pas grand-chose de différent.

Les données cliniques et de pharmacovigilance du dossier mettent en évidence une efficacité et un profil de tolérance comparable dans la population pédiatrique à ce qui a été montré chez les adultes. Nous avons envie de proposer un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, comme chez les adultes, qui paraît se justifier.

Il faut peut-être discuter, et je vais passer la parole à Patrick Niaudet qui, en tant que néphrologue pédiatre, il a plus d'expérience. Nous avons repris ce qui a été publié par le centre de référence pour le lupus, actualisé en février 2020. L'approche par bélimumab est en deuxième ou troisième ligne selon les cas. Je voudrais les commentaires de Patrick dessus.

M. le Pr NIAUDET.- Quand on regarde ce qu'écrit le PNDS chez l'adulte, ils indiquent que pour les atteintes cutanées, la chloroquine ou hydroxychloroquine en première intention, thalidomide ou méthotrexate en deuxième intention et bélimumab en troisième intention.

Pour les atteintes articulaires, AINS ou hydroxychloroquine en première intention, méthotrexate en deuxième intention, et bélimumab en troisième intention.

Quand nous regardons les dernières recommandations de l'EULAR, le comité européen, ils disent que le bélimumab devrait être considéré pour des maladies où le rein n'est pas atteint, des maladies lupiques mal contrôlées, avec une activité de la maladie qui se poursuit ou des exacerbations fréquentes. Il devrait être ajouté au traitement de première intention.

Ce qui me gêne, c'est que comme traitement de première intention, ils disent une combinaison d'hydroxychloroquine et de Prednisone avec ou sans agent immunosuppresseur. Nous voyons que la notion de traitement de première et deuxième intention n'est pas la même selon les recommandations retrouvées, européennes, ou au niveau du PNDS, dans la mesure où j'ai du mal à imaginer que nous traitions avec à la fois hydroxychloroquine, corticoïdes et des immunosuppresseurs des formes cutanées ou articulaires pures.

Mon expérience est essentiellement pour des lupus beaucoup plus sévères avec des atteintes rénales. Manifestement, non seulement le bélimumab n'a pas été évalué et n'est pas recommandé par le PNDS adulte, et je n'ai aucune expérience avec ces médicaments, mais quand je vois ce que Jean-Christophe disait sur les patients qui ont été inclus dans l'essai pédiatrique, c'est assez difficile de se faire une idée de l'efficacité de ce traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le Pr NIAUDET.- J'aurais tendance à enlever la notion de deuxième et troisième intention dans les recommandations. Si nous regardons le PNDS, effectivement, ils le mettent en troisième intention, après avoir utilisé le méthotrexate en deuxième intention pour les atteintes cutanées ou articulaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu ne limiterais pas autant que cela ?

M. le Pr MERCIER.- Il y a des mots clés très importants. Chez l'enfant, il faut une approche multidisciplinaire. Évidemment, en fonction du symptôme et de l'organe majoritairement atteint, ce n'est peut-être pas la même chose. En néphrologie, c'est apparemment bien différent que lorsque c'est une atteinte articulaire ou une atteinte cutanée prédominante.

Je vois Bernard qui s'agite. Est-ce que tu confirmes ? Parce que tu as peut-être pris des enfants qui étaient avec des lupus cutanés majoritaires.

M. le P^r GUILLOT.- Je ferai quelques commentaires sur le dossier globalement. J'ai suivi ce produit depuis qu'il est autorisé et remboursé. Je donnerai mon sentiment.

M. Le P^r MERCIER.- Dans le dossier, nous trouvons une étude multicentrique, sur énormément de centres, qui a duré très longtemps, pour laquelle nous n'avons pas réussi, pour différentes raisons, à obtenir les objectifs des 100 patients calculés au démarrage. L'étude qui devait essayer de prouver l'efficacité au niveau des enfants, finalement, se réduit à une étude de pharmacocinétique pour dire que c'est pareil. Nous ne voyons pas d'autres éléments pour ne pas aligner chez l'enfant de 5 à 17 ans ce médicament sur la même chose que ce qui a été recommandé par la Commission de transparence chez les adultes.

M. le P^r NIAUDET.- Cela signifie aussi peut-être que les indications chez l'enfant ne sont pas si fréquentes que cela. Autant que j'aie pu en discuter avec mes collègues, les formes dermato pures, cutanées pures ou articulaires pures sont généralement assez sensibles au traitement utilisé habituellement.

M. Le D^r BINARD.- Une petite précision pour l'adulte, dans les formes purement articulaires, cela nous arrive assez souvent d'associer le méthotrexate et le Plaquenil avant de passer à ce traitement qui reste un petit traitement d'appoint de dernière ligne quand il y a des formes articulaires un peu rebelles et surtout une cortico-dépendance pour gagner en exposition aux corticoïdes quand on est obligé de garder des doses de 7,5 ou 10 mg. Le Benlysta n'a pas été une révolution dans le domaine de l'adulte. Cela apporte un petit plus articulaire quand les autres traitements plus classiques ne sont pas complètement satisfaisants.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu l'indication de l'AMM.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis bien d'accord avec ce que vient de dire Aymeric. Ce produit, c'est un petit traitement d'appoint. Nous avons été généreux dans son évaluation chez l'adulte. D'ailleurs, en étant généreux, nous en étions conscients.

Ce qui fait la gravité du lupus, ce n'est pas la peau, ce sont les articulations, un peu plus, mais c'est le rein, le nerveau et le cœur. Ce sont des patients exclus des études qui sont là.

En plus nous avons des lupus dans ces études, il y a des anticorps anti-DNA natifs, on n'en trouve pas chez tous les patients. Il y en a 25 % qui sont négatifs. Le complément est normal chez plus de 50 % des patients. Nous avons des petits lupus. Sur la quantité d'effets, le différentiel est de 9 % entre Benlysta et placebo. Ce n'est pas beaucoup.

Mon expérience sur les signes cutanés ou cutané-articulaires, puisque dans les systémiques, c'est rare que l'on ait l'un sans l'autre, avec le Benlysta, c'est modeste. Cela aide un peu. Nous avons la corticothérapie, les méthotrexates, mais ça coince un peu. Là, nous avons Benlysta, et

au bout d'un certain temps, non précisé, nous notons une petite amélioration. C'est mon expérience chez quelques malades adultes.

Chez l'enfant, nous avons des incertitudes sur la tolérance à long terme. [REDACTED] a parlé du warning sur les cancers et les leucoencéphalites multifocales progressives.

Chez l'enfant, avoir ce tout petit traitement avec des problèmes non résolus sur la tolérance à long terme, puisqu'un lupus dure un certain temps et ne s'éteint pas seul, c'est contestable.

Il faut prendre le traitement, puisque cela peut rendre service. C'est compliqué de dire que c'est de deuxième ou troisième ligne. Mais ce n'est pas un traitement de première intention. Je pense que le SMR va être modéré, et c'est sympa.

L'ASMR est de niveau V, puisque nous n'avons pas vraiment de démonstration qu'il apporte grand-chose. Je suis réservé sur le dossier. Comme dans l'analyse du dossier adulte, nous avons tous été un peu ambivalents sur sa valorisation. Nous avons donné quelque chose de sympa. Cela allait très bien pour le produit, mais pour l'enfant, il faut se permettre d'être un peu plus restrictifs.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis assez d'accord avec tout ce que tu viens de dire. Il faut être prudent par rapport à un plus long terme. C'est une maladie qui ne s'arrête pas. Les lupus guéris, quand ils ont commencé dans l'enfance, je ne sais pas s'il y en a beaucoup qui se guérissent à l'âge adulte. Si c'est un steroids steering treatment, cela ne mérite pas un SMR important.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous êtes en train de dire que vous n'avez pas suffisamment de preuves cliniques pour valoriser ce médicament.

M. le P^r NIAUDET.- C'est mon sentiment.

M. le P^r GUILLOT.- Plus une tolérance hypothétique à long terme.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez abordé les conditions de prescription. Patrick, tu as dit que parler de deuxième ou troisième ligne n'est pas très raisonnable. Il faut dire tout de même que l'AMM est malgré un traitement standard.

M. le P^r NIAUDET.- Le traitement standard n'est pas le même pour tous les pédiatres.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est flou. Je suis d'accord.

M. le P^r GUILLOT.- (Inaudible).

M. le P^r NIAUDET.- Quand nous disons corticoïdes plus ou moins immunosuppresseurs, ce n'est pas pareil. Corticoïdes sans immunosuppresseurs et corticoïdes avec, ce n'est pas la même ligne de traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr.

M. le P^r NIAUDET.- Il faudrait définir. Nous n'avons pas suffisamment de données pour dire que chez l'enfant, c'est vraiment un apport extraordinaire.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Serge ?

M. le D^r KOUZAN.- Je suis frappé en lisant ce dossier, sur le fait que deux doses qui sont séparées par un ordre de magnitude étaient testées chez l'adulte et qu'il n'y avait pas de différentiel énorme. Nous pouvons nous demander si la dose qui est actuellement de 10 mg/kg n'est pas loin dans l'asymptote de la relation dose/effet. Avez-vous des idées de pourquoi la dose de 1 mg/kg n'est pas reprise ou pourquoi il n'y a pas de dose intermédiaire entre 1 et 10 qui a été testée ?

M. Le P^r MERCIER.- Je n'ai pas de réponse à apporter à ta question qui est pertinente. Dans le cadre d'un anticorps, il y a un effet plateau. Ce n'est pas comme un médicament où les effets sont proportionnels à la posologie et la concentration, j'imagine.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Par rapport au souhait du laboratoire, nous sommes un peu en retrait. C'est ce que vous dites tous les trois. S'il n'y a pas d'autres questions, nous pouvons passer au vote. Chez l'adulte, c'était important, IV et ISP. Nous n'en avons pas parlé, mais l'ISP n'est pas concerné par ce genre de résultat.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'est pas au rendez-vous.

M. Le P^r MERCIER.- Ce qui pose problème, c'est qu'il y a eu un ISP chez l'adulte donné antérieurement et une ASMR IV. Bernard le disait, il faut peut-être réévaluer le médicament chez l'adulte.

M^{me} KONE, pour la HAS.- L'ASMR IV n'a pas été donnée qu'une fois. Il y a deux évaluations de ce produit en 2012 et il a été réévalué en 2014 avec confirmation du SMR important et de l'ASMR IV.

M. le P^r GUILLOT.- Chez l'adulte, nous avons plus de démonstrations.

M. Le D^r BINARD.- Nous avons des études positives.

M. le P^r GUILLOT.- Même si les gens qui connaissent le produit n'étaient pas enthousiasmés. Les études étant ce qu'elles étaient, l'évaluation en IV était cohérente. Mais entre la vie réelle et le dossier, il peut y avoir des différences. Il ne faut pas revoir l'adulte.

(Conversations croisées)

M. le P^r NIAUDET.- Les données chez l'enfant sont insuffisantes et nous avons des craintes sur les effets à long terme. Cela justifie le SMR modéré et l'ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez été clairs et homogènes. Un élément de [REDACTED] sur la dose et nous votons.

██████████, pour la HAS.- Sur le 1 mg/kg, pour répondre à M. Kouzan, pour apporter des éclairages sur les études BLISS-52 et BLISS-76, les deux premiers essais cliniques randomisés de l'adulte de phase III, notamment le critère de jugement principal qui était le pourcentage de réponse SRI à 52 semaines. Quand nous regardons les résultats, entre le placebo et la dose 1 mg/kg, le différentiel de réponse était de 7 %, alors qu'il était de 9 % pour une dose de 10 mg/kg dans l'étude BLISS-76.

La différence était plus marquée dans l'étude BLISS-52, entre la dose de 10 mg/kg et 1 mg/kg par rapport au placebo avec un différentiel de 14 % pour la dose de 10 et de 7 % pour la dose de 1.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le P^r GUILLOT.- Dans le dossier, c'est la quantité d'effets et du placebo. C'est important dans toutes ces études.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voter, si Élisabeth est prête, ISP, SMR puis ASMR.

M. le P^r NIAUDET.- Pour le placebo, ils ont le même traitement d'entretien. Le même traitement de base est maintenu. Ce n'est pas vraiment un placebo.

M. LE PRÉSIDENT.- Élisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 18 voix

SMR modéré : 14 voix

SMR faible : 4 voix

ASMR V : 18 voix

Merci. Nous pouvons adopter sur table, car il y a une certaine homogénéité des votes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sarah, peux-tu répondre. Il n'y a pas de miroir ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, mais nous préférons prendre le temps de la rédaction et le faire relire par M. Mercier et M. Niaudet. Il y a un risque probable d'audition, puisque ce n'est pas du tout ce qu'avait demandé le laboratoire. Nous préférons prendre le temps de la rédaction, si vous êtes d'accord. Nous allons vous le resoumettre en adoption la semaine prochaine ou le 10.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous savez que les auditions sont fixes. Nous avons des dates en fonction de vos adoptions. La CT d'audition du 24 juin est déjà pleine. Soit nous mettons le 24, soit nous décalons au 22 juillet.