



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 avril 2022

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. Examen Extension d'indication NUCALA 100 mg (CT-19631)

M. COCHAT, Président.- On fait rentrer Monsieur Moulis.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On va démarrer par le dossier NUCALA. Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Je vais faire rentrer Monsieur Moulis. Concernant Guillaume Moulis, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Le Professeur Guillaume Moulis rejoint la séance.)

M. COCHAT, Président.- Très bien. Bonjour Monsieur Moulis. Merci de vous joindre à nous et merci d'avoir accepté ce petit décalage. On va voir le dossier NUCALA qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole, ensuite au Professeur Lega qui est membre de la commission.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Pierre. Bonjour à toutes et à tous. Vous évaluez une demande d'extension d'indications pour la spécialité NUCALA mépolizumab 100 milligrammes, poudre pour solution injectable et solution injectable en seringue et stylos préremplis. Cette demande d'inscription porte sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : en traitement additionnel chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable.

L'AMM pour cette extension d'indication a été obtenue le 12 novembre dernier, selon une procédure centralisée. Pour rappel, le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé type IgG1k, qui est dirigé contre l'interleukine 5, qui est une cytokine qui régule notamment la croissance, la différenciation et l'activation des granulocytes éosinophiles.

En ce qui concerne les revendications du laboratoire, il faut noter que le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir en traitement additionnel chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique non clonal, insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable. A ce titre, ils revendiquent un SMR important, une ASMR mineure, de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et ils revendiquent également un ISP.

Cette demande d'extension d'indications de NUCALA repose sur une étude de phase III de supériorité, l'étude 200622, qui était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients adultes et adolescents de plus de 12 ans avec un SHE insuffisamment contrôlé par les traitements standards. A noter que dans cette étude, les leucémies chroniques à éosinophiles avec réarrangement F/P+, ont été exclues. Cette étude a principalement inclus des SHE non clonaux.

Dans cette étude, 108 patients ont été randomisés pour recevoir, soit du mépolizumab, 300 milligrammes sous-cutanés toutes les quatre semaines, soit du placebo, ceci en traitement additionnelle des traitements standards du SHE et pendant 32 semaines. Le critère de jugement principal, c'était la proportion de patients ayant eu une poussée de SHE ou ayant

arrêté l'étude durant les 32 semaines de traitement. Vous voyez que les résultats étaient significatifs en faveur du groupe mépolizumab. Je ne détaille pas les résultats ici, sachant que nos experts vont les reprendre.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaire et hiérarchisés, dont un qui portait sur la qualité de vie, qui était la sévérité de la fatigue, qui a été évaluée selon l'item trois du BFI, *Brief fatigue inventory*. Ils étaient tous statistiquement significatifs en faveur du groupe mépolizumab.

En termes de tolérance, l'étude 200622 a été complétée par une étude de suivi en ouvert qui était l'étude 205203. Le profil de tolérance rapporté dans ces deux études pour le mépolizumab était similaire à celui déjà connu dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophile, qui est une indication pour laquelle le NUCALA est disponible depuis 2018. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Voici les experts que nous avons sollicités pour ce dossier. Avant que Jean Christophe Lega, notre membre référent, nous fasse état de son rapport, je vais laisser la parole au Docteur Guillaume Moulis, que je remercie pour apporter son expertise.

M. MOULIS.- Bonjour à tous. Merci. C'est un groupe de syndromes qui n'est pas facile à appréhender, même pour les cliniciens experts. Il m'est demandé déjà de rappeler quelques petites choses sur ce dont il s'agit. Cela permet de mieux comprendre le libellé de l'AMM que l'on a. L'éosinophilie, c'est une définition purement biologique avec des éosinophiles au-dessus de la normale, plus de 500 par millimètres cubes. On parle d'hyperéosinophilie à partir de plus de 1 500 recontrôlés et/ou de dépôts dans les tissus, mais sans dysfonction d'organes. Après, on distingue modéré ou sévère, mais peu importe, c'est important pour comprendre notamment le critère de jugement principal. L'hyperéosinophilie, c'est juste quelque chose de biologique. C'est un critère intermédiaire.

Ensuite, il y a le SHE et le Syndrome hyperéosinophilique. C'est lorsqu'on a une souffrance d'organes en rapport avec une infiltration par les éosinophiles, puisque les éosinophiles, on va le voir juste après, sont effectivement toxiques pour les tissus. C'est ce qui fait tout à la fois les symptômes et la gravité de la maladie. Il y a un distinguo qui est fait dans la classification de SHU mono-organe ou multiorganes. C'est assez discuté puisqu'effectivement, on peut avoir une atteinte systémique qui débute par un organe et cela a peu d'intérêt. Cependant, certaines maladies, notamment vraiment éosinophiles mono-organe, par exemple, je pense à l'œsophagite à éosinophile. Cela peut avoir un intérêt parce qu'outre le traitement local, alors que cela ne marche pas, par des corticoïdes locaux ou des IPP, on a des essais négatifs du mépolizumab par le passé. Mais ce distinguo qui n'est fait nulle part dans le dossier d'AMM, après, peut de toute façon, on va le voir que ce qui nous concerne est surtout multiorganes. La population incluse, on est plutôt face à des SHE multiorganes.

Les signes qui sont liés à l'infiltration par les éosinophiles, c'est la physiopathologie. On s'en fiche un peu, cela fait de l'inflammation de la fibrose, des effets procoagulants aussi. Cela fait d'une part des thromboses, d'autre part des dysfonctions d'organes par l'inflammation et la fibrose, avec les signes les plus fréquents qui sont dermatologiques, avec de l'urticaire notamment, ou des ulcères ou d'autres lésions, des atteintes pulmonaires, bronchiques, mais aussi parenchymateuses, gastro-intestinales, neurologiques, cardiaques et parfois des

symptômes tumoraux, qui sont plus liés au SHE myéloïde. C'est une grosse série que l'on a. Cela va des séries maximums d'une centaine de patients. Avec l'atteinte cardiaque qui prédominait, c'est à peu près 20 % des patients, c'est ce qui fait la gravité de la maladie. L'atteinte cardiaque, c'est la seule atteinte que l'on recherche systématiquement par un examen complémentaire, parce que c'est ce qui aggrave le pronostic. Sinon, c'est uniquement un diagnostic clinique pour le bilan d'extension.

Ce qui est important, c'est qu'il n'y a pas de corrélation entre l'éosinophilie circulante et l'infiltration tissulaire. D'une part, on ne peut pas utiliser l'éosinophilie comme biomarqueur pour savoir s'il y aura un risque d'atteindre l'organe. C'est aussi important pour l'interprétation de nos critères de jugement principal.

Ensuite, quelle que soit la cause de l'hyperéosinophilie, on peut avoir un risque d'infiltration d'organes ou de défaillance d'organes. On peut avoir une atteinte cardiaque dans une GEPA dont vous allez expertiser ou que vous avez expertisé le médicament également, comme on peut l'avoir dans des causes secondaires ou des SFE myéloïdes primitifs.

Comment on casse les SHE ? Il y a une classification de l'OMI qui est très néoplasie-hématologie, dont on ne va pas parlé parce que ce n'est pas celle qu'on utilise en pratique. Elle est très hématologique au sens où elle est basée vraiment sur des mutations, des immunophénotypes. Ce n'est pas le cas de ce qu'on utilise en pratique.

D'abord, il y a les SHE néoplasiques qui sont rares, c'est 10 % des cas. C'est très difficile d'avoir des données de prévalence et des données réelles de répartition de ces maladies. 10 %, c'est probablement surestimé. On est à plus 5 % ou moins de 5 %, mais avec de très loin la mutation FIP1L1-PDGFR α , F/P+ muté. Ce sont vraiment des maladies clonales de la lignée myéloïde et éosinophiles.

Il y a d'autres mutations qui sont décrites, mais qui sont exceptionnelles. On peut avoir des éosinophiles dans d'autres (inoubliable 0.11.58) prolifératifs ou isolés. C'est ce qu'on appelle CEL-NOS où il y a des mutations NGS, dont on n'est pas sûr si cela a un lien direct dans la prolifération, mais ce sont des mutations que l'on trouve. Tout cela, c'est très rare. C'est pour cela que quand on dit non-clonales dans l'AMM, alors que dans l'étude, ils ont seulement exclu les patients qui étaient F/P mutés, il paraît totalement improbable que l'on ait, dans cette étude, des patients qui ont d'autres SHE clonales néoplasiques avec une autre mutation que F/P. Cela ne pose pas trop de soucis de ce côté.

Le deuxième grand groupe, c'est les SHE réactionnels qui peuvent lier, en gros, le plus souvent, ces médicaments, des parasitoses, des cancers, des lymphomes. Il y a aussi, les vascularites. C'est dans ce sens que l'on peut rentrer la GEPA. Il y a un sous-groupe très particulier qui est SHE lymphoïde. C'est un clone lymphocytaire, mais ce n'est pas un clone malin, même s'il peut y avoir une évolution vers un lymphome T plus tard. C'est un clone qui sécrète de l'IL-5, et qui entraîne une production accrue d'éosinophiles avec les infiltrations d'organes.

C'est pour cela que la double négation de la fin de l'AMM, qui est : sans cause secondairement hématologique, c'est un peu difficile à interpréter. Outre la double négation, est-ce pour considérer un SHE lymphoïde dans les réactionnels ? Ils ont exclu d'autres causes hématologiques dans les réactionnels, notamment les lymphomes dans l'étude. C'est difficile

de savoir. Mais on va voir que le périmètre le plus probable des patients qu'ils ont inclus, c'est surtout celui qui nous intéresse dans la vraie vie.

Le dernier cas, à peu près la moitié des cas, c'est le SHE idiopathique, où malgré toute l'enquête étiologique, on n'a pas trouvé de cause.

En ce qui concerne le standard de traitement polyoplasique sénimatinime qui a révolutionné la maladie, il n'y a pas de doute. C'est comme cela qu'il faut les traiter. C'est vraiment une maladie à part et c'est pour cela que c'est bien dans cette étude que ces patients ont été exclus.

Pour le réactionnel, on traite la cause. (*inaudible 0.13.40*). Le traitement de la cause fait régresser l'éosinophilie. Le cas particulier, c'est le SHE lymphoïde, où le traitement de première ligne ce sont les corticoïdes qui sont très efficaces, pour à peu près 80 et 90 %. Mais on a une cortico-dépendance d'environ deux tiers des cas au minimum, et avec une cortico-dépendance qui est relativement haut niveau entre 10 et 25 milligrammes par jour. Dans l'expérience clinique de tout le monde.

Pour le SHE idiopathique, là aussi, le traitement de première ligne ce sont les corticoïdes avec une efficacité aussi qui est très importante et une cortico-dépendance dans la moitié des cas à peu près, avec le même niveau de cortico-dépendance, et donc dans la vraie vie des patients qui ont une morbidité qui est grevée par tous les effets indésirables des corticoïdes au long cours. Les vieux SHE idiopathiques qu'on a depuis dix ans, qui ont résisté aux autres traitements qu'on a eus jusqu'à présent sont malades des corticoïdes.

Le traitement de seconde ligne pour ces deux maladies : on dispose de l'hydroxyurée, interférons, immunosuppresseurs. Je vous ai mis quelques données dans le rapport, mais vous l'avez vu. Ce sont des séries de patients, une dizaine de patients ou une douzaine de patients au maximum, bien faites, rétrospectives, avec dans l'expérience de tout le monde, une efficacité variable, modérée à mauvaise. Quand cela marche très bien, l'interféron qui marche un peu mieux, c'est arrêté au bout d'un an et demi ou deux ans, dans plus de trois quarts des patients, soit pour perte d'efficacité, soit pour effet indésirable. C'est ce qui fait que dans la vraie vie, c'est tout de même très mal toléré.

Ce dont on a besoin en clinique, c'est clairement les SHE idiopathiques et lymphoïdes cortico-dépendants. Nous avons besoin de médicaments qui soient efficaces et bien tolérés. C'est le besoin clinique.

C'est probablement un peu comme cela que l'étude a été *designée*. C'est dans cette idée que l'on voit la passe du mépolizumab. La population de l'étude. Je vais passer assez vite et je vais dire, avec le regard clinique, ce que j'en pense. Jean Christophe parlera du côté méthodologique et de son regard clinique, puisqu'il connaît. C'est aussi bien.

Ce sont des patients de plus de 12 ans qui étaient inclus. On n'a pas de sous-groupe bien détaillé selon l'âge, alors qu'ils demandent uniquement l'AMM adulte. SHE non muté F/P+, c'est logique. Cela paraît improbable qu'il y ait d'autres myéloïdes qui traînent et qui aient été inclus dedans, même si on ne peut pas le savoir. Ils ont exclu les lymphomes ou les infections non réactionnelles. De toute façon, ce sont les patients qui avaient des poussées itératives

dans l'année précédente. On peut laisser penser que toutes les causes réactionnelles, parasitoses, un lymphome, ne sont pas dans cette étude, puisque ce sont des patients dont on traite la cause et cela traite le SHE.

Au moins deux poussées. C'est ce qui nous fait penser que ce sont probablement des SHE idiopathiques et/ou lymphoïdes qui sont dans l'étude. Lesquels ? Dans quelle proportion, on ne le sait pas. C'est vraiment bien dommage. C'est vraiment l'un des gros écueils de cette étude, c'est qu'on ne sait pas exactement quelle est la population incluse en termes de typage de SHE.

On peut remarquer que ce sont des patients relativement peu sévères puisqu'ils avaient en moyenne 2,7 poussées dans l'année précédente. Ils avaient une éosinophilie qui n'était pas une hyperéosinophilie, un giga au screening, et qui avait un traitement stable depuis quatre semaines. C'était essentiellement des corticoïdes, cela correspond à la vraie vie. Mais en même temps, on peut voir de l'autre côté que comme c'est une étude contre placebo où il n'y a pas eu de comparateur actif, que ce soit le *standard of care* avec l'interféron et l'hydroxyurée, malgré tout, il y en a très peu qui étaient déjà traités. Je crois qu'il y en avait deux ou trois qui étaient traités par ce genre de médicaments à l'inclusion. Ce sont essentiellement des populations qui sont incluses en deuxième ligne, avec une forte cortico-dépendance qui n'était pas majeure puisque presque tous avaient moins de 20 milligrammes par jour de prednisone, sans atteinte grave du SHE qui étaient exclues. Les comorbidités graves étaient aussi exclues. Il y avait une injection par mois.

Le critère de jugement principal est composite. Il est en partie intermédiaire, mais il a un certain sens cliniquement, du moins il est pragmatique. C'était au moins une poussée de SHE durant les 32 semaines de l'étude. La poussée du SHE est définie par une poussée clinique définie par l'investigateur qui nécessite une augmentation de la corticothérapie au moins cinq jours ou l'adjonction d'un autre traitement soit une hyperéosinophilie, critère biologique, plus de 1,5 giga par litre, sans manifestation clinique qui nécessite une corticothérapie « de secours » pendant deux semaines. C'était prévu dans le protocole. S'ils avaient deux fois cela, on considérerait que c'était une poussée de SHE, et cela rentrait dans la définition du critère de jugement. C'est vraiment un critère indirect.

Cela a un sens parce que les patients qui ont un SHE chronique, on essaye de contrôler les éosinophilies, même si on sait qu'il n'y a pas de corrélation entre les éosinophilies sanguines et les atteintes d'organe. De toute façon, ces patients seront sortis de l'étude, parce que l'on essaye de contrôler les éosinophilies au maximum chez ces patients. C'est pragmatique.

Ce qui est dommage, c'est qu'on n'a pas de données en sous-groupe sur l'efficacité des deux composantes du critère de jugement. De façon *poolée*, c'était vraiment efficace de façon significative, avec une pertinence clinique et statistique. Sur le délai de la poussée qui était un des critères secondaires, il y avait une différence d'effet qui s'observe assez précocement. Je laisserai commenter Jean-Christophe sur l'interprétation du plan méthodologique.

Juste pour terminer sur les inconnus que l'on a, et la façon d'en discuter. Vous avez compris quelle est la population. Par recoupement des critères d'inclusion et d'exclusion, on arrive à penser que c'est probablement des SHE idiopathiques et SHE lymphoïdes qui étaient inclus en immense majorité, pour ne pas dire en totalité, dans cette étude. Cela correspond vraiment

aux besoins que l'on a en clinique. L'effet d'épargne cortisonique n'est pas connu. Ce n'était pas prévu dans l'étude de phase III, qu'il y ait une décroissance de corticoïdes dans chaque bras.

Dans l'étude d'extension, vous voyez, l'effet est très mineur. C'est très étonnant et c'est vrai qu'on a du mal à interpréter cela. Parce que d'un côté, on a des patients qui étaient relativement peu graves, avec des atteintes d'organes qui n'étaient pas majeures, y avait un peu de peau, de poumon, etc. En moyenne, il y avait deux poussées dans l'année qui précédait. Peut-être que les gens n'ont pas osé arrêter assez les corticothérapies, mais c'est très étonnant. Parce que pour des patients peu sévères comme cela, c'est étonnant qu'ils aient autant de corticothérapie.

Pour parler de la vraie vie, puisqu'on utilise un post-médicament déjà hors AMM, brièvement, et pour vous montrer un peu l'hétérogénéité de la maladie, j'ai déjà un patient qui a un SHE idiopathique. Il fait trois poussées d'urticaire par an. C'est la définition de SHE. C'est prouvé, il y a les éosinophiles dans la peau, etc. Il prend cinq jours de corticoïdes et cela rentre dans l'ordre à chaque fois. Ce patient bien sûr n'a pas de traitement de fond. Il serait incluable dans l'étude. Des patients aussi peu sévères que cela peuvent diluer l'effet mesuré.

Mais d'un autre côté, ce serait très étonnant que ces patients aient si peu de diminution des corticoïdes sous mépolizumab. Cela contraste avec des patients plus sévères que l'on met sous mépolizumab, ou un anti-IL-5 récepteur que le benralizumab, des patients qui ont des atteintes beaucoup plus sévères, une grosse cortico-dépendance, qui ont résisté à des effets indésirables interféron hydroxyurée et dont la vie est vraiment révolutionnée par le mépolizumab. Il y a des patients qui disent qu'ils revivent quand ils font une injection par mois, tout est contrôlé, tout va bien.

La dernière patiente que j'ai mise était une patiente qui avait une atteinte pulmonaire, interstitielle sévère. Elle avait de la fièvre une fois par mois, deux semaines de corticoïdes chaque mois avec une dyspnée 40° de fièvre. Depuis qu'elle a le médicament, cela fait deux ans, il ne se passe plus rien et elle revit.

On a vraiment une discordance entre l'impression clinique que l'on a même dans des groupes hétérogènes, les résultats de l'étude et la population que l'on peut penser qui a été inclus, mais qui est peut-être aussi très hétérogène.

L'épargne cortisonique, dans la vraie vie, on l'a vraiment. On est très étonné de ne pas l'avoir dans cette étude d'extension, peut-être qu'il n'y avait pas de schéma de décroissance, là aussi, qui était vraiment prévu et que les gens ont laissé un peu trop par habitude. L'équité d'atteinte d'organes et d'atteinte d'organes sévères était exclue à l'inclusion. Ils ont regardé sur des critères intermédiaires qu'étaient l'échographie, l'échocardiographie et les EFR, s'il y avait une diminution. Il n'y avait pas de définition aux critères non secondaires. Dans cette étude de phase III, même chez des patients qui avaient une atteinte peu sévère. C'est à voir sur ces critères durs.

La qualité de vie, Jean Christophe en reparlera, mais nous ne sommes pas convaincus qu'il y a un effet majeur dans cette étude, puisqu'il y a juste un score sur un item qui est significativement différent, mais cliniquement, ce n'est pas pertinent. Pour l'autre score, là

encore, il n'y a pas de différence. Là encore peut-être que c'est dilué par des patients peu sévères parce que pour nos patients graves qui sont traités avec ces médicaments, l'effet sur la qualité de vie se voit.

Y a-t-il un effet suspensif à long terme ? C'est une grande question, surtout au coût du médicament. A l'heure actuelle, et la fin de semaine dernière, il y avait les journées du club d'éosinophile. On en a rediscuté. Personne n'a essayé d'arrêter ces médicaments et de voir ce qui se passe. Parfois on est surpris, il y a une espèce de *reset* immunologique, et les choses s'améliorent en rémission complète, sans traitement. Mais là, on n'en est pas du tout là.

En termes de signaux de sécurité, il n'y a pas grand-chose. Il y a plus d'infection respiratoire haute dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Il y avait aussi plus d'infections graves, surtout infections bactériennes, mais avec un spectre qui était très varié. Je ne l'ai pas remis dans le diaporama, mais il y avait 7 infections graves contre 0 dans le groupe placebo, mais pas de catastrophe dans l'étude d'extension, après. Il y a juste cela à surveiller.

La population cible, je vous ai montré dans le rapport comment j'ai estimée. Le besoin clinique, c'est vraiment le SHE idiopathique et lymphoïde cortico-dépendant, sans atteinte grave, puisque ces patients ont été exclus de l'étude. Là, on ne peut pas se prononcer. Voilà l'estimation.

Un dernier élément pour terminer, c'est que depuis maintenant trois ans, il y a un registre par le réseau du centre de référence éosinophile, qui s'appelle le registre Cohésion, qui inclut tous les SHE, incident et prévalent, avec déjà des patients sous anti-IL-5. Cela pourrait être tous les centres de compétences ou équivalents de référents régionaux qui peuvent être susceptibles de prescrire ces médicaments, qui participent à ce registre. Ce sera une source de données utilisables dans les années à venir pour voir quelle est l'efficacité, la population réelle exposée, l'efficacité et la sécurité en vie réelle de ce médicament. Il y a déjà un outil pour poursuivre ce médicament.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT. - Je remercie Guillaume, pour sa présentation. C'est beaucoup plus simple de passer après. J'aurai une vision un peu plus méthodologique que clinique, même si on partage avec Guillaume quelques patients. Sur la cohérence externe, maintenant, on n'a plus qu'un essai contrôlé randomisé. On prend, pour faire très simple et de manière grossière, une molécule sur 20 à tort. Là, ce n'est pas une molécule qui arrive par hasard puisqu'elle a montré un effet dans d'autres « maladies éosinophiles », dans les asthmes hyperéosinophiliques, des formes de vascularites hyperéosinophiliques. On va voir le dossier dans deux semaines.

Il y a aussi des données observationnelles qui montrent l'effet de cette thérapeutique. Moi-même, j'avais un patient qui avait une vascularite, à qui on coupait des bouts de doigts malgré les traitements immunosuppresseurs itératifs, et mise sous mépolizumab avant l'AMM. Il est guéri depuis deux ans de cette maladie.

Ce que j'appréciais aussi beaucoup dans cette étude, c'est qu'il y avait un calcul d'effectifs qui avait été fait sur des données observationnelles et réajusté sur l'effet global en cours d'étude, ce qui, à mon avis, assoit aussi la cohérence interne.

La quantité d'effets, Guillaume l'a rapportée, cela fait un nombre de patients à traiter de quatre. Cela pourrait paraître insuffisant, je vais en parler un peu après, mais ce qui, en thérapeutique générale, n'est pas mal. Habituellement, on est plutôt sur 5, 6, 7, 8, 9, 10, voire même au-delà.

Il y a du double aveugle, on ne peut que l'apprécier. Cela contrôle un certain nombre de biais, d'autant plus que le critère de jugement, je ne vais pas beaucoup m'appesantir sur le composite, Guillaume l'a dit avec beaucoup de talents, mais c'est un critère qui est objectif. Le fait qu'on ait ce double aveugle permet d'empêcher des différences d'évaluation si les investigateurs et les patients avaient eu connaissance de l'allocation.

Ce que j'aime aussi beaucoup, c'est que globalement, ils ne sont pas arrêtés à une statistique. Sylvie l'explique assez souvent. C'est le concept d'estimant. C'est une production statistique, mais dans une population particulière. Est-ce l'ITT ? Est-ce l'ITT modifié ? Est-ce de l'hyperprotocole ? Sous différentes hypothèses, y compris les données manquantes, ils produisent systématiquement des résultats prévus *a priori* dans une analyse hiérarchique, et qui montrent à chaque fois l'efficacité de la molécule, que ce soit sur un *odds ratio*, sur une vitesse d'installation des événements sur un laps de temps qui est différent, après remplacement des données manquantes.

Il y a aussi des analyses en sous-groupes qui sont toujours limitées, vous le savez, mais qui montrent une certaine homogénéité sur les résultats.

Si je passe sur les faiblesses, c'est l'efficacité imparfaite. On dit souvent que les patients vont bénéficier de la prescription. Vous savez que c'est faux, malheureusement, on a des demandes de patients à traiter qui ne sont pas de 1. La majorité des patients ne vont pas bénéficier de la molécule. Vous avez bien vu, c'est 4, ce qui est à voir dans l'ASMR, bien évidemment. Guillaume l'a aussi dit, c'est estimé *versus* placebo. Se posaient-ils la question de savoir s'ils seraient en capacité d'inclure s'ils prenaient une population hétérogène qui aurait été exposée à X immunomodulateurs, immunosuppresseurs. C'est à mettre au discrédit de l'étude.

L'estimation est relativement imprécise. Je dis relativement parce que c'est vrai pour tous les essais. Mais globalement, vous voyez *odds ratio* qui est important. 0,28, cela fait une différence de risque absolu de 72 % ans, mais on ne sait pas si c'est la bombe atomique, si c'est un intervalle de confiance à 0,12 ou si c'est quelque chose de plus modéré qui est à 0,64.

Pour finir sur le critère de jugement, comme c'étaient des critères de rechute subjectifs sur l'analyse de centres externes et de cliniciens, je pense que pour les prochains dossiers, si un jour on les voit, cela diminuera la capacité que l'on a à faire des comparaisons indirectes. Parce que si l'on prend d'autres investigateurs, peut-être qu'ils auront aussi d'autres usages sur l'adjudication des rechutes et la décision de traitement.

Il y avait une analyse hiérarchique qui avait été prévue. Vous avez vu qu'il y avait plein de *stimmendes* qui étaient différents. Il y avait des *hazard ratio*, des *odds ratio*. C'était presque

dommage qu'ils aient fait cela comme cela, parce qu'on aurait préféré qu'ils mettent dans le plan des analyses hiérarchiques, des statistiques, des *outcomes* qui soient centrées sur la qualité de vie. Le seul qui sort, c'est le *Brief fatigue inventory* qui, « nominalement », dans une analyse assez brute, paraît comme étant associé à l'efficacité de la molécule. Quand on va un peu dans le détail, vous voyez sous mépolizumab par rapport à la valeur de base, c'est -0,66. Dans le bras placebo, c'est 0,32. Si on fait ça + ça, comme disait mon prof de physique, cela fait 1. Est-ce cliniquement pertinent ?

Vous voyez la décomposition de ce score : entre 1 et 3, c'est peu intense ; entre 4 et 6, c'est une fatigue clinique modérée ; et supérieure à 7, c'est sévère. 1, même si on n'a pas vraiment d'études fortes pour pouvoir imputer sur la pertinence clinique, on imagine que ce n'est pas une quantité d'effets qui doit être absolue. D'autant plus que quand on voit sur une évaluation un peu plus ordinale, Sylvie aussi insiste beaucoup dessus, c'est un critère continu que l'on ne peut pas franchement remettre en cause. C'est la manière la plus simple d'analyser. Mais s'il y avait une diminution supérieure à 2 points comme critère d'évaluation, on pourrait se dire que cela fait passer probablement de sévère à modéré, et ainsi de suite. Cela fait 21 % pour le bras mépolizumab et 34 % dans le bras contrôle. Cela va plutôt dans l'autre sens.

Probablement il y a un effet sur la fatigue, mais qui est aussi très probablement relativement restreint en pertinence clinique. Après, je sais qu'on ne peut pas élargir les AMM, j'ai bien cela en tête, mais je pourrais poser la question à nos collègues de l'ANSM et à nos collègues pédiatres sur le fait qu'ils aient exclu ces grands enfants, ces adolescents, alors qu'il y a une AMM qui est produite dans l'asthme, si je ne m'abuse pour l'enfant. Cela veut dire que quatre adolescents ont été inclus, mais cette population n'aura pas accès à la molécule. Cela paraissait-il légitime que de les exclure ou pas ? La question est ouverte.

Je me suis permis d'une diapositive de conclusion et autre positionnement qui rejoint finalement les demandes du laboratoire. L'effet pharmacologique intrinsèque du mépolizumab est établi dans le syndrome hyperéosinophilique essentiel. Mais pour les limites qu'on a évoquées avec Guillaume, et notamment l'absence de comparaison avec un traitement actif, une ASMR IV serait probablement justifiée. La question de l'ISP, à mon avis, pourrait être répondue de cette manière. On n'a pas d'éléments pour penser que l'hospitalisation ou même des *outcome* plus durs soient modifiés. Pour ma part, je proposerai de ne pas attribuer d'ISP.

Merci à vous.

M. COCHAT, Président. - Merci à tous les deux. Il y a plusieurs questions. Jean-Claude Daubert.

M. DAUBERT, membre de la CT. - Je voulais interroger le Docteur Moulis et Jean-Christophe sur la portée clinique réelle de ces résultats. C'est vrai que l'étude est positive pour son critère primaire, avec une réduction significative du risque de nouvelles poussées, mais c'est à relativement court terme. Parce que je rappelle que la durée de l'étude n'était que d'un peu plus de sept mois. Ce n'est pas très long.

Par ailleurs, et c'est peut-être le point qui m'interroge le plus, mais c'était impossible à démontrer compte tenu des critères de sélection au départ. Elle n'apporte aucune information sur le risque à moyen et à long terme, qui est celui d'atteinte d'organes, en

particulier, je suis le cardiologue, donc je parlerai surtout de l'atteinte cardiaque et de la fibrose endomyocardite.

La question que je me pose et que je me pose à nos deux experts, c'est : connaît-on suffisamment bien, l'histoire naturelle des syndromes hyperéosinophiliques pour avoir une présomption suffisamment forte que la réduction du nombre de poussées sera associée à une réduction du risque d'atteinte d'organe, et en particulier du risque d'atteinte cardiaque ?

Vous nous avez dit pour l'éosinophilie, la réponse est négative. Mais là, je parle de la relation entre nombre de poussées évolutives et risques d'atteintes d'organes.

M. LEGA, membre de la CT. - Tu réponds Guillaume, ou j'y vais ?

M. MOULIS. - Je peux dire un mot. Effectivement, on ne sait pas bien cela. C'est précisément pour cela initialement qu'a été battu ce registre cohésion pour le centre de référence. Encore une fois, la population que l'on a, c'est une population qui est cortico-dépendante, plus dans un profil de patients qui ont SHE chronique. C'est-à-dire que dès qu'on lève le pied sur les corticothérapies, il y a l'hyperéosinophilie permanente. C'est plus cette population qui a une hyperéosinophilie risque atteinte d'organe que le phénotype de SHE qui a, comme je vous le disais pour un patient qui n'était pas grave tout à l'heure, des poussées, entrecoupées de rémissions, et avec des périodes plus ou moins prolongées de rémission spontanée que l'on ne connaît pas. Dans ce phénotype, on ne connaît pas le lien avec l'atteinte d'organe.

Après, c'est pour cela que c'est aussi un peu, et je rejoins pour l'ISP, la difficulté. Le besoin, ce sont vraiment ces patients qui ont des formes très chroniques, dont on veut absolument contrôler l'hyperéosinophilie et diminuer les atteintes d'organes. On sait que quand on diminue l'hyperéosinophilie chez ces patients, il y a moins d'atteintes d'organes. Même s'il n'y a pas de corrélation entre le taux d'éosinophilie et le taux d'atteinte d'organes, mais chez un patient donné qui a une atteinte d'organe, plus on baisse l'éosinophilie, plus on maîtrise les atteintes d'organes. Chez ces patients, c'est vraiment un phénotype très particulier de gens cortico-dépendants.

Le risque c'est que cette étude et cette AMM risquent d'ouvrir très rapidement le mépolizumab en deuxième ligne assez rapide pour des gens qui font un phénotype effectivement de poussées, parfois plus ou moins espacées, dont on ne connaît pas la corrélation avec l'atteinte d'organes. Pour eux, l'effet du médicament sera probablement beaucoup moins important que celui qu'on a observé depuis quelques années que l'on traite ces patients hors AMM. Mais ces derniers sont vraiment des patients très particuliers, chroniques, cortico-dépendants.

Je ne sais pas si tu partages cet avis, Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT. - Si, complètement. Pour le compléter, je me suis posé la question de la raison pour laquelle ils avaient exclu les patients sévères, parce que cela aurait fait beaucoup plus d'événements. Le nombre de patients à inclure aurait été beaucoup plus faible. Je pense que c'est parce qu'ils avaient utilisé un placebo. Cela n'aurait pas été éthique de voir des patients très graves et de dire qu'ils auront un peu de corticoïdes dans le bras placebo.

M. MOULIS.- C'est probable.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Si je reprends la parole, on s'était déjà posé la question récemment sur un autre dossier qui était DARZALEX dans la mivauzelle, où on démontrait une efficacité spectaculaire sur le critère primaire qui était la réponse hématologique. Par contre, on est incapable de démontrer un effet significatif sur ce qui fait la vraie gravité de la maladie qui est les atteintes d'organe, en particulier le rein et le cœur.

M. LEGA, membre de la CT.- Tu as raison, comme ce sont des événements qui sont globalement rares, pas si fréquents, il aurait fallu inclure tellement de patients que cela aurait rendu l'essai extrêmement coûteux et/ou irréalisable. En plus, le composite n'a pas été créé. Sur les vascularites plus fréquentes, on définit des rechutes majeures et mineures. Là il n'y a pas d'expert sur la question. En plus, on aurait peut-être nous-mêmes ramené en cause éventuellement le composite en disant, mais comment vous l'avez pondue ? On ne sait pas d'où cela sort.

M. COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une question sur les *odds ratio*, parce que je ne comprends pas pourquoi ils présentent, sauf pour des raisons marketing, une *odds ratio* à 0,20 ou quelque chose comme cela, alors que la diminution des épisodes est *grosso modo* de 50 %. Je ne vois pas pourquoi on présente l'*odds ratio* versus le *hazard ratio*. C'est la première question.

J'en profite pour poser une deuxième question. Quand les gens ont une hyperéosinophilie, par exemple, d'origine parasitaire chronique, y a-t-il une relation bi-univoque entre le fait qu'on a beaucoup d'éosinophile pendant un certain temps et le fait que cela entraîne des lésions d'organes ?

M. LEGA, membre de la CT.- Je vais pouvoir répondre sur la première partie, Guillaume. En fait, cela ne change pas de trop la portée des résultats, parce que tu as vu que l'incertitude, elle est très importante. Je ne sais pas si c'est -90 % ou -40 % sur la réduction d'effets. Pour te répondre plus précisément encore, c'est parce qu'ils ont fait un *odds ratio* qui est ajusté sur deux ou trois facteurs. L'ajustement a dû décaler l'estimation ponctuelle par rapport à l'*odds ratio* que tu as calculé à la main. Cela montre vraiment ton expertise sur la méthodologie en général.

M. MOULIS.- C'est probablement l'argument marketing, de présenter un résultat plus favorable.

Pour la deuxième partie, là aussi c'est difficile parce qu'on rentre dans une grosse hétérogénéité. Il y a parasitose et parasitose. La parasitose retour de voyages, ambuleuse maligne, l'ambuleuse au même sens large et les signes cliniques, on ne passe pas au travers l'éosinophilie, toutes les parasitoses avec un cycle tissulaire. Il y a la grande éosinophilie, la courbe de l'onfleur. On fait le diagnostic très rapidement. En général, il y a assez peu d'atteintes d'organes, et s'il y en a, un peu de poumons ou autre, on traite et cela rentre vite dans l'ordre.

Après, il y a les éosinophilies chroniques et les hyperéosinophilies chroniques liées à des infestations chroniques. Sous nos contrées en gros, c'est la toxocarose qui peut être asymptomatique et qui peut entraîner une hyperéosinophilie chronique jusqu'à ce qu'on déparasite les personnes. Quand on fait sur les toxocaroses tout hyperéosinophilie, et qu'on traite les gens et qu'après cela va mieux, on a un peu d'expérience, mais cela reste du recul juste de l'expérience clinique. Jean-Christophe complétera sur son expérience aussi, parce qu'il n'y a pas d'étude dessus.

Mais notre expérience, c'est que ces gens-là, ce sont des découvertes d'hyperéosinophilie qui font peu de SHE. Les parasitoses chroniques, comme vous le dites, qui sont au très long cours, cela fait (*inaudible 0.41.04*), cela fait peu d'infiltration d'organes. Je n'ai pas le souvenir d'avoir vu d'infiltrations d'organes sur une toxocarose ou quelque chose comme cela.

M. COCHAT, Président. - OK. S'il n'y a pas d'autres questions, je vais remercier notre expert, Monsieur Moulis. Merci pour votre topo. Bonne fin de journée.

(Le Professeur Guillaume Moulis quitte la séance.)

M. COCHAT, Président. - OK. Avez-vous d'autres points à discuter ?

M. MERCIER, membre de la CT. - Peut-être de répondre à Jean-Christophe Lega sur la non inclusion de beaucoup d'enfants. D'après mes souvenirs, dans le mépolizumab, dans l'asthme, il y avait des enfants, mais il faudrait que je vérifie. Peut-être que Serge peut répondre.

M. KOUZAN, membre de la CT. - De tête, je ne m'en rappelle plus. Je ne me rappelle plus quelle est la limite inférieure d'inclusion.

M. MERCIER, membre de la CT. - Je vais essayer de rechercher et de te répondre. Je te l'enverrai.

M. LEGA, membre de la CT. - J'ai vu qu'il y avait des AMM pour les enfants, ce qui n'est pas forcément en remboursement, pour le mépolizumab.

M. MERCIER, membre de la CT. - Ce qui est assez étonnant tout de même, c'est que les tranches d'enfants, il y a d'abord les *teenagers*. C'est toujours supérieur à 12 dans tout ce que l'on voit. Ensuite, il y a la tranche 6-11 ans, ensuite cela s'effiloche avec les petits enfants. Regardez ce qui s'est passé pour la mucoviscidose.

M. COCHAT, Président. - Au-delà de cela, il y a tout de même assez peu de SHE chez l'enfant.

M. MERCIER, membre de la CT. - Sauf peut-être les œsophagites éosinophiles ou certains asthmes.

M. COCHAT, Président. - Oui. OK. Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président. - J'avais juste une petite question pour Jean-Christophe. Compte tenu des enjeux autour du diagnostic étiologique, de la rareté de la maladie et éventuellement, comme cela a été bien précisé, des incertitudes sur éventuellement la population qui pourrait le plus en bénéficier, au regard de l'évolution de la maladie, que

penses-tu de soumettre la prescription à l'aval du centre maladies rares des syndromes hyperéosinophiliques, le CEREO ?

M. LEGA, membre de la CT.- (*Inaudible 0.43.17*) au sens où c'est vrai que si un clinicien lit le libellé, il traitera à peu près tous les patients par mépolizumab en seconde ligne. Avec un peu de corticoïdes, il voit que cela rechute, cela va habituellement rechuter, et la drogue va être prescrite.

M. COCHAT, Président.- J'ai une question de curiosité à Jean-Claude. A-t-on une idée de la physiopathologie pour relier l'hyperéosinophilie, quelle qu'en soit la cause, *a priori* est l'atteinte cardiaque dont tu as parlé ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- Oui, c'est une atteinte cardiaque qui est très particulière. C'est ce qu'on appelle la fibrose endomyocardique. C'est une fibrose qui se développe à partir de l'endocarde qui est au début localisé à l'endocarde, puis qui diffuse petit à petit aux couches sous endocardiques du myocarde. Cela forme une espèce de coque fibreuse interne. C'est pour cela d'ailleurs que certains chirurgiens, et en particulier Charles Dubost en France, ont proposé une intervention chirurgicale pour décortiquer le cœur par l'intérieur.

La cause précise est mal connue. Il y a des articles de revues qui sont très complets, qui ont été publiés dans *Circulation* et dans des revues de ce niveau ces dernières années. Le mécanisme précis n'est pas bien connu, mais il y a un rapport direct tout de même entre les éosinophiles, la sérotonine et la toxicité sur l'endocarde.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Il n'y a pas de rapport avec les causes de ces hyperéosinophilies ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- Cela a été décrit essentiellement en Afrique subsaharienne au départ. On a présumé des causes parasitaires. Dans la plupart des cas, elles ont pu être éliminées et le mécanisme intime n'est pas encore bien connu.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Cela thrombose assez facilement aussi.

M. DAUBERT, membre de la CT.- C'est pour cela que l'un des seuls traitements fortement recommandé, c'est le traitement anticoagulant.

M. COCHAT, Président.- On proposait, sur les conseillers éclairés d'Etienne, un SMR important chez les patients avec SHE non clonal et une ASMR IV. On rejoint un peu ce qui a été proposé avec recommandation de prescription par RCP, notamment le CEREO dont vous venez de parler. Pour l'ISP, nous n'avons pas vraiment tranché. Il me semble que non, mais on peut peut-être revoir. ET on voulait de toute façon proposer un vote en miroir dans les indications clonales.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Clonales, c'est-à-dire les FIP1L1-PDGF récepteurs. Il y a toujours une petite confusion avec les SHE clonales, lymphoïdes. Il y a un clone T, puisque les FIP1L1 sont quasiment guéris par imatinib.

M. COCHAT, Président.- Pour l'ISP.

M. DAUBERT, membre de la CT.- À partir du moment où il n'y a pas d'influence sur les événements cliniques...

M. COCHAT, Président.- C'est cela. C'est difficile d'en attribuer un. Je ne pense pas non plus, mais je revois le tableau.

M. CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, qu'en penses-tu ? Tu avais dit non.

M. LEGA, membre de la CT.- Plutôt pas parce qu'on n'a pas l'impression, dans les données qui nous ont été fournies, que le parcours des patients est modifié.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M. LEGA, membre de la CT.- La fatigue peut-être, mais pas tant.

M. COCHAT, Président.- On est dans le cas du besoin non couvert. On est d'accord ?

M. LEGA, membre de la CT.- Oui, il y a besoin non couvert.

M. COCHAT, Président.- Soit cela a « un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé ou de vie ». C'est tout de même un peu cela. Ou « amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité ».

M. CLANET, Vice-Président.- On n'a tout de même pas la preuve que cela a un effet sur les organes, en particulier sur le cœur. C'est tout de même aussi un autre aspect de la maladie. Je serais plutôt comme Jean-Christophe et Jean-Claude.

M. COCHAT, Président.- Le parcours de santé n'est pas modifié, c'est sûr, mais comme c'est « ou ». Dans le cas 1, c'est « et si on a un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ». Ce n'est pas démontré, donc ce n'est pas justifié.

OK, je propose qu'on vote.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Le chef de projet avait une remarque.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Déjà juste pour répondre aussi et confirmer ce que dit Serge NUCALA a bien l'indication et a bien été évaluée par la CT en 2019 dans l'asthme sévère à éosinophile chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans. L'étude avait inclus une vingtaine d'adolescents. Ce n'était pas énorme, mais il y avait des patients adolescents.

Deuxième chose, c'est si vous restreignez juste la prescription *via* le réseau CERE0, il faut juste qu'on puisse le justifier. Il faut nous donner des arguments pour justifier dans le projet d'avis, pour qu'après, on n'ait pas des remarques sur cette restriction de prescription. C'était juste cela. Merci.

M. COCHAT, Président.- Le niveau de rareté de l'infection n'est-il pas un élément suffisant ?

Un chef de projet pour la HAS.- Cela peut être ça, mais c'est juste que je l'ai transcrit.

M. CLANET, Vice-Président.- Et l'inclusion dans le registre ?

M. COCHAT, Président.- Oui, pour avoir un suivi.

M. CLANET, Vice-Président.- Pour avoir un suivi.

M. COCHAT, Président.- Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- C'était juste dans la première, c'est bien les revendications du laboratoire au niveau de la population cible ? Cela ne correspond pas à la population cible qui a été évaluée par la commission.

M. COCHAT, Président.- Je ne comprends pas.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Page 3, dans la case population cible, c'est la revendication du laboratoire, c'est cela ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Vous parlez de quel document ?

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Sur l'avis ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Oui, c'est la revendication du laboratoire, comme à chaque fois.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est indiqué tout en haut du tableau.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Désolée.

M. COCHAT, Président.- On y va ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote dans les recommandations du laboratoire, ils revendiquaient un périmètre restreint.

M. COCHAT, Président.- Oui, SHE non clonal. On fait un vote en miroir pour le reste. On vote ISP, aussi.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- OK, d'accord.

M. CLANET, Vice-Président.- Cela convient-il Etienne, non clonal ?

M. COCHAT, Président.- La terminologie est-elle suffisamment claire pour tout le monde ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je dirais que non. J'aurais juste exclu les FIP1L1-PDGF récepteurs. Je ne sais pas si c'est vraiment très important de faire le miroir. Je ne sais pas ce que tu en penses Jean- Christophe. De toute façon, ces patients étaient exclus de l'étude. Globalement, l'enjeu est surtout pour les cliniciens de faire le diagnostic. Je ne sais pas ce que tu en penses, Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT.- (*Inaudible 0.51.23*) tout le temps les « non-experts ». Ce type de patients sera identifié et ne sera pas exposé au mépolizumab.

M. COCHAT, Président.- Vous êtes sûrs de cela ? Si vous en êtes sûrs, ce n'est pas utile, je suis d'accord. On ne ferait pas de vote miroir ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Il faut de la prudence. Sur la place dans la stratégie, on rappelle que le diagnostic...

M. COCHAT, Président.- On peut rappeler un génotypage dans la stratégie.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pouvez-vous rappeler le périmètre de vote ?

M. COCHAT, Président.- Il n'y en a pas, c'est global.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- C'est donc dans l'indication.

M. COCHAT, Président.- Oui, et on précisera dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR de niveau IV.

M. COCHAT, Président.- On peut peut-être l'adopter sur table, celui-là. Ce serait possible ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je vous propose de l'adopter la fois d'après, puisqu'il y a un petit exercice de rédaction sur la stratégie pour bien identifier le patient.

M. COCHAT, Président.- OK, ça marche.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

ambuleuse13
 courbe de l'onfleur13
 hyperéosinophilie risque.....12
 la mivauzelle.....12

L'équité 8
 phonite..... 12
 polyoplasique sénimatinime.....6
 stimmendes 10

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