



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 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. Extension d'indication, audition : AUBAGIO 14 mg (TT 10 ans et + (SEP-RR)) (tériflunomide) (CT-19513) SANOFI-AVENTIS FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On commence par l'audition de AUBAGIO.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier n'y a pas de déport et nous accueillons trois personnes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames de Sanofi. On revoit le dossier AUBAGIO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour vous de présentation précisément, puis dix minutes d'échanges avec nous.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire Sanofi dans le cadre de l'audition relative à la demande d'extension d'indication de la spécialité AUBAGIO, le tériflunomide 14 mg et de l'inscription de cette même spécialité au dosage de 7 mg.

Pour rappel, la Commission a examiné le dossier le 16 février pour une adoption le 9 mars 2022. Elle a octroyé un SMR insuffisant dans son extension d'indication chez les patients enfants de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques. Je rappelle que la Commission a considéré que AUBAGIO n'avait pas sa place dans la stratégie thérapeutique compte tenu du résultat non statistiquement significatif sur le critère de jugement principal qui était le délai de survenue de la première poussée clinique dans l'étude TERIKIDS comparative versus placebo et ne permettant pas ainsi d'écarter la perte de chance pour les patients au regard des comparateurs cliniquement pertinents disponibles en France. De l'absence de l'étude réalisée versus comparateur actif alors que celle-ci était réalisable dans un contexte où les molécules (immunomodulateurs) étaient disponibles depuis plusieurs années, ainsi que des données de tolérance de cette population pédiatrique limitée à long terme, en particulier chez les patients débutant ce traitement à très jeune âge.

Pour son audition, le laboratoire fait de nouvelles revendications en termes de SMR, d'ASMR et sur la place de la stratégie thérapeutique de AUBAGIO. Je laisse la parole au laboratoire.

M^{me} BRUYNINCKX.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Nous vous remercions d'avoir accepté la tenue de cette audition portant sur AUBAGIO dans son extension à la pédiatrie. Je suis Martine Bruyninckx, Directrice accès au marché. Je suis accompagnée du Docteur Amel Gherib, Directrice médicale, et du Professeur Deiva.

Dans le projet d'avis du 9 mars 2022, la Commission considère que AUBAGIO n'a pas de place dans la prise en charge des patients âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques. Nous souhaitons aujourd'hui apporter un éclairage complémentaire à la Commission concernant l'efficacité et la tolérance de AUBAGIO, ainsi que le besoin médical et sa place dans la stratégie thérapeutique en pédiatrie. Nous proposons que AUBAGIO soit considéré chez l'enfant comme un traitement de fond de première intention des SEP-RR, représentant une alternative au traitement administré par voie injectable que sont les interférons et l'acétate de glatiramère.

Je laisse la parole au Professeur Deiva pour développer les différents arguments.

M. le Pr DEIVA.- Merci. Je suis le Professeur Deiva, neuropédiatre à l'hôpital Bicêtre. Je suis aussi membre de l'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* et Coordonnateur du Centre de référence maladie rares maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle.

Dans un premier temps, je voudrais faire un résumé des particularités de la sclérose en plaques de l'enfant :

- C'est une maladie rare.
- C'est une maladie très inflammatoire, à la fois sur le plan clinique parce que cela se caractérise avec une fréquence de poussée beaucoup plus importante par rapport à la sclérose en plaques de l'adulte.
- C'est aussi très inflammatoire sur le plan radiologique. Quand on regarde l'imagerie cérébrale et médullaire avec le nombre de lésions en nombre de tailles, en nombre numérique et en prise de (inaudible son 2 – 00'9'13) beaucoup plus importantes.

Ce qui est important aussi à retenir, quand on regarde le handicap que peuvent présenter ces enfants, sur le plan moteur, on a rarement de gros handicaps puisque le score EDSS qui mesure le handicap chez l'adulte, tournera aux alentours de 1 à 2 dans la grosse majorité des cas. C'est surtout l'atteinte cognitive au premier plan avec des enfants qui auront beaucoup de difficultés scolaires, surtout les adolescents.

Cette atteinte cognitive sera surtout aggravée par deux autres symptômes invisibles dans la majorité des cas, qu'est la fatigabilité qui touche à peu près 40 % de nos enfants, ainsi que les troubles anxiodépressifs qui vont toucher 35 % de ces enfants. Le suivi, ce sera un suivi clinique et radiologique et on va s'adapter sur la thérapeutique en fonction de ces deux paramètres.

La prise en charge actuelle se fait par des thérapeutiques de première ligne, en particulier, les immunomodulateurs que j'aborderai tout à l'heure, leur tolérance et leur efficacité, ainsi que par un traitement oral réservé aux formes très actives, le fingolimod.

Concernant l'étude TERIKIDS, j'ai mis le design de l'étude que vous connaissez déjà. Je voudrais faire un point important sur la partie placebo. En tant que centre, on a été abordé par Sanofi pour faire cette étude. Nous avons initialement refusé. Nous avons été très réticents à cause de ce bras placebo. Néanmoins, après discussion, Sanofi est venu avec une possibilité d'un processus de sauvetage. Si on avait le moins de symptômes cliniques ou (couper son 2 – 00'11'19) à l'imagerie cérébrale, les enfants pouvaient rentrer dans la phase ouverte. Avec cette garantie, on a participé, tout en restant à reculons.

Deux éléments nous ont beaucoup surpris. Il y avait un intérêt important pour les enfants et les parents. Le premier, c'était le fait qu'en parallèle, il y avait l'étude (inaudible son 2 – 00'11'51). Il y avait des parents et des enfants qui ne voulaient pas participer à cette étude-là à cause des effets indésirables qui ont été mentionnés dans cette étude avec les molécules présentées.

L'autre élément extrêmement important, ce qui avait fait fonctionner cette étude, c'est le fait que des enfants refusaient des injectables. C'est vraiment quelque chose qui les a motivés

de participer. Et pourtant, avec tous les (inaudible son 2 – 00'12'26) présentes dans l'étude, beaucoup d'enfants ont quand même participé puisque la France était le deuxième pays recruteur, et nous étions le premier centre recruteur de ces enfants, avec 12 patients.

Voilà l'historique de notre participation à cette étude.

Si on regarde l'efficacité de AUBAGIO, le critère de jugement principal était le délai de survenue de la première poussée, cliniquement confirmé après la randomisation. Par rapport au placebo, on voit qu'il y a une réduction du risque de survenue d'une première poussée cliniquement confirmée environ de 34 %. Cette réduction n'est pas significative, mais on voit que la quantité de réduction est similaire à ce qui était déjà observé dans les études adultes. Si on prend ce critère de jugement principal et qu'on l'adosse avec une activité LKM très élevée, ce qu'on fait dans la vraie vie, cela entraîne une réduction de 34 % avec une significativité. Néanmoins, si l'on prend les deux critères que je viens de citer, on a toujours une réduction d'environ 30 %, ce qui est assez identique à ce que l'on voit chez l'adulte.

Si l'on regarde la tolérance, ce qui nous importait, c'est surtout la tolérance et la sécurité de l'emploi de ce médicament. L'efficacité, on l'avait déjà vu chez les adultes. C'est un médicament qui n'a pas de risque pour l'enfant. Les effets indésirables graves sont presque identiques dans le bras placebo et dans le groupe tériflunomide. Nous n'avons pas eu de décès.

Si on analyse les effets indésirables qui ont conduit à l'arrêt, il y en a sur lequel on a fait hyper attention, ce sont les pancréatites aiguës. Il y a eu quatre cas de pancréatites aiguës dans l'étude et deux dans la phase en double aveugle. Parmi ces quatre cas, ces enfants vont bien. Ils ont bien récupéré une fois que le traitement a été arrêté. D'autre part, j'en ai eu un dans notre centre qui s'est présenté avec une augmentation des lipases qui persistaient. Dans ce contexte-là, nous avons exploré le plan digestif et nous avons retrouvé une pancréatite radiologique chez cet enfant, alors qu'il ne se plaignait de rien. Après discussion auprès de nos gastro-entérologues, nous avons fait plusieurs explorations, dont une exploration génétique qui a montré que cet enfant avait aussi une mutation génétique qui prédisposait les enfants qui ont une pancréatite.

C'est un premier point. On a besoin d'être attentifs à cet effet indésirable.

Les deux autres effets indésirables pour lesquels nous sommes restés attentifs. D'une part, les infections, en particulier les infections ORL des voies aériennes supérieures et respiratoires supérieures. Il y avait une augmentation par rapport au placebo. Lorsque les enfants venaient pour la surveillance, il fallait qu'on pose cette question de savoir s'il avait le nez qui coule, la gorge qui gratte, pour que les enfants nous répondent oui. Sinon, ils ne le rapportaient pas de façon spontanée. Cela veut dire que ces enfants n'avaient pas de difficulté particulière et n'étaient pas très embêtés par ces effets indésirables.

Un autre effet indésirable à cause duquel des enfants et parents ont refusé de participer à cette étude, c'était l'alopécie. Quand on présentait ces molécules-là, la première chose, c'était de dire : « Si je perds des cheveux, je ne veux pas participer ». Lorsque les enfants sont venus, ils m'ont clairement expliqué que leur chute de cheveux est beaucoup plus importante qu'auparavant, mais cela ne les gênait pas. Quand je proposais ces études à ces enfants et

parents, je m'engageais. S'il y avait le moindre effet indésirable qui ne leur convenait pas, en particulier la chute de cheveux, l'enfant arrêterait l'étude et sortirait de l'étude. Les enfants ont refusé de sortir de l'étude malgré cette chute de cheveux. Encore une fois, c'étaient des chutes de cheveux qui n'étaient pas très embêtantes sur le côté esthétique et je n'ai pas eu d'enfant ayant perdu complètement ses cheveux. Dans l'ensemble des études, je n'ai pas eu d'information selon laquelle il y avait une chute totale des cheveux parmi les enfants.

Ce sont les deux effets indésirables sur lesquels on a fait attention, mais ce n'était pas très embêtant pour ces enfants.

Comment procède-t-on dans le Centre de référence quand on a une sclérose en plaques pédiatrique ? Avec l'IPMSSG, nous avons décidé, dès que le diagnostic de sclérose en plaques est posé, que les enfants seraient traités. Si la sclérose en plaques est très active, avec une activité de la maladie clinique très sévère, avec des lésions et une charge lésionnelle très élevée, ces enfants recevront du fingolimod en première intention. S'il y a échec, ils passeront à d'autres thérapeutiques. C'est ce que nous avons mis dans le PNDS, mis à jour en 2019. Si la maladie est active, avec une activité de la maladie correcte et une imagerie satisfaisante, on propose des traitements immunomodulateurs en injectable. Et si ça échoue, on proposera le fingolimod ou le natalizumab.

La proposition des immunomodulateurs nous donne encore des difficultés énormes pour deux raisons :

- Les effets indésirables, en particulier pour les interférons que vous connaissez déjà, qui sont les syndromes pseudo-grippaux qui surviennent à chaque administration.

Dans le Centre de référence, on a mis en place des éducations thérapeutiques, mais aussi des techniques pour essayer de contrôler ces effets indésirables. On a même compté avant la venue des (inaudible son 2 – 00'19'46). Maintenant qu'ils font automatiquement le quart de dose, demi-dose ou trois quarts de dose, on a compté le nombre de gouttes pour faire le quart de dose, la demi-dose ou le trois-quarts de dose. Malgré tous ces efforts sur la titration, nous n'avons pas réussi à faire disparaître complètement ces effets indésirables. Nos enfants sortent très souvent le vendredi pour éviter de louper l'école le samedi. Malgré tout, beaucoup d'enfants ne vont pas à l'école parce qu'ils se sentent beaucoup plus fatigués.

- Le deuxième élément très embêtant pour ces enfants, c'est l'aiguille.

C'est quelque chose de très inquiétant pour ces enfants, ainsi que pour les adolescents. On a mis en place de la musicothérapie, de l'hypnothérapie ou autre chose, pour qu'ils puissent accepter l'injection. Ces enfants, lorsqu'ils savent qu'ils auront l'injection à 18 heures, dès 17 heures, ils commencent à paniquer et être stressés. J'ai même eu des enfants qui ont eu des blessures au moment de l'injection parce qu'il bougeait le pied lorsqu'il avait l'injection. Cela reste quand même des difficultés très importantes.

Quand des enfants viennent en consultation et que je propose l'ensemble des thérapeutiques disponibles, en particulier les premières lignes, dont les injectables, l'une des questions des enfants, des adolescents et des parents, c'est : « Pourquoi dois-je avoir une injectable alors que chez les adultes, on a des traitements oraux disponibles ? ». Là aussi, il m'est difficile de

répondre de façon claire.

Il y a un autre aspect important qu'ils vivent comme une injustice. Une étude allemande a montré que 40 % des enfants qui ont un traitement enfant par voie injectable arrêtent leur traitement. Au Centre, nous venons de terminer une étude. Cela monta jusqu'à 60 % des enfants qui arrêtent le traitement à cause des injectables.

Ce qu'on avait convenu avec l'ensemble de nos centres, à chaque fois qu'il y aurait une nouvelle molécule possible pour les enfants par voie orale ou autre, c'est que le traitement (coupure son 2 – 00'22'06). Le suivi sera fait par des spécialistes qui connaissent à la fois l'enfant et la maladie. C'est une décision qui passera par une RCP nationale. D'autre part, l'AUBAGIO sera indiqué dans une population estimée entre 1 500 et 5 500 patients. C'est une population faible.

Au vu de l'efficacité, quand on met en place des paramètres de vraie vie, la tolérance et la sécurité de l'emploi de ce traitement sont très favorables pour qu'on puisse utiliser AUBAGIO. D'autre part, le besoin médical est partiellement couvert. Je vous ai montré que les injectables sont très actuellement difficiles pour les enfants. Et pour nous nous avons des difficultés à inclure des patients dans des essais cliniques. Encore une fois, ce sont des enfants et des parents qui ont participé à ces essais cliniques. Le fait de leur dire qu'il ne peut pas avoir ces molécules auxquelles leurs enfants participent, c'est complexe.

Un traitement oral comme AUBAGIO, à partir du moment où on connaît les effets indésirables, qui sont gérables, et la sécurité de l'emploi satisfaisante, elle peut être dans la stratégie thérapeutique des enfants atteints d'une sclérose en plaques. Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Je propose que l'on passe aux questions. Il y a une première question de Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Bonjour, Monsieur Deiva. Effectivement, AUBAGIO a une efficacité démontrée chez l'adulte. Il est clair que nous évaluons les médicaments en fonction des dossiers qui nous sont présentés. Dans ce dossier, il y a deux points à souligner.

Le premier point, c'est que l'étude telle qu'elle a été faite est contre placebo. Vous avez souligné les difficultés que vous avez eu à accepter la possibilité du placebo chez ces enfants, étude qui aurait pu être faite contre un comparateur actif, ce d'autant plus qu'il aurait eu la possibilité de nous démontrer uniquement par une approche de qualité de vie à ce moment-là. L'observance et tous les points que vous avez soulignés sur l'avantage à utiliser un médicament par voie orale auraient pu se démontrer facilement.

Le deuxième point, je rappelle que cette étude a été montée en fonction des chiffres donnés chez l'adulte, donc la puissance de l'étude a été calculée en fonction de cela et en sachant que la maladie est plus active chez l'enfant, *a priori*, on aurait tendance à penser que cela aurait été plus simple à démontrer qu'il y a une efficacité sur les données cliniques, que finalement on ne retrouve pas, puisque cet effet n'est pas suffisant pour atteindre la significativité. Cela pose problème. Je rappelle également qu'il n'y a aucune modification de l'EDSS. Vous avez souligné l'impact sur les manifestations cognitives. Il n'y a aucune modification des échelles cognitives. Je rappelle que sur l'EDSS, l'interféron chez l'adulte, quand on a commencé les

traitements, avait été montré de faibles taux d'EDSS.

Dernier point sur la tolérance du médicament, tous les éléments que vous avez cités ne sont pas totalement anodins. Il y en a un que vous n'avez pas cité également, c'est l'utilisation du médicament chez les jeunes filles qui sont susceptibles d'avoir la nécessité du contraceptif. Je rappelle que s'il n'y a pas de chélateur quand on veut arrêter le traitement, le médicament persiste dans l'organisme pendant six ou sept mois.

Quand on discute la comparaison bénéfice risque, le bénéfice clinique n'est pas clairement démontré, même s'il y a sans doute un effet anti-inflammatoire. Les effets indésirables ne sont pas négligeables non plus. Avec Interféron, on a des effets indésirables à court terme, mais il n'y a pas tous ces inconvénients qui, à mon avis, sont plus graves à long terme. On est dans une situation un peu difficile par rapport à ce produit.

M. le P^r DEIVA.- Sur le côté de design, je laisserai Sanofi répondre.

Sur les deux autres points, les effets indésirables des interférons ne sont pas transitoires. Si je dis syndrome pseudo-grippal, les effets indésirables sont à zéro. Les enfants sont fatigués lendemain. Les enfants ne vont pas à l'école après leur injection, quels que soient l'interféron, la titration, etc. J'ai des enfants au-delà de deux ans qui ne vont toujours pas le samedi matin. C'est pour cela qu'ils le font le vendredi soir. Les effets indésirables des interférons sont toujours là, même si on m'a dit que c'était trois mois minimum. Je pense que les effets sont persistants avec l'interféron.

Le deuxième aspect que j'ai appris avec les essais cliniques, c'est que 60 % des enfants auront une forme active et 40 % auront une forme très active pour laquelle on va prescrire le fingolimod.

Les 60 % restants ou les enfants qui ne veulent pas à cause des effets indésirables avec le fingolimod, on a ces enfants-là. Si ces enfants ont une peur énorme, que fait-on ? Du côté clinique, je vais encore prescrire hors AMM. Une fois qu'on a ces paramètres de sécurité de l'emploi, on va l'utiliser.

Je reviens aux jeunes filles. Depuis que je suis les enfants, je n'ai pas eu de fille qui soit tombée enceinte pendant cette période. Deuxièmement, l'autre élément que l'on fait systématiquement maintenant, que ce soient des enfants qui sont dans les études cliniques ou hors études cliniques, ces enfants sont suivis par des gynécologues. On propose de façon renforcée une, quel que soit le traitement, une contraception. C'est quelque chose que l'on fait régulièrement. Le fingolimod a aussi des risques pour ces jeunes filles.

Il y a des risques que l'on peut parfaitement contrôler. Comme je l'ai dit dans ma présentation, il y a un besoin pour les enfants qui ont une forme très active et pour les enfants qui ne veulent pas avoir un traitement par injectable. On est obligé de les traiter. Si je suis obligé de les traiter, je préfère plutôt avoir des molécules autorisées. En pédiatrie, on prescrit beaucoup de choses hors AMM. Si on a participé à cette étude, c'est pour avoir des thérapeutiques pour tous les enfants.

Si les adultes n'avaient pas les mêmes choses, il n'y a pas de discussion. Pour les patients adultes, on peut avoir des traitements oraux. Mais pour les enfants, on est toujours en

difficulté pour répondre à ces parents de cette différence entre les adultes et les enfants.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. S'il n'y avait pas d'autres questions, ce qui semble être le cas, je vous remercie beaucoup pour vos présentations et vos réponses à nos questions.

M^{me} BRUYNINCKX.- On voulait répondre par rapport à la méthodologie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Excusez-moi, vous deviez répondre sur ce point.

M^{me} BRUYNINCKX.- Merci beaucoup. Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique, les autorités de santé avaient souhaité la réalisation d'une étude de supériorité. Or, cette étude de supériorité a été réalisée chez l'adulte, qui a comparé AUBAGIO versus un interféron, en l'occurrence REBIF, qui n'a pas démontré de supériorité de AUBAGIO versus REBIF. Nous avons eu les résultats en 2013, avant même la finalisation du protocole de TERIKIDS. De ce fait, la décision prise de concert avec la Haute Autorité de Santé était de mettre en place une étude versus placebo, avec un processus de sauvetage en cas d'activité de la maladie, conformément aux recommandations internationales d'IPMSSG. On voulait vous apporter quelques précisions concernant le choix du placebo par rapport aux interférons et à la remarque du Professeur Clanet.

En conclusion, notre demande reste modeste. On sollicite le SMR pour AUBAGIO qui a l'AMM en Europe et qui est attendu par des neuropédiatres pour les enfants atteints de SEP et par leur famille. Nous vous remercions de votre attention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous et merci pour vos présentations. Merci de vous déconnecter et bonne fin de journée.

Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA.- Je connais un petit peu Kumaran Deiva. Il a très bien plaidé pour nous faire avaler le fait que les enfants préfèrent les formes orales aux formes intraveineuses, mais il n'a absolument pas démontré une supériorité chez l'enfant avec l'étude TERIKIDS de AUBAGIO par rapport à un placebo. Il a tourné autour du pot. Il a masqué ce qu'il ne fallait pas montrer. Malheureusement, ce n'est pas convaincant. En tout cas, il ne m'a pas convaincu, même si c'est quelqu'un de remarquable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. C'est ce que Michel a dit aussi.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En plus, sur la méthodologie, sur ce qu'elle a dit, c'est faux puisque avec le GILENYA, ils ont fait l'étude. Si nous considérons que le GILENYA est encore un traitement de deuxième ligne, aux États-Unis, cela n'a jamais été le cas et partout ailleurs, c'est une histoire européenne et cela a été montré contre l'interféron. J'entends bien qu'un premier médicament a déjà montré son efficacité par voie orale. Deuxièmement, deux autres évalués contre comparateurs vont arriver rapidement. Je ne sais pas si le bénéfice est équivalent à celui des interférons. Quant aux effets indésirables, les syndromes pseudo-grippaux, c'est vrai, c'est au moment des injections et cela peut avoir un impact sur la fatigue, etc., mais il n'y a pas de pancréatite, pas de complications de ce genre, pas d'alopécie. Il y a d'autres complications quand on utilise l'AUBAGIO chez l'adulte à long terme et à large échelle. Le leflunomide est un médicament immunosuppresseur avec des effets indésirables

non négligeables.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense que les arguments sur la voie orale, etc., c'est tout à fait understandable, mais la qualité de la démonstration ne l'est pas.

M. le P^r MERCIER.- C'est mieux de prendre un médicament par voie orale que par voie intraveineuse, mais s'il n'est pas plus efficace, CQFD.

M. le P^r COCHAT, Président.- Absolument. Cela ne fait pas tout.

M. le P^r MERCIER.- L'étude TERIKIDS publiée dans le Lancet Neurology en 2021, c'est vraiment négatif. Ils vous donnent quelques explications : « Peut-être qu'on a trop vite levé le double aveugle », mais c'est négatif.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Il y a un petit point qui m'embête et ce n'est pas la première fois dans un dossier pédiatrique. Pour un certain nombre de cas dans des pathologies rares pédiatriques, on demande et l'EMA demandent des études purement pharmacologiques en considérant que les résultats obtenus chez l'adulte sont transposables à titre systématique aux enfants. Quelque part, les laboratoires qui font des études d'efficacité spécifiques chez l'enfant, qui font cette démarche, sont pénalisés quand l'étude n'est pas concluante. J'avoue que pour une raison d'équité, en dehors du simple dossier que l'on examine, c'est un point qui m'a posé problème à plusieurs reprises et qui m'interroge toujours.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas vrai dans toutes les tranches d'âge. On l'applique aux 6-12 ans. En général, les 12 ans sont volontiers assimilés aux adultes. On veut des études de pharmacocinétiques chez les 6-12 ans. Chez les moins de 6 ans, ils sont inclus dans cette étude, c'est beaucoup plus spécifique. On souhaite en général des études complètes qui ne sont jamais très excitantes parce qu'on a toujours des petits effectifs, des populations extrêmement hétérogènes en termes d'âge par définition. A cet âge-là, l'hétérogénéité d'âge est importante. Mais là le problème, c'est qu'on n'a rien. Ce n'est même pas une extension. On n'a même pas que les données pharmacocinétiques, si je ne m'abuse. C'est l'efficacité du produit qu'on n'a pas du tout. On n'a même pas de développement de la pharmacocinétique basée sur ce qu'on aurait pu avoir chez l'adulte. Je trouve qu'on n'a rien comme argument.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est interpellant parce qu'on a une étude clairement négative. Ce que je voulais souligner, dans certains cas, on ne demande même pas d'étude clinique et on se fonde uniquement sur l'extrapolation des données de l'adulte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, j'entends bien. Je l'avais compris comme cela et je suis d'accord avec toi, mais je te dis : Pas pour toutes les tranches d'âge. C'est souvent pour des produits dont le raisonnement est un petit peu différent. Cela a été souvent le cas pour les antibiotiques, par exemple. On a eu des extensions pour les antibiotiques. Là, c'est un antibiotique. Quand il y a des effets indésirables envisageables chez l'enfant, ils sont évalués. Je ne crois pas qu'on le fasse systématiquement pour tous les produits. Jusqu'à maintenant, de ce que j'en ai vu, ce sont majoritairement des antibiotiques pour lesquels on a fait cela. Il y a très peu d'autres produits pour lesquels on a étendu la pharmacocinétique à l'enfant.

facilement, en dehors des antibiotiques. Sauf si vous m'en donnez quelques-uns en exemple, je n'en vois pas. Pour un produit comme cela, on pourrait, sur des données uniquement pharmacocinétiques, faire une extension aux enfants jusqu'à 6-12 ans, mais certainement pas en dessous. On peut très bien s'attendre, avec un médicament comme cela, à avoir des effets indésirables spécifiques.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Ce que je retiens, c'est que pour les trois pédiatres, ce n'est pas un médicament qui va manquer dans la pharmacopée et dans l'arsenal thérapeutique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le raisonnement de Michel sur le GILENYA, c'est qu'on ne s'est pas assez acculturé avec ce produit. Je suis entièrement d'accord avec le changement de ligne de GILENYA.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je me fais l'avocat du diable. Ils ont montré que le pourcentage de réduction des end-points était à peu près similaire à celui de l'adulte. Ils disent que si statistiquement, c'est négatif, c'est une question de puissance. Et ce que c'est un argument recevable ou pas ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie l'avait discuté déjà la dernière fois. Non, ce n'est pas recevable. Ils ont fait une extrapolation à partir des données qu'ils avaient récupérées chez l'adulte, donc cela a été calculé de manière tout à fait correcte. En plus, on sait que c'est une pathologie plus inflammatoire chez l'enfant que chez l'adulte. Par conséquent, il aurait été plus facile de démontrer quelque chose chez l'enfant, me semble-t-il. Sylvie avait déjà discuté ce sujet.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour appuyer ce que vous aviez dit sur les types de données qui sont fournies. Dans la grande majorité des cas, en pédiatrie, ce sont principalement des études cliniques. Comme vous l'avez souligné, on aura de la PKPD principalement pour les gammes thérapeutiques, que ce soit en infectiologie, type antibiotiques que vous avez vus en 2020. Il y a également le VIH où pas mal d'extensions d'indications ont été vues en 2020. L'hépatite C aussi, le SOVALDI a été vu également. Là, l'EMA demande uniquement la pharmacocinétique pour étendre aux tranches d'âge plus faibles. Dans la grande majorité des cas, ce sont principalement des études cliniques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe, désolé, on me dit que l'on est à nouveau en retard. On va arrêter les questions.

M. le P^r MERCIER.- Juste pour vous dire que dans la mucoviscidose, il y avait autre chose, que les dossiers sont quand même plus sérieux que se contenter de PKPD.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous propose de voter sur maintien ou pas du SMR insuffisant qui était le choix précédent.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Nous avons 17 voix pour le maintien et 1 abstention.

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