



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 février 2024

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.

Examen — Extension d'indication — ADEMPAS (riociguat) — MSD FRANCE (CT-20568)

M. le Pr COCHAT, Président.- On va faire entrer l'experte pour ADEMPAS.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Ovaert Reggio en situation de conflit d'intérêts.

(Docteur Caroline Ovaert Reggio rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Ovaert Reggio. On va voir ensemble ADEMPAS qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole. Ensuite, on passera la parole au docteur Kouzan qui est membre de la CT. C'est au chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et tous. La commission examine aujourd'hui l'extension d'indication en pédiatrie d'ADEMPAS à différents dosages, de cette spécialité en comprimés, à base de riociguat. Le laboratoire sollicite une inscription en ville et à l'hôpital pour l'extension d'indication d'ADEMPAS en association avec un antagoniste des récepteurs d'endothéline chez des enfants et adolescents de moins de 18 ans et de moins de 50 kg qui ont une HTAP de classe II et III. Cette extension d'indication a été octroyée fin mai 2023 et le laboratoire sollicite un SMR modéré, une ASMR V dans la stratégie et pas d'ISP.

Les comparateurs de ce produit qui ont une HTAP chez l'enfant, il y a deux antagonistes des récepteurs d'endothéline, VOLIBRIS et TRACLEER, ambirisan et bosentan, respectivement à partir de huit et un an, et il y a un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, REVATIO, qui est indiqué à partir d'un an. Ces produits ont un SMR modéré et le premier qui est arrivé sur le marché, il y a un peu plus de douze ans, a une ASMR III et les autres ont une ASMR V.

Pour ce produit, le laboratoire nous a fourni une étude de pharmacocinétique chez 24 enfants qui avaient plus de six ans avec une HTAP de classe I à III. Je vous rappelle l'indication, c'est II à III, la classe fonctionnelle. Ces enfants ou adolescents recevaient un antagoniste des récepteurs d'endothéline et éventuellement un analogue de prostacycline. Les résultats ont montré un profil similaire de pharmacocinétique à celui de l'adulte et une tolérance comparable.

Chez l'adulte, pour rappel, la commission avait examiné ce dossier, il y a à peu près dix ans. L'efficacité avait été démontrée, versus placebo, dans une étude, randomisée en double aveugle chez un peu plus de 400 patients sur le critère principal, le test de marche six minutes, qui est le critère habituel pour cette pathologie.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à Madame Caroline Ovaert. Serge Kouzan est le référent interne. On peut passer la parole à notre expert externe, si vous le souhaitez.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Merci.

M^{me} OVAERT REGGIO.- J'ai cinq minutes pour présenter mes cinq diapositives ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ça. Ce qui est important, c'est de garder du temps pour les questions-réponses après.

M^{me} OVAERT REGGIO.- Oui, mais ce sera assez rapide, ne vous inquiétez pas. Cette première diapositive vous rappelle les données générales sur l'HTAP, plus particulièrement de l'enfant, qui est une pathologie évidemment extrêmement grave, relativement rare, mais très progressive et rapidement mortelle si elle n'est pas traitée. La définition est la même que chez les adultes, je ne vous la rappelle pas.

Néanmoins, il existe des différences entre l'HTAP pédiatrique et l'adulte dans la mesure où ceux qui présentent l'HTAP, même d'étiologie semblable à l'adulte, ont en général des formes cliniquement plus graves. On voit très bien qu'en pédiatrie, on a des formes extrêmement graves qui se présentent à trois ans, huit ans, dix ans. Même si, quelque part, les étiologies peuvent être assez comparables aux adultes. Ce n'est pas très clair, d'ailleurs, pourquoi il y a une différence de gravité entre l'enfant et l'adulte. L'espérance de vie sans traitement est d'ailleurs, pour toutes ces raisons que je viens de vous dire, plus courte chez l'enfant que par rapport à l'adulte. Vous avez des chiffres sur la diapositive.

Les stratégies thérapeutiques ont été bien répétées dans de très bons papiers qui résument les recommandations avec un algorithme décisionnel publié en 2013, et mis à jour en 2018. Avec comme chez l'adulte, le bras répondeur au NO qui va être traité par anticalcique. Mais finalement en pédiatrie, c'est vraiment une minorité, c'est à peine 10 %, et même quand ils répondent très souvent, ils rebasculent dans l'autre voie.

La deuxième voie, c'est ceux qui ne répondent pas au NO lors des tests de KTT et pour lesquels la plupart des enfants ont besoin très rapidement d'une bithérapie. S'il n'y a pas d'amélioration, on passe en général très rapidement à une trithérapie parce qu'on veut vraiment modifier le parcours naturel de cette maladie extrêmement grave. Je vous rappelle dans cette diapositive que les thérapeutiques orales qui ont reçu l'AMM chez l'enfant, c'est le sildénafil au-delà d'un an, bosentan au-delà d'un an, ambrisentan au-delà de huit ans.

Évidemment, il n'y a aucun traitement curatif. Comme je vous l'ai dit juste avant, on vise vraiment un traitement fort. On a des objectifs très importants où on vise à réduire les pressions pulmonaires, à diminuer les résistances pulmonaires, et très souvent cela nécessite une bithérapie d'emblée ou même une trithérapie chez de plus en plus d'enfants. Le but est évidemment d'améliorer la survie et la qualité de vie, mais on a malheureusement très peu de données finalement, tant c'est difficile à apprécier à moyen et long terme.

Les comparateurs cliniquement pertinents, il n'y en a pas beaucoup, il y a le sildénafil, bosentan et ambrisentan.

En ce qui concerne la couverture du besoin médical, oui, si on suit les recommandations actuelles que je vous ai rappelées, on couvre puisqu'on a des molécules dans les trois classes proposées, avec essentiellement le sildénafil et le tadalafil, et le bosentan et l'ambrisentan pour la voie du ERA, puis pour la troisième voie, on utilise aujourd'hui le FLOLAN et le REMODULIN, époprosténol et treprostinil.

Vous le savez, les recommandations adultes, purement adultes, mais très récentes, je vous les ai citées dans les références, c'est la référence 7, laissent place au riociguat sur base des études PATENT 1 et PATENT 2, et également l'étude REPLACE. Cette place serait pour les patients qui ont une réponse insuffisante par la simple association de ERA et PDE5i, où on remplacerait sildénafil ou tadalafil par du riociguat, ou pour les patients pour lesquels on voudrait passer à la trithérapie, mais où il y a une contre-indication aux injections IV ou sous-cutané de l'époprosténol ou le treprostinil.

Je voulais tout de même rajouter que pour les adolescents, qui sont typiquement les patients chez qui on a souvent envie de mettre du REMODULIN en sous-cutané, c'est tout de même une nette réduction de la qualité de vie quand on doit rajouter un traitement sous-cutané 24 heures sur 24, d'où l'intérêt d'une autre molécule pour éventuellement pouvoir attendre de passer à cette trithérapie. C'est ceci que propose éventuellement le riociguat.

J'ai juste remis qu'évidemment, ce n'est pas des recommandations très fortes, c'est du IIb, mais en pédiatrie, c'est tout de même rare qu'on ait plus que du IIb ou des consensus d'experts.

Concernant les points critiques des données disponibles, c'est sûr, quand on regarde la représentativité de la population étudiée, il y a très peu de données évidemment chez l'enfant, même de plus de 50 kg, mais les premières études adultes ont les mêmes étiologies. On peut argumenter que même si ce sont les mêmes étiologies chez l'adulte que chez l'enfant, l'évolution clinique chez les enfants n'est pas la même. Ce n'est pas tout à fait les mêmes maladies. On peut argumenter là-dessus, mais en théorie, ce sont les mêmes étiologies.

Les études pédiatriques, le CHILD-PATENT, là c'est évident que c'est une étude tout à fait représentative en termes de population pédiatrique, mais avec un tout petit chiffre puisqu'il n'y a que 24 enfants dans cette étude CHILD-PATENT. De ce côté, c'est assez décevant comme nombre de patients disponibles.

En termes de choix de comparateur, dans les études préexistantes, PATENT 1 et PATENT 2, le comparateur était le placebo, ce qui semble opportun. Dans REPLACE, le comparateur, c'est sildénafil ou tadalafil, c'est aussi tout à fait pertinent comme choix. Dans CHILD-PATENT, il n'y a pas de comparateur. Idéalement, il faudrait pouvoir utiliser un comparateur existant comme le bosentan ou l'ambrisentan, mais ce n'est pas possible dans la vraie vie parce que l'effet psychologique est vraiment souvent cherché chez l'enfant, donc difficile d'utiliser ces molécules.

On pourrait faire, comme dans l'étude REPLACE, comparer le sildénafil ou tadalafil avec le riociguat et voir s'il y a un effet bénéfique. On ne l'a pas, or ça pourrait être fait chez l'enfant, et c'est évident que ça, on ne l'a pas.

Pertinence clinique, des critères de jugement principaux. C'est extrêmement difficile de faire mieux que ce qu'on fait aujourd'hui, c'est-à-dire l'amélioration clinique, le test de marche, le NT-proBNP, en clinique, et ce sont les paramètres qu'on utilise au quotidien. Pour moi, ces critères de jugement principaux paraissent adéquats.

Quantité d'effets observés dans l'étude adulte : oui, dans l'étude pédiatrique : non, la N est trop faible, on est bien d'accord avec ça.

La tolérance, par contre, toutes les données actuelles sont plutôt favorables, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Certes, il y a des effets secondaires, mais ces études semblent montrer qu'il y en a moins qu'avec le tadalafil et le sildénafil, qu'il faut évidemment arrêter avant de switcher pour le riociguat.

Les conclusions. Apport thérapeutique du médicament :

Impact sur la morbidité, on n'en a pas, certainement pas avec les études actuelles.

Impact sur l'organisation des soins, dans la mesure où le riociguat est également trois fois par jour, cela change vraiment très peu en termes d'organisation des soins chez les enfants. La seule modification, c'est si ça peut permettre d'attendre de mettre une trithérapie, le troisième traitement étant éventuellement le REMODULIN. Là, évidemment, ça peut changer l'organisation des soins, mais on n'a pas vraiment de données là-dessus.

Impact sur la qualité de vie, c'est un peu le même enjeu. Si ça peut retarder l'utilisation du REMODULIN ou du FLOLAN, c'est sûr qu'à ce moment-là, ça peut jouer, mais on n'a pas de vraies données là-dessus.

La place du médicament évalué dans la stratégie thérapeutique est possible en cas de manque d'amélioration sous la bithérapie classique et avant d'additionner les prostacyclines.

La population cible, malgré tout, en France, reste relativement faible. Je l'ai évalué à maximum 20 à 5 adolescents de plus de 50 kg. Peut-être aux États-Unis, on a des enfants, entre 6 et 15 kg qui pèsent plus de 50 kg, mais heureusement, en France, on n'en a pas beaucoup. Je pense donc que ce seraient surtout des adolescents.

Évidemment, les recommandations particulières restent l'arrêt du tadalafil ou du sildénafil avant de débiter le riociguat. Je n'ai pas trouvé d'autres recommandations particulières dans la littérature.

Je reste à votre disposition pour les questions.

M. le Dr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Bonjour. Merci Madame Ovaert de nous avoir donné des précisions sur le versant pédiatrique de cette maladie. J'ai quelques diapositives qui vont être un peu complémentaires. Voilà les classes thérapeutiques qui sont existantes dans l'HTAP, aussi bien adulte qu'enfant. Il y a, pour le moment, trois classes thérapeutiques, les antagonistes de l'endothéline, des médicaments qui ciblent la voie du monoxyde d'azote, d'ailleurs, le riociguat est dans cette catégorie et c'est pour cela qu'on ne peut pas l'administrer de manière concomitante aux inhibiteurs de phosphodiesterase 5, puis, les prostaglandines vasodilatatrices. Tous ces médicaments ont eu un SMR modéré, vous verrez pourquoi tout de suite après, hormis le FLOLAN qui a eu une valorisation importante, il y a plusieurs années, parce que c'est le seul qui avait montré une petite influence sur la survie.

Le riociguat a deux indications depuis 2014. Il a été valorisé modéré, V comme les autres. Les deux indications, c'est d'une part l'HTAP qu'on peut dire standard, qui est basé sur l'étude PATENT 1. On va y revenir tout de suite après. Autre indication un peu spécifique au riociguat, ce sont les HTAP adultes qui sont consécutives à une thrombo-embolie chronique. C'est une pathologie totalement différente où on a un genre de gangue fibreuse qui moule les artères pulmonaires et dont le traitement idéal est l'ablation chirurgicale, où il faut peler les artères pulmonaires. C'est une étiologie totalement à part, et qui est hors sujet pour l'extension pédiatrique aujourd'hui.

Grosso modo, ici c'est un panorama de l'amélioration sur le test de marche de six minutes de tous ces médicaments. Le médicament dont on parle, c'est l'encadré en rouge. Vous voyez qu'il est dans la ligne moyenne du score d'amélioration du TM6 par rapport aux autres, plus 30 mètres.

Les données soumises aujourd'hui, c'est le rappel de l'étude adulte, parce que c'est une extension pédiatrique et comme la plupart du temps, on fait une extrapolation des données à l'enfant. L'étude PATENT-CHILD est une toute petite étude de pharmacocinétique, 24 enfants. Ils ont mis tout de même cinq ans pour recruter ces 24 enfants. Personnellement, je ne jetterai pas la pierre à l'industriel. Ces enfants étaient de même typologie que l'adulte, c'est-à-dire les trois quarts HTAP idiopathiques, les trois quarts en classe fonctionnelle II, c'est-à-dire limitation modérée de l'activité.

Ici, les données PK, c'est l'aire sous la courbe, soit à gauche du composé parent, soit à droite du métabolite principal. On voit grosso modo que c'est un peu en dessous de l'adulte, c'est un peu expliqué par une *clearance* un peu augmentée chez l'enfant, mais globalement, c'est considéré comme acceptable.

On a une ébauche de données de pharmacodynamie. En fait, il y a 24 enfants et en gros, si on voit à gauche le TM6 et à droite le NT-proBNP. En anglais, on dit *across the board*, c'est n'importe quoi. Il y a une dispersion telle qu'on ne peut rien en dire. Ce sont des données PK, les données PD sont interprétables.

Concernant la tolérance, il n'y a pas de problème particulier. Chez l'adulte, il y a des hémorragies pulmonaires. On retrouve une hémoptysie, il y a des hypotensions orthostatiques, on retrouve ça aussi chez l'enfant, mais c'est une petite série, 24, suivis pendant 24 semaines. Mais il n'y a pas de signal particulier.

Sur la diapositive de conclusion, je pense que l'industriel a le mérite de mettre à disposition une formulation pédiatrique. Il demande un alignement sur la valorisation adulte, c'est-à-dire modéré, V, ce qui me semble tout à fait logique, et tout à fait raisonnable. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci à toi. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci beaucoup pour la contribution de chacun de nos experts. J'avais une remarque et deux questions. La remarque est à la marque, mais êtes-vous tous d'accord pour dire que la distance de marche sur 6 minutes n'est pas le bon critère de jugement ? C'était les critères des années 2000, début des années 2010, et maintenant, on a

des critères cliniques composites, certes discutables, mais qui sont un peu plus pertinents. C'était la remarque de l'introduction du chef de projet à ce sujet.

J'avais une question liée aux concentrations, Serge, pourrais-tu remonter la figure, s'il te plaît ? Tu montres très clairement que les concentrations plasmatiques, les AUC sont en dessous, mais j'ai l'impression qu'elles sont nettement en dessous par rapport à l'adulte. Mais quand tu dis que c'est acceptable, c'est acceptable sur quel élément ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour répondre à ça, je suis d'accord que quand on regarde ces concentrations sur l'AUC, c'est vrai qu'il y a une assez grosse dispersion. Sinon, dans les données de l'industriel, il y a d'autres nuages de points qui sont encore plus flous, aussi bien d'ailleurs chez l'enfant que chez l'adulte. Quand on regarde ça, on se dit que c'est hyper variable, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Personnellement, je ne mets pas en cause l'acceptabilité qui avait été déterminée au niveau de l'EMA.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je n'ai pas de compétences moi-même, mais c'est une échelle logarithmique. Tu confirmes ça. La dispersion des points est sous-estimée par la représentation graphique. Elle est encore plus importante si on avait une échelle linéaire ? La distance entre 1 000 et 3 000, c'est la même entre 300 et 1 000.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis d'accord. Il n'y a pas vraiment de relation PK-PD dans le papier pédiatrique. Il y avait une course avec la relation PK-PD, mais les dispersions sont telles qu'on ne peut rien en tirer, honnêtement.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Si on revient sur les données de pharmacodynamie sur le test de marche, même si c'est un critère de jugement qui est imparfait, il y a quelques enfants qui progressent. On n'a pas le chiffre de savoir combien avait une réponse sur le test de marche ? Et le NT-proBNP, qui est un marqueur de distension des cavités...

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Voilà ce qu'il y a dans la publication. Tu vois qu'il y en a qui progressent, il y en a quelques-uns qui baissent, il y en a qui restent horizontaux. En ce qui concerne le NT-proBNP, la plupart restent stables, mais la plupart étaient classe fonctionnelle II. Franchement, je ne crois pas qu'on ne puisse rien en dire.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Claude Daubert.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je voulais revenir brièvement sur les critères de jugement. Pour l'ensemble de ces médicaments, pas seulement pour le riociguat, mais pour tous les vasodilatateurs utilisés dans l'HTAP. Madame Ovaert nous a dit qu'on n'avait aucune donnée de morbi-mortalité chez l'enfant. Il faut rappeler tout de même que c'est strictement la même chose chez l'adulte. Aucun médicament, y compris dans des études récentes qui regroupaient un millier de patients voire plus, n'a démontré actuellement d'efficacité sur la morbi-mortalité. On en reste à des paramètres fonctionnels et des paramètres de qualité de vie qui sont certes importants, mais qui sont limités. C'est valable pour tous ces médicaments,

quelle que soit la voie de signalisation utilisée. Ce sont des vasodilatateurs non spécifiques de la vascularisation pulmonaire.

Si on fait un peu d'histoire, la plupart de ces médicaments ont d'abord été évalués dans l'insuffisance cardiaque, où ils ont échoué à démontrer une efficacité clinique significative. Ensuite, ils ont été repositionnés dans des indications cliniques où le niveau de preuve à apporter était beaucoup plus faible. C'est le cas de l'HTAP. Il faut donc être conscient des limites de ces médicaments. Je le répète, en dehors de la prostacycline dans des formes presque terminales ou très évoluées de la pathologie, il n'existe aucune preuve pour aucun de ces médicaments en morbi-mortalité. Cela a peut-être changé, parce qu'on annonce de nouveaux médicaments qui seraient des vasodilatateurs spécifiques de la vascularisation pulmonaire. On verra, mais pour le moment, ce n'est pas le cas.

Si on en reste aux extensions pédiatriques, le dossier avec riociguat est strictement identique avec ce qu'on avait vu pour les anti-endothélines, pour REVIATIO, un inhibiteur de phosphodiesterase 5. Par excès, cela ne me semblerait pas anormal d'aligner le riociguat sur les évaluations antérieures, mais en étant conscient des limites très importantes de ces médicaments actuellement, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

M. le Pr COCHAT, Président.- Message reçu. Merci. Avez-vous des commentaires, Madame Ovaert, là-dessus ?

M^{me} OVAERT REGGIO.- Non, je suis tout à fait d'accord, même si, quelque part, on sait aujourd'hui globalement que la survie est améliorée grâce aux traitements et au suivi, il n'y a pas d'étude qui nous montre directement l'effet sur la morbi-mortalité. Mais on sait que, tout de même, on n'a plus les données de mortalité d'avant, sans traitement. On n'a aucune étude correcte pour prouver cela, je suis d'accord avec tout ce qui a été dit.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je peux rajouter que les concepts physiopathologiques de l'HTAP, il y a trente ans, c'était un genre de vasodilatation. Maintenant, on s'est rendu compte au fil des ans que c'est une prolifération quasi de type clonal, c'est un mauvais mot, mais pseudo-tumorale des parois, et que la vasodilatation n'amènera pas de bouleversements.

On va probablement voir prochainement le SOTATERCEPT, qui a une visée physiopathologique sur le TGF-beta, etc., mais celui-là non plus n'a pas montré, pour le moment, d'effet sur la survie globale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis Bonnet.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je voudrais demander à Madame Ovaert ou à Serge, que va finalement déterminer l'ordre d'utilisation des différents traitements disponibles ? Est-ce juste l'historique de mise sur le marché, si je puis dire, ou y a-t-il d'autres éléments ?

M^{me} OVAERT REGGIO.- D'un point de vue purement clinique, on reste tout de même quelque part avec nos acquis qui sont assez satisfaisants. Chez l'enfant, très souvent, oui, on commence par la bithérapie classique qui est un sildénafil ou un tadalafil avec un ERA. Ensuite,

je pense que si le riociguat est étendu à l'enfant, oui. Mais c'est comme vous dites, c'est un peu l'historique, finalement, on n'a pas les données aujourd'hui pour abandonner et pour tout de suite aller vers le riociguat. Peut-être que dans quelques années, on aura envie de faire ça, mais aujourd'hui, on a l'impression tout de même d'avoir des bons résultats avec l'algorithme qu'on a, même si on aimerait encore améliorer progressivement, on va évoluer d'un point de vue clinique, sauf si la littérature nous donne des arguments solides pour faire différemment. Au niveau clinique, on évolue progressivement aussi avec ce que les nouveautés nous apportent. Tout cela est plus un sentiment clinique qui reste basé sur de l'histoire. Souvent en pédiatrie, c'est comme cela, on hérite en plus des choses de l'adulte, on doit progressivement faire les changements, et on fonctionne très souvent comme cela en pédiatrie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour rajouter pour l'adulte, pour répondre à Francis, depuis quelques années, je dirais quatre ou cinq ans, on est passé de ce que tu disais, c'est-à-dire disponibilité historique, à une bithérapie d'emblée. Une étude qui s'appelait AMBITION a montré que la bithérapie des antagonistes de l'endothéline et de la voie du NO était meilleure qu'une monothérapie. Je pense que ce n'est que le début et que quand il y aura le SOTATERCEPT, il y aura très rapidement des évaluations de bithérapie d'emblée. Parce que c'est une maladie qui reste mortelle, c'est une maladie pour laquelle les armes thérapeutiques sont pour le moment très déficientes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Bonjour à tous. J'ai une question aux cliniciens. Il n'y a pas d'allongement de la vie apparemment qui est prouvé, mais la qualité de vie, même si on prend des enfants qui ne sont pas trop atteints dans l'étude, évidemment, la marge de progression sur la qualité de vie est moindre peut-être que des enfants qui sont plus malades au départ. Cela évite-t-il des interventions à large a parlé d'interventions pour aller libérer les gros vaisseaux. Y a-t-il une amélioration de la qualité de vie de ces enfants avec ce traitement ? Ou n'y a-t-il pas d'amélioration clinique de la qualité de vie, même si la vie n'est pas prolongée ?

M^{me} OVAERT REGGIO.- Il faut bien vous rendre compte que la présentation des enfants est extrêmement différente des adultes. On peut voir des enfants qui arrivent, souvent en décompensation aiguë, on leur met le traitement et ils s'améliorent, et pendant des années, ils vont garder un tableau échographique extrêmement inquiétant. Quand je montre ce tableau échographique aux adultes, ils me disent : mais c'est incroyable, on ne voit jamais ça chez les adultes. C'est-à-dire qu'ils ont des pressions pulmonaires tellement élevées, qui égalent les pressions dans l'aorte, des pressions ventriculaires droites, et qui, malgré ça, continuent à aller à l'école, continuent à vivre correctement et se disent : si on ne leur pose pas spécifiquement les questions, ils restent en NYHA. Quand on leur demande : vous allez bien ? « Oui, je ne me sens pas limité. » C'est un phénotype qu'on ne voit pas du tout chez l'adulte, malgré des pressions très élevées, et pourquoi ? Parce qu'ils sont jeunes et le ventricule droit tient le coup. C'est ce qui fait que le phénotype est extrêmement différent chez l'enfant, je pense, que chez l'adulte.

Nous, avec ces médicaments, on arrive le plus longtemps possible à garder cette présentation clinique la même, identique. Les enfants continuent, même aujourd'hui, on leur redonne la possibilité de faire un peu d'exercice, un peu de sport à l'école, grâce aux médicaments.

Tout cela n'est pas objectivé encore, et c'est la difficulté que les choses changent assez rapidement. Vous savez, il y a dix ans, on disait : on augmente, on met une bithérapie, on met une trithérapie, seulement si vraiment l'enfant s'est dégradé. Aujourd'hui, ce n'est plus pareil. On va mettre une trithérapie, si on n'a pas amélioré vraiment les résistances pulmonaires.

Autrement dit, ce que j'essaie de vous dire, c'est que l'attitude, les derniers cinq à dix ans, a beaucoup changé. Dans ce contexte, c'est très compliqué aussi de montrer que des médications, des attitudes thérapeutiques ont vraiment changé la qualité de vie. En fait, on ne veut pas qu'elle se détériore. C'est cela chez l'enfant. Quelque part, avec cette escalade thérapeutique, je pense qu'on y arrive. C'est notre impression de cliniciens.

Vous voyez, on n'autorise pas cette dégradation de qualité de vie parce que ce sont des enfants qui veulent aller à l'école, qui veulent courir, qui veulent faire un minimum d'activité physique. Aujourd'hui, on les encourage même à le faire sous traitement, bien conduit et augmentant. C'est très différent de l'adulte.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Sylvie Chevreton.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Justement, je voulais revenir sur le fait que vous dites que c'est extrêmement différent de l'adulte. Je me demandais dans quelle mesure vous pensiez qu'une extrapolation de l'adulte à l'enfant a un sens dans cette situation, où vous insistez tout de même beaucoup sur l'extrême différence entre ces deux populations.

M^{me} OVAERT REGGIO. - Oui, je pense qu'il faut se l'autoriser, on n'a pas d'autres possibilités. On voit que toutes les extrapolations qu'on a faites jusqu'à présent portent leurs fruits. On est face à des enfants qui ont des formes sévères, mais cela n'empêche pas qu'ils réagissent aux médicaments proposés par les adultes. Parce qu'on a extrapolé pour tout, que ce soit pour le sildénafil, pour le tadalafil. On part, au départ, toujours sur des données adultes et on le fait pour plein de pathologies comme ça. Je pense que la forme est plus sévère, mais malgré tout, la physiopathologie a des similitudes avec l'adulte, même si ce sont des formes plus sévères et avec un phénotype différent lié au fait que, finalement, sur un corps jeune, les conséquences sont un peu différentes. Mais les extrapolations, oui, on n'a rien de mieux et on sait que ça marche jusqu'à présent.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Les rares données qu'on a en pharmacocinétique ont l'air même de montrer qu'en termes de pharmacocinétique, c'est aussi très différent, ça ne vous dérange pas ?

M^{me} OVAERT REGGIO. - Au-delà de 50 kg, ce que notre autorisation nous demande aujourd'hui, je ne suis pas sûre que ça va tellement changer. Mais, on voit que c'est efficace, que ça paraît efficace.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si je peux juste rajouter en ce qui concerne l'extrapolation, les mécanismes physiopathologiques, d'ailleurs, les étiologies sont parallèles avec celles de l'adulte, c'est surtout la tolérance de l'enfant qui est complètement différente. Sinon, les mécanismes physiopathologiques et les étiologies sont identiques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour vous, on n'a pas besoin d'études chez l'enfant. Je suis un peu surprise sur le discours que j'entends depuis tout à l'heure sur le fait que c'est en pédiatrie, alors on n'a pas besoin d'études, presque. C'est ce que vous semblez dire ou suggérer assez rapidement.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- On n'a pas dit ça.

M^{me} OVAERT REGGIO.- On n'a pas dit ça. On aimerait, on adorerait qu'il y ait des études, mais c'est tellement compliqué parce que c'est tout de même rare. Il faut trouver rapidement et que c'est difficile d'attendre les résultats convaincants d'études suffisamment importantes chez l'enfant avant de traiter. On ne peut plus se permettre ça aujourd'hui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est le problème actuellement, le riociguat, vous n'allez pas le donner en première intention ?

M^{me} OVAERT REGGIO.- On est dans la combinaison thérapeutique, toujours, aujourd'hui. Ça a montré vraiment sa supériorité. On escalade de plus en plus. C'est le principe de l'HTAP et qui s'est avéré assez convaincant, chez l'adulte.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous nous avez dit tout à l'heure que vous n'alliez pas donner tout de suite ce médicament, tant que vous n'auriez pas d'informations supplémentaires et que vous étiez satisfait des médicaments existants. J'ai mal entendu ?

M^{me} OVAERT REGGIO.- J'ai dit que si on avait l'autorisation chez l'enfant, je le considérerais chez les enfants qui sont sous bithérapie et où j'ai, malgré tout, des pressions pulmonaires qui restent élevées, mais je trouve qu'ils n'ont pas suffisamment de critères que de leur mettre une perfusion 24 heures sur 24, avec tous les effets sur la qualité de vie, etc.

Il y a un groupe clinique auquel je pense, dès que j'ai l'autorisation de le donner, pour lequel j'aurais envie de le donner. Mais je ne vais pas le proposer en monothérapie seule à mes nouveaux patients. C'est ce que je veux dire. Parce qu'aujourd'hui, on n'est pas dans cette dynamique. On part d'une bithérapie d'emblée chez la plupart des enfants. Mais on n'a pas les arguments aujourd'hui pour remplacer, dès le départ, le sildénafil par du riociguat, c'est ce que je veux dire. Je continuerai donc, au début, sauf si les données me disent le contraire, par donner du sildénafil ou du tadalafil avec un ERA, et s'il y a une réponse insuffisante, je change le sildénafil ou le tadalafil pour du riociguat, comme ils ont tendance à faire aujourd'hui chez l'adulte.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question pour le chef de projet, peux-tu nous confirmer que les produits utilisés chez l'enfant ont, jusque-là, tous été alignés sur l'adulte ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est un SMR modéré. Il n'y a que le premier, il y a une douzaine d'années, qui a eu une ASMR III. On a effectivement aligné.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans ce cas, Madame Ovaert, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions difficiles. Merci et bonne journée.

M^{me} OVAERT REGGIO.- Merci, au revoir.

(Docteur Caroline Ovaert Reggio quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Des commentaires, des questions ? Si ce n'est pas le cas, je propose qu'on passe au vote. La proposition, c'était la demande du laboratoire, c'est de s'aligner, c'est-à-dire modéré, V, pas d'ISP, sauf si vous avez des commentaires ou des questions. J'ai bien entendu les petites réserves mises en avant par Sylvie, mais je crois que c'est un problème sans fin.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, on a tout de même des données qui sont très éparses, c'est clair. Mais en plus, j'ai l'impression que d'abord, ils appellent cela une phase III, alors que l'objectif c'est la tolérance et la pharmacocinétique, ce que je trouve un peu incroyable. Je vous ai déjà dit ce que je pensais de ces phases III. Effectivement, ils partent du principe qu'ils sont juste là pour donner le minimum par rapport à l'adulte. Je trouve que le minimum qu'ils donnent est plutôt défavorable au produit, c'est ce qui me frappe. Serge balaye d'un revers de main le fait que la pharmacocinétique ne soit pas bonne, qu'il y ait une très grande hétérogénéité, qu'on n'ait pas de mesure, que même le test de marche, on voit que certains s'aggravent. Cela revient pour moi à dire que dans un dossier pareil, on part du postulat qu'on va donner, on va s'aligner sur l'adulte. Le message qu'on envoie à l'extérieur me semble un peu désagréable pour moi, parce que cela revient à dire qu'en définitive, ce n'est pas la peine de trop se fatiguer. Vous pouvez faire une étude, vous l'appellez phase III, une vingtaine de malades suffit, puis indépendamment des résultats, de toute façon, on alignera. Ce qui me choque, c'est notre manque d'exigence par rapport à la pédiatrie. J'aimerais bien entendre les pédiatres.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'aimerais d'abord répondre, Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas terminé. L'expert a été très discordant dans son discours en nous disant tantôt : « je ne le prends pas », et je l'ai entendue « je ne le donnerai pas tant qu'on n'a pas d'autres données, j'ai des médicaments qui fonctionnent », et tout d'un coup disant « si, je vais le donner en combinaison. » Mais on n'a rien sur l'association, il me semble, de ce produit avec les autres. Je trouve qu'on prend des risques et qu'on abaisse vraiment notre niveau d'exigence sur les niveaux de preuve apportés en pédiatrie. Je trouve cela dommage pour les enfants.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais répondre sur deux points. Le premier, c'est que je ne balaye pas des données de PK. Je pense que l'EMA a fait un travail, et que je n'ai pas suffisamment d'arguments pour le contester, premièrement.

Deuxièmement, en ce qui concerne la pédiatrie, on a souvent des études avec très peu d'effectifs et dans toutes les classes thérapeutiques, dans toutes les maladies.

Troisièmement, quand elle parlait « oui, je me contredis », ce que dit Sylvie, c'est qu'en fait, dans la voie du *nitric oxide*, il y a deux familles qui sont antagonistes. C'est-à-dire soit on donne des inhibiteurs de PDE5 comme sildénafil ou tadalafil, soit on donne un stimulateur de guanylate cyclase qui est le riociguat, c'est-à-dire que si on donne l'un, il faut arrêter l'autre. Sinon, le domaine de l'HTAP est un domaine très dynamique, assez évolutif et pour lequel la conception passe de la monothérapie à la polythérapie de plus en plus précoce. Mais je ne balaye rien d'un revers de main.

M. le Pr COCHAT, Président. - Pour le coup, je me prononce en tant que pédiatre, je suis d'accord avec toi, Sylvie, je suis d'accord que cette étude est particulièrement dégradée, notamment les données de pharmacocinétiques, etc. Je suis complètement d'accord, elle n'est pas bonne. Le problème de ce que je sais de l'HTAP, c'est que d'une part, on ne va pas en avoir beaucoup, tu as vu la population cible qu'elle a annoncée, et que, d'autre part, ils sont en plus extrêmement hétérogènes entre eux en termes de caractéristiques, que ce soit caractéristiques d'âge, parce que l'HTAP à deux ans et l'HTAP à 14 ans, ce n'est pas pareil...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On ne peut pas mettre moins, ou avoir au moins une restriction d'indication pour le mettre en échec des autres, plutôt que de le mettre en même temps ?

M. le Pr COCHAT, Président. - J'avoue que je ne sais pas, parce qu'on n'a pas les données suffisantes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On n'a aucune donnée.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, mais on n'a pas non plus d'éléments physiopathologiques pour dire que la réponse chez l'enfant sera fondamentalement différente de ce qu'elle est chez l'adulte, c'est un peu facile de dire ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - D'un point de vue pharmacocinétique, ce n'est pas pareil.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je suis d'accord que la pharmacocinétique n'est pas très bonne. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT. - Je voulais juste répondre à Sylvie. Finalement, on a deux types d'extensions pédiatriques. L'HTAP est une maladie orpheline rarissime, effectivement, qui est difficile d'explorer. Vous allez voir qu'avec Serge Kouzan, nous allons rapporter sur la trithérapie dans la mucoviscidose. Là, il y a eu des efforts, parce que la population est bien plus importante, parce qu'il y a eu non seulement une étude de pharmacocinétique, mais il y a aussi des essais de validation par rapport à des marqueurs biologiques, voire sur la survie de ces enfants. La démonstration n'est pas si simple que cela, mais on ne peut pas dire que toute la validation pédiatrique qui serait faite comme cela serait un appel d'air à une évaluation par les compagnies pharmaceutiques de se contenter d'une simple pharmacocinétique baptisée

phase III. Il y a différentes situations cliniques dans lesquelles l'épidémiologie joue un rôle important.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Jean-Christophe Lega cette fois.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci de répondre à Sylvie. Je souscris pleinement à son analyse. Ce sont des médicaments qui vont être donnés à des enfants malheureusement malades. Il va y avoir une réévaluation, j'imagine à trois mois, incluant un cathétérisme, qui va permettre de mesurer à l'échelle individuelle le médicament. À ce moment-là, si on considère que c'est stable chez les patients qui s'aggravent, ou s'il y a une amélioration au-delà de la clinique, on maintient le traitement, et dans l'autre cas, on peut l'arrêter. Je trouve cela moins grave que de laisser des traitements *ad vitam* en prévention primaire et secondaire, sans pouvoir juger d'un effet individuel.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Dominique Trégoures ?

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les effets secondaires. Je trouve que là, on reste un peu sur notre faim. On n'a pas de détail ni de pourcentage d'effets secondaires graves. C'était mon sentiment.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, sur une pathologie elle-même gravissime.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Tout à fait, parce que l'intérêt, c'est que l'enfant y trouve un bienfait. C'est pour cela que j'aurais bien voulu avoir un peu plus de précisions sur les effets secondaires.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Sur 24, je reprends ce que j'ai noté, il y a trois hypotensions, cela fait 12 % de 24, une hémoptysie et deux patients ont arrêté le traitement pour hypotension. Je ne crois pas qu'on puisse dire plus. On retrouve le fait qu'il y a deux événements indésirables phares chez l'adulte, c'est un, l'hypotension et deux, de temps en temps, des hémoptysies.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Pour finir, le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste vous rappeler qu'il y a 18 mois, vous avez évalué l'ambrisentan, le VOLIBRIS, dans l'extension en pédiatrie. C'était des données non comparatives. Il y avait deux doses d'ambrisentan qui étaient comparées. On n'avait que des données de PK, et vous aviez conclu un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, mais ce qu'a voulu dire Sylvie et que je partage aussi, c'est que les données de PK, là, en l'occurrence, ne sont tout de même pas tops.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, tout à fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne m'en souviens pas de celles de VOLIBRIS, mais celles-ci ne sont pas...

Un chef de projet pour la HAS.-... extraordinaires, c'est certain.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va s'arrêter là. Patrick, je suis désolé, on est déjà un peu en retard, et on va passer au vote, alignement ou pas sur l'adulte.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pierre, juste un point, parce que moi, je vois que ce sont des enfants de plus de 50 kg, or des petits-enfants de plus de 50 kg, il n'y en a pas des masses, ça ne va pas ce libellé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est important ce commentaire, surtout avec cette pathologie, je dirais.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- D'autre part, ce ne sont que des comprimés. Or, l'étude a été faite, si j'ai bien lu, avec un sirop. Pour les petits-enfants, que se passe-t-il ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, il va y avoir une extension.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour les petits-enfants, que se passe-t-il ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est une suspension orale qui est pour les moins de 50 kg.

Un intervenant.- Ce n'est pas l'indication.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Regarde l'intitulé.

Un chef de projet pour la HAS.- Il va y avoir une demande d'extension avec la nouvelle forme galénique, adaptée aux moins de six ans.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- À ce moment-là, il faudra peut-être revoir le problème. Mais là pour le moment, ce sont les enfants et les adolescents pesant plus de 50 kg. Ce n'est pas logique du tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, je suis d'accord. Pourtant, l'étude inclut des enfants de moins de 50 kg. C'est un peu bizarre le libellé, effectivement, parce que plus de 50 kg, ce sont des adolescents, voire des grands adolescents.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Ça veut dire qu'on est hors AMM, si c'est ça, à moins de 50 kg.

M. le Pr COCHAT, Président.- Moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg, c'est vrai que c'est inhabituel comme libellé. D'habitude, on a un âge plutôt qu'un poids dans cette situation. Je ne sais pas pourquoi, quel a été l'argument, d'ailleurs, pour mettre un poids ?

M. le Dr LACON, membre de la CT.- C'est pour cela qu'elle a parlé des Américains.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ça correspond à une tranche très étroite. Les plus de 50 kg et de moins de 18 ans, avec une HTAP, ce n'est vraiment pas grand-chose.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Ce sont des 14-18.

Un chef de projet pour la HAS.- En réalité, sur les 24 patients de cette étude de PK, il y avait six enfants uniquement qui correspondaient exactement au libellé de l'AMM.

M. le Pr COCHAT, Président.- Du coup, ça n'a pas beaucoup de sens en soi, cette indication concernée, mais ça met plus à l'aise pour le vote et pour l'alignement sur l'adulte, dans ce gabarit, si on dit plus de 50 kg, même si c'est moins de 18 ans. Ce sont les plus petits qui vont nous poser problème en termes d'extension.

Un chef de projet pour la HAS.- On le reverra pour la forme galénique adaptée.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va voter tout de même dans ce périmètre qui est très bizarre, je suis d'accord, mais pour lequel je vous propose malgré tout un alignement sur l'adulte.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Tu ne veux pas supprimer enfants et laisser adolescents, puisqu'il n'y a pas d'enfants qui pèsent 50 kg.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Une intervenante.- C'est l'AMM, on ne peut pas changer le libellé.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, mais l'AMM est complètement aberrante.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est vrai qu'on ne peut pas le changer sans leur en parler, Patrick. On ne peut pas le changer.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Après, si je peux me permettre, on change effectivement la question des 50 kg. Habituellement, pour les enfants, on pose souvent cette question. Dès qu'ils ont 50 kg, on peut passer à des doses adultes, et parfois, ils ont 12 ans, avec l'histoire de surpoids...

M. le Pr COCHAT, Président.- Patrick a raison. Dans le texte, c'est marqué : « chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg », le terme « enfant » est un peu trop. Mais on ne peut pas le modifier, sur le libellé de l'AMM, on peut leur signaler éventuellement qu'on n'est pas d'accord, mais en général, ça ne débouche pas sur grand-chose.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi ont-ils mis ça ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si je savais.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Surtout si les données de PK ne soutiennent pas...

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Je crois qu'ils avaient dit qu'aux États-Unis, il y avait des enfants qui faisaient plus de 50 kg. Elle en a parlé, des enfants obèses.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Mais pas qu'aux États-Unis, il y en a en France aussi.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Peut-être moins, mais d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Quand on a une HTAP, on a plutôt un BMI un peu bas, je ne veux pas dire.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, absolument.

Un intervenant.- Ce sont des adultes de plus de 18 ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va tout de même voter dans ce cadre, celui de l'AMM. On va attendre l'extension dont nous parle le chef de projet. Je vous propose, malgré tout l'alignement, sur l'adulte. On peut y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'alignement. Pas d'ISP, modéré et V dans la stratégie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. OK, merci.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

CHILD-PATENT5

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