



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

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 — Pré-AMM — Première demande - LOJUXTA

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à LOJUXTA, pour lequel nous avons une experte externe, mais qui n'est pas là, donc son rapport sera lu par le chef de projet. Il y aura donc une présentation de LOJUXTA par notre chef de projet puis une contribution de l'association ANHET.F, le rapport de Julie Lemale, et nous avons comme rapporteurs internes Jean-Claude et Ariane.

Je vous demande à tous d'être le plus synthétique possible pour que nous ayons du temps pour la discussion, c'est fondamental.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Lemale en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Vous allez examiner la demande d'accès précoce pré-AMM de LOJUXTA, le lomitapide, aux dosages de 5 milligrammes, 10 milligrammes et 20 milligrammes en gélules. Le lomitapide se prend donc par voie orale, c'est un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides qui réduit le taux de triglycérides et de cholestérol.

Dans cette demande d'accès précoce pré-AMM, l'indication est la suivante. LOJUXTA est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité chez les patients enfants âgés de 5 à 17 ans et présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ce produit n'a pas bénéficié d'accès compassionnel préalable. Le rapport bénéfice/risque de l'ANSM est positif. Il est à noter qu'une AMM a déjà été octroyée pour cette spécialité chez les adultes depuis juillet 2013 selon une procédure centralisée. Toutefois, cette AMM a été octroyée sous circonstances exceptionnelles, conditionnée par la mise en place d'une étude observationnelle, l'étude observationnelle LOWER qui correspond à un registre international qui recense tous les patients traités par lomitapide et dont la dernière évaluation annuelle est en cours par le PRAC au niveau européen.

Pour rappel, chez l'adulte, la commission avait déjà évalué ce produit en janvier 2014 dans le traitement des patients adultes atteints de HFHo. Ce dossier reposait sur une étude non comparative, l'étude AEGR-733-012 qui avait évalué l'ajout du lomitapide à un traitement hypolipémiant stabilisé en cours chez 29 patients qui avaient été suivis pendant 26 semaines.

La réduction du taux de LDL-c à 26 semaines, qui représentait le critère de jugement principal, montrait une réduction de 40,1 % du taux de LDL-c. À l'époque la commission avait regretté l'absence de bras comparateur dans cette étude et le choix méthodologique en ouvert qui avait été fait par le laboratoire et qui ne permettait pas d'apprécier la quantité d'effet, d'autant plus qu'une étude de type croisée aurait pu être réalisée avec un faible nombre de sujets.

La commission avait toutefois octroyé un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, pas d'ISP. La place dans la stratégie de LOJUXTA avait été en dernière intention, en étant réservé aux patients avec HFHo non contrôlée malgré des traitements hypolipémiants (statines + ézétimibe) bien conduits à dose maximale avec ou sans aphérèse. La commission avait souhaité la mise en place d'un registre exhaustif des patients français ainsi qu'une étude permettant d'estimer la quantité d'effet de LOJUXTA. Il est à noter que cette EPI a mis du temps à se mettre en place, que les dernières données datent de 2021 et qu'une étude a apparemment été débutée en 2023, et nous aurons un rapport d'étude chez l'adulte fin 2024.

Une réévaluation avait été faite en juillet 2015 sur la base des données de suivi à 126 semaines de l'étude d'extension. Ces résultats avaient suggéré un maintien de la diminution des paramètres lipidiques chez les patients inclus et un profil de tolérance toujours caractérisé par une mauvaise tolérance digestive et une élévation des enzymes hépatiques chez la moitié des patients, ce qui avait conduit à un maintien des conclusions précédentes de la commission.

Ici, pour cette demande d'accès précoce pré-AMM, le dossier repose sur les données de l'étude APH-19 qui est une étude de phase 3 non comparative, multicentrique, qui a été réalisée chez des enfants de 5 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote en association au traitement hypolipémiant stabilisé en cours. Cette étude a duré 24 semaines. Au total, 43 patients ont été inclus, 20 patients de 5 à 10 ans et 23 patients adolescents de 11 à 17 ans. La dose de lomitapide per os était adaptée en fonction de l'âge des patients ainsi que la dose maximale.

Ces patients devaient avoir un taux de LDL-cholestérol supérieur à 160 milligrammes par décilitre si aucune maladie cardiovasculaire n'était associée ou supérieur à 130 milligrammes par décilitre si une maladie cardiovasculaire était établie, notamment une maladie valvulaire aortique et/ou une athérosclérose coronarienne.

Le critère de jugement principal était la variation du taux de LDL-cholestérol à la semaine 24 par rapport à l'inclusion sur la population FAS de 43 patients. Ces résultats ont rapporté une réduction de 53,5 % du taux de LDL-c, sachant que le taux moyen de LDL-c était de 435,8 milligrammes à l'inclusion et qu'il a été de 176,5 milligrammes par décilitre à la semaine 24.

En ce qui concerne les critères secondaires, ils étaient exploratoires. Ils ont suggéré une baisse d'environ 50 % dans les deux groupes d'âge des autres paramètres lipidiques, cholestérol non HDL, cholestérol total, cholestérol VLDL, ApoB et triglycérides.

En ce qui concerne la tolérance, chez les enfants, le profil de sécurité était similaire à celui qui a été déjà identifié chez l'adulte, à savoir une survenue fréquente chez environ 70 % des sujets de troubles gastrointestinaux à type de diarrhées, douleurs abdominales et vomissements, et un risque identifié, là aussi, d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques et de stéatose hépatique avec un cas grave d'élévation des transaminases chez un enfant et deux cas considérés comme non graves par les investigateurs de stéatose hépatique.

Il n'y a pas d'autre étude en cours pour ce produit au niveau du plan de développement. Au total, dans cette demande d'accès précoce pré-AMM chez les enfants de 5 à 17 ans, les

résultats d'une étude de phase 3 non comparative ont rapporté une réduction moyenne du taux de LDL-c à 24 semaines de 43,5 %, cohérente avec ce qui a été obtenu chez les adultes. Le profil de sécurité est également similaire à celui qui a été rapporté chez l'adulte avec quand même une survenue fréquente de troubles gastrointestinaux et un risque d'augmentation du taux des enzymes hépatiques et de stéatose hépatique.

Les limites sont bien sûr l'absence de données comparatives, qui ne permet pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique de ce produit chez les enfants de 5 à 17 ans avec une HFHo, le faible effectif qui s'explique par la rareté de la maladie.

De façon générale, il est à noter qu'on a une absence de données justifiant l'efficacité de ce produit en termes de morbidité dans l'ensemble des populations ciblées par l'AMM qui sont toutes basées sur des essais non comparatifs et qu'on manque de recul sur l'efficacité et la tolérance chez l'enfant, notamment la tolérance hépatique.

En ce qui concerne les experts sur ce dossier, on a donc une experte externe, le Docteur Julie Lemale qui ne sera pas présente et dont je ferai une synthèse du rapport, le Professeur Jean-Claude Daubert qui nous fera également une synthèse de son rapport, le Docteur Ariane Mallat pour un focus sur la tolérance hépatique, et nous avons également une contribution d'association de patients à qui je laisse la place pour la lecture.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Merci. C'est l'association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et lipoprotéine (a). Elle est non agréée. Néanmoins, elle fait partie de l'Alliance maladies rares. Elle a 120 adhérents et 320 sympathisants dans les deux pathologies, la HF homozygote et hétérozygote, et lipoprotéine (a).

Sur le fardeau de la maladie, ils commencent par dire qu'elle est méconnue de la population générale et parfois des médecins. Évidemment, elle est très rare. Elle est très grave et elle peut entraîner des événements cardiaques dès la petite enfance, même avant 12 ans, et provoquer la mort par infarctus. Ils disent qu'en l'absence de traitement, l'espérance de vie moyenne de ces enfants est de 18 ans d'après une méta-analyse récente dans la forme homozygote avec les prévalences suivantes : 15,1 % pour l'infarctus du myocarde à l'âge de 24 ans et demi, 2,1 % pour l'accident vasculaire cérébral avec un âge moyen de 43 ans et demi, et 22,4 % de décès d'origine cardiovasculaire à un âge moyen de 22 ans.

Il y a évidemment un impact important, et nous allons le voir, à la fois sur le régime qui va être nécessaire et sur les soins qui sont très contraignants, à la fois, comme nous l'avons vu, pour l'adolescent ou l'enfant et pour sa famille, avec une disponibilité vraiment importante de la personne et de son environnement.

Sur les thérapies, ils citent statines et ézétimibe. Il y a un développement sur l'aphérèse. Ce qu'il faut retenir, c'est qu'elle est faite à partir de l'âge de 5 ans, qu'il y a peu de centres en France et que le jeune patient est souvent obligé de se déplacer sur plusieurs dizaines voire plusieurs centaines de kilomètres avec une prise en charge en taxi, que la séance dure plusieurs heures, que la thérapeutique est fatigante, très contraignante pour les patients et coûteuse pour l'assurance maladie.

Du fait de ces contraintes, beaucoup de patients renoncent, donc elles ne permettent pas la mise en place de ce traitement, ce qui met leur vie en péril. Suivent ensuite les anti-PCSK9 qui ne marchent pas en l'occurrence ici. Sur cette contribution, il y a les inhibiteurs de la MTP, le médicament que nous voyons aujourd'hui, qui est accompagné d'un régime alimentaire particulièrement pauvre en graisses, c'est donc une contrainte, avec des effets secondaires sur le plan gastrique, ce qui va limiter la posologie trop importante et avoir une influence sur l'observance.

Néanmoins, des patients ajoutent que le mode d'administration oral leur permet de retrouver une certaine liberté de vie et d'autonomie et notamment à des patients de diminuer les séances de LDL-aphérèse et de passer d'une fois tous les quinze jours à une par mois avec un gain de qualité de vie indéniable pour les patients, en tout cas ceux qui ont plus de 18 ans aujourd'hui, comme on l'a vu.

Le reste, je l'ai déjà dit. Il y a le problème de l'accès. En ce qui concerne les grands adolescents, le mode d'administration du LOJUXTA peut représenter la seule alternative afin qu'ils puissent poursuivre les études à l'étranger ou ne pas se mettre en difficulté sur des emplois qui ne leur permettent pas de s'absenter de manière régulière pour des journées d'hospitalisation. C'est donc évidemment très attendu. J'ai déjà parlé du régime très contraignant.

Il y a une amélioration de la qualité de vie sans doute très importante malgré les contraintes et les effets secondaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Pierre. Le chef de projet nous parle du rapport de Julie Lemale.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Le Docteur Julie Lemale, qui est praticien hospitalier dans le service de nutrition et gastroentérologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau, n'est pas là. Je vais donc faire une synthèse à partir des diapositives qu'elle nous a fournies.

Au niveau du premier critère de l'accès précoce, elle rappelle bien sûr que l'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie grave du fait d'un risque de survenue d'accident cardiovasculaire précoce, avec des décès en moyenne à 18 ans sans traitement et en moyenne autour de 30 ans avec traitement. Cette maladie est rare. La dernière estimation de la prévalence est basée de 1 sur 250 000 à 1 sur 360 000. On estime à environ 270 le nombre de personnes atteintes en France selon le registre REFERCHOL. Bien sûr, cette maladie a un caractère invalidant.

En conclusion, le premier critère est rempli selon elle.

Au niveau de l'existence des traitements appropriés, elle rappelle la stratégie thérapeutique sur laquelle reviendra également le Professeur Daubert. Au départ, au diagnostic, c'est statines à forte dose associées à l'ézétimibe. On considère ensuite dans les 8 semaines la mise en place d'un anti-PCSK9, l'évolocumab (REPATHA), mais qui a une efficacité limitée puisqu'il ne fonctionne que s'il y a persistance des récepteurs au LDL, ce qui est vrai uniquement dans une minorité de patients.

Ensuite, en dernière intention, il existe des alternatives thérapeutiques, dont l'EVKEEZA, mais uniquement à partir de 12 ans, de 12 à 18 ans chez l'adolescent, qui entraîne, selon ces données, une diminution du LDL de 40 % à 50 %. On a également les LDL-aphérèses dès 5 ans, mais avec des contraintes non négligeables qui ont déjà été évoquées.

Selon elle, il n'existe pas de traitement médicamenteux approprié dans la tranche d'âge pédiatrique de 5 à 11 ans. Pour l'adolescent, il y a EVKEEZA.

La mise en œuvre du traitement ne peut être différée selon elle parce que la maladie est grave, le traitement précoce améliore le pronostic et qu'il y a une absence de traitement approprié dans cette tranche d'âge, et que l'objectif du seuil de LDL est de plus en plus bas selon les dernières recommandations européennes. Le troisième critère est rempli selon elle.

Concernant le caractère présumé innovant de la spécialité, elle rappelle que cette spécialité est déjà disponible chez l'adulte, donc non innovant dans cette population. Par contre, dans la population pédiatrique 5-11 ans, cela peut représenter une innovation. En ce qui concerne les données fournies selon elle, il y a bien une représentativité dans la population étudiée, avec 20 enfants de 5 à 11 ans et 23 adolescents de 11 à 17 ans qui ont été inclus. Au niveau du choix du comparateur, il n'y a pas de comparateur puisqu'il s'agit d'une étude non comparative. Selon elle, le critère de jugement principal est pertinent en ce qui concerne la baisse du LDL et la quantité d'effet observée est cliniquement pertinente puisqu'on observe une baisse entre 40 % et 50 %.

Au niveau de la tolérance, elle rappelle qu'il y a quand même 50 % d'effets digestifs parfois invalidants, qu'il y a une élévation des transaminases possible qui, néanmoins, apparaît réversible à la diminution des posologies, et elle se pose la question de l'observance due à cette tolérance. Elle identifie également les points sur la stéatose qui est faible, avec 5 % des enfants concernés dans cette étude, mais elle rappelle tout de même qu'on a seulement un recul de 24 semaines et se pose la question de la dose-dépendance - nous verrons cela avec le Docteur Ariane Mallat - et des conséquences à long terme. Elle propose un suivi par élastométrie.

En conclusion, elle dit qu'il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge pour les enfants de 5 à 17 ans susceptibles d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge avec un nouveau mécanisme d'action, que ce soit en termes d'efficacité avec la baisse du LDL-cholestérol, de praticité ou de commodité d'emploi, s'agissant d'un traitement oral ou encore du parcours de soins avec une éventuelle diminution des hospitalisations car c'est un traitement donné à domicile.

Cependant, elle précise que la tolérance digestive et hépatique est un obstacle dans cette population. Elle dit ensuite que ce médicament dispose d'un plan de développement adapté qui présente des résultats cliniques qui étayent la présomption d'un bénéfice, qu'il comble un besoin médical insuffisamment couvert en l'absence d'alternative validée.

Elle conclut en disant que le médicament est présumé innovant uniquement dans la tranche d'âge 5-11 ans, mais que la tolérance médiocre ferait préférer en pratique l'utilisation dans cette même tranche d'âge d'EVKEEZA dont la demande d'accès précoce post-AMM est concomitante.

Au niveau du PUT-RD, elle précise qu'il pourrait être nécessaire d'évaluer les conséquences de la stéatose précoce chez l'enfant par élastométrie pour repérer une possible évolution vers une fibrose puisque des cas de fibrose ont déjà été décrits chez l'adulte. Voilà ce que je pouvais vous dire pour le rapport du Docteur Julie Lemale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Pour gagner du temps, je ne vais pas revenir sur la maladie, sa prise en charge, les critères d'évaluation, les preuves disponibles. Jean-Pierre en a déjà parlé tout à l'heure au nom de l'association. Je vous rappelle que nous avons vu il y a quinze jours un médicament du même type qui avait le même profil d'efficacité et que nous avons déjà discuté tous ces aspects.

Nous devons évaluer aujourd'hui une demande d'accès précoce pré-AMM pour LOJUXTA dans la population enfants et adolescents de 5 à 17 ans. Je voulais vous montrer ce tableau qui vous figure les traitements médicamenteux et non médicamenteux qui sont disponibles actuellement chez les patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote. Le lomitapide — le LOJUXTA — que nous voyons aujourd'hui est le seul représentant de la classe des inhibiteurs sélectifs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides. Cette protéine est responsable de l'assemblage des VLDL dans le foie et les VLDL sont la principale source de LDL.

Cette classe des inhibiteurs MTTP a connu un développement un peu compliqué car tous les prédécesseurs de LOJUXTA ont été interrompus à des phases précoces pour des problèmes de tolérance, essentiellement hépatiques. LOJUXTA, nous l'avons vu, est disponible et remboursé en France chez l'adulte depuis 2014. La commission lui avait attribué un SMR important et une ASMR IV. Il semble que depuis, ce médicament ait été assez peu prescrit.

Ce cliché résume l'essentiel des preuves dont nous disposons aujourd'hui pour LOJUXTA. En 2013, l'inscription chez l'adulte avait été autorisée sur la base d'une étude ouverte non comparative qui avait inclus 29 patients adultes sous traitement hypolipidémiant optimisé. À la semaine 26, la réduction moyenne de LDL-c était de 50 % avec une valeur résiduelle moyenne de 160 milligrammes par décilitre. La tolérance était marquée, comme nous l'avons vu, par un taux élevé d'effets indésirables gastrointestinaux avec arrêt du traitement chez 3 patients et par une élévation des transaminases avec un taux supérieur à 3 fois la normale chez 10 patients et 5 fois chez 4 patients.

Deux études observationnelles de cohorte ont été publiées depuis, l'une aux USA — l'étude LOWER —, l'autre en Europe, l'étude PAN-EUROPEAN. Les données d'efficacité et de tolérance sont cohérentes avec celles de l'étude pilote.

Chez l'enfant et l'adolescent, le laboratoire a soumis les données de l'étude APH-19 qui a le même design que l'étude pilote chez l'adulte, c'est-à-dire ouverte, non comparative. On a vu qu'elle était constituée de deux cohortes, 5-11 ans et 12-17 ans. Le lomitapide était ajouté au traitement de base correctement optimisé, si ce n'est un taux d'inhibiteur de PCSK9 très faible, 9 % chez les adolescents. La dose initiale était de 2 milligrammes, augmentée ensuite par palier en fonction de la tolérance.

À la semaine 24, la réduction moyenne de LDL-c était voisine de celle observée chez l'adulte (53,5 %) avec un taux résiduel moyen de 176 milligrammes par décilitre. Le chef de projet avait rappelé le taux de départ tout à l'heure.

Le taux d'effets indésirables gastrointestinaux était proche de l'adulte, même si un peu moins élevé, à 50 %. L'élévation des transaminases était de 18,6 %. Une stéatose hépatique, mais Ariane va en reparler tout à l'heure, était documentée par imagerie chez deux patients, motivant l'arrêt du traitement chez l'un deux.

Comment intégrer ces données dans la stratégie thérapeutique actuellement recommandée dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote ? Vous avez ici le tableau de la publication toute récente, qui date de novembre 2023. La première question est de savoir quand débiter le traitement. Tous les experts recommandent de le débiter le plus tôt possible, dès que le diagnostic est établi, sachant qu'actuellement du fait de l'absence de dépistage systématique, l'âge moyen de découverte en Europe est de l'ordre de 12 ans, c'est-à-dire très tardif et probablement beaucoup trop tardif. Les prises en charge qui sont demandées aujourd'hui avec LOJUXTA concernent des enfants à partir de 5 ans.

La deuxième question est la suivante. Quel objectif viser chez l'enfant ? En prévention primaire, les consensus d'experts recommandent aujourd'hui d'abaisser le LDL-cholestérol à 115 milligrammes par décilitre ou moins.

La troisième question est la suivante. Comment atteindre ces objectifs ? La stratégie actuelle de traitement repose sur des règles diététiques, les médicaments hypolipémiants avec une stratégie d'add-on et enfin la LDL-aphérèse autant que de besoin. Les médicaments sont les statines à haut régime, le plus souvent associées d'emblée à l'ézétimibe.

À partir de 10 ans, l'AMM le spécifie, ce sont les inhibiteurs de PCSK9, mais ils n'ont qu'une efficacité très modeste, en particulier chez les patients avec mutation bi-allélique sur LDLR, ce qui explique sans doute le taux de prescription très faible dans l'étude APH-19. Enfin, si les objectifs ne sont pas atteints, ce sont les médicaments de troisième ligne, très efficaces sur le LDL-c, c'est-à-dire EVKEEZA ou LOJUXTA, ou disent-ils, les deux, mais il n'y a aucune étude qui a étudié l'association des deux donc cela reste théorique pour le moment. Les recommandations ne donnent pas de priorité à un médicament par rapport à l'autre.

Le laboratoire a déposé une demande d'accès précoce pré-AMM dans la population de 5 ans ou plus. Je ne reviens pas sur le critère de maladie grave, rare et potentiellement invalidante. Nous avons déjà longuement discuté.

Sur le critère de traitement approprié, la réponse est contrastée selon la classe d'âge. Oui, il existe des traitements appropriés chez les adolescents, où les inhibiteurs de PCSK9 avec les limites précédemment rappelées peuvent être utilisés, et EVKEEZA est également disponible. C'est non chez les 5-11 ans où les médicaments précités ne sont pas ou pas encore disponibles. La LDL-aphérèse, Jean-Pierre l'a rappelé tout à l'heure, est réalisable à partir de 5 ans, mais ce n'est pas un traitement médicamenteux et il est par ailleurs extrêmement contraignant pour les enfants.

Sur le caractère présumé innovant, LOJUXTA est disponible et remboursé chez l'adulte depuis 10 ans. L'innovation ne porte donc que sur la classe d'âge qui est concernée par la demande actuelle. Je passe rapidement sur le comparateur puisqu'il n'y en a pas dans les études, sur le critère de jugement principal qui est celui utilisé dans toutes les études avec un critère de substitution (la variation de LDL-c) et enfin sur la quantité d'effet observée qui est effectivement importante, voisine de celle qui avait été décrite pour EVKEEZA avec une réduction moyenne de 50 % de LDL-c.

Le questionnement ne porte pas sur l'efficacité, il porte surtout sur la tolérance avec d'une part l'hépatotoxicité sur laquelle Ariane va nous donner un avis et d'autre part les effets indésirables gastrointestinaux, un peu moins fréquents chez l'enfant que chez l'adulte, mais au prix de précautions d'emploi contraignantes : administration à heure fixe, nécessité d'un régime strict apportant moins de 20 % de calories sous forme de graisses. Il semble que ces contraintes sont assez bien acceptées chez l'enfant, moins bien chez les adolescents chez qui la compliance au traitement n'est que de 65 % dans l'étude APH-19.

Pour conclure sur le caractère innovant, je dirais que LOJUXTA constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients pédiatriques, essentiellement dans la tranche d'âge 5-11 ans en termes d'efficacité et de praticité d'emploi parce qu'il apporte une voie orale à l'inverse des comparateurs qui sont tous injectables. En revanche, des interrogations persistent sur la tolérance digestive et hépatique.

Mon sentiment, en fonction de ce que nous dira Ariane, est que chez les patients qui peuvent le tolérer durablement, il participe à combler un besoin médical insuffisamment couvert. C'est pourquoi je pense que dans ce cadre restreint, on peut dire que sa mise en œuvre ne doit pas être différée.

Voilà les conclusions que je tire de ce dossier actuellement, qui n'est pas simple à interpréter et pas simple à discuter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Claude. Ariane ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Brièvement, parce que beaucoup de choses ont été dites, le développement d'une stéatose est quelque chose d'intrinsèque au mécanisme d'action du lomitapide puisque c'est en bloquant la sécrétion des VLDL qu'une accumulation de triglycérides va se développer dans le foie. Cela a été bien montré dans les études précliniques, chez le rongeur.

Un point qui est important et sur lequel je reviendrai dans quelques instants, c'est que c'est une stéatose pure. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'inflammation comme dans la stéatose hépatique qui est souvent associée au syndrome dysmétabolique et que l'on considère habituellement que lorsqu'il s'agit d'une stéatose pure, le risque d'évolution vers une fibrose est très faible. C'est encore à démontrer dans cette situation, bien sûr. Comme nous l'avons vu, les études cliniques ont confirmé que cette stéatose se développe également chez l'adulte, nous allons le revoir dans un instant.

Concernant les données de tolérance, nous avons celles chez l'adulte qui ont été décrites tout à l'heure avec des élévations de transaminases supérieures à 3N dans 20 % des cas, mais le point qui est important, c'est qu'elles surviennent majoritairement pendant la phase de titration et qu'elles évoluent de façon favorable après diminution de la dose.

Pour ce qui concerne le suivi à long terme et donc le risque d'évolution de la stéatose vers le développement d'une fibrose, nous avons très peu de données chez l'adulte. Nous avons des données, puisque nous avons un recul de près de 10 ans sur quelques patients, qui ont notamment été décrites dans un article qui est paru récemment. Ces données proviennent du registre américain prospectif LOWER chez des patients qui ont été traités en moyenne pendant 3 ans et d'une cohorte italienne rétrospective. Ce n'est pas l'idéal, mais ce sont finalement les seules données qui comportent un suivi au long cours du FibroScan qui est aujourd'hui considéré comme le meilleur outil pour la surveillance du développement d'une fibrose.

En gros, dans les données chez l'adulte — et encore une fois sur un petit nombre de patients — à long terme, il n'y a pas d'argument pour penser que la stéatose qui est observée chez un certain nombre de patients progresse au fil du temps et d'autre part qu'il y a le développement d'une fibrose dans la mesure où, que ce soient les scores sanguins ELF ou les valeurs du FibroScan suivis de façon séquentielle, encore une fois chez un petit nombre de patients, il n'y a pas de modification des valeurs et pas d'apparition d'une fibrose selon les critères non invasifs.

Si, maintenant, on s'intéresse à l'enfant, on a donc l'étude APH-19 qui a été décrite chez 43 enfants. J'insisterais sur un point concernant les critères de non-inclusion. Étaient exclus les patients ayant une cirrhose Child B ou C, et bien évidemment aucun enfant ayant une cirrhose Child A n'a été inclus, et c'est important pour la discussion.

Les données sont assez voisines de ce qui a été observé chez l'adulte. C'est-à-dire qu'il y a une élévation des transaminases dans 37 % des cas. Elle est plus fréquente chez les enfants de 5 à 10 ans, et ce sera important pour la discussion, avec 45 % des cas, mais elles sont majoritairement minimales à modérées et elles sont réversibles lorsqu'on procède à des diminutions de doses. Il y a un cas d'hépatotoxicité de grade 4 chez une fillette de 5 ans. Le bilan s'est normalisé à l'arrêt et le médicament a pu être repris à la posologie inférieure sans qu'il n'y ait de récurrence d'élévation des transaminases.

Concernant la stéatose, avec le faible recul que nous avons, il y a une stéatose minimale qui a été observée chez deux enfants de 5 à 10 ans, considérée régressive lors du suivi, mais c'est un suivi par échographie qui est un examen dont la sensibilité et la subjectivité sont discutables.

En termes de discussion, on peut considérer que les données de suivi à long terme chez l'adulte n'identifient pas de nouveaux signaux de tolérance hépatique sur un petit nombre de patients et notamment n'apportent pas d'argument pour une évolution fibrogène hépatique sous traitement.

Dans le RCP, il est recommandé un suivi annuel des patients par un marqueur non invasif de fibrose qui est le FibroScan, qui est un outil validé chez l'adulte.

Qu'en est-il chez l'enfant ? Chez l'enfant, le profil de tolérance est superposable. Néanmoins, la difficulté est que nous n'avons pas un outil de suivi du développement de la fibrose validé. Le FibroScan n'est aujourd'hui pas validé comme marqueur non invasif de fibrose. Malheureusement, c'est le cas de tous les marqueurs non invasifs de fibrose qui ont été validés uniquement chez l'adulte et il serait bon qu'il y ait un avis chez l'enfant dans les années qui viennent. C'est peut-être quelque chose qu'il faudra demander via la HAS.

Je considère que la tolérance hépatique est acceptable compte tenu des données et du recul que nous avons chez l'adulte, que dans la mesure où on a une incertitude sur l'évolution de la stéatose, il me semble indispensable de recommander, si la demande est approuvée, un suivi conjoint avec un hépatologue, en particulier s'il apparaît une stéatose, au minimum annuel.

La deuxième recommandation que je ferais, c'est qu'il faut évidemment ne pas recommander ce traitement chez les patients ayant une cirrhose Child A en l'absence de données à l'heure actuelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Clairement, l'un des points chauds de la discussion, c'est la position par rapport à EVKEEZA que vous allez voir cet après-midi parce que malheureusement je ne serai pas avec vous quand vous verrez le dossier, mais je pense qu'il faut que nous anticipions les commentaires parce que même si ce n'est pas le même mode d'action, Jean-Claude l'a bien précisé, ce sont des produits...

Un chef de projet, pour la HAS.- Pardon de te couper, Pierre. Vous avez déjà vu il y a 15 jours EVKEEZA chez l'enfant. Aujourd'hui, c'est la réévaluation chez l'adulte et l'adolescent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est pour les arguments qu'on va redire et qui vont être proches, donc je pense qu'il faut tenir compte de cela dans la discussion. Clairement, il faut aussi séparer les deux tranches d'âge, les 5-11 ans et les 11-17 ans, puisque pour les 5-11 ans, il n'y a pas de traitement alternatif.

L'autre point que je voulais préciser, c'est que la LDL-aphérèse chez les petits — et je considère que les 5-11 ans sont des petits — c'est assez sportif. C'est une thérapie contraignante, difficile, qui a une composante douloureuse physiquement et psychologiquement et comme l'a dit je crois l'association, en tout cas quelqu'un l'a dit, la distance à parcourir parfois pour aller dans un centre qui fait des LDL-aphérèse est parfois très importante. J'oserais à peine en faire un traitement comparable.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Si je peux reprendre la parole sur la distinction entre 5-11 ans et adolescents, là on est dans un traitement au long cours, continu, voire peut-être à vie. On ne sait pas ce que l'avenir amènera, mais ce sont des traitements continus jusqu'à la fin de la vie, les traitements hypolipémiants. Admettons que le produit soit accepté aujourd'hui en accès précoce, qu'on le prescrive à un enfant de 8 ans, qu'il est efficace et bien toléré, autant sur le plan digestif qu'hépatique. Que va-t-on faire quand cet enfant va arriver à l'adolescence à 12 ans ? Va-t-on suspendre le traitement pour éventuellement le reprendre à 18 ans, à l'âge adulte ? C'est le problème.

Effectivement, il y a des comparateurs efficaces dans la tranche des adolescents, l'un qui n'a qu'une efficacité que très modeste puisque les anti-PCSK9, vous l'avez vu, c'est 15 % à 20 % de réduction du LDL et pas plus, si on s'attache à ce critère de substitution, et l'autre, EVKEEZA, qui est disponible.

Il y a donc un problème. Dans la logique de l'accès précoce, il faudrait distinguer les deux populations, mais dans la pratique, il semble difficile de les scinder.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je te remercie pour ce commentaire pertinent dont nous devons absolument tenir compte.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais poser une question à Ariane. Elle a dit que cette stéatose n'était en aucun cas fibrosante et que par conséquent l'évolution potentielle vers une cirrhose semble modeste.

M. le Pr COCHAT, Président.- Parce que non inflammatoire.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Voilà. C'est quand même un médicament donné par voie orale, et dans cette hypercholestérolémie familiale homozygote, si on peut ajouter des médicaments efficaces de façon à atteindre des objectifs qui permettent d'éviter l'évolution vers la pathologie cardiovasculaire, cela me semble vraiment fondamental. Je serais partisan de dire que le rapport bénéfice/risque est quand même très en faveur pour un accès précoce qui soit généralisé.

D'autre part, il est quand même fantastique que nous ayons maintenant des traitements qui soient étendus aux 5-11 ans alors qu'en moyenne le diagnostic d'une hypercholestérolémie familiale est fait à 12 ans faute d'un dépistage systématisé et qui est laissé à la libre appréciation des bons docteurs.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec ce que vient de dire Jean-Christophe. Je nuancerais juste ce que tu as dit. Je ne garantis pas absolument qu'il n'y aura pas d'évolution vers la fibrose. Ce qui est très important, c'est qu'il y ait une surveillance conjointe par des hépatologues. Je te rejoins clairement sur ce que tu viens de dire sur la balance bénéfice/risque. On est dans un risque de toxicité à long terme putatif sur un temps lent versus une maladie pour laquelle le risque cardiovasculaire est très rapide. On a les moyens de surveiller.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Rapide, peut-être pas, mais en tout cas vers une morbidité et éventuellement une mortalité considérable, même si les traitements modernes ont permis de faire passer la médiane de vie de 18-20 ans à 30-40 ans. En tout cas, elle est inéluctable. Tu me diras que notre décès est toujours inéluctable.

M. le Pr COCHAT, Président.- La question à laquelle il faut que nous répondions en priorité, c'est de savoir si nous faisons deux groupes ou pas. Le commentaire de Jean-Claude est complètement pertinent et c'est vrai qu'on pourrait prendre l'AP chez les 5-11 ans, mais pas comme nouveau traitement chez les 11-17 ans, tout en maintenant la poursuite des traitements qui auraient été initiés avant 11 ans. C'est un scénario possible. Le deuxième scénario, c'est de le prendre dans toutes les tranches d'âge.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est plus simple.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense que c'est plus simple, après avoir entendu la discussion et les propos relativement rassurants d'Ariane, parce que la crainte que j'avais, personnellement, c'était l'hépatotoxicité, mais l'analyse qu'elle en fait me va bien. Cela oblige à une prescription cadrée, mais pour autant, cela reste un médicament dont la quantité d'effet est très importante, donc je pense que cela reste pertinent.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Je voudrais une précision parce que nous allons voir cet après-midi EVKEEZA dans l'indication 5-11 ans, si j'ai bien compris.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, chez l'adulte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sera une réévaluation dans la population adolescente à partir de 12 ans et chez l'adulte cet après-midi. Vous l'avez vu chez l'enfant il y a quinze jours. Je voulais juste rappeler que lorsque vous aviez évalué l'accès précoce d'EVKEEZA chez les adolescents et les enfants, on avait exclu LOJUXTA des traitements appropriés compte tenu des niveaux de preuve que vous aviez jugés inférieurs parce qu'il n'y avait que des données non comparatives, de la mauvaise tolérance et de la faible utilisation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela rend un peu caduc le traitement approprié ici.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a l'impression qu'on se contredit par rapport à ce qu'on a dit sur EVKEEZA la semaine dernière.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est pour ça que je le précisais.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'autre, ce n'était pas sur les 5-11 ans seulement ? On ne peut pas dissocier les 5-11 ans ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si, on est obligé, puisque les 5-11 ans, on ne les avait pas avec EVKEEZA.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- L'avis n'est pas passé en Collège.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y avait les 5-11 ans ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. L'accès précoce que vous aviez vu il y a 15 jours, c'était les 5-11 ans puisque pour les adolescents et les adultes, il y a un accès précoce disponible depuis juin 2023 pour lequel on avait exclu LOJUXTA.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est concomitant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Là, c'est concomitant. Ils vont passer en collège en même temps.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est pour ça qu'on a souhaité les passer en Collège en même temps.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- On a donc bien les 5-11 ans pour EVKEEZA et on a quand même des différences en termes de toxicité hépatique entre les deux molécules.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et de niveau de preuve.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et de niveau de preuve, oui. Il y en a un qui est post-AMM et l'autre pré-AMM.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Le niveau de preuve plus élevé, c'était chez l'adulte où il y avait une étude comparative contre placebo, ce qui est tout à fait exceptionnel dans cette maladie. Dans les 5-11 ans, comme d'ailleurs chez les adolescents, le niveau de preuve était le même, c'est-à-dire une étude non comparative.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si on part du principe que le niveau de preuve est le même, ce que j'entends bien, l'élément discriminant reste la tolérance, avec l'interprétation que chacun peut en faire sur la base de ce qu'Ariane vient de nous donner.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Le problème, c'est l'observance. En cas de refus d'EVKEEZA pour les populations pédiatriques et adolescentes, je pense que le médicament a quand même une place parce qu'il est par voie orale.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- On pourrait très bien le formuler en cas de non-éligibilité. Non ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour les 5-11 ans, je pense qu'on n'a pas le droit de le faire parce qu'il n'y a rien d'autre actuellement. Même si on a vu EVKEEZA, ils sont tout à fait concomitants.

M. le Pr COCHAT, Président.- Et puis, Michel, pour aller dans ton sens, normalement, la concomitance, on n'en tient pas compte vraiment en termes de concomitance pour les accès précoces, on tient compte de la disponibilité. Or, sauf erreur, la disponibilité d'EVKEEZA pour les 5-11 ans, aujourd'hui où nous en parlons, on ne l'a pas. Ce sera peut-être différent au moment du Collège. On a déjà parlé de cette difficulté administrative, mais aujourd'hui, 13 mars, nous ne l'avons pas. C'est cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est cela. EVKEEZA n'est pas passé en Collège donc la décision n'est pas publiée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Par définition, il ne peut pas l'être.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un AP pré-AMM. On est d'accord ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, avec une AMM attendue fin 2025.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet me dira si je me trompe, mais au niveau CT, les deux tranches d'âges peuvent être considérées comme du développement concomitant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Au niveau de l'étude pédiatrique ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Maintenons-nous la question de faire deux tranches d'âge ? Je pense que ce n'est pas forcément utile.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Non. On est dans l'artifice.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un peu embêtant par rapport à l'AP EVKEEZA adolescent-enfant où on a exclu LOJUXTA. Cela manque de cohérence.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- On va corriger la rédaction. Voilà.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, mais à l'époque, il n'y avait pas d'AMM pour LOJUXTA chez l'enfant et l'adolescent. Il n'y avait pas de demande d'accès précoce non plus. Il n'y avait rien.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Si, c'était un post-AMM. Il avait l'AMM chez l'adolescent, mais pas l'enfant, au moment où vous l'aviez évalué. Il avait l'AMM chez l'adolescent parce que c'était un post-AMM en juin 2023.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, EVKEEZA, pas LOJUXTA.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, LOJUXTA n'était pas encore déposé chez l'enfant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que tu dis plaide en faveur de deux tranches d'âge ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai rien dit, mais au niveau de la cohérence, quand on avait rédigé l'avis de l'AP adulte et adolescent EVKEEZA, vous aviez décidé de ne pas considérer LOJUXTA comme un traitement approprié.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'on peut s'en sortir par la voie orale. Non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela ne change pas le fait qu'il soit toujours avec sa tolérance hépatique et digestive médiocre.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Il était déjà par voie orale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Peut-être que je suis dur à la comprenette, mais par rapport au Collège, dans quelle tranche d'âge est l'EVKEEZA qui doit repasser ?

Un chef de projet, pour la HAS.- 5-11 ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Uniquement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, parce que pour l'autre tranche d'âge, il est déjà passé en droit commun et il a un accès précoce disponible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense donc qu'il faut faire deux catégories. Il faut que nous fassions le 5-11 ans EVKEEZA. Qu'en pensez-vous, côté SEM ?

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- EVKEEZA est disponible chez les 12 ans et chez les adolescents de plus de 12 ans.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce serait cohérent avec ce qu'on a fait chez les adultes. Après, il faudrait maintenir le traitement disponible chez les enfants qui l'ont déjà eu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on peut le libeller ainsi.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Pour tourner la question différemment, Pierre, si vous considérez que le plan de développement et les données qui vous sont fournies permettent de dire que LOJUXTA est présumé innovant, si la seule différence est sur ces histoires de traitement pris en fonction des tranches d'âges, il faut faire deux tranches d'âges. Si c'est présumé innovant pour l'ensemble de l'indication, mais qu'il y a un traitement pour une partie et pas pour l'autre, oui, il faudrait scinder.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il me semble que non, nous n'avons pas d'éléments suffisants pour dire que le traitement est innovant dans l'ensemble des tranches d'âge. C'est pour cela que je suis plutôt en faveur de scinder. J'aimerais bien l'avis de mes collègues.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si on scinde, cela veut dire qu'on doit faire un avis différent pour les deux, donc on a déjà un parti pris.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'on ne peut pas le prendre pour les adolescents, pour les patients chez lesquels EVKEEZA ne peut pas être utilisé ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est pour cela que j'avais parlé de non-éligibilité pour EVKEEZA. Cela pourrait se discuter de faire une non-éligibilité chez les 11-17 ans. Est-ce que cela vous irait côté SEM, sur le plan rédactionnel ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Après, il n'y a pas vraiment de critère de non-éligibilité à EVKEEZA et de l'être à LOJUXTA, mais Monsieur Daubert sait mieux que moi. Ce serait surtout de restreindre aux patients qui sont déjà sous lomitapide dans l'enfance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'il faut acter cela.

Un chef de projet, pour la HAS.- Donc élargir aussi à ceux qui sont non éligibles ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, au sens où on peut très bien considérer que du fait des problèmes de tolérance, certains patients peuvent être non éligibles à l'un ou à l'autre, donc pourquoi ne pas introduire la notion de non-éligibilité à EVKEEZA ?

Un chef de projet, pour la HAS.- EVKEEZA n'a pas de problème de tolérance identifié.

M. DIATTA, pour la HAS.- Si vous mettez la notion de non-éligibilité, je vous demande pourquoi vous distinguez l'enfant de l'adolescent, parce que c'est pour des arguments cliniques, la non-éligibilité.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, je suis d'accord, donc nous sommes un peu coincés. Nous sommes un peu obligés de voter les 5-11, « oui » ou « non », et les 12-17 ans, « oui » ou « non ». Qu'en pensez-vous ?

M. le Pr BONNET.- Cela paraît ok si on a la garantie que le fait de prendre le traitement entre 5 et 11 ans peut permettre de le poursuivre après. À partir de là, il n'y a pas de problème clinique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'ici là, il y aura le droit commun.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais Jean-Claude a raison, je pense qu'il faut mentionner cet élément. C'est logique et c'est indispensable. Je propose que nous votions les deux tranches d'âge, 5-11 ans et 12-17 ans.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pourquoi ne basculeraient-ils pas à 12 ans pour un traitement mieux validé et mieux toléré ? Ce n'est pas forcément non plus une catastrophe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on peut aussi leur laisser le choix. Je me mets à la place des parents, s'il va très bien avec ça, je n'ai pas envie de changer.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si c'est très bien toléré, pourquoi arrêter ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà, bien sûr. En même temps, d'après ce qu'Ariane disait, vu le mode d'action de la stéatose, elle devrait être chez 100 % des patients, mais bon, elle ne s'exprime pas forcément.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je suis bien d'accord. Elle devrait être détectée chez 100 % des patients, mais chez l'enfant, il y a peu d'IRM qui ont été faites. Ce sont essentiellement des échographies, et là, on est dans une sensibilité insuffisante pour détecter une stéatose minime à modérée.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va voter ces deux tranches d'âge, dans cet ordre, les petits puis les grands, dans le même vote, puis nous reviendrons sur ce qu'il faut s'il faut y revenir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Pour les 5-11 ans, il y a 19 voix favorables. Pour les 12-17 ans, il y a 14 voix favorables et 5 voix défavorables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est donc « oui » et « oui ». Merci à tout le monde.