



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 février 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 Post-AMM - Première demande : EVKEEZA (EVINACUMAB) (CT AP-317)
Examen ULTRAGENYX FRANCE SAS / Examen Extension d'indication : EVKEEZA
150 mg/ml (CT-20699) ULTRAGENYX FRANCE SAS**

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à EVKEEZA. On fait rentrer Julie Lemale.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Lemale en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame Lemale. On va voir en examen en vue d'un accès précoce et en vue du droit commun, le dossier EVKEEZA. Il va vous être présenté par notre chef de projet. Il y a une contribution de l'association ANHET.F. Ensuite, on vous laissera la parole. On aura aussi une intervention de notre rapporteur interne, le Professeur Daubert.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner l'extension d'indication pédiatrique de EVKEEZA, l'évinacumab, 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. L'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'angiopoïétine like 3, une protéine qui intervient dans le métabolisme des lipides. Cet anticorps monoclonal l'inhibe en abaissant ainsi le taux de triglycérides et de cholestérol LDR et HDL. Cette extension d'indication porte uniquement sur la liste des spécialités allouées aux collectivités dans l'indication de l'AMM suivante : EVKEEZA est indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Cette spécialité a eu une AMM initiale en juin 2021 dans HFHo également, mais uniquement chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans. Elle a bénéficié d'une extension d'indication pédiatrique chez les enfants de 5 à 11 ans en décembre dernier. Cette AMM et cette extension d'indication ont été octroyées sous circonstances exceptionnelles dans l'attente des résultats d'une étude PASS qui aura pour objectif de suivre la tolérance à long terme du produit, mais également la fréquence et l'issue des grossesses survenant pendant la prise de l'évinacumab, ainsi que l'impact du produit sur le processus de formation de l'athérosclérose pour lequel, pour le moment, on n'a pas de données.

Les revendications du laboratoire pour cet examen de droit commun sont les suivantes. Il revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la stratégie thérapeutique et il ne revendique pas d'ISP.

Pour rappel, lors de la présidente évaluation en droit commun chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans, puisque la commission a évalué ce produit chez les adultes et les adolescents en octobre 2022, les données reposaient sur l'étude ELIPSE-HoFH de phase III randomisée en double aveugle multicentrique qui avait démontré la supériorité par rapport au placebo de l'évinacumab chez 65 patients, sur la réduction du taux de LDL à 24 semaines. Il s'agissait d'une réduction de -49 %. Il s'agissait d'un critère de jugement principal intermédiaire biologique. Une supériorité avait également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui étaient la variation des différents paramètres

lipidiques et sur la variation absolue du taux de LDL-c à la semaine 24. Sur la base de ces données, la commission avait octroyé un service médical rendu important, une ASMR du niveau IV dans le traité thérapeutique, pas l'ISP, et avait placé le produit dans la stratégie thérapeutique en traitement de dernière intention, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisse et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé, incluant au moins une statine, l'ézétimibe et un inhibiteur PCSK9, en l'occurrence l'évolocumab seul disponible pour le moment, avec ou sans aphérèse des LDL.

Compte tenu des incertitudes qui persistaient, la commission avait demandé à être destinataire de l'étude PASS une fois que celle-ci serait disponible. Il y a eu également, à la demande du laboratoire, une réévaluation le 30 août dernier sur la base d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension OLE d'une durée médiane de traitement de 24 mois et dont les résultats d'efficacité suggéraient un maintien de la diminution des paramètres lipidiques dans la population de tolérance et un profil de tolérance acceptable. La commission avait maintenu ses conclusions précédentes, un SMR important et une ASMR IV.

Cette fois-ci, dans la population pédiatrique de 5 à 11 ans, le dossier repose sur l'étude CL-17100, une étude de phase Ib/III non comparative, multicentrique, réalisée chez des enfants de 5 à 11 ans atteints de HFHo en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours. Au total, cette étude a inclus 20 patients et comportait trois parties :

- une partie A de pharmacocinétique et pharmacodynamie, où l'évinacumab était administré à la dose unique de 15 mg/kg.
- une partie B, celle qui va nous intéresser, puisqu'elle a évalué l'efficacité et la tolérance sur 24 semaines chez 14 patients ;
- une partie C d'extension sur 48 semaines qui a évalué la sécurité à plus long cours.

Les deux avaient une posologie à la dose de 15 mg/kg toutes les quatre semaines, posologie de l'AMM.

Ce sont des enfants de 5 à 11 ans qui ont été inclus qui avaient soit un diagnostic clinique ou génétique de HFHo et qui avaient un taux à l'inclusion de LDL > 130 mg/dl malgré un traitement hypolipémiant optimisé à base essentiellement de statine, d'ézétimibe, et pour certains, s'ils avaient plus de 10 ans, par inhibiteur PCSK9 + /- LDL aphérèse.

Le critère de jugement principal, c'était la variation du taux de LDL-c à la S24. Ce pourcentage moyen, on a vu une réduction de LDL, donc ces résultats ont suggéré une réduction de -48 % du taux de LDL-c, ce qui est cohérent avec ce qui a été obtenu dans l'étude clinique randomisée chez l'adulte. Il y avait des critères secondaires exploratoires qui suggéraient une diminution des autres paramètres lipidiques également. En termes de tolérance, le profil de sécurité est favorable et cohérent avec celui qui a été rapporté chez l'adulte et l'adolescent, avec à noter un événement indésirable supplémentaire de la fatigue qui n'avait pas été notifié jusque-là et qui a été rapporté chez trois enfants.

Je précise également que l'EMA, je dis bien l'EMA parce que le laboratoire n'avait pas fourni

de données d'extrapolation d'efficacité, mais l'EMA a conduit, dans son rapport d'analyse, une analyse d'extrapolation d'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte, c'est-à-dire à l'étude ELIPSE. Elle l'a jugé acceptable compte tenu de la similitude de la maladie entre les patients pédiatriques et les patients adultes au point de vue de l'étiologie et de l'objectif du traitement qui sont communs selon eux. La pharmacologie du médicament a été jugée similaire entre les deux populations, donc l'exposition, et une réponse jugée similaire à l'exposition dans les deux populations.

Au total :

- On a une étude non comparative chez les enfants de 5 à 11 ans qui ont une HFHo avec des résultats qui suggèrent une réduction moyenne du taux de LDL-c à 24 semaines de -48,3 %, cohérent avec la diminution observée dans l'étude clinique randomisée chez l'adulte.
- Le profil de tolérance est jugé acceptable et comparable à celui identifié chez l'adulte et l'adolescent.
- L'analyse d'extrapolation d'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir de données distinctes chez l'adulte et l'adolescent réalisée par l'EMA est jugée également acceptable.
- Il y a des limites puisqu'on a une absence de données comparatives dans cette population pédiatrique qui ne permet pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique de l'évinacumab chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.
- Le faible effectif dans cette étude clinique s'explique par la rareté de la maladie.
- Un manque de données sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

Je passe la parole à nos experts et on va écouter également la contribution de l'association de patients. Notre experte externe est le Docteur Julie Lemale, praticien hospitalier dans le service de nutrition et gastro-entérologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau. Nous aurons aussi notre rapporteur interne, le Professeur Jean-Claude Daubert, et l'association ANHET.F.

M^{me} SIMONIN.- Bonjour, je vais vous présenter la contribution de l'association ANETH.F. C'est une association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale. Elle n'est pas agréée, sauf dans l'homozygote où elle est adhérente à l'alliance maladie rare qui est agréée. Elle a 120 adhérents.

Quel est l'impact de la maladie sur les patients ? C'est une forme génétique rare et très sévère de la pathologie. Elle est encore méconnue de la population générale et de certains médecins. L'hypercholestérolémie familiale touche à peu près un patient sur 300 000. Les patients ont un taux de LDL-c 6 à 8 fois supérieur à la normale, entre 4 et 12 gr/L dès la naissance. La forme homozygote correspond à un manque de récepteurs ou à des récepteurs inactifs pour retraiter le cholestérol apporté par l'alimentation et fabriqué par le foie. Il en résulte une accumulation de mauvais cholestérol dans l'organisme dès la naissance. Le risque majeur est

de développer des plaques d'athérosclérose précocement dans l'enfance, ainsi que l'adolescence, amenant le jeune patient vers des complications cardiovasculaires graves et majeures. L'atteinte vasculaire concerne en majorité les artères du cœur et les racines de l'aorte.

En absence de traitement, l'espérance de vie en moyenne de ces enfants est de 18 ans. Selon une méta-analyse récente, la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes : infarctus du myocarde, 15,1 % à l'âge moyen de 24 ans et demi ; accident vasculaire cérébral, 2,1 % à l'âge moyen de 43 ans et demi et décès d'origine cardiovasculaire, 22,4 % à l'âge moyen de 22 ans. Bien souvent non dépistés précocement ou insuffisamment traités, les patients jeunes sont dans l'obligation de subir de multiples interventions chirurgicales artérielles en raison de plaques d'athéromes, angioplastie, désobstructions, ablations. Les traitements classiques pour traiter l'hypercholestérolémie familiale, les médicaments anti-PCSK9, sont souvent insuffisamment efficaces car ils agissent sur les récepteurs LDL-c qui font défaut chez les patients homozygotes.

L'impact social est important : rupture de la scolarité, difficulté pour trouver un emploi, arrêt longue maladie, cessation d'activité, mise en invalidité, d'où un impact financier important, tant personnel que sociétal et familial. Les répercussions sur les autres membres de la famille sont également considérables, une désocialisation progressive forte se met en œuvre avec toutes les répercussions que cela peut avoir sur une famille et ses enfants, tant sur le plan financier et matériel. Les personnes nécessitant un traitement par aphérèses des lipoprotéines rencontreraient des difficultés à poursuivre leurs études ou à trouver un emploi.

Quels sont les arguments qui vous permettent de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas les besoins ? À ce jour, les enfants ayant une HFHo de moins de 12 ans ne bénéficient pas de traitements suffisamment efficaces pour atteindre les objectifs en termes de taux de LDL-c pour stopper ou garantir considérablement une athérosclérose rapidement évolutive. Les besoins de ces petits patients restent encore extrêmement importants car certains présentent un événement cardiovasculaire avant 11 ans, du fait du manque de traitement suffisamment efficace.

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ? :

- L'évinacumab permet une baisse considérable du taux de LDL-c pouvant permettre de se rapprocher ou même d'atteindre les objectifs fixés chez ces patients homozygotes, sans faire peser de contraintes importantes sur les patients.
- Le patient peut également adopter une hygiène alimentaire beaucoup moins sélective, celle-ci étant pratiquement impossible à tenir dans le temps.
- Concernant les effets secondaires, les patients bénéficiant de ce traitement relatent une bonne acceptation du produit et peu d'effets secondaires gênants sur le quotidien.
- Les personnes concernées ont pu constater une vraie amélioration de leur qualité de vie et de l'efficacité de ce traitement. Ce médicament paraît apporter une vraie révolution dans la vie de ces patients. Cela représente une véritable espérance sur

l'amélioration de leur qualité de vie, leur permettant de ne plus être prisonniers d'une morbidité précoce et de soins lourds à vivre. Une appréhension et une lassitude peuvent exister face au mode d'administration qui est en perfusion.

- L'hospitalisation de jour peut représenter une certaine perte de qualité de vie du fait des déplacements et du temps nécessaires, mais qui devrait disparaître par les hospitalisations à domicile. En tout cas, ils l'espèrent.

Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Madame Lemale, on vous passe la parole.

M^{me} le D^r LEMALE.- Merci beaucoup. Je vais reprendre brièvement ce qui a déjà été dit sur l'hypercholestérolémie familiale homozygote. C'est une maladie génétique due à des mutations de gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol, qui répondent à trois critères diagnostiques redéfinis récemment par l'EAS en 2023 : un taux de LDL-c > 4gr/L chez l'enfant, la présence de xanthomes cutanés qui apparaissent avant l'âge de 10 ans, des antécédents familiaux chez les deux parents dans la majorité des cas et une atteinte génétique avec une mutation de gènes impliqués dans ce métabolisme du cholestérol de façon bi-allélique, soit sur le même gène, soit sur les deux gènes impliqués dans ce métabolisme du cholestérol.

On sait que non traiter ou mal traiter la maladie entraîne malheureusement une athérosclérose relativement précoce. C'est une maladie probablement sous-diagnostiquée, qui est certes rare, évaluée à 1/250 000 à 1/360 000. On estime qu'environ 270 personnes seraient atteintes en France selon le registre REFERCHOL. Il y en a certainement plus qui sont sous-diagnostiqués car certaines études ont montré que certains enfants étaient parfois diagnostiqués après l'âge de 12 ans, ce qui est relativement tardif. Cela entraîne un risque d'accident cardiovasculaire extrêmement précoce en l'absence de traitement, des études déjà anciennes ont montré un décès moyen à l'âge de 18 ans, et un traitement plutôt aux alentours de l'âge de 30 ans sur une cohorte de 1976 à 2015. C'est une maladie relativement invalidante car ce sont des enfants qui ont des traitements notamment de type LDL-aphérèse qui nécessitent des hospitalisations hebdomadaires, voire tous les 15 jours, avec un absentéisme scolaire secondaire et des complications précoces qui peuvent entraîner des hospitalisations.

Cette stratégie thérapeutique a été revue récemment début 2023. Ce qui est recommandé en cas de diagnostic, c'est de mettre des statines à forte dose associées à un inhibiteur du cholestérol alimentaire, un médicament de type ézétimibe, des formes combinées et, en cas de persistance de la présence de récepteurs au LDL, d'ajouter des anti-PCSK9, traitement relativement peu efficace car la majorité des patients n'ont plus de récepteurs LDL efficaces. Ces objectifs thérapeutiques chez l'enfant sont maintenant un taux de LDL < 1,15 gr/L, ce qui est relativement bas. Pour atteindre ces taux, avec ce traitement de première ligne par statine/ ézétimibe + /- anti-PCSK9, on atteint ces taux dans environ 30 % uniquement. Ces patients sont traités par LDL-aphérèse dès l'âge de 5 ans, ce qui nécessite la constitution d'une fistule artérioveineuse de façon précoce, une technique assez lourde comme une dialyse, effectuée toutes les semaines en moyenne ou toutes les deux semaines pour abaisser ces taux

de LDL-c.

L'alternative possible où le laboratoire avait demandé de façon concomitante un accès précoce pré-AMM, c'est le lomitapide qui donne des résultats à peu près similaires en termes de baisse du LDL-c, mais avec des effets secondaires qui sont rapportés notamment au niveau hépatique. Actuellement, on peut dire que ces patients en première ligne de traitement par statine/ézétimibe + /1 anti-PCSK9 n'atteignent pas les taux recommandés de LDL-c dans plus de 70 % des cas, donc le besoin médical n'est pas couvert.

Par rapport à l'étude qui a été présentée par le laboratoire, que l'on a résumé, c'est une étude non comparative avec un petit effectif de 20 patients, mais chez l'adulte, on a des études antérieures versus placebo. L'indication du traitement, la posologie est adaptée car elle est adaptée au poids à 15 mg/kg toutes les quatre semaines et on a un recul de 24 semaines d'utilisation, donc on a une étude relativement acceptable. La population, comme c'est une pathologie très rare, le recrutement des patients est difficile. Elle est représentative de la demande d'AMM parce qu'elle a été effectuée chez une population de patients qui avait entre 5 et 11 ans.

Elle est non comparative avec un critère de jugement principal qui est tout à fait pertinent puisque c'est la baisse du LDL-c, ce cholestérol responsable de d'athérosclérose précoce. Dans les critères de jugement secondaire, de façon intéressante, la lipoprotéine (a) a été réduite, c'est un facteur de risque cardiovasculaire qui est indépendant, donc c'est plutôt bénéfique de voir qu'il existe également une diminution de cette lipoprotéine. Ce critère de jugement principal sur la baisse du LDL-c est retrouvé à une baisse d'environ 50 %, ce qui n'est pas négligeable pour un médicament. En pédiatrie, ce qui est très apprécié, c'est que ce sont des doses adaptées au poids et à chaque patient et pas des doses fixées, donc on a un schéma physiologique qui va être évolutif au fil du traitement en fonction du poids du patient.

Dans l'étude présentée, la tolérance était relativement bonne. Aucun arrêt de traitement chez ces patients dans cette tranche d'âge. Les effets secondaires étaient mineurs avec une réaction au point d'injection, des douleurs abdominales et une fatigue qui n'étaient pas forcément reliées au traitement. On a un recul un peu plus long dans la population adolescente avec une très bonne tolérance.

En conclusion, une baisse très significative du LDL-c de 50 %. L'impact sur la morbi-mortalité est difficile à démontrer du fait de la courte durée de l'étude et de l'absence d'études longitudinales, mais on sait clairement qu'il y a une corrélation entre le taux de LDL-c et le risque d'accident cardiovasculaire. Comme cela est présenté dans l'étude, chez 5 des 12 patients qui étaient en aphérèse, on a pu limiter ce nombre d'aphérèse, donc limiter les hospitalisations hebdomadaires. Ces aphérèses ont pu être espacées, donc ça limite le temps d'hospitalisation et le temps d'absentéisme scolaire pour les patients. L'impact sur la qualité de vie est encore une fois assez difficile. Effectivement, il y a moins d'hospitalisations, mais sur le long terme, on a probablement un bénéfice, bien que ce soit difficile de le mettre en évidence en l'absence d'études longitudinales. Le médicament pourrait avoir une place dans la stratégie thérapeutique après les premières lignes de traitement statines ézétimibe dans la population de 5 à 11 ans, sans recommandation particulière supplémentaire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup.

M. le Pr DAUBERT.- Madame Lemale a dit l'essentiel et je vais donc aller rapidement. Je me limiterai à quelques remarques sur les preuves cliniques dont nous disposons aujourd'hui dans cette pathologie très rare. Nous avons déjà vu plusieurs dossiers dans cette indication. On en reverra d'autres prochainement. C'est pourquoi je pensais utile, sans trop allonger la session, de prendre quelques minutes pour faire un point général sur ces preuves, leur nature et leur niveau.

La première remarque, c'est que la très grande majorité des essais qui ont été réalisés dans cette maladie sont des essais mono-bras, comme celui que nous voyons aujourd'hui chez l'enfant. Les essais comparatifs sont exceptionnels. Le seul véritablement significatif, c'est l'étude ELIPSE versus placebo. Nous la connaissons bien, cette étude ELIPSE, car c'était l'essai pivot pour l'inscription de EVKEEZA chez l'adulte et l'adolescent en 2022. Madame Lemale a rappelé que l'étude avait apporté une démonstration robuste, une réduction majeure, 50 % en moyenne, et stable dans le temps du LDL-c avec une tolérance satisfaisante. Il est raisonnable de dire que parmi les médicaments hypolipémiants dans cette indication, c'est l'évinacumab, EVKEEZA, qui dispose des preuves les plus robustes.

Deuxième remarque qui concerne le critère de jugement principal utilisé dans toutes les études, qu'elles soient comparatives ou mono-bras, un critère de substitution, c'est la variation du taux de LDL-c. Le rationnel pour ce critère est bien connu. Il existe une relation bien établie entre l'exposition prolongée et intensive à des taux élevés de LDL-c, le développement de la plaque d'athérome et le risque d'événement cardiovasculaire majeur.

Les preuves cliniques sont apportées essentiellement par les méta-analyses des essais randomisés sur données individuelles, qui sont mises à jour et publiées périodiquement dans le Lancet par le *Cholesterol Treatment Trialists*. Ces méta-analyses ont démontré une forte corrélation entre la baisse de LDL-c sous traitement et la réduction du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire pour l'ensemble des patients hypercholestérolémiques, et plus spécifiquement pour ceux atteints d'hypercholestérolémie.

J'ai mis ici une figure illustrative qui provient de la dernière étude qui vient d'être publiée dans *Circulation*, l'étude des résultats finaux à cinq ans d'évolocumab chez les patients avec maladies cardiovasculaires établies et LDL-c à +70 mg/dl sous traitement hypolipémiant optimisé. L'évolocumab est un inhibiteur de PCSK9 et les résultats à cinq ans montrent une relation quasi-linéaire entre le taux de LDL-c atteint sous traitement et le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Plus le LDL-c est abaissé, plus le risque d'événements cliniques est faible.

Ce sont des données très intéressantes. On souhaiterait en avoir d'identiques chez les enfants et les adolescents. On ne les a pas. Pourquoi on n'a pas ces données de morbi-mortalité ? Il y a trois raisons principales :

- C'est une pathologie très rare avec une prévalence estimée à 1/300 000.

- La seconde raison, les événements cliniques sont de survenue retardés et pour avoir

Commission de Transparence Examen Post-AMM - Première demande : EVKEEZA (EVINACUMAB)
(CT_AP-317) Examen ULTRAGENYX FRANCE SAS / Examen Extension
d'indication : EVKEEZA 150 mg/ml (CT-20699) ULTRAGENYX FRANCE
SAS

une idée plus précise de l'évolutivité de la maladie à l'heure des traitements efficaces, j'ai repris sur ce tableau les caractéristiques de base des patients qui avaient été inclus dans les études pilotes chez l'enfant, chez l'adolescent et chez l'adulte, avec les deux médicaments de troisième ligne dont on a parlé un instant, le LOJUXTA et EVKEEZA. On voit que chez les enfants de 5-11 ans, la population qu'on examine aujourd'hui, aucun patient inclus n'avait d'antécédent d'événements cardiovasculaires majeurs. La seule maladie rapportée dans quelque cas était un épaissement de valve aortique. Ces très jeunes patients relèvent pour l'essentiel de la prévention primaire.

- Les premiers antécédents d'événements cardiovasculaires majeurs, tous coronariens, sont documentés à l'inclusion dans les études chez les adolescents. Dans les populations adultes qui sont des adultes plutôt jeunes, avec un âge moyen autour de la trentaine, la grande majorité des patients, les deux tiers, ont une maladie coronaire déclarée, auxquels il faut ajouter quelques cas d'AVC, quelques cas d'artériopathie périphérique, ainsi qu'un nombre déjà élevé de valvulopathie aortique.

Clairement, la maladie est grave, mais lentement progressive, ce qui impliquerait un suivi extrêmement long pour démontrer un effet préventif du traitement, surtout s'il est débuté tôt dans la vie. Ces données suggèrent aussi qu'un traitement efficace doit être débuté dès l'enfance, probablement de façon intensive, mais si on veut traiter tôt, il faut aussi dépister tôt. Vous le savez, on en a discuté lorsqu'on a entendu le compte rendu de l'association, le dépistage des hypercholestérolémies familiales, en particulier des hypercholestérolémies familiales homozygotes, est quasiment inexistant actuellement en France. Du fait de cette cinétique très lente des événements, la réalisation d'études de morbi-mortalité est réellement problématique, ce qui contribue à expliquer pourquoi, actuellement, on ne dispose que de données observationnelles qui proviennent soit de registres, comme le registre international publié dans le Lancet en 2022, ou en France, le registre REFERCHOL, soit de revues de littérature. Ces données suggèrent une réduction importante et continue de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans le temps, parallèle au meilleur contrôle du LDL-c.

Si on revient à EVKEEZA, j'ai essayé de résumer les preuves cliniques dont on dispose en termes d'efficacité et de tolérance dans les différentes catégories d'âge, adulte, adolescent et aujourd'hui enfant de 5 ans, même si la méthodologie des essais n'est pas homogène, avec des essais mono-bras chez l'adolescent et chez l'enfant de 5 à 11 ans. Il apparaît que l'efficacité, avec une baisse moyenne du LDL-c autour de 50 %, se maintient stable dans le temps et que la tolérance est très voisine à tous les âges qui ont été évalués, adulte, adolescent et enfant. Un autre point à noter, qui me semble assez intéressant, c'est la compliance au traitement qui est de 95 à 100 % de maintien au terme des études, y compris les études d'expansion, avec EVKEEZA, ce qui n'est pas le cas pour les autres médicaments.

Voilà ce que j'ai retenu de ce dossier. Personnellement, il me semblerait raisonnable d'aligner l'enfant sur l'adulte et l'adolescent, à savoir la cotation qui a été rappelée tout à l'heure en introduction par la chef de projet.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci à tous les deux. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour Julie. Tu as écrit dans ton rapport et dis à plusieurs reprises que plus le traitement était précoce, mieux c'était en raison de l'importance de cette exposition continue à des taux élevés de LDL-c dans la genèse de l'athérosclérose. Comment peut-on plaider pour un traitement précoce si on n'a pas un diagnostic précoce ? Ce qui revient à changer peut-être le paradigme sur le diagnostic systématique des hypercholestérolémies familiales, non pas tant homozygotes puisque c'est très rare, mais hétérozygote, où même si c'est moins grave, c'est beaucoup plus fréquent avec une pénétrance de l'ordre de 1/250. Quelle est l'attitude de la Société Française de Pédiatrie à cet égard et de votre service de nutrition spécialisé là-dessus ?

M^{me} le D^r LEMALE.- Effectivement, c'est un grand débat, dépistage systématique, dépistage systématisé. Il y a pas mal de grosses cohortes de patients en pédiatrie dans des études nord-américaines ou dans des études anglaises qui ont montré que le rendement du dépistage généralisé était assez médiocre dans ce type de pays où on loupait des hypercholestérolémies hétérozygotes dans environ 0,5 % des cas. Certains pays, comme la Slovaquie, où la population est très réduite, ont mis en place des dépistages systématisés avec un très bon rendement. Dans une population comme la France, le rendement pour dépister une hypercholestérolémie hétérozygote reste relativement faible, ce qui fait qu'il y a ces discussions pour se dire est-ce nécessaire de faire ce dépistage généralisé.

Le dépistage actuellement, on le fait plus en classe IV devant une histoire familiale évocatrice. On sait que les mutations de neurones sont relativement rares. En général, dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, il y a un des deux parents qui a une histoire vasculaire assez grave, c'est difficile de passer à côté. Les études sont assez anciennes. Dans notre pratique quotidienne, cela reste exceptionnel, en tout cas chez des enfants nés en France, de faire un diagnostic après l'âge de 12 ans. La plupart des patients qu'on reçoit après l'âge d'une dizaine d'années sont des patients qui viennent de pays étrangers avec des xanthomes majeurs, chez qui le diagnostic est passé inaperçu. Comme on l'a vu dans les critères diagnostiques d'hypercholestérolémie homozygote, ces enfants ont des xanthomes avant l'âge de 10 ans et ce qu'on voit en pratique, c'est même avant l'âge de 5 ans, donc c'est très difficile de passer à côté du diagnostic.

Après, sur un dépistage systématique, c'est un monde idéal, mais le risque est de traiter abusivement certains patients pour une hypercholestérolémie alors que ce n'est pas nécessaire. C'est aussi multiplier l'angoisse de parents face à des taux de cholestérol intermédiaires. On ne préconise pas dans l'immédiat ce dépistage systématique sans qu'il y ait une bonne organisation ultérieure après ce dépistage parce que dépistage veut dire qu'est-ce qu'on fait des patients. Une fois qu'on a dépisté, quel est le schéma à organiser et pour l'instant, en France, rien n'est prédéfini.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Dominique Tregoures.

M^{me} le D^r TREGOURES.- Merci. Quel est l'impact de ce médicament sur le HDL, qui est aussi associé à un risque cardiovasculaire ?

M^{me} le D^r LEMALE.- Le HDL n'est pas associé au risque cardiovasculaire sauf s'il y a une hypo-HDLémie. Je vous avouerai qu'en pédiatrie, on est assez peu impacté justement par ce rythme d'hypo-HDL-cholestérolémie. Je n'ai pas remis les valeurs dans l'étude, mais dans mon souvenir, cela avait assez peu d'impact sur le taux de HDL, ce traitement. Je ne sais pas si chez l'adulte, cela augmente les taux de HDL de manière significative.

M^{me} le D^r TREGOURES.- J'avais lu un article comme quoi cela pouvait diminuer jusqu'à 30 %, le taux de HDL.

M. le P^r DAUBERT.- La première réflexion, c'est de dire que les taux de HDL ne sont pas beaucoup plus bas dans la population générale que chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote, donc on parle de taux beaucoup plus bas. Effectivement, tous les médicaments dont on dispose en deuxième ou troisième ligne abaissent encore un peu plus le cholestérol déjà au départ. Ceci dit, la valeur du HDL comme élément prédicteur du risque cardiovasculaire à long terme, on en a beaucoup parlé il y a 15 ou 20 ans, et aujourd'hui, c'est quasiment oublié. L'impact du HDL n'est plus du tout celui qu'on pensait il y a 15 ou 20 ans et on le néglige aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON.- Bonjour. Si j'ai bien compris, sur le plan physiopathologique, il y a un bénéfice putatif à traiter très tôt l'hypercholestérolémie familiale pour essayer de préserver au maximum les jeunes patients et les adultes de la formation d'athérosclérose. C'est probablement ce qui justifie la demande d'une ASMR III par le laboratoire. On présume un bénéfice en termes de mortalité supplémentaire à traiter les enfants. Compte tenu des limites qui ont été rappelées en termes de population et de possibilités d'études, je voulais savoir quels étaient les moyens, à votre avis, de démontrer cet impact éventuel sur l'histoire naturelle de la maladie ?

M. le P^r DAUBERT.- C'est ce que j'ai essayé d'expliquer dans ma mise au point générale. L'hypercholestérolémie familiale homozygote reste une maladie extrêmement rare, avec des événements retardés dans le temps parce qu'on trouve quelques cas très rares chez le petit enfant ou chez l'enfant de moins de 11 ans, mais l'essentiel des manifestations des événements cardiovasculaires survient à partir de l'âge adolescent et devient extrêmement fréquent chez l'adulte jeune. Pour démontrer ça, un impact d'un traitement médicament quel qu'il soit ou d'un traitement quel qu'il soit sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, il est extrêmement difficile de le démontrer de façon robuste, donc on ne peut actuellement utiliser que des données venant de registres ou de méta-analyse à partir de revues de littérature qui suggèrent un impact important sur la morbi-mortalité, mais on est incapable actuellement de le démontrer de façon robuste. Je crains que l'on reste dans cette situation pendant un certain temps encore.

M. le D^r BLONDON.- Est-ce que des critères intermédiaires comme l'athérosclérose ou l'épaississement des artères pourraient être utiles ?

M. le P^r DAUBERT.- Oui, tout à fait. D'ailleurs, dans l'étude ELIPSE, l'étude contrôlée chez

l'adulte, il y avait une sous-étude sur l'IMT. Ceci dit, l'étude n'avait pas été suffisamment longue pour démontrer un bénéfice significatif, mais avec d'autres classes thérapeutiques dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, y compris avec les statines, on a la démonstration d'une réduction significative et progressive de l'IMT. Ce qui serait plus intéressant, comme on sait que la maladie est surtout une maladie qui touche la racine de l'aorte, la valve aortique et les artères coronaires, ce serait un suivi par une imagerie coronaire non invasive, par le scanner coronaire. Il y a quelques observations avec EVKEEZA qui ont été publiées récemment, qui là encore suggèrent une prévention de la progression de la maladie coronarienne, mais on ne l'a pas de façon robuste dans le cadre d'études contrôlées, et encore moins d'études comparatives.

M. le D^r BLONDON.- Excuse-moi d'insister parce que le rationnel de traiter très tôt, c'est d'avoir un effet préventif qui doit être objectivable plus aisément que lorsqu'on traite plus tardivement.

M. le P^r DAUBERT.- Je suis bien d'accord, on a eu cette discussion à chaque fois qu'on a vu un dossier dans cette indication et il y en aura encore dans les mois à venir, c'est pour cela que j'ai voulu faire cette mise au point aujourd'hui. Ce qui est intéressant, c'est de regarder les caractéristiques de base des patients qui ont été inclus dans des études contrôlées avec ces différents médicaments aux différents âges. Comme je l'ai expliqué tout à l'heure, chez les enfants, il n'y avait pas d'histoire d'événements cardiovasculaires majeurs. On les voit apparaître chez l'adolescent. On peut raisonnablement penser que pour prévenir ces événements précoces chez l'adolescent, encore plus chez les adultes qui sont des adultes jeunes, dont l'âge moyen dans ces études était d'environ 30 ans, il est souhaitable de débiter le traitement très jeune. Et si possible, de façon intensive.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevret, dernière question.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai lu que ce qui était important, c'était de regarder la valeur seuil atteint par le cholestérol. Et pourtant, on travaille sur la variation. Est-ce que vous avez des données sur combien d'enfants sont passés en dessous de la barre, ceux qui étaient supérieurs à 300 ou inférieurs à 115 ? Est-ce que cela a un sens de raisonner sur le fait de descendre en dessous de ces valeurs seuils qui ont l'air d'avoir été définies comme suffisamment péjoratives pour impliquer une modification de la stratégie de prise en charge ? Ou de raisonner simplement sur une baisse, surtout en pourcentage, qui dépend de la valeur d'où on est parti ? Certains étaient proches de 150 et d'autres de 700, de mémoire.

M. le P^r DAUBERT.- On a la réponse. Dans l'étude chez l'enfant, 80 % des enfants sous EVKEEZA avaient un LDL-c qui s'est abaissé en dessous de 130 mg/dl, c'est-à-dire tout proche de l'objectif souhaité dans les recommandations internationales aujourd'hui, qui est de 115 mg/dl. Donc, il y a une vraie efficacité qui n'est pas seulement rétique, mais qui est aussi en valeur absolue pour se rapprocher des objectifs.

M^{me} le D^r LEMALE.- Effectivement, on n'a pas de précision avec les nouveaux seuils de 1,15, de savoir combien de patients sont passés en dessous de ce seuil puisque l'étude avait été faite avant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Madame Lomale, pour votre présentation et vos réponses à vos questions. Il y a l'accès précoce. Vous ne vous êtes pas prononcés sur l'accès précoce. Pour éviter que Madame Lemale revienne, on peut discuter de l'accès précoce et on votera les deux séparément. Désolée, Madame. On va prendre votre point de vue sur l'aspect accès précoce, ça vous évitera de vous déconnecter et de revenir.

On vous repasse la parole pour l'accès précoce.

M^{me} le D^r LEMALE.- Je reprends brièvement sur cette maladie qui est une maladie grave, rare et invalidante avec un risque de survenue d'accident cardiovasculaire précoce, qui entraîne de nombreuses hospitalisations, notamment à l'âge adulte, quand on est pris en charge de façon précoce. C'est relativement rare puisqu'on estime qu'il y a 270 personnes atteintes en France, même si le chiffre est possiblement et très sûrement sous-estimé.

La stratégie thérapeutique habituelle est de mettre en place, en cas de diagnostic, des statines à forte dose associées à de l'ézétimibe + /- un anti-PCSK9 dont l'efficacité va être relativement limitée et déterminée par la présence résiduelle ou non de récepteurs du LDL-c fonctionnel. Les nouvelles recommandations avec des objectifs thérapeutiques sont de plus en plus précis et des taux de LDL de plus en plus bas avec, en prévention primaire chez l'enfant, des taux qui devraient être inférieurs à 1,15 gr/L.

Les alternatives thérapeutiques, ce serait le LOJUXTA dont le laboratoire a fait une demande d'accès précoce pré-AMM, possiblement en cours, qui permet une diminution de 56 % du LDL-c après 24 semaines de traitement dans cette tranche d'âge. L'alternative actuellement utilisée en l'absence d'AMM du LOJUXTA, ce sont les LDL aphérèse qui sont possibles dès l'âge de 5 ans, après la réalisation d'une fistule artérioveineuse, donc des séances hebdomadaires ou tous les 15 jours. On peut dire qu'actuellement, il n'y a pas de traitement médicamenteux approprié dans cette tranche d'âge pédiatrique de 5 à 11 ans.

Le médicament n'est pas innovant car il est déjà utilisé dans une population de plus de 12 ans. On peut parler d'innovation par son mécanisme qui est indépendant du récepteur LDL, un mécanisme qui va inhiber la lipoprotéine lipase et la lipase endothéliale, qui va entraîner une augmentation de la clairance d'autres lipoprotéines, comme les VLDL.

Dans la population pédiatrique étudiée, la population était représentative. On avait 20 patients âgés de 5 à 11 ans. C'est une étude non comparative, mais des études antérieures versus placebo avaient été réalisées chez l'enfant de plus de 12 ans, avec un critère de jugement principal relativement pertinent avec une baisse du LDL-c d'environ 50 %, ce qui est relativement significatif pour un médicament. La tolérance était très bonne avec des effets secondaires mineurs et pas d'arrêt de traitement chez les patients. Surtout, 5 sur 12 d'entre eux qui étaient traités par le LDL aphérèse, un espacement possible de ces séances d'aphérèse a été possible.

En conclusion, dans cette tranche d'âge pédiatrique de 5 à 11 ans, l'EVKEEZA représenterait une nouvelle modalité de prise en charge avec un bénéfice significatif pour les patients du fait de la baisse du LDL-c dont on sait qu'il est responsable d'une d'athérosclérose précoce et

qu'un traitement précoce va améliorer la morbidité cardiovasculaire ultérieure.

Le plan de développement du médicament paraît adapté par rapport à la stratégie thérapeutique existante. Il y a une exigence de taux de LDL-c de plus en plus bas selon les recommandations d'experts, donc on a besoin d'autres traitements, de traitements de seconde ligne pour améliorer cette morbidité cardiovasculaire chez ces patients dès le plus jeune âge. Son emploi pourrait être bénéfique en deuxième ligne de traitement, en première intention après échec de l'ézétimibe et des statines car il existe actuellement un besoin à médical non couvert. Ce médicament est présumé innovant pour cette tranche d'âge de 5 à 11 ans.

La mise en œuvre du traitement ne peut être différée car c'est une maladie grave et invalidante qui implique le pronostic vital à relativement court terme, avec un traitement précoce qui améliore la baisse du LDL-c et une absence de traitement approprié en cas d'échec des mesures de première ligne. Comme on l'a dit plusieurs fois, des objectifs d'exigence de plus en plus importants avec un objectif de moins de 1,15 gr/L de LDL-c en prévention primaire chez l'enfant et chez l'adolescent.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT.- J'ai les mêmes réflexions que Madame Lemale. Deux points seulement. Le premier, c'est qu'on a accordé un accès précoce post-AMM à ce produit chez l'adolescent et chez l'adulte il y a six mois, et les données dont on dispose chez l'enfant proviennent d'une étude comparative, mais elles sont très voisines en termes d'efficacité et de tolérance.

Ma seconde réflexion concerne le comparateur uniquement pertinent au niveau de la réduction du LDL-c, le LOJUXTA. Le LOJUXTA a actuellement une autorisation uniquement chez l'adulte, il n'a pas d'autorisation chez l'enfant et chez l'adolescent. Il y a une demande d'AMM chez l'enfant et celle de l'adolescent, mais *a priori*, elle n'est pas très avancée et elle ne devrait pas intervenir avant l'année prochaine. Effectivement, EVKEEZA est le seul dans sa catégorie actuellement de deuxième ou de troisième ligne après un échec des statines et de l'ézétimibe. La place des anti-PCSK9 est très modeste. On sait qu'ils sont quasiment efficaces chez les patients qui ont une mutation bi-allélique sur LDLR, ce qui représente plus de la moitié des patients avec une hypercholestérolémie homozygote. Même lorsqu'ils sont efficaces, leur efficacité est modeste de l'ordre de 20, 30 %. On n'est pas du tout dans la même catégorie que celle de LOJUXTA et EVKEEZA. Dans ces conditions, l'extension d'accès précoce à la catégorie des enfants de 5 à 11 ans me semble logique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions concernant cet aspect d'accès précoce ? *A priori* pas, ce qui est cohérent avec la discussion précédente. Dans ce cas, Madame Lemale, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et votre argumentaire. On vous souhaite une bonne journée.

Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires résiduels après la discussion ? Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Juste une question pour les pédiatres, le fait de diminuer les taux de cholestérol qui peuvent jouer sur les hormones stéroïdiennes, est-ce qu'on sait si cela peut

entraîner des troubles du développement pubertaire ou des choses comme cela ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans mon spectre de connaissances, non.

M. le P^r DAUBERT.- Une sous-étude a été faite dans l'étude pédiatrique qui évaluait ces aspects et qui était tout à fait rassurante.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on vote d'abord le droit commun. La proposition est de s'aligner sur le droit commun de l'adulte, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV. Il faut que l'on vote l'ISP aussi, qui ne devait pas être la règle pour l'adulte, mais il faut qu'on le vote aussi.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- L'ISP se justifierait par le fait que ce médicament permettrait d'éviter les lipides atherogènes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Par rapport aux LDL atherogènes ?

M. le P^r MERCIER.- Oui. C'est un intérêt de santé publique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, on doit le voter même s'ils ne le revendiquent pas. Il faut qu'il y ait aussi une différence significative en termes de morbi-mortalité et on n'a pas la comparaison. On vote le droit commun d'abord. Comme il faut que l'on vote l'ISP, on va voter l'ensemble, ISP, SMR et ASMR. Je vous rappelle que l'adulte, c'était un SMR important et une ASMR IV. On peut voter en même temps l'accès précoce pour ne pas faire deux tours. Et l'accès précoce, oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, 13 voix pour pas d'ISP, 7 voix pour. Pour le niveau de SMR, 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR IV. Et pour l'accès précoce, 20 voix pour l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne a un commentaire.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je voulais demander si on ne demanderait pas quand même des données cliniques parce qu'on a évalué ce médicament à la lumière de la réduction du LDL-c. Certes, il faut un horizon de temps important, mais ce médicament sera donné probablement à vie. Il me semble pertinent de demander, même si c'est un délai long, d'être destinataire de données d'événements cliniques. Ils doivent être facilement identifiables puisque ce sont des événements cardiovasculaires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ça me paraît pertinent, mais l'horizon, d'après les données qu'on a, compte tenu de l'âge du début du traitement, ça va être au moins cinq à dix ans, voire plus. Il y a déjà des morts à 18 ans.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On n'est pas obligé d'attendre que tout le monde fasse

Commission de Transparence

Examen Post-AMM - Première demande : EVKEEZA (EVINACUMAB)
(CT_AP-317) Examen ULTRAGENYX FRANCE SAS / Examen Extension
d'indication : EVKEEZA 150 mg/ml (CT-20699) ULTRAGENYX FRANCE
SAS

un événement cardiovasculaire. *A priori*, il y a des cohortes « historiques » qui sont bien annotées, peut-être que ça vaut le coup de savoir dans cinq ans ou dans dix ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans ce cas-là, il faut qu'on le mémorise bien et qu'on l'applique aux autres éventuels produits qu'on verra dans cette même indication. C'est important, je suis d'accord.

Un intervenant.- Peut-être que la demande est que tous ces patients qui sont traités par des nouveaux médicaments soient versés dans le registre REFERCHOL.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est ce qu'on allait vous proposer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'ils n'ont pas le registre de la BNDMR ?

M. le P^r DAUBERT.- Ils y sont.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, il y a le registre REFERCHOL de survie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais il n'y a pas la BNDMR parce que ça simplifierait peut-être les choses. En tout cas, c'est un point qu'il faut que l'on mentionne absolument.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est-à-dire que vous voulez une EPI ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, sur la morbidité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On doit pouvoir avoir ça avec le PNDS parce que le médicament est traçable. Ce sont des choses qu'on peut récupérer.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il y a un PNDS, il doit y avoir des données sur la BNDMR, ce serait logique.

Une chef de projet, pour la HAS.- On va en discuter pour une étude EPI. On vous proposait de mettre comme l'adulte, cela paraît logique, et que la CT souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS, l'étude en cours qui est valable aussi chez l'enfant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dernier point, on peut l'adopter sur le tableau ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Du coup non, parce que si vous voulez une EPI, il faut qu'on discute de tout cela.

M. le P^r COCHAT, Président.- Absolument. Pas d'adoption sur le tableau et une proposition d'EPI à voir avec Camille. On pourra en reparler au moment de l'adoption.