



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 septembre 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande -FABHALTA
(Glomérulopathie à dépôts de C3) (CT_AP-501)
Examen - Inscription - FABHALTA 200 mg (Glomérulopathie à
dépôts de C3) (CT-21404)

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Post-AMM - Première demande -FABHALTA (Glomérulopathie à dépôts de C3) (CT AP-501)

Examen - Inscription - FABHALTA 200 mg (Glomérulopathie à dépôts de C3) (CT-21404)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons pouvoir passer à l'évaluation de FABHALTA. Patrick et Jean-Christophe, qui sont nos experts, sont présents. Par conséquent, on va demander à la cheffe de projet de nous présenter le dossier FABHALTA, qui est un dossier présenté à la fois pour le droit commun et pour un accès précoce post-AMM.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous évaluez FABHALTA, c'est l'iptacopan qui se présente par voie orale sous forme de gélules. Vous avez à vous prononcer à la fois pour une extension d'indication et pour une demande d'accès précoce post-AMM. Le médicament a obtenu une AMM centralisée et cette extension d'indication date de mai 2025.

À noter que dans l'indication que vous évaluez aujourd'hui, à savoir le traitement des adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3, il y a un accès compassionnel en cours : trois patients sont toujours traités par ce médicament.

L'indication de l'AMM, c'est le traitement des adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 en association avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine, ou chez les patients qui sont intolérants à cette catégorie de médicaments ou chez lesquels ces médicaments sont contre-indiqués. Vous notez que le périmètre de l'indication sollicitée, à la fois pour la demande d'accès précoce et pour le remboursement, est restreint aux patients adultes atteints de la pathologie ayant un rapport protéines/créatinine urinaire supérieur à 1 gramme par gramme, ou qui sont en récurrence après transplantation et après un traitement standard optimisé, sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement standard optimisé. On va voir ensuite de quoi il en retourne pour ce traitement standard optimisé, mais cela comprend, en plus des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, d'autres traitements.

Concernant les revendications du laboratoire pour le droit commun, c'est une demande d'inscription en ville-hôpital. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR mineure de niveau IV dans le cadre de l'indication restreinte que je vous ai citée. Il ne revendique pas d'impact sur la santé publique et il se positionne en alternative à l'eculizumab après traitement optimisé.

Pour la demande d'accès précoce, ils considèrent que les quatre critères sont remplis, en particulier qu'il n'y a pas de traitement approprié et que le médicament est présumé innovant au vu des données disponibles.

La stratégie thérapeutique, les experts la commenteront. Mais juste pour positionner les traitements, on s'est inspiré de deux sources de recommandations : des recommandations

françaises de la société savante, assez récentes, de septembre 2024, et des recommandations internationales, globalement concordantes, qui datent de 2021.

En ce qui concerne les recommandations françaises, ils distinguent trois formes de la pathologie : mineure, modérée, sévère. Dans le cadre de l'indication, au niveau des stades modéré à sévère, vous avez les définitions de ces deux formes, je ne les commente pas.

Concernant les traitements, il y a toujours un traitement néphroprotecteur qui comprend les IEC ou les sartans, tel que le précise le libellé. On a aussi désormais les gliflozines, qui ont un effet néphroprotecteur de façon globale établi, pas spécifiquement dans cette indication, mais établi, et des traitements immunosuppresseurs. Dans le cadre des formes modérées, ce qui est préconisé, ce sont des glucocorticoïdes par voie orale pendant six mois, avec une phase de décroissance, et en association avec le MYCOPHENOLATE, qui est à poursuivre jusqu'à cinq ans.

Pour les formes sévères, c'est à peu près la même chose, avec un plus de méthylprednisolone qui est à discuter. En deuxième intention, quand ces traitements immunosuppresseurs ne suffisent pas, la recommandation française propose de discuter l'introduction de l'eculizumab avec un schéma présenté ci-dessous. À noter que l'ensemble de ces produits sont utilisés hors AMM, mais sont recommandés, et prescrits, en particulier les corticoïdes et le MYCOPHENOLATE.

Les données disponibles dans le dossier, principalement, sont les résultats d'un essai de phase III : l'étude PIVOT, l'étude APPEAR-C3G. C'est une étude de supériorité, contre placebo, randomisée en double aveugle. Elle a inclus et évalué 74 patients adultes atteints de C3G sur un natif, avec le complément 3ABC, l'évaluation créatinine supérieure à 1 gramme par gramme malgré un traitement néphroprotecteur.

On a aussi dans le dossier une étude de phase II, mono-bras, non comparatif, ouverte, réalisée chez 27 adultes, dont 11 patients transplantés rénaux, c'est pour cela qu'on a fait mention de cette étude, avec une forme récidivante par ailleurs. L'étude avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité, l'innocuité, le profil de tolérance après 12 semaines. C'est une étude qu'on a peu développée étant donné sa méthodologie, mais on l'a citée puisque c'est la seule qui apporte des données chez les patients transplantés rénaux qui récidivent.

On a aussi une étude d'extension à plus long terme, ouverte et non comparative, qui inclut des patients de l'étude de phase II, dont les patients transplantés rénaux, et les patients de l'étude APPEAR-C3G. C'est une étude toujours en cours et on a les résultats d'une analyse intermédiaire. La durée totale prévue de l'étude est de 66 mois.

Enfin, on avait des données observationnelles d'utilisation en pratique clinique courante chez 16 patients adultes transplantés. Là encore, on ira vite sur ces données.

Concernant l'étude pivot, c'est une étude de supériorité, randomisée en double aveugle, comparative versus placebo, 74 adultes. Concernant les caractéristiques des patients, vous

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande -FABHALTA
(Glomérulopathie à dépôts de C3) (CT-AP-501)

Examen - Inscription - FABHALTA 200 mg (Glomérulopathie à dépôts de C3) (CT-21404)

voyez que la protéinurie, qui a été évaluée au travers du RPCU moyen, était très élevée ; que plus de 43,2 % des patients étaient considérés comme étant néphrotiques ; que le débit de filtration glomérulaire moyen était globalement normal. Il y avait seulement 20 % de patients qui avaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 millilitres par minute. À noter aussi qu'il y avait, malgré la randomisation, un déséquilibre sur la sévérité entre les deux groupes, placebo et iptacopan, les patients du groupe iptacopan ayant, de fait, une maladie un peu plus sévère.

Concernant les traitements à l'inclusion, vous voyez que quasiment tous les patients avaient bien reçu un traitement néphroprotecteur, pas par gliflozine, par contre. Il y avait deux patients seulement dans chaque groupe qui avaient reçu une gliflozine. Par contre, les patients pouvaient recevoir un corticoïde et/ou le MYCOPHENOLATE. Moins de la moitié des patients inclus dans cette étude, de fait, avaient reçu un traitement immunosuppresseur par CS et/ou MYCOPHENOLATE.

Le critère de jugement principal, c'était l'évolution de la protéinurie appréciée par le RPCU après six mois de traitement. L'étude comprend deux phases : une phase comparative randomisée qui dure six mois, ensuite, il y a une phase qui n'est plus comparative, les patients du groupe placebo recevant tous le traitement évalué. Pour la période de six mois, la différence est en faveur de l'iptacopan, avec une différence de 35 % sur ce critère, donc statistiquement significative.

Dans le cadre du sous-groupe des patients qui étaient traités par corticoïdes et/ou MYCOPHENOLATE, qui correspondent globalement à la population revendiquée, il n'y avait pas de différence sur ce critère puisque la taille de l'effet était de l'ordre de 15 %. Cette analyse suggère que le résultat n'est pas significatif, donc mal établi.

On avait également des critères secondaires qui ont été évalués avec la volonté de contrôler le risque alpha global. Sur la variation du débit de filtration glomérulaire, il n'y a pas de différence par rapport au groupe placebo. Ensuite, il y avait un critère composite qui regroupait finalement les résultats à la fois sur le débit de filtration glomérulaire et sur la protéinurie. Il est statistiquement significatif, mais porté principalement, pour ne pas dire exclusivement, par la réduction de la protéinurie. Pour les deux autres critères qui étaient d'intérêt, la variation du score total d'activité histologique, il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Pour la variation sur la fatigue, il n'y a également pas d'effet établi dans l'étude après six mois de traitement, sachant que six mois de traitement, c'était une durée courte.

Ensuite, il y avait des analyses de sous-groupes, mais aucun test d'interaction n'a été fait. Globalement, ces analyses laissent penser qu'il n'y a pas de réduction supplémentaire de la protéinurie au-delà de six mois de traitement. Par contre, les patients du groupe placebo qui reçoivent le traitement bénéficient de la même quantité d'effet sur la protéinurie que ce qui était observé les six premiers mois pour les patients qui ont reçu le traitement. En revanche, on voit qu'au bout de 22 mois, sur la protéinurie, il n'y a pas de différence.

Le profil de tolérance est déjà connu au travers de l'autre indication qu'est l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. On a principalement des infections qui sont attendues avec ce produit. L'événement le plus grave rapporté, ce sont des infections pneumococciques. Globalement, il n'y a pas de nouveau signal et pas de préoccupation particulière en dehors du contrôle de ces infections.

Le plan de développement dans l'indication considérée ne prévoit pas, stricto sensu, de données conservatoires solides. En revanche, on a l'inclusion d'adolescents en cours qui est prévue dans l'étude APPEAR. Ça fait partie du plan d'investigation pédiatrique. On a également l'étude d'extension chez des enfants de plus de 12 ans dont le recrutement est en cours. La fin de l'étude est attendue pour 2033.

Des études dans d'autres indications néphrologiques sont également prévues.

Les points de discussion : la portée des résultats sur la protéinurie est à discuter au regard d'un certain nombre de remarques. La première, c'est la quantité d'effet qui reste modérée puisque, quand on considère le niveau de protéinurie à l'inclusion, la réduction de 35 % n'aboutit pas à mettre les patients en rémission partielle.

La deuxième chose, c'est qu'il n'y a pas une démonstration solide sur le débit de filtration glomérulaire, pas de différence contre le placebo. Des analyses ont été faites pour évaluer l'évolution de la pente du débit de filtration glomérulaire avant/après, mais elles portent sur des effectifs faibles. L'Agence européenne a considéré que cette démonstration était très fragile.

Il n'y a pas non plus de différence significative sur les critères histologiques rénaux et sur la qualité de vie entre les deux groupes. L'analyse était hiérarchisée, donc on pouvait conclure.

Concernant les critères d'évaluation, la protéinurie est le seul critère qui porte les résultats. Il est mal corrélé avec les complications rénales. Le débit de filtration glomérulaire est un critère plus corrélé. Dans l'idéal, il aurait été bon d'avoir des résultats à la fois sur le critère débit de filtration glomérulaire, sur la protéinurie et éventuellement même sur les scores histologiques. C'est l'avis d'experts pour interpréter ces résultats.

Il n'y a pas d'impact sur le parcours de soins établi. À noter néanmoins que c'est une voie orale qui peut s'administrer à domicile, et il n'y a pas d'impact sur l'épargne cortisonique au long cours ou immunosuppressive.

On peut aussi noter que les patients, au regard de l'indication revendiquée par le laboratoire, dans la population sous traitement optimisé, finalement, n'étaient pas si optimisés que cela puisque moins de la moitié recevait un traitement immunosuppresseur et pas forcément en association. La prescription des gliflozines aujourd'hui est recommandée, mais au moment où ils ont débuté l'étude ce n'était pas un standard établi. Aujourd'hui, clairement, les gliflozines ont une place au titre des traitements néphroprotecteurs. Là, on voit qu'une minorité de patients recevait, de fait, ces traitements.

Par ailleurs, il y a une revendication du laboratoire dans la population des patients qui sont greffés et qui récidivent, ce qui est malheureusement assez fréquent. Là pour le coup les données sont très fragiles, voire il n'y a pas de données. Maintenant, si on considère la population générale en dehors de tous les sous-groupes, on peut noter que les patients insuffisants rénaux ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Pour cette expertise, nous avons sollicité le professeur Patrick Niaudet, le professeur Jean-Christophe Lega et on a la contribution d'une association de patients. J'espère que ça a été assez clair.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Nous allons écouter la contribution de l'association.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association France Rein, qui est une association agréée au niveau national, qui a 11 000 adhérents, 600 bénévoles. C'est une association de taille importante, 3 salariés.

Les sources de sa contribution : ils ont effectué une revue de la littérature, mais ont aussi échangé auprès de dix patients atteints de GC3. Les financements, ils ont souhaité qu'ils ne soient pas rendus publics, vous pouvez en prendre connaissance à l'écran.

Concernant l'impact de la maladie et de ses traitements sur les patients : il y a différentes catégories d'impact. L'association souligne que c'est une maladie rare, grave, auto-immune ou génétique, qui évolue souvent vers une insuffisance rénale terminale, et qui concerne 50 % des patients à dix ans. C'est une population jeune puisqu'elle est diagnostiquée chez les enfants et jeunes adultes, souvent en pleine scolarité, école ou études, donc début de leur vie professionnelle.

Ils soulignent aussi qu'il y a une survenue plus précoce de la maladie dans une sous-population, qui est la maladie de dépôts denses, que dans la glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3.

Les symptômes fréquents sont la protéinurie, l'hématurie, l'œdème, les crampes, la fatigue intense, des douleurs, l'hypertension. C'est un parcours de soins difficile, du fait d'une errance diagnostique fréquente, aggravée par l'absence de symptômes chez certains. Pour certains, il n'y avait pas de symptômes, donc un retard de prise en charge. Les examens sont lourds, le parcours est anxiogène.

Les conséquences sur la vie quotidienne : c'est une pathologie handicapante, qui restreint le travail, le sport, l'autonomie, la mobilité. Il y a aussi les contraintes de prise de médicaments, puisque pour certains, ça va jusqu'à 21 comprimés par jour, avec des déplacements hebdomadaires à l'hôpital pour ceux pour qui l'eculizumab est administré. Le retentissement psychologique est également important, avec une fatigue morale, une frustration, beaucoup d'isolement, des études interrompues ou un parcours professionnel freiné.

Le retentissement en miroir sur les aidants, c'est aussi un bouleversement de la vie familiale, avec un déséquilibre des relations sociales et conjugales, des risques de séparation et de divorce.

Conséquences professionnelles et impacts économiques, comme c'est beaucoup le cas pour les aidants dans des pathologies rares et graves. Il est difficile de concilier vie professionnelle avec son rôle d'aidant, notamment si l'enfant est en dialyse. L'un des parents doit réduire ou même arrêter son activité, donc ça induit une perte de revenu. Il faut ajouter les charges : même si les patients sont en ALD, il reste des charges importantes. On arrive à une précarisation du foyer.

La charge mentale et émotionnelle pèse sur les patients, mais aussi sur les aidants. Une angoisse est partagée autour de la greffe, qui est non curative et du risque de rejet ou de récurrence. Il y a une perte d'insouciance et de confiance dans l'avenir.

Concernant les traitements existants, leurs avantages et inconvénients, le chef de projet a bien décrit les alternatives. Voici ce que l'association a mentionné sur la néphroprotection : il y a uniquement des inconvénients, car cela ne traite pas la cause sous-jacente de la pathologie. Les immunosuppresseurs ne sont pas spécifiques, leur efficacité est variable. Ils soulignent pour l'eculizumab que les résultats sont encourageants chez 50 % des patients avec une amélioration de la fonction rénale, mais c'est une thérapie qui cible la protéine C5 et non la protéine C3, avec des résultats hétérogènes, une administration lourde, et qui ne protège pas la qualité de vie puisqu'ils doivent se déplacer chaque semaine pour une administration en intraveineuse qui va durer entre une et quatre heures.

Concernant la greffe rénale, l'inconvénient est qu'elle n'est pas curative et qu'il y a des récurrences fréquentes. Il y a 50 % de survie à 50 % contre 76 % pour le greffon dans cette pathologie, au regard de la population greffée rénale. L'impact financier pour la collectivité est important, puisque la perte d'un greffon représente 350 000 euros par patient.

Pour l'expérience du médicament et les attentes et les craintes des patients concernant de nouveaux traitements, l'association indique n'avoir aucune expérience, mais souligne les avantages du nouveau traitement dont elle a connaissance. C'est une thérapie ciblée, qui stabilise mieux la maladie. Sa forme orale serait avantageuse pour la qualité de vie des patients. De manière générale, les attentes des patients sont : une thérapie ciblée, agissant sur la cause, améliorant la qualité de vie, notamment fatigue, avec un maintien de l'activité quotidienne, un allègement du fardeau thérapeutique, avec moins de visites à l'hôpital, des traitements moins lourds, une meilleure tolérance avec moins d'effets secondaires et moins de contraintes, et un ralentissement de la progression pour retrouver une vie plus normale.

Concernant les craintes, l'association n'avait rien renseigné.

Pour finir, sur les critères d'autorisation d'accès précoce, l'association a répondu oui sur les deux premiers critères, n'a pas renseigné le dernier. Sur la maladie rare, grave, invalidante, elle estime que c'est le cas, puisqu'il y a un impact majeur sur la qualité de vie, une évolution

rapide vers insuffisance rénale et des récurrences post-greffe fréquentes. Sur l'absence de traitement approprié, elle estime qu'il n'y en a pas, puisqu'il n'y a pas de thérapie ciblée pour cette pathologie. L'eculizumab existe, mais agit seulement sur la protéine C5, avec une efficacité variable et non systématique.

Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Anne-Pierre. Qui commence, Patrick ou Jean-Christophe ? Patrick, peut-être ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est pour le droit commun. Juste un rappel pour ceux qui ne sont pas experts. La glomérulopathie C3 est une entité décrite il y a un peu plus de quinze ans, définie par la présence au niveau des glomérules, en immunofluorescence, de dépôts qui fixent exclusivement ou essentiellement le sérum anti-C3, donc des dépôts de C3.

Deux formes ont été isolées : la maladie des dépôts denses, où les dépôts sont essentiellement intra-membraneux, dans la membrane basale glomérulaire, et la glomérulonéphrite C3, avec dépôts plus au niveau du mésangium. Cette maladie est secondaire à une activation de la voie alterne du complément, le plus souvent en rapport avec la présence d'auto-anticorps qui vont stabiliser la C3-convertase. Ces auto-anticorps sont le C3NeF, C3-nephritic factor, ou des anticorps dirigés contre des protéines régulatrices de la voie alterne comme des anti-facteur H, anti-facteur B, anti-C3B, et plus rarement des variants des gènes de ces protéines régulatrices de la voie alterne.

Comme il a été dit, la C3G est une néphropathie sévère, touchant plus souvent des sujets jeunes, se manifestant par une protéinurie, hématurie, et souvent un syndrome néphrotique, hypertension artérielle, et évoluant fréquemment vers une insuffisance rénale terminale. Après transplantation, il y a une possibilité de récurrence sur le transplant.

La stratégie thérapeutique : comme il a été dit, les IEC ou les ARA II sont proposés comme traitement de première ligne pour réduire la protéinurie et contrôler la pression artérielle. Dans les formes plus sévères, les traitements immunosuppresseurs à base de corticoïdes et de MYCOPHENOLATE MOFETIL sont largement prescrits hors AMM, lorsque la protéinurie dépasse le gramme par gramme ou lorsqu'il y a diminution du débit de filtration glomérulaire.

Il a été signalé l'eculizumab. Il y a une seule publication qui provient du registre français sur des patients sévères qui ont été traités entre 2010 et 2016. Les résultats de ce traitement par l'eculizumab ont été favorables chez 23 % des patients, une réponse partielle chez 23 % et l'absence complète de réponse chez 54 % des patients. Ce qui était un facteur de bonne réponse, c'était, sur la biopsie rénale, la prolifération endocapillaire qui répondait favorablement avec une baisse de la protéinurie et une amélioration de la fonction rénale sous eculizumab.

Malgré ces comparateurs cliniquement pertinents, bien sûr, le besoin médical n'est que partiellement couvert, car il y a malgré tout des patients qui évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande -FABHALTA
(Glomérulopathie à dépôts de C3) (CT-AP-501)

Examen - Inscription - FABHALTA 200 mg (Glomérulopathie à dépôts de C3) (CT-21404)

La demande repose essentiellement sur l'étude de phase III APPEAR-C3G, multicentrique, randomisée, en double aveugle. Le critère de jugement principal était la réduction de la protéinurie à six mois, qui était de 30 % dans le groupe traité, versus une augmentation de 8 % dans le groupe placebo, soit une différence de 35 %. Les critères de jugement secondaires, c'était le débit de filtration glomérulaire à six mois, qui a augmenté de 1,3 millilitre par minute corrigé dans le groupe iptacopan, et une diminution de 0,86 dans le groupe placebo. Finalement, la différence n'est pas statistiquement significative. Ce qui est important, c'est une stabilisation du débit de filtration glomérulaire au bout de douze mois de traitement.

Au point de vue activité histologique globale, la différence n'était pas significative entre les deux groupes, mais il y a tout de même une réduction de la prolifération endothéliale et de l'infiltration leucocytaire, qui fait partie des critères d'activité histologique.

Cette étude, avec une baisse de 30 % de la protéinurie dans le groupe traité, fait passer le rapport protéines sur créatinine urinaire médian de 3,4 grammes par gramme à 2,4 grammes par gramme, dont on peut vraiment se poser la pertinence clinique. On avait vu que les formes très sévères étaient considérées comme les formes avec un rapport supérieur à 2,2 grammes par gramme. Là, on n'arrive même pas à ce chiffre.

D'autre part, la forme annualisée du DFG est dite de presque 11 millilitres par minute corrigée dans le groupe traité, ce qui est assez surprenant, car à l'inclusion, le DFG médian dans le groupe traité était de 91 millilitres par minute, ce qui est normal. On peut donc se poser la question de ce que signifie une diminution pour arriver à ce chiffre.

Ce qui m'a tout de même pas mal perturbé, c'est que, dans le sous-groupe des patients qui recevaient également des corticoïdes et éventuellement du MYCOPHENOLATE MOFETIL, on voit que la protéinurie diminuait au cours des 90 premiers jours, mais au jour 180, à six mois, on est exactement au même niveau qu'au départ. La protéinurie diminue également dans le groupe placebo, mais moins. Surtout, si on regarde le débit de filtration glomérulaire, cela va plutôt en sens inverse dans le groupe traité, avec, au jour 360, une perte du DFG, alors que dans le groupe qui reçoit ensuite le traitement, cela reste stable. Cette courbe me questionne beaucoup sur l'inclusion des patients qui reçoivent également corticoïdes et MMF.

Concernant la récurrence après transplantation rénale, cela repose sur l'étude ouverte qui porte sur 11 patients. Le critère de jugement principal était une réduction dite statistiquement significative de la variation du score de dépôt de C3 après 12 semaines, de 2,5 points, sur une échelle de 0 à 12. On voit que cette diminution est essentiellement due à la diminution pour deux patients. Ce qui est assez surprenant, c'est que, pour un patient, on voit que c'est zéro dépôt de C3. On ne sait pas pourquoi il a été considéré comme une récurrence. La protéinurie était soit absente, soit modérée, avec une baisse de 21 %, mais qui n'est pas significative. La fonction rénale est restée stable. Cette demande par le laboratoire pour la récurrence après transplantation rénale repose uniquement sur des données de récurrence de dépôt, sans vraiment de manifestation biologique en termes de protéinurie et de fonction rénale. Je pense donc que ces résultats sont notoirement insuffisants pour proposer ce traitement en cas de récurrence après transplantation rénale.

Conclusion : les points négatifs sont le nombre de patients inclus dans l'étude randomisée qui est limité, 38 dans le groupe traité, 36 dans le groupe placebo, et la durée de l'étude qui est de 6 mois en double aveugle et 12 mois pour juger de l'effet à long terme, c'est trop court. La baisse de 30 %, comme je l'ai dit, ne correspond même pas à une rémission partielle. Quand on regarde les recommandations qui ont été faites par un groupe d'experts, ils considèrent que le traitement est vraisemblablement efficace pour une réduction de 50 % de la protéinurie. Mais tout cela repose sur des études non randomisées dans cette pathologie.

Enfin, les patients atteints de cette pathologie, qui ne répondent pas aux traitements standards optimisés, qui incluent IEC, ARA II et les traitements immunosuppresseurs, ne tirent pas de bénéfices de l'iptacopan. Pour moi, le service médical rendu est insuffisant dans l'indication qui est revendiquée par le laboratoire pour le droit commun. Peut-être qu'en élargissant à d'autres patients, on peut rendre un SMR modéré, mais c'est à discuter.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - De toute façon, il faudra que nous nous prononcions dans la totalité de l'AMM. Tu parles de l'AP ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - OK. Pour l'accès précoce, le caractère grave, rare ou invalidant : c'est positif. L'évolution vers l'insuffisance rénale c'est dans 20 à 40 % des cas. Maladie rare : 1 à 3 cas par million et une prévalence de 14 à 140 cas par million. Le caractère invalidant, ça se manifeste par une protéinurie, syndrome néphrotique, éventuellement avec hypertension artérielle et une évolution vers l'insuffisance rénale. La maladie est donc grave et rare.

Concernant le traitement approprié, je viens d'en parler, il n'y a pas de traitement approprié : IEC, ARA II, corticoïdes, MMF, éventuellement eculizumab. Malgré cela, il y a des patients qui ne répondent pas à ces traitements.

Concernant le caractère présumé innovant. Pour la représentativité de la population étudiée, l'étude randomisée a inclus seulement 38 patients dans le groupe traité et 36 dans le groupe placebo. Le choix du comparateur est adapté. La pertinence clinique du critère de jugement principal et des critères secondaires : oui, mais la quantité d'effet observée est discutable, à la fois sur la protéinurie et le DFG, avec une durée de suivi trop courte.

Quant à la tolérance, elle est bonne, bien sûr, si les patients ont été vaccinés avant le début du traitement.

Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge, avec un médicament innovant qui prévient l'activation de la C3 convertase de la voie alterne du complément. C'est une nouvelle modalité de traitement, mais je ne pense pas que ce soit susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Comme je l'ai dit, l'indication proposée par le laboratoire, qui inclut également corticoïdes et MMF, l'étude randomisée ne montre pas de bénéfices dans cette population. Quant aux résultats concernant la récurrence après transplantation rénale, ils sont notoirement insuffisants, car cela porte uniquement éventuellement sur les dépôts de C3. Pour moi, le médicament n'est pas présumé innovant.

Enfin, la dernière : mise en œuvre du traitement : elle peut être différée, pour moi, il n'y a donc pas d'indication à l'accès précoce.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Patrick. On va écouter Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Bonjour à tous. Beaucoup a été dit déjà par le SEM et par Patrick, je ne vais faire que compléter. On m'a posé des questions à la fois cliniques et méthodologiques, même si je ne suis pas néphrologue et qu'il s'agit de maladies tout à fait exceptionnelles.

Le premier point que je voulais aborder avec vous est de savoir si la réduction de la protéinurie dans les essais est un facteur prédictif de réponse sur la fonction rénale. J'ai sélectionné une seule étude, mais beaucoup de publications sur ce sujet sont convergentes. Elles essaient de mesurer la corrélation au niveau des études, que ce soit sur données présumées ou données individuelles, avec en abscisse la réduction de l'albumine ou de la protéinurie par l'effet thérapeutique, et en ordonnée le critère pertinent qui est la survenue d'une insuffisance rénale terminale. Sans faire de modèle, à l'inspection visuelle, on ne dégage pas de droite permettant de montrer une prédiction d'un effet vers un autre. C'est très clair : la protéinurie n'est pas un bon critère, n'est pas un critère de substitution pour prédire la dégradation rénale et la survenue d'insuffisances rénales. Voilà pour le premier point.

Le deuxième point qui m'a été posé, c'est l'interprétation du sous-groupe. Ça a été déjà avancé, discuté. Dans le premier sous-groupe, chez les patients qui sont exposés aux corticoïdes ou au MYCOPHENOLATE MOFÉTIL, vous avez une réduction de la protéinurie qui est plus petite comparativement à ceux qui ne reçoivent pas ce standard de soins. Les estimations ponctuelles sont en dehors de l'intervalle de confiance. C'est une analyse qui est très limitée, évidemment, parce qu'on aimerait avoir un peu d'interaction pour savoir si les effets de traitement sont différents.

Le SEM a contacté le requérant et malheureusement, il n'y a pas eu de réponse. On ne peut pas répondre à cette question. C'est une question importante, parce que l'industriel avait repéré que c'était un facteur pronostic important et c'était la justification d'une stratification lors de la randomisation. La question au-delà du pronostic, d'un effet modificateur de l'effet traitement qu'on appelle prédictif ou théranostique, ne peut pas être répondue de manière certaine. C'est possible, mais on ne peut pas conclure, pour plein de raisons. Déjà, on n'a pas vu d'interaction. Bien évidemment, il y a plein de sous-groupes qui sont faits. Vous avez pu le voir dans le CSR. Concernant le test d'interaction, imaginez qu'on nous dise que l'interaction est inférieure au seuil choisi, disons 0,05 ou 0,1, c'est peu puissant. On a aussi un risque de faux négatifs sur la réalisation de ce test.

On en est réduit à faire ce qu'on appelle en logique, non pas de la déduction comme dans un essai contrôlé randomisé, mais une généralisation, une induction. C'est un processus qui est extrêmement puissant et qui permet d'inférer la causalité entre l'exposition au médicament et la réponse thérapeutique. Évidemment, c'est soumis à des extrapolations et à des risques importants de faux positifs.

On m'a posé aussi la question de savoir si la gestion du risque de fausse découverte, de faux positifs, autrement dit, erreur de type 1 ou risque alpha, a été bien prise en charge par le plan d'analyse statistique. Je voulais d'abord aborder le fait que c'était un seuil qui était choisi à 0,05 en unilatéral, ce qui n'est pas l'usage. Vous voyez toujours, même versus placebo plus *standard of care*, des *p-values* à 0,05 bilatéral. Autrement dit, ça correspondait, si on faisait un test en bilatéral, à 0,1.

C'est justifié par la rareté de la maladie, on peut le comprendre. Je pense aussi qu'on peut saluer une certaine cohérence dans les hypothèses qui ont été générées par l'industriel. Il a basé la différence d'effet sur le résultat de la phase II, on peut le saluer. Il n'a pas fait d'amendement, et a modifié le plan d'analyse statistique. On reste bien dans une approche déductive, une hypothèse déductive, bravo à eux. Tout de même, il y a une relaxation sur le risque de fausse découverte qu'on ne peut pas méconnaître.

Par ailleurs, en quelques mots, juste pour vous dire qu'effectivement, le risque d'inflation lié à la hiérarchie est bien pris en compte. Pour aller un peu plus loin, pour ce graphique, vous voyez que ce risque alpha est divisé en deux, entre H21 et H22, les deux hypothèses de rang 2. Il faut prendre 0,05 divisé par 2 et il faut vérifier que chacun des chiffres qui en sort, qui correspond à la réallocation du risque, la somme fasse 1. Si vous avez 0,05, quand on vous met 0,2, il faut multiplier les deux ratios ou 0,4 par 0,025 qui fait 0,1. Comme le schéma est cohérent, il y a une bonne gestion du risque.

Le chef de projet l'a déjà dit. Vous avez un score que j'ai qualifié de composite. Ce n'est pas complètement exact, je pense. C'est un critère basé sur deux éléments : l'un c'est la réduction de la protéinurie et l'autre c'est un critère de sécurité, qui est d'être sûr qu'il n'y ait pas de dégradation de la fonction rénale qui serait au-delà de 15 %. Si j'ai bien compris, en néphrologie, je parle sous l'autorité de Patrick, quand vous avez une variation entre 0 et 15 %, cela peut correspondre à des fluctuations aléatoires ou des variations hémodynamiques sans réelle dégradation de la fonction rénale. C'est un critère qui ne nous apporte pas d'informations supplémentaires sur la protéinurie, l'effet est centré sur la protéinurie y compris dans l'analyse de ce critère, dans l'analyse secondaire.

On m'a posé la question de comment je voyais l'effet thérapeutique. C'est clair qu'ils ont démontré un effet anti-protéinurique, dont la taille d'effet est équivalente aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, ARA II IEC ou anti-GLT2. Mais pour ces médicaments, il y a eu une démonstration dans des essais à de multiples reprises d'une réduction de critères plus pertinents : insuffisance rénale terminale, voire mortalité.

Cela pose la question de la qualité du *standard of care*. Vous voyez les chiffres : tous les patients n'ont pas reçu de corticoïdes, un tiers ; tous les patients n'ont pas reçu du MMF, un tiers. Alors que le plan de développement a été conduit, l'inclusion des patients a été réalisée après la publication des essais anti-GLT2, très peu étaient exposés à une molécule qui était particulièrement efficace.

Dans les amendements, quelque chose m'a vraiment très surpris. Le comité éthique en Inde a demandé à ce que tous les patients soient traités par MYCOPHENOLATE MOFETIL, ou de manière homogène, dans un pays où l'accès aux immunosuppresseurs et la gestion des immunosuppresseurs est difficile. Il a été décidé que tous les patients inclus en Inde n'auraient pas de MYCOPHENOLATE MOFETIL, pour répondre à la demande du comité éthique, ce qui correspond à une sous-exposition à un traitement potentiellement efficace. Je m'interroge de cet amendement et de la pertinence de cet amendement.

Vous avez bien compris la revendication du laboratoire qui est dans un périmètre restreint. Notre président nous a bien rappelé dans quel périmètre on allait le faire, qui était celui de l'AMM. On est obligé de faire des hypothèses à nouveau, en se disant : est-on sûr des effets sur la protéinurie, de l'effet intrinsèque de la molécule, au-delà de la pertinence qui a été discutée par notre collègue, par Patrick ? On ne peut pas, malheureusement, y répondre, ce qui conduit à mon sens à une dégradation du SMR.

J'avais initialement proposé un SMR modéré. J'ai entendu qu'une réduction d'un gramme en moyenne n'était pas pertinente. C'est vrai que, par exemple dans le lupus, on aime bien que les patients aient moins de 0,5 gramme. J'imagine que c'est vrai aussi dans cette glomérulonéphrite, à tout point de vue. On est là pour discuter maintenant des différentes notes qu'on doit donner.

J'ai fini. Merci à vous.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Jean-Christophe. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Vous avez été, l'un et l'autre, extrêmement clairs. Je ne vois pas de mains qui se lèvent.

Ce que nous devons faire d'abord dans le droit commun, puisque nous allons commencer dans le droit commun, c'est nous prononcer dans l'ensemble de l'indication de l'AMM, alors que nous n'avons pas de données robustes pour pouvoir nous prononcer dans la restriction de l'indication pour laquelle ils nous ont demandé de nous prononcer.

En ce qui concerne notre réflexion dans le bureau, il nous a semblé qu'il était important de nous prononcer uniquement dans l'indication de l'AMM. La question qui se pose est de savoir si les éléments tels que vous nous les avez présentés nous permettent soit de donner un SMR suffisant et faible. Cela nous semblait possible, dans la mesure où il y a tout de même un certain effet, même si sa pertinence est discutée sur le rapport protéines-créatinine. En sachant que, par ailleurs, vous avez souligné que ce n'était pas un marqueur fiable de l'évolution de la fonction rénale, d'une part, et que, d'autre part, le débit de filtration glomérulaire, lui, n'avait pas finalement changé de manière significative dans l'ensemble du groupe.

La question est de savoir si on donne un SMR suffisant, certainement faible ou modéré, ou si, éventuellement, comme vous l'avez suggéré aussi tous les deux, on donne un SMR insuffisant.

Je ne sais pas si vous voulez aller plus loin dans la discussion, peut-être Jean-Christophe ou Patrick ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Par rapport au débit de filtration glomérulaire, finalement, quand il est normal, c'est difficile de voir une amélioration. Le fait que cela reste stable sur douze mois est tout de même un point positif, une stabilisation de la fonction rénale. Je n'ai pas été voir, je ne sais pas si le SEM peut répondre à cela, sur la sous-population de patients qui avaient un DFG inférieur à 60 millilitres par minute, y a-t-il une amélioration de la fonction rénale ou pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais vérifier, mais non, il ne me semble pas.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- En attendant la réponse, qui est effectivement importante pour une question d'intérêt, ce serait une analyse post hoc d'un sous-groupe dans une extension en ouvert.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La robustesse est faible.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est un terme pompeux, plein d'abduction, mais ce sont des hypothèses qui ne peuvent pas être vérifiées. C'est-à-dire que c'est un bel essai qu'a conduit l'industriel, on est très heureux, tout de même, dans une maladie rare, de voir un recrutement dans un placebo, triple d'ailleurs. Mais pourquoi un *standard of care* qui était insuffisant, pourquoi que six mois ? Je n'ai pas compris, parce que c'est une molécule qui est déjà utilisée, on connaît le profil, donc il n'y avait pas d'intérêt évident par rapport à la sécurité d'enrichir la population exposée. C'était une trentaine de patients, donc c'est tout petit. Pourquoi n'ont-ils pas conduit douze mois, voire plus ? On va revenir à ce qu'on dit souvent, ce que l'on aimerait bien maintenant, c'est un second essai avec les hypothèses qui ont été générées, notamment après une exposition complète corticoïdes plus MMF et anti-SGLT2.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans le bureau, on était plutôt pour le prendre avec un SMR faible ou modéré et une ASMR V sans ISP. Mais le SMR insuffisant est aussi tout à fait discutable. On va d'abord voter, si vous voulez bien, le droit commun ensuite nous voterons l'accès précoce dans la sous-population qui est revendiquée.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Michel, c'était SMR faible ou modéré ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était entre faible et modéré, que nous avons discuté au sein du bureau, et une ASMR V.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'ai une question, si c'est possible. C'était sur cette baisse de la protéinurie sur douze mois. Je sais que d'un point de vue méthodologique, ce n'est pas forcément solide, mais on peut tout de même supposer qu'elle est bénéfique pour les patients. Ce n'est pas nul, mais on est tout de même sur un effet protecteur, malgré tout.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On ne peut pas dire que ce soit bénéfique sur le long terme. Pour le moment, on n'a pas de données suffisantes pour dire que sur le long terme, ça

va. Surtout, ce n'est pas n'importe quoi comme médicament. C'est un peu comme l'eculizumab, même si ça se donne par voie orale, c'est les mêmes problèmes avec des possibilités d'infections sévères. En plus, ce dont on n'a pas discuté, c'est les transplantés. Je suis pour que les transplantés n'apparaissent pas dans cette indication.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord. Tu penses que si on le prend, il faut faire un milieu pour les transplantés ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui. On n'a vraiment aucune donnée pour proposer ça. Proposer ça à des transplantés qui ont déjà un traitement immunosuppresseur pour avoir simplement comme résultat, pour deux patients sur onze, un dépôt de C3 qui diminue, ce n'est pas...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce n'était pas l'objet de ma question, mais pour renforcer ce que dit Patrick, c'est un critère d'exclusion de l'essai de phase III, le fait d'être transplanté.

Patrick, parce que je ne suis pas de la spécialité, donc j'avais une vision sur le SMR qui était plus optimiste que le tien, j'entends tes arguments. Peux-tu nous redire pour toi, insuffisant, c'est que tu considères qu'en moyenne, 1 gramme, on peut l'entendre, passer de 3 grammes à 2 grammes, ce qui est très conséquent, ce n'est pas suffisant ? L'objectif serait de mettre les gens à moins de 1 gramme ? Que considères-tu, comme étant pertinent, au-delà des experts qui s'étaient positionnés sur une évaluation, qui suit à la fois sur l'histologie, que tous les marqueurs aillent dans le bon sens, avec quasiment des réponses complètes ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je dirais qu'une réduction de 50 % pendant les premiers douze mois paraîtrait vraiment positif. Les experts ont publié un papier dans le *Clinical journal of the american society of nephrology* où ils prennent tous les critères les uns après les autres, protéinurie, débit de filtration glomérulaire, histopathologie, et ils donnent les évidences et les non-évidences. Ils disent que tout cela repose sur des études non randomisées et que l'on ne peut pas affirmer de façon formelle que la réduction de la protéinurie soit un critère d'efficacité à très long terme. Par contre, ils disent que si cela réduit de 50 % ou si on a moins de 0,5 gramme par 24 heures, c'est lié à une réduction du risque de progression vers l'insuffisance rénale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La cheffe de projet, puis on vote.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour répondre à la question d'Anne-Pierre sur le débit de protéinurie, sur la courbe que le critère de jugement est à six mois, mais quand on regarde à douze mois, lorsque tous les patients sont *switchés* par iptacopan, on n'a pas de bénéfice supplémentaire sur la protéinurie dans le groupe iptacopan en ouvert sur la période de six à douze mois. On n'a pas de gain supplémentaire. Certes, à douze mois, on est exploratoire, mais il y a un effet qui persiste sur la protéinurie, mais pas de gain supplémentaire. C'était la première chose.

Sur les transplantés, je voulais juste préciser qu'il y a une réelle hypothèse sur le plan physiopathologique, puisque la glomérulopathie à dépôts de C3 sur un rein natif ou sur le greffon rénal, la physiopathologie est la même et l'impact clinique est le même. Mais effectivement, les patients transplantés bénéficient d'un traitement le plus souvent par corticoïdes et MMF, MYCOPHENOLATE MOFETIL. C'est vrai que dans cette population de patients qui ont des immunosuppresseurs, dans l'étude pivot, on a des résultats qui sont très difficilement interprétables.

Sur le critère composite dont parlait Patrick, qui a été discuté dans la publication de CJASN, c'est vrai que tous ces critères pris individuellement, débit de protéinurie, débit de filtration glomérulaire et critère histologique, ne sont pas des critères de substitution validés. Un critère composite associant les trois serait un bon argument en faveur d'une efficacité dans cette pathologie. Là, on a une stabilisation sur le DFG, mais par rapport au placebo, il n'y a pas de différence significative. C'est très difficile à démontrer, puisqu'en une fois, les patients à l'inclusion avaient un DFG normal. On a une durée d'étude qui est très courte, à six mois. Mettre en évidence une différence significative sur l'amélioration du débit de filtration glomérulaire ou une stabilisation par rapport au placebo, à six mois, cela semble extrêmement compliqué.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Finalement, on fait un miroir pour les transplantés ou comment fait-on ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce qui est difficile, c'est que chez les transplantés, on n'a aucune donnée pour se prononcer.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends bien. La question, c'est de savoir comment on le fait. Fait-on miroir pour les transplantés en disant que, de toute façon, on les exclut ? Ou les exclut-on d'une autre manière dans la rédaction de l'avis ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- N'insisterait-on pas plutôt dans la stratégie thérapeutique en précisant que la faible robustesse du niveau de preuve et le manque de données ne permettent pas de placer la spécialité dans la stratégie thérapeutique, tout en faisant une évaluation dans l'entièreté de l'AMM, malgré tout ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ça la question.

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas la réponse, mais pour nourrir votre réflexion, vous devez répondre effectivement à la question des transplantés. Ce qu'indique Patrick Niaudet est fort tout de même.

Par ailleurs, le laboratoire revendiquait la prise en charge chez les patients qui étaient, après traitement, optimisés. Là, on n'a pas vraiment les données, on n'a même pas de suggestions d'effets. Par contre, c'est vrai qu'on a un développement qui n'a échappé à personne, qui est tout de même à la hauteur dans une maladie rare, même s'il y a pas mal de critiques. C'est vrai que c'est pour cela qu'on a des scrupules à aller vers le SMRi. Ce qu'on pourra faire si vous ne mettez pas un SMRi hors population transplantée, c'est effectivement de préciser toutes

ces inquiétudes ou toutes ces inconnues dans la stratégie thérapeutique. Cela pourra permettre de dire qu'on ne sait pas comment positionner le produit et qu'il n'est pas aujourd'hui considéré comme une alternative au MYCOPHENOLATE et aux corticoïdes. Par contre, comme le revendiquait le laboratoire, il peut constituer une alternative peut-être à l'eculizumab qui a un niveau de preuve, je ne sais pas si Patrick Niaudet va le confirmer, mais qui me semblait être particulièrement limité.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose, dans ces conditions, de faire tout de même un miroir pour les transplantés. Je vous propose de voter dans l'entièreté de l'AMM, en excluant en miroir les transplantés.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Juste une question. L'AMM inclut les transplantés ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, elle est sans précision. L'AMM est très large, c'est la glomérulopathie à dépôt de C3 chez les patients adultes qui bénéficient d'un traitement néphroprotecteur IEC/ARA II. Elle ne précise pas le débit de protéinurie, elle ne précise pas spécifiquement l'atteinte glomérulaire sur un natif ou sur le greffon, et elle ne précise pas le traitement immunosuppresseur par corticoïdes et MMF.

Un chef de projet pour la HAS.- Par ailleurs le laboratoire revendiquait spécifiquement un bénéfice dans cette population pour le coup.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il faut voter maintenant, sinon on va prendre beaucoup de retard. On vote d'abord avec un miroir pour les transplantés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour l'ISP, j'ai relevé 1 voix contre. Concernant le SMR, il y a 12 voix pour insuffisant, 8 voix pour faible et 1 voix pour modéré. C'est un SMR insuffisant. Pour le miroir, 20 voix pour insuffisant et 1 voix pour faible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, c'est insuffisant. On vote l'AP maintenant.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Excusez-moi, pour l'AP, c'est après échec de tous les traitements, y compris l'eculizumab.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, absolument, c'est dans l'indication restreinte telle que le laboratoire l'avait demandée.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour le premier critère, 21 voix pour. Deuxième critère, 21 voix pour. Troisième critère, 21 voix contre. Quatrième critère, 21 voix contre.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc non. Très bien, pas d'accès précoce post-AMM et SMRi.

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