



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 décembre 2025

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

En seconde intention, après trois à six mois de néphroprotection, si la protéinurie persiste et si l'insuffisance rénale reste au moins modérée avec un DFG supérieur à 30 millilitres/minute, alors on envisage un traitement immunosuppresseur avec une corticothérapie systémique orale, selon différents schémas thérapeutiques pendant six mois ou six à neuf mois.

Les recommandations internationales, KDIGO 2024, recommandent, chez les patients à risque de progression de la néphropathie, une approche simultanée et qui est à la fois à visée

immunologique avec des immunosuppresseurs, le NEFECON qui est le KINPEYGO dans son nom de développement, avec une recommandation de grade 2B et, si le KINPEYGO n'est pas disponible, les corticoïdes systémiques avec une recommandation également de classe 2B. Et, parallèlement, la néphroprotection avec, comme on a vu, les IEC, recommandation de classe 1B ou le sparsentan 2B, plus ou moins les gliflozines 2B, tout en corrigeant les facteurs de risque cardiovasculaire, évidemment.

Les CCP retenus sont les IEC-ARA2, les gliflozines que sont le FORXYGA et JARDIANCE, qui ont une indication large chez les patients pour le traitement de la maladie rénale chronique et pas spécifiquement dans la néphropathie à IgA, avec un SMR important, notamment en association au traitement IEC ou ARA2, une ASMR III dans la prise en charge pour le premier et IV pour le second. Le FILSPARI, le sparsentan, a été évalué l'année dernière par la CT, c'est le seul qui a l'indication spécifique dans le traitement de la néphropathie à IgA, avec un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. C'est un médicament à visée néphroprotecteur. Les autres CCP sont la corticothérapie systémique.

Concernant les données disponibles, elles reposent sur une étude de phase III, randomisée, comparative versus placebo chez plus de 360 patients atteints de néphropathie à IgA, avec une protéinurie conforme au libellé de l'AMM et un DFG entre 35 et 90 millilitres/minute. Les patients étaient randomisés un pour un pour recevoir du KINPEYGO à 16 milligrammes/jour ou du placebo pour une cure de neuf mois. Les patients devaient être optimisés à la dose maximale tolérée par IEC ou ARA2, les trois mois précédant l'inclusion, avec une dose stable, durant tout le suivi de l'étude. La cure était de neuf mois. Le suivi était ensuite de trois mois et cela constituait la partie A de l'étude qui a permis l'AMM conditionnelle initiale. La partie B est une phase de suivi, toujours en double aveugle, de 12 mois, pendant laquelle les patients ne recevaient pas le traitement. La population était relativement jeune en rapport avec la maladie, avec un âge médian de 43 ans. Le temps médian entre le diagnostic de la néphropathie et l'inclusion était entre deux et trois ans. La néphropathie était à haut risque de progression puisque la protéinurie médiane était à 2,2 grammes/24 heures. Un DFG médian était de 55 millilitres/minute. Les patients étaient optimisés par IEC-ARA2 et 6 % des patients seulement ont reçu des gliflozines au cours de l'étude en raison d'un développement concomitant principalement.

Les critères de jugement principaux étaient hiérarchisés avec une gestion du risque alpha selon une réallocation. Trois critères de jugement principaux. Le premier, à la fin des neuf mois de traitement, était le ratio de la protéinurie sur créatininurie à neuf mois par rapport à l'inclusion et le budesonide a été supérieur en termes de réduction de protéinurie avec un delta de 27 % et une réduction de 31 % dans le groupe traité.

Concernant la partie B, à l'issue des deux ans de l'étude, le second critère hiérarchisé était la moyenne pondérée dans le temps du DFG avec, là encore, une variation, un delta en faveur du budesonide avec un delta de 5 millilitres/minute dans le groupe traité. Le troisième critère était la pente du DFG, annualisée sur deux ans avec un delta en faveur du budesonide de l'ordre de 1,8 millilitre/minute.

L'industriel a conduit de nombreuses analyses de sensibilité à la demande du CHMP pour pallier les insuffisances méthodologiques des principaux critères d'évaluation, des analyses de

sensibilité qui ont justifié des amendements au plan d'analyse statistique ou même post-hoc, mais qui ont été cohérentes avec les analyses préspecifiées. Juste si on peut focaliser sur une analyse par régression robuste, on voit que le débit de filtration glomérulaire, le delta est en faveur du budesonide avec un delta de l'ordre de 5,9 millilitres/minute chez des patients sous placebo qui ont une maladie qui est rapidement évolutive parce qu'on voit qu'ils ont à l'issue des deux ans une perte de DFG de l'ordre de 12 millilitres/minute alors qu'elle est de 6 millilitres/minute chez les patients traités. Ce qu'on peut voir, c'est que l'amélioration, les 6 millilitres/minute, le delta, finalement, persiste tout au long de l'étude. Néanmoins, le bénéfice s'est avéré seulement initialement durant les trois premiers mois de l'étude avec un gain du DFG, et on voit qu'après trois mois, la pente du DFG chez les patients traités et chez les patients sous placebo évolue de manière parallèle et donc de manière similaire à l'évolution naturelle de la maladie finalement.

Concernant les critères de jugement secondaires, ils sont exploratoires. Juste pour préciser que lorsque l'on regarde le débit de protéinurie, il est de l'ordre de 27 % à neuf mois, il est maximal à douze mois et elle remonte à 24 mois jusqu'à 30 %.

La qualité de vie est exploratoire.

Concernant les données de tolérance, Jean-Christophe Lega reviendra dessus. Il y avait environ deux fois plus d'effets indésirables et d'effets indésirables graves sous budesonide. Les effets étaient principalement cortico-induits, le plus souvent légers à modérés et réversibles. Lorsqu'on regarde dans le RSCR, il y a tout de même une demande du PRAC d'inclure des risques importants identifiés, diabète, hyperglycémie et un risque potentiel important, événement thromboembolique, dans la liste des *safety concerns*, alors qu'ils n'apparaissent pas dans le plan de gestion des risques.

Concernant les points de discussion, on l'a évoqué, l'effet apparaît seulement bénéfique de manière transitoire du KINPEYGO, compte tenu d'une part de l'absence de durabilité de l'effet sur le débit de protéinurie et d'un gain sur le DFG qui est obtenu essentiellement au cours des trois premiers mois. Une fois l'effet aigu du budesonide stabilisé à trois mois, le bénéfice est maintenu jusqu'à deux ans, mais un déclin du DFG qui se poursuit de manière superposable à la progression de l'insuffisance rénale dans le groupe placebo. La fonction rénale n'est finalement pas stabilisée après trois mois.

La quantité d'effets sur la protéinurie reste modérée puisque finalement, les patients avaient une protéinurie à l'inclusion qui était de débit élevé, 30 % n'obtiennent pas une rémission.

L'étude est versus placebo, il n'y a pas de comparaison versus CCP, en particulier la corticothérapie systémique, ce qui aurait pu être intéressant.

On n'a pas de données spécifiques d'interaction de co-administration avec les gliflozines, qui sont malgré tout un traitement néphroprotecteur bien reconnu dans la prise en charge de la maladie rénale chronique.

L'absence de gestion de la multiplicité pour les analyses secondaires, un critère composite qui est rapporté dans la publication avec des critères durs des événements majeurs rénaux, mais

finalement qui n'apparaît plus dans les dernières versions du protocole et du plan d'analyse statistique, uniquement considéré comme exploratoire. Et, surtout, une durée de suivi qui est limitée à deux ans, justifiant des interrogations sur le devenir à plus long terme et sur la durabilité de l'effet.

Les résultats sont non extrapolables, notamment en cas de néphropathie plus stable. On a évoqué la pente du DFG chez les patients sous placebo et avec un débit de protéinurie plus faible.

Enfin, la tolérance, ces effets cortico-induits pour une spécialité dont la biodisponibilité n'est finalement pas nulle, environ 10 %.

Et, juste à noter que les critères de non-inclusion étaient très larges en termes de comorbidité sous-jacente à risque de décompensation induite par les corticoïdes.

Je vais laisser la parole au Professeur Patrick Niaudet et Jean-Christophe Lega.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je reviens en quelques mots sur la pathologie. La néphropathie à IgA, anciennement maladie de Berger, du nom d'un anatomopathologiste français qui l'a décrite vers les années 60, c'est la première cause de glomérulonéphrite primitive. Son diagnostic nécessite une biopsie rénale qui, lors de l'examen en immunofluorescence, montre la présence de dépôts mésangium qui fixent de façon prédominante le sérum anti-IgA.

Cette néphropathie atteint de façon prédominante l'enfant et l'adulte jeune. Chez l'enfant, cela se manifeste souvent par des épisodes d'hématurie macroscopique survenant après des infections ORL. L'incidence annuelle est d'environ 2,5 pour 100 000, hématurie macroscopique ou une hématurie microscopique et une protéinurie.

C'est une néphropathie assez sévère dans la mesure où, avec un recul de 20 ans, environ 30 % des patients évoluent vers la guérison, 40 % gardent une maladie rénale chronique avec protéinurie et hypertension et insuffisance rénale modérée, et 30 % ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale qui nécessite un traitement par dialyse et/ou greffe. Les facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic avec la biopsie rénale sont une protéinurie supérieure à 1 gramme/jour, une hypertension artérielle et une baisse du débit de filtration glomérulaire.

La pathogénie est due à un défaut de galactosylation des IgA1 qui sont d'origine muqueuse, qui sont produites essentiellement au niveau des plaques de Peyer. Ces IgA hypogalactosylées sont à l'origine de production d'auto-anticorps de type IgA et IgG, ce qui va former des complexes immuns qui vont se déposer au niveau du mésangium des glomérules et être à l'origine de la glomérulonéphrite.

La stratégie thérapeutique a pour but de réduire la protéinurie et de ralentir la progression de la maladie rénale chronique. On a vu que cela repose dans un premier temps sur les IEC ou les ARA2, les inhibiteurs de SGLT2, mais également il est nécessaire de réduire la formation de complexes immuns à IgA pathogènes et c'est essentiellement actuellement la corticothérapie.

Les recommandations de KDIGO 2025, c'est en premier lieu, chez les patients qui ont une protéinurie supérieure à 1 gramme/jour, un traitement de neuf mois par budesonide, ce que l'on voit dans ce dossier, ou si non disponible, un traitement de six à neuf mois par méthylprednisolone à la dose de 0,4 milligramme/jour sans dépasser 32 milligrammes, ceci pendant deux mois, suivi d'une baisse progressive.

Les comparateurs cliniquement pertinents, comme il a été dit, sont les IEC, ARA2, les gliflozines et la corticothérapie systémique. Le besoin médical est partiellement couvert dans la mesure où, malgré ces traitements, un certain nombre de patients évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.

Le produit que nous évaluons, c'est le budesonide qui libère ce corticoïde puissant, préférentiellement au niveau de l'iléon terminal, où se trouvent les plaques de Peyer, et inhibe la synthèse d'IgA. À la dose de 16 milligrammes/jour, le taux d'IgA hypoglycosylées diminue d'environ 20 %. Environ 10 % de la dose du produit passe dans la circulation en raison d'un métabolisme hépatique par le cytochrome P450, ce qui fait que 10 % de la dose se retrouve dans la circulation, ce qui limite les effets indésirables de la corticothérapie. Le passage dans la circulation systémique peut être estimé à un équivalent de 5 à 10 milligrammes de prednisone. En comparaison à la corticothérapie par voie générale, c'est probablement des doses qui sont nettement moindres.

Dans la partie A de l'étude qui est le traitement pendant neuf mois, avec le critère sur la protéinurie, on voit une réduction du rapport protéinurie sur créatininurie de 31 %, versus 5 % avec le placebo, ce qui est une différence statistiquement significative de 27 %. Cependant, cette réduction de 31 % d'une protéinurie qui fait passer la médiane de 1,29 gramme/gramme à 0,89 gramme/gramme, on peut s'interroger sur la pertinence clinique de ce résultat. Néanmoins, on voit que ce résultat est obtenu au bout de neuf mois et que la protéinurie continue à diminuer à environ 50 % au douzième mois, ce qui est assez impressionnant sur la protéinurie.

Sur la partie B, c'est ce qui se passe après neuf mois de traitement. Le traitement est interrompu et on suit jusqu'à deux ans après la fin du traitement par le budesonide. Comme il a été montré, on voit que l'effet principal se situe de façon assez étonnante au cours des trois premiers mois et qu'ensuite, on a une pente dégressive du DFG, aussi bien lorsque le rapport protéinurie sur créatininurie est supérieur à 1,5 gramme/gramme que lorsqu'il est inférieur.

Maintenant on regarde la protéinurie sur la partie B, on voit qu'après douze mois, la protéinurie commence à remonter progressivement, ce qui fait que le gain obtenu après douze mois ne se poursuit pas par la suite et, au contraire, la protéinurie réapparaît.

Je laisse la place à Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, vous avez vu les éléments d'efficacité, voici les éléments de tolérance. Vous pouvez voir les différences entre le traitement par le budesonide versus le placebo, ce qui témoigne du passage systémique de 10 à 20 %. Les œdèmes des membres inférieurs sont représentés, l'hypertension artérielle, les crampes musculaires,

l'acné, une petite augmentation des céphalées. Il y a des infections aussi qui sont rapportées, et des diabètes qui sont survenus chez des patients qui présentaient déjà un déséquilibre métabolique.

Je suis très embêté par le *clinical study report* sur les effets indésirables qui ont été rapportés. Vous voyez ici l'imputation qui a été faite, et des noms apparaissent et qui me paraissent extrêmement étonnants. Notamment, il y a eu un décès par Covid-19 chez un patient qui avait une chirurgie pulmonaire et qui n'était pas forcément sans comorbidité. Mais c'est bien ces patients qui décèdent de la maladie. Je suis étonné que la pharmacovigilance déduise de l'effet d'un médicament qui est un corticoïde, dont on connaît le passage systémique de 10 à 20 %, l'affinité qui est importante pour les récepteurs, 10 à 20 fois celle de la prednisone. Une différence est faite entre la pharmacovigilance clinique, telle que nous la pratiquons en clinique et en centre de pharmacovigilance, et la pharmacovigilance des essais industriels, que je redécouvre dans plusieurs dossiers.

Vous allez me dire que peu importe, cela doit être porté, ces infections par exemple dans le RCP. Non, puisque vous voyez que c'est un RCP qui est spécifique et qui ne reprend pas l'antériorité des autres spécificités de budesonide qui ont été largement utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Si vous voulez voir quelque chose de ce spectre, il faudrait regarder en dessous. Il faut le potentiel de la classe, des effets indésirables typiques des gluco-stéroïdes systémiques peuvent survenir, augmentation de la pression artérielle, cushingoïde, risque accru d'infection, cela a été rapporté dans l'étude, même si ce n'était pas imputé par l'industriel, diminution de la tolérance au glucose, l'ulcère peptique, il y a eu aussi un cas. Vous voyez ce que j'ai souligné, tous ces effets indésirables n'ont pas été observés dans le programme d'études cliniques de KINPEYGO. Je trouve que c'est complètement contre-factuel. Je suis extrêmement étonné de cela. On a sollicité l'ANSM pour avoir leur avis.

On ne l'avait pas vraiment sollicitée pour cela, on l'avait surtout sollicitée pour des questions méthodologiques de métrique, notamment sur des variations du plan expérimental. Je vous extrais trois éléments principaux, entre 2018 et 2021, 2021 étant le plan d'expérience final, pour savoir s'il pouvait y avoir une infraction du risque alpha sur ces variations. Quelques éléments d'explicitation. La première est que ce sont des demandes qui ont été faites à la demande du régulateur, donc on ne peut pas imputer cela directement à l'industriel.

Deuxième point, et je ne comprends pas pourquoi, vous avez vu qu'ils ont mis la protéinurie à chaque fois en tête de gondole, alors qu'on sait qu'il n'y a pas de démonstration de *surrogatie* la protéinurie vers un critère qui serait pertinent, qui est le débit de filtration glomérulaire. Dans le plan d'expérience, ils avaient mis dans le bras à gauche, un critère qui est dichotomisé pour permettre d'estimer une perte de 30 % de la filtration glomérulaire, et avec une augmentation de la sévérité des atteintes jusqu'à atteindre la dialyse. Cela a été complètement sorti pour finalement utiliser la pente dans les différents plans d'expérience avec la relaxation du risque alpha. Parce qu'initialement, ce risque alpha pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire dans la partie gauche était de 0,001, et cela remonte à 0,025 dans la partie médiane, et dans la partie à droite, c'est soit 0,02 ou 0,005. On sait qu'entre avril 2020 et janvier 2021, l'industriel, très largement, les équipes avaient accès aux données,

donc ils savaient ce qui se passait au moins sur la partie A, ce qui est plus facile pour imputer ce qui va se passer sur la partie B puisqu'il n'y a plus d'exposition au médicament.

Que se passe-t-il autour de ça ? Il se passe une vibration des mesures en fonction des estimations. Le premier point, c'est ce qu'a dit Patrick, c'est que sur la partie aiguë avec une *slot* sur la pente aiguë, il y a certes un effet thérapeutique qui n'apparaît plus dans la partie chronique, c'est donc bien un effet additif unique sur les premiers temps d'exposition. La deuxième, c'est que ce fameux seuil de 0,001 selon le critère initial n'est plus respecté dans la décision en fonction des différentes estimations. Je me suis vraiment gratté la tête en disant : peut-il y avoir une manipulation des données sur le seuil de décision, l'industriel connaissant une partie des résultats ? La réponse, pour faire simple, est non, pour deux raisons, selon moi. C'est plutôt un raisonnement bayésien qui est assez à la mode maintenant dans l'évaluation des technologies de santé. La première, c'est que la phase II est positive, donc on a une cohérence externe liée à la molécule. La deuxième, vous avez vu que la classe aussi est efficace, on le sait. Je considère que même si on pourrait discuter de seuil des décisions, la cohérence globale me permet de retenir la réalité de l'effet.

En conclusion, qui est unique pour Patrick et moi-même le traitement par budesonide s'accompagne d'une baisse significative de la protéinurie et d'un ralentissement de la détérioration de la fonction rénale. C'est ce qu'il faut retenir, avec un gain sur les deux ans de 5,4 millilitres adaptés à la surface corporelle. Ce n'est pas additionnel en fonction du temps. Il n'y a aucune raison de faire une pente. C'est un effet global, soit une réduction relative de 50 % de la détérioration de la fonction rénale, si vous préférez les mesures relatives. Mais cette augmentation de la protéinurie et le déclin progressif de la fonction rénale, après l'arrêt du traitement, indique que ce traitement est seulement transitoirement bénéfique. Au vu des effets indésirables, nous vous proposons un SMR important et une ASMR IV sans impact sur la santé publique.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci à tous les deux et bravo pour vos présentations. J'avais une première petite question. Mathieu, encore une fois, je te passe devant, mais c'est important. J'aurais bien voulu l'avis de l'ANSM parce que je vous rappelle qu'il y avait une AMM conditionnelle. Si vous pouvez nous dire les raisons de cette conditionnalité et votre avis sur tout ce qui a été soulevé comme difficulté par les deux experts.

M^{me} BENDAZAR, ANSM. - Bonjour. C'est un peu complexe d'intervenir sur ce sujet parce qu'on n'a pas été rapporteur. On était opposé initialement à l'AMM conditionnelle parce que, comme le disait un de vos experts, on considérerait que le besoin médical était partiellement couvert et qu'il ne répondait pas totalement aux conditions d'une AMM centralisée conditionnelle. On doit obligatoirement être dans un *unmet medical need*. Par la suite, l'évaluation a été un peu compliquée et *tricky* pour nous parce que le rapporteur a été vachement libéral par rapport à ce qu'on fait d'habitude. Même nos collègues suédois l'avaient soulevé.

Sur l'évaluation, je veux juste remettre un peu le contexte réglementaire. Là, on est sur un hybride avec une indication qui est totalement différente de ce qu'on a pour ENTOCORT, une posologie différente et une utilisation avec une intention thérapeutique totalement différente. On ne s'attend pas à avoir des RCP qui soient totalement similaires ou

transposables. Ce que vous remontez sur pourquoi les effets de classe ne sont pas dans le RCP de KINPEYGO, c'est totalement normal.

On va essayer de voir ce qui remonte dans les essais cliniques. Effectivement, dans l'évaluation qui est faite côté *safety*, il y a beaucoup de *gaps*. On constate et on fait remonter systématiquement à l'Europe que l'imputabilité n'est pas réévaluée par les évaluateurs dans le cadre des AMM. C'est souvent fait en post-marketing par les évaluateurs pharmacovigilants qui n'interviennent pas au moment de l'AMM. Effectivement, il y a donc des loupés. Ce que vous nous avez remonté, nous allons le remonter, mais plutôt dans les PSUR qui sont en cours d'évaluation. L'imputabilité n'est pas forcément remise en question au moment de l'AMM. On va croire un peu le laboratoire sur parole quand il nous remonte la *relatedness* des effets indésirables.

L'AMM conditionnelle a été levée pour une AMM pleine parce qu'ils ont simplement fourni les données que l'on leur avait demandées. Je vais juste vous lire la condition de l'AMM si je la retrouve. C'était simplement de fournir les données de la phase B, du bras B de l'étude Nef301. Ils les ont fournies, l'AMM conditionnelle a été levée. Indépendamment de ce que les résultats de l'étude disent, la plupart du temps, c'est bête et méchant : une fois que les données sont fournies, on lève l'AMM conditionnelle et on passe en AMM pleine. Je ne sais pas si cela répond à votre question.

Vous vous posiez à un moment donné la question de savoir pourquoi les *safety concerns* des PSUR et du PGR ne sont pas forcément alignés. Réglementairement, c'est tout à fait normal aussi. On ne suit pas la même chose dans les PSUR et dans les PGR, parce que le PGR est uniquement un document de gestion du risque qui n'est pas là pour évaluer des risques, mais juste pour lister les mesures additionnelles de réduction qui sont mises en place.

N'hésitez pas à me poser d'autres questions. Si je peux y répondre, je le ferai.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Parfait. Merci pour votre réponse bien complète.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Si, je peux revenir sur les *safety concerns*, je vous avoue qu'en tant que clinicien, je ne comprends pas ces variations dans l'adjudication entre les différents métiers de la pharmacovigilance, mais aussi entre les documents. Notamment, par exemple, la pneumonie qui a été documentée est exclue comme étant liée au traitement dans le *clinical study report*, mais imputée au traitement dans la publication du Lancet. En sachant que c'est un effet connu des corticoïdes, cela aboutit à une sous-estimation systématique du fardeau des effets indésirables. Je voulais vraiment en discuter avec vous. Vous avez dit que l'ANSM était au courant de cela, mais je l'ai vu dans beaucoup de dossiers. Je pense qu'à un moment, il faudra avoir une réflexion systémique sur le sujet.

M^{me} BENLAZAR, ANSM. - Sur cas de Covid-19, j'ai en tête d'autres dossiers, typiquement les bispécifiques anti-CD20 en onco-hémato, on a longuement discuté de l'imputabilité, si on les inclut comme des effets imputables aux médicaments ou pas. On a fini par ne pas le faire. Cependant, on l'a bien noté dans les RCP. Si c'est totalement absent des RCP, effectivement on va le faire remonter et on va corriger le tir. C'est très difficile d'imputer les décès par Covid-19 à un médicament spécifique, surtout que les patients sont souvent polymédiqués.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce n'était pas une pneumopathie Covid-19, c'est une pneumopathie bactérienne.

M^{me} BENLAZAR, ANSM.- OK, vous ne parliez pas du Covid-19 tout à l'heure.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je n'ai pas insisté dessus, j'ai voulu être rapide, mais il y a une pneumopathie présumée bactérienne, non documentée, EIG. Dans The Lancet, c'est imputé au médicament. Vous lisez le CSR, ça ne l'est plus.

M^{me} BENLAZAR, ANSM.- J'écris tout cela et on le rapportera aux rapporteurs européens dans le cadre de l'évaluation des PSUR. Effectivement, pour nous, c'est beaucoup plus facile de le faire en post-marketing qu'au moment de l'AMM, pour les raisons que je cite tout à l'heure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci à nos deux experts pour leurs présentations très claires. J'avais deux questions très rapides. La première concernait le comparateur, le placebo. Je voulais savoir ce que vous pensiez d'un essai randomisé versus placebo. J'avais cru comprendre que le traitement de référence était notamment la corticothérapie, qui est un CCP dans cette indication. Pour moi, il y a un enjeu éthique et de positionnement.

Ce qui m'amène à ma question 2 : ce traitement est un corticoïde. On a vu qu'il y a des effets indésirables de la corticothérapie, tu l'as rappelé, Jean-Christophe. Comment se positionne-t-il par rapport à la corticothérapie générale systémique ? A-t-on vraiment moins d'effets indésirables ? Cette forme galénique est-elle une vraie innovation qui apporte un bénéfice pour les patients ou est-ce un *me too* des corticoïdes ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce qu'on peut dire, c'est que la corticothérapie par voie générale avec méthylprednisolone, c'est un équivalent au prednisone qui est beaucoup plus élevé que ce médicament. Il n'y a pas de données précises sur les effets secondaires, mais on peut imaginer qu'ils sont nettement moindres. Effectivement, on peut regretter qu'il n'y ait pas eu d'essai contrôlé versus une corticothérapie par voie générale. C'était un comparateur et je pense que ça aurait pu être fait. Était-ce faisable ? Pas en double aveugle à ce moment-là.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour compléter ce que dit Patrick, l'inclusion du premier patient, c'était en septembre 2018 et la publication de l'étude TESTING, c'était en février 2022. La date de la fin de suivi, c'était février 2023 pour les essais NefIgArd. Il y a un développement concomitant entre les deux. La connaissance de l'efficacité de la méthylprednisolone n'était pas connue à la date de l'inclusion du premier patient.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Avant cette étude, il me semblait qu'il y avait d'autres protocoles plus anciens de l'utilisation des corticoïdes.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, la corticothérapie est utilisée depuis des années et des années chez les patients qui ont une protéinurie importante, mais il n'y a jamais eu d'essai contrôlé pour montrer l'efficacité, c'était utilisé depuis très longtemps.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour les événements indésirables, il faut dichotomiser pour créer des variables discrètes sur le nombre de patients répondeurs. Ces études sont une comparaison indirecte avec des critères qui sont sortis de la hiérarchie. On a l'impression que la quantité d'effets est à peu près la même. On a l'impression aussi que la quantité d'effets indésirables, avec la granularité, en réintégrant les effets indésirables qui ont été sortis, est à peu près moindre sous budésonide versus corticoïdes. Cela justifie notre proposition de noter avec Patrick.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais dire deux choses. La première, c'est que l'utilisation du budésonide à libération retardée, per os, est vraiment un traitement à visée physiopathologique de la maladie, pas seulement un traitement de la protéinurie et de l'évolution. En effet, il y a une délivrance de la totalité de la dose de corticoïde au niveau des plaques de Peyer, de la zone même qui est responsable de la fabrication des IgA pathologiques. Et, vous l'avez compris, il y a une faible exposition systémique à ce corticoïde qui est délivré à pleine dose au niveau local, là où c'est utile physiopathologiquement, car ce médicament est réputé avoir un effet de premier passage hépatique très important.

C'est un médicament qu'on connaît bien en gastro-entérologie parce qu'on l'utilise notamment, comme l'a rappelé Jean-Christophe, dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif notamment. C'est un médicament qui, dans la pratique clinique, avec des durées d'exposition qui ne sont pas continues, mais de quelques mois comme ici, a très peu d'effets secondaires systémiques. Voilà la première chose.

La deuxième chose, c'est une question : on comprend bien le mécanisme d'action de ce médicament sur les plaques de Peyer, on comprend et on voit bien la diminution initiale de la dégradation de la fonction rénale et la diminution de la protéinurie, mais je comprends mal le choix d'avoir un traitement de courte durée. On aurait plutôt envie de proposer un traitement continu. Pourquoi n'est-ce pas le cas ? Y a-t-il quelque chose que je n'aurais pas compris ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ils n'avaient pas les résultats quand ils ont initié le protocole, la durée du traitement était a priori un peu arbitraire.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce que je veux dire, c'est qu'a priori, c'est un traitement suspensif. Le rationnel n'est pas que ce soit un traitement curatif, donc je m'interroge.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est bien la question qu'on peut se poser : que va-t-on faire maintenant après ce traitement ? Faut-il le reprendre ou pas ? Faut-il passer à un autre traitement ? Ça reste ouvert, mais visiblement, ce n'est pas le traitement miracle qui va éviter à long terme la progression vers l'insuffisance rénale.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Est-ce le bon moment pour indiquer une mention qui est dans le RCP sur le re-challenge ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, concernant le plan de développement, c'est vrai que quand on voit le bénéfice transitoire du traitement, on s'interroge clairement sur le bénéfice clinique à réitérer les cures. Il y a une étude qui fait partie du plan de développement, qui est citée dans l'EPAR et qui précise qu'en fonction de ses résultats, une éventuelle variation d'AMM serait réalisée. D'ailleurs, dans le RCP, c'est assez ambigu, il est dit : « refaire une cure reste à la discrétion du clinicien, toutefois, aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité et la tolérance. » On a questionné l'ANSM à ce sujet. Par ailleurs, dans le plan de développement, on a aussi une autre étude à venir sur un traitement prolongé, il me semble, pendant 15 mois par budesonide, qui pourrait répondre à ces deux questions.

M^{me} BENLAZAR, ANSM.- Si je peux juste rebondir, effectivement, on avait aussi beaucoup discuté avec le rapporteur de cette notion de re-challenge potentiel alors qu'on n'a aucune donnée clinique et, finalement, on n'a vraiment pas réussi à avoir gain de cause sur ce point. Concrètement, si on était rapporteur, jamais une mention aussi floue n'aurait été dans un RCP. Sans données cliniques, on ne propose pas de re-challenge les patients. J'ai vu que l'étude était terminée. On devrait la voir bientôt, normalement. J'ai demandé à prioriser la soumission si elle arrive un jour, on pourra vous faire un suivi si on a, un jour, les données sous les yeux. Encore une fois, ce n'est pas une obligation pour le laboratoire, dans les conditions de l'AMM actuelle, de soumettre ces données. Normalement, comme cela a été discuté et que cela paraît tout de même dans les rapports d'évaluation, ils devraient nous la soumettre.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Les données ont été publiées dans un abstract. Ils avaient les résultats au moment de la soumission du dossier, mais ils n'ont pas expliqué ces données dans le dossier, donc on ne peut pas en tenir compte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, le temps tourne.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste compléter pour l'AMM conditionnelle. Elle avait été octroyée à l'issue des résultats à neuf mois, sur lesquels le critère de jugement était le débit de protéinurie. C'est en partie pour cela que l'AMM était conditionnelle.

Je voulais revenir sur des éléments de vote concernant la discussion sur un SMR en miroir ou non. On a vu sur les CCP, notamment sur les gliflozines, qu'à chaque fois, le SMR était important dans une partie de l'indication, notamment en l'associant aux IEC/ARA2, et insuffisant dans le reste de l'indication. C'était la première chose, souhaitez-vous voter un SMR en miroir ou non, au même titre que pour les gliflozines et même que FILSPARI ? Puisque dans l'indication, je le rappelle, on n'a pas de spécification sur un traitement par IEC ou ARA2. L'indication ne précise pas si on est en *add-on* ou non.

L'autre question, c'est que le laboratoire revendique une ASMR III. Si toutefois vous votez un SMR, est-ce dans la stratégie thérapeutique ou versus les CCP ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Par rapport à tes deux questions, le SMR en miroir, oui, je pense qu'il faut que l'on le fasse comme on l'a fait pour les autres. On n'a pas de données. Pour le vote, il faut se mettre dans la stratégie. Je ne sais pas ce que tu en penses, ça me paraît plus logique.

M. BABA, pour la HAS.- Si je peux compléter, il y a eu la question des CCP. Les experts ont l'air de dire qu'il existe des CCP, que ce soit les corticoïdes ou même d'autres classes thérapeutiques. Si on se positionne dans la stratégie, il faut savoir qu'on n'a pas de données comparatives versus les CCP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, donc il faut rester dans la stratégie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les patients inclus avaient été sous bloqueur du système rénine-angiotensine. On est en *add-on*.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Qu'en pensez-vous, Patrick et Jean-Christophe, pour voter dans la stratégie ou versus quelque chose ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans la stratégie. Pour moi, c'est dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce qu'on peut faire, c'est dans la stratégie qui inclut. Dans ce cas, cela permet de mettre un IV.

M. BABA, pour la HAS.- Il me semblait qu'on n'avait pas de données comparatives versus certains CCP. C'était discuté tout à l'heure. S'il y a du IV versus la stratégie, c'est qu'on estime que cela fait mieux que l'ensemble de la stratégie. Ce dossier permet-il de répondre à cette question ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Effectivement, on ne peut pas dire que c'est mieux que la corticothérapie par voie générale.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans ce cas, c'est un V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on se met dans la stratégie et qu'on dit cela, c'est forcément un V.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Quelle est l'alternative ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- L'essai était versus inhibiteur du système rénine-angiotensine.

M. Le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Versus placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est versus placebo, en *add-on*.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est en *add-on*, donc la seule chose dont on dispose, c'est versus IEC et/ou ARA2.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu considères que ce n'est pas le placebo. Tu considères que c'est versus IEC ou ARA2. On peut interpréter des deux façons.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on dit que c'est en *add-on*, cela veut dire que c'est versus placebo. Parce que dans un groupe, tu as IEC plus rien et dans l'autre groupe, tu as IEC plus le médicament.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ce qu'on évalue, c'est IEC ou ARA2 plus KINPEYGO versus IEC seul.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est clair.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc c'est versus placebo pour moi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, c'est versus IEC. C'est en *add-on*.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- De toute façon, on ne sait pas ce qu'il fait tout seul, donc on est bien obligé d'évaluer l'ensemble de la stratégie qui est KINPEYGO plus blocage du système rénine-angiotensine. C'est cela qui améliore quelque chose par rapport à l'IEC seul.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si, toi, méthodologiste, tu dis cela, OK, mais j'avoue que j'aurais volontiers dit versus placebo dans une étude comme cela.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne crois pas. On ne fait jamais un truc versus placebo. On ne met pas une ASMR versus placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans ce cas, ce n'est pas dans la stratégie. C'est versus IEC en *add-on*, on ne vote pas dans la stratégie. On vote versus IEC en *add-on*.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a un miroir aussi ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Du coup, il n'y a pas de miroir, si on le vote comme ça.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'AMM ne précise pas en *add-on* aux IEC/ARA2. C'est l'étude qui a été conçue ainsi.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- D'ailleurs, c'est un problème. Pourquoi en oncologie, quand un traitement est en *add-on* à une chimiothérapie, c'est précisé dans l'indication et pas ici ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Je suis d'accord.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc on restreint et on fait le miroir.

M. BABA, pour la HAS.- Après, les gliflozines sont, si je ne me trompe pas, aussi des CCP, qui ont eu un IV dans la stratégie thérapeutique. Les experts nous diront si on positionne ce traitement au même titre que ces gliflozines et peut-être que mettre une ASMR au même titre que, pourrait nous aider.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et il y a la corticothérapie qui est le comparateur naturel pour lequel il n'y a pas eu de comparaison.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'était un III pour la dapagliflozine.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était un II pour la dapagliflozine, oui. Il y avait des données.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je me rappelle que c'était un très bel essai.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La dapagliflozine, on l'avait votée dans la stratégie ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans la prise en charge, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout cela, FORXYGA, JARDIANCE et FILSPAR, c'était dans la stratégie, on est d'accord ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais vérifier, mais oui,

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est ce qui est écrit sur le tableau.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est difficile de mettre « au même titre que les gliflozines », tu veux dire ?

M. BABA, pour la HAS.- Oui, parce que ce sont des comparateurs en développement concomitant. Les experts peuvent nous dire si vous les jugez comme de bons CCP, peut-être au niveau de la stratégie thérapeutique ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce qui me gêne un peu, c'est le mode d'action... Ça ne rentre pas la notion du « même titre que » mais le mode d'action est totalement différent. Ça me gêne un peu.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est un corticoïde et il n'y a pas de comparaison aux corticoïdes. Qu'apporte-t-il de plus ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il a un mode d'action très spécifique.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On aurait pu mettre un immunosuppresseur. Il faut rentrer dans le mécanisme. Ce que l'on veut pour les patients, c'est leur éviter l'insuffisance rénale terminale, la dialyse, et la fatigue liée. C'est les épargner. Le jour où on aura guéri la maladie, quel que soit le mode d'action, mais on aura guéri la maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais bon, finalement, j'adhère à ce que dit Clara. Peut-être qu'on peut le mettre en comparateur avec les IEC/ARA2 et ne pas voter dans la stratégie. Mais ce serait le seul qu'on ne voterait pas dans la stratégie. Ce n'est pas gênant, en soi.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voulais revenir tout de même sur les gliflozines. Dans l'essai du Lancet, par exemple, dans la *baseline*, il y a le pourcentage des patients qui prennent des ARA2 ou des IEC, mais on ne sait absolument pas combien il y en a qui prennent la gliflozine. Or, ce médicament, on savait déjà qu'il avait des effets au niveau rénal puisqu'on

l'a évalué en 2022, les essais étaient antérieurs à ça. Les experts savaient que les gliflozines avaient un effet. Peut-être que l'ANSM peut répondre, mais est-ce parce que cela n'a pas été renseigné ou parce qu'ils n'en prenaient pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans le CSR, on voit que 6 % des patients de l'étude ont reçu des gliflozines au cours de l'essai, 12 patients dans chaque groupe, donc c'était vraiment une minorité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- 6 %, c'est vrai.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais cela n'empêche que le niveau de preuve de la maladie rénale est bien plus important que dans ce médicament. Comment doit-on le positionner par rapport aux IEC dans l'indication et la valorisation d'aujourd'hui ? On ne peut pas faire abstraction de cela. Si on met les IEC, il faut parler de cela aussi. On a parlé des corticoïdes, mais on ne peut pas laisser les gliflozines à part.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sauf qu'on n'a pas de données sur les gliflozines.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Les recommandations aujourd'hui, c'est les gliflozines avant de mettre le budesonide.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est vraiment une évolution récente des recommandations par rapport à l'essai. Je ne me trompe pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, les recommandations sont toutes récentes. Les KDIGO, c'est octobre 2025. Ce sont vraiment les dernières.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Elles viennent d'être faites, donc elles ne peuvent pas inclure les gliflozines. Ce n'est pas possible.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi, mais on ne peut pas les passer sous silence parce qu'elles viennent de sortir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est un développement concomitant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote par rapport aux IEC ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Après, il reste toujours la question des corticoïdes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on n'a pas de données pour les corticoïdes.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pourquoi on ne les a pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On aurait bien aimé en avoir, effectivement.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Tout le problème est là, justement. C'est que le vrai comparateur est au même plan que les corticoïdes et on n'a pas de données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Ça m'ennuie de mettre un V dans la prise en charge. À titre personnel, je trouve que les résultats sont extrêmement favorables pour ce médicament. C'est ce qu'avaient conclu aussi les experts. Ça m'ennuie de mettre un V. Il n'est pas équivalent au traitement dont on dispose actuellement. On obtient un effet qui est précoce, qui est initial, qui ne se maintient pas après longtemps.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Et modéré.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je trouve que c'est le premier traitement qui fait quelque chose dans la maladie de Berger. Je ne trouve pas que ce soit si modéré que ça.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Peut-être que je n'ai pas bien compris, mais qu'obtiendrait-on avec la corticothérapie ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne sait pas.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Quand on dit qu'il n'y a rien, aujourd'hui, les corticoïdes sont indiqués...

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, parce qu'une petite dose de corticoïdes, au long cours... En plus, on a l'angle mort d'un traitement qui est prescrit sur une durée fixe. On voit bien que l'effet ne se maintient pas dans le temps.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans l'étude TESTING, c'était beaucoup plus long. Le suivi, c'est plusieurs années. Il y avait 10 % de différence de risque absolu. Si on veut une métrique qui soit un peu plus proche des patients et si on reprend les critères composites avec 30 % de variation de fonction rénale, plus la dialyse et la transplantation, il n'y a pas d'événement en rapport avec ces deux derniers co-critères, on a à peu près la même taille d'effet. Mais une fois qu'on a dit ça, on n'a à peu près rien dit, on ne sait pas trop. Patrick, on aurait dû mettre un bras contrôle corticoïdes selon toi ? C'était avéré, on savait à l'époque ? Je pensais que c'était TESTING qui était la démonstration absolue. Ce n'était pas éthique de ne pas donner des corticoïdes dans le bras contrôle ? Patrick, c'est toi l'expert, je ne suis pas un clinicien de ça. J'avais compris que la place des corticoïdes avait été établie par l'essai TESTING dont la publication, encore une fois, date de 2022.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu as un élément de réponse, Patrick ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que c'est surprenant. En soi, c'est surprenant. Je ne vois vraiment pas pourquoi ils n'ont pas fait la comparaison.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Après, sur la corticothérapie, il y a aussi une controverse sur la corticothérapie systémique avec des effets qui sont démontrés à court et moyen terme. Mais l'effet à long terme reste questionnable quant à la corticothérapie systémique. En l'absence de comparaison directe, on ne pourra pas répondre à cette question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne comprends pas pourquoi ils n'ont pas fait la comparaison directe. J'avoue que c'est ma principale interrogation.

Une cheffe de projet pour la HAS.- D'autant plus que parmi les critères d'inclusion, il y avait un traitement néphroprotecteur pendant au moins trois mois à dose stable. Ils étaient dans les *guidelines* pour débiter une corticothérapie systémique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au vote, parce qu'on a vraiment beaucoup de retard.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les critères de non-inclusion sont tout de même assez larges concernant les comorbidités sous-jacentes avec risque de décompensation sous corticothérapie, hypertension artérielle, insuffisance cardiovasculaire, ostéoporose, risque infectieux et néoplasique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose que l'on vote versus IEC et que l'on propose un SMR en miroir, au même titre que ce que l'on avait fait pour l'évaluation des gliflozines et de FILSPARI.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Insuffisant en miroir, ça veut dire insuffisant s'il n'y a pas IEC/ARA2 ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ça, pour lesquels on n'a pas de données.

(Il est procédé au vote par appel nominatif)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 22 voix contre. Pour le SMR, 10 voix pour important, 12 voix pour modéré. Pour l'ASMR, 4 voix pour V, 18 voix pour IV. Pour le miroir, 22 voix pour insuffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est modéré, IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci bien.