



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 février 2020

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.

1. MOZOBIL – Extension d’indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Aucun membre n’a à quitter la salle. La Commission siège sans lien.

(L’expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Jacques-Olivier, de nous avoir rejoints. Nous passons au dossier MOZOBIL, présenté par [REDACTED], que nous avons retrouvé.

M. le P^r CLANET.- Plus de la moitié des membres n’est pas là.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons attendre une minute.

La totalité des membres étant à nouveau avec nous, nous pouvons repartir l’évaluation du dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez voir la demande d’inscription de MOZOBIL, solution injectable à base de plérixafor des laboratoires Sanofi-Aventis, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans l’extension d’indication pédiatrique suivante : MOZOBIL est indiqué en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d’une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides dans deux cas : soit de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré ; ou si une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.

Pour rappel, la spécialité MOZOBIL a été initialement évaluée par la Commission en décembre 2009 dans son indication chez l’adulte en association avec le G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d’une autogreffe chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal. Vous aviez octroyé à MOZOBIL un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, lors de cette première évaluation, la Direction Générale de la Santé avait demandé la mise en place d’une étude permettant de connaître les conditions de prescription de MOZOBIL en France tout en précisant que si le registre européen ne permettait pas de répondre à cette demande une étude spécifique devait être mise en place. À la suite de cette première évaluation, la spécialité MOZOBIL a été inscrite début 2010 sur la liste des médicaments agréés aux collectivités ainsi que sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations hospitalières et sur la liste des médicaments rétrocédables.

La Commission a par la suite réévalué MOZOBIL dans son indication chez l’adulte en 2014 en prenant notamment en compte les résultats de l’étude post-inscription sollicitée lors de la primo-inscription et a maintenu ses conclusions.

Aujourd'hui, dans le cadre de cette demande d'extension d'indication chez l'enfant, les données déposées à l'appui de la demande sont principalement issues d'une étude de phase I/II réalisée en accord avec le plan d'investigation pédiatrique ayant évalué l'efficacité du plérixafor en association aux traitements standards de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques chez 45 enfants atteints de cancer pédiatrique.

Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III et un ISP dans cette indication.

Nous avons sollicité le Professeur Bay comme expert externe et Étienne Lengliné comme membre référent. Je vous présenterai son rapport tout à l'heure.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Jacques-Olivier, si tu veux bien.

M. le P^r BAY.- Bonjour à tous. Merci de m'avoir donné ce dossier qui est vrai, est intéressant. C'est une molécule... Je ne vais pas revenir sur ce qui a été dit mais le plérixafor est une molécule intéressante par le fait que, techniquement, elle décroche vraiment les cellules hématopoïétiques au niveau de la moelle osseuse, d'une certaine façon, ou en tout cas des cellules du microenvironnement. Cela a une efficacité intéressante chez l'adulte. Nous ne l'utilisons pas très fréquemment, mais pour tous les non-mobilisateurs ou les mauvais mobilisateurs dans le contexte des intensifications thérapeutiques avec greffon autologue.

De ce fait, nous ne faisons presque plus chez l'adulte de prélèvement au bloc opératoire que nous faisons avant en complément de ces greffons insuffisants dans des conditions qui étaient plus à risque que l'utilisation du MOZOBIL. Comme vous l'avez rappelé et comme les données de 2014 réévaluées l'ont prouvé, cela a apporté des améliorations dans la prise en charge de nos patients.

Cette molécule est peu toxique même s'il est vrai qu'il y a quelques effets indésirables rapportés. Ce qui est intéressant, c'est que chez l'adulte, nous avons un recul de 15 ans et que nous ne voyons pas de toxicité majeure liée au syndrome prolifératif ou lymphoprolifératif à distance ou à l'inverse, des aplasies médullaires qui surviennent, de myélodysplasie, etc. Globalement, cette molécule est intéressante, pas très toxique avec une globale de sécurité.

Pour la population pédiatrique, l'ensemble des données ayant permis ces SMR et ASMR chez l'adulte ne comportait pas d'étude chez l'enfant. J'ai mis dans mon rapport que dès 10 ou 15 ans, au moment du développement chez l'adulte, nous avons quelques publications chez les enfants, souvent des posters ou des communications orales, mais il n'y avait pas eu beaucoup d'études réalisées dans des tranches d'âge entre 1 et 18 ans.

Si nous regardons bien le nombre de greffes (j'ai regardé le registre), il y a 150 à 200 greffes chez l'enfant entre 1 et 18 ans. Chez l'adulte, si nous essayons de transposer le nombre de patients nécessitant du MOZOBIL, nous avons 15 ou 16 % d'indication chez l'adulte. Chez l'enfant, c'est sans doute un peu moins, même si souvent ils sont aussi multi-traités. La mobilisation chez quelqu'un qui a 60 ou 65 ans, qui a été multi-traité, est plus compliquée que chez un enfant de 10 ans, même s'il a déjà reçu des traitements.

Tout cela pour dire qu'il y a probablement une indication de 15 à 20 patients par an, ce qui ne représente pas une quantité d'enfants ou d'adultes jeunes importante.

C'est un tout petit aparté. La demande du laboratoire, je la comprends très bien. Effectivement, il y a un manque chez l'enfant. J'imagine que subrepticement, c'est bien parfois utilisé. Cela dit, je pense qu'il va y avoir des indications du MOZOBIL au-delà de l'intensification thérapeutique, car dans des stratégies de thérapie génique, le MOZOBIL est utilisé dans le cadre d'essais thérapeutiques de thérapie génique chez l'enfant, notamment dans la drépanocytose. La demande du laboratoire est peut-être en rapport avec cela, mais il faut avoir en tête qu'il y a d'autres indications chez l'enfant et l'adulte jeune, notamment par rapport à des stratégies de thérapie génique dans la drépanocytose.

En revanche, j'ai été très ennuyé par l'essai MOSAIC, phase I suivi de la phase II. La phase I, c'est l'évaluation de la dose nécessaire chez l'enfant. Je vais passer rapidement. N'étant pas pharmacocytogénéticien, j'ai eu des difficultés. La dose est la même que chez l'adulte, 240 µg/kg, avec la sécurité que j'ai expliquée tout alors, je ne pense pas qu'il y ait trop de problèmes par rapport à cela.

La phase II m'a posé beaucoup plus de soucis. Finalement, vous n'avez pas beaucoup de patients inclus, mais ce qui est attendu dans les populations pédiatriques où le nombre de greffes n'est pas très important. J'ai beaucoup de difficultés avec le critère d'évaluation principal qui reste très énigmatique. Je ne comprends pas la définition même de ce critère principal. Il aurait été plus simple de voir un critère principal où nous réalisons la greffe ou nous ne réalisons pas la greffe, en fonction du nombre de cellules souches CD34 positif recueillies.

Les critères d'évaluation secondaires ne ressortent pas, notamment des critères importants. C'est la survie à long terme, la qualité du greffon à long terme, le temps de récupération des cellules hématopoïétiques. Finalement, il n'y a que ce critère principal qui ressort et qui me semble un peu énigmatique.

Pour conclure, vous voyez que je vais être un peu schizophrène sur cette molécule. Chez l'adulte, elle a un intérêt majeur et important. Je ne doute pas qu'il puisse avoir un intérêt significatif chez l'enfant. Je ne vois pas trop ce qui pourrait être différent chez les enfants et à plus forte raison les adultes jeunes par rapport à la population pédiatrique, mais la présentation du dossier est à l'appui d'un essai qui, pour moi, n'est pas conclusif par rapport à l'intérêt de la molécule. Si nous nous basons exclusivement sur les données de l'adulte et que nous les transposons chez l'enfant avec l'idée que c'est similaire en dose, toxicité, etc., je ne pense pas que la molécule pose le moindre problème. Si nous voulons être arbitraires et nous baser sur l'essai MOSAIC, la molécule pose plus de problèmes.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous lisons le rapport de Étienne Lengliné, expert interne qui ne pouvait pas venir aujourd'hui.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous avez reçu le rapport. Je rappelle les principaux points.

Il rappelle, comme vous l'avez dit, M. Bay, les chiffres de l'autogreffe avec environ 141 autogreffes pédiatriques réalisées dans 17 centres pédiatriques en 2016, ce qui représente à peu près 6 % de la totalité des autogreffes.

Il présente la répartition selon les tranches d'âge en pédiatrie : 36 % entre 0 et 5 ans, 37 % entre 6-10 ans, 19 % entre 11-15 ans et le restant entre 16-18 ans.

Les stratégies thérapeutiques utilisées pour les traitements des diverses tumeurs solides de l'enfant varient avec le temps mais la chimiothérapie à forte dose suivie d'une ou deux autogreffes de cellules souches hématopoïétiques est un standard de traitement en première intention ou deuxième intention pour les enfants atteints de neuroblastomes à haut risque, certains sarcomes et lymphomes en rechute.

Il nous rappelle les deux modalités de prélèvement dans le cadre de l'autogreffe : le prélèvement de moelle osseuse par différentes difficultés rapportées avec nécessité d'anesthésie, risque d'anémie, déplétion volémique et douleurs persistantes du bassin après multiples ponctions osseuses.

Le prélèvement par cytophérèse est actuellement le prélèvement privilégié, car il est moins contraignant.

Il rappelle les définitions d'échec de la mobilisation, en cas d'un échec des cellules CD34+ circulantes ou du nombre de cellules du greffon en termes de CD34+/kg. Le risque de réaliser une autogreffe d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques trop pauvre étant une mauvaise reconstitution hématologique, notamment plaquettaire, l'augmentation des complications post-greffe, avec notamment un risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie secondaire majoré.

Il y a un rappel de l'évaluation de la CT chez l'adulte.

Concernant les données, je focalise principalement sur la phase II présentée. Il rappelle que le type de population incluse était le même que lors des études pivot évaluées chez l'adulte. Nous avons un mélange de patients. Les patients inclus n'étaient pas nécessairement les patients en échec de mobilisation par G-CSF seule, ce qui correspondrait à l'AMM.

Il mentionne que l'on peut regretter que ce design ne corresponde pas à l'utilisation qui sera faite du plerixafor dans son indication d'AMM. Il aurait été préférable d'inclure des patients en échec de mobilisation défini par le nombre de CD34 circulant insuffisant ou par la collecte d'un premier greffon insuffisant.

Le critère de jugement principal, comme vous l'avez souligné, M. Bay, permet d'apprécier le bénéfice en termes d'amélioration de la quantité de CD34 mobilisées mais n'a pas de justification clinique robuste. Il aurait pu être préférable de comparer directement les taux d'obtention d'un greffon suffisamment riche en cellules CD34+ qui est le critère utilisé en pratique pour décider de la réalisation d'une autogreffe. Le nombre de patients recevant une autogreffe avec succès a été comparé comme un critère secondaire : 67 % versus 77 %, donc pas de différence statistique. Le profil de tolérance ne laisse pas apparaître d'effet inhabituel de ce produit connu depuis plus de 10 ans, mais le faible nombre de patients

inclus empêche la découverte de signaux de pharmacovigilance qui pourraient avoir une signification clinique spécifique en pédiatrie.

Au total, il y a une démonstration de l'amélioration de la quantité de cellules CD34 mobilisées en comparaison avec une stratégie basée sur GCSF seul, mais pas de démonstration du bénéfice spécifique chez les patients mauvais mobilisateurs sous GCSF seul.

Concernant la place dans la stratégie, il mentionne que compte tenu des données acquises chez l'adulte et du bénéfice observé depuis la mise sur le marché du MOZOBIL, il semble raisonnable malgré la faiblesse du dossier de proposer la même stratégie thérapeutique que chez l'adulte c'est-à-dire celle correspondant à l'intitulé de l'AMM.

En conclusion, comme il l'a dit, il mentionne que les données fournies sont de qualité moindre que le dossier d'évaluation chez l'adulte. Le produit semble d'efficacité similaire à l'adulte pour améliorer la quantité de cellules CD34+ mobilisées et donc la collecte d'un greffon suffisamment riche pour réaliser une à deux autogreffes.

Dans ses conclusions, il propose un SMR important compte tenu de la gravité des affections traitées et du bénéfice clinique à pouvoir réaliser une autogreffe et du risque à réaliser cette procédure avec un greffon insuffisant. En termes d'ASMR, il propose soit une ASMR III si on souhaite aligner avec le dossier chez l'adulte (vraisemblable efficacité et tolérance similaire) soit une ASMR IV si on considère que la qualité des données fournies est moindre que le dossier d'évaluation chez l'adulte.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour ses deux rapports.

M. Le Pr GUILLOT.- Merci Jacques-Olivier pour ton rapport et merci pour celui d'Étienne aussi. Vous positionnez bien la question. Ce critère principal n'a pas de sens. Si cela multiplie par deux le nombre de cellules souches mais que ce chiffre est insuffisant pour faire la greffe, on s'en fiche.

Le plus troublant est que, sur les objectifs secondaires, qui sont des objectifs plus intéressants, rien ne sort. Si le dossier passait dans une grille informatique pure, il est retoqué.

Il se trouve que nous sommes quand même là, sans doute meilleurs que la machine encore. Nous serions tentés d'étendre l'intérêt qu'il a chez l'adulte, qui est de bon niveau, etc., à l'enfant mais pour le valoriser, ce sera très compliqué.

M. Le Pr BAY.- Si je peux me permettre, le critère principal choisi devait forcément sortir positif. C'était obligé. Nous avons forcément plus de CD34 en utilisant cette molécule que quand on ne l'utilise pas. Mais si nous sommes à un seuil où la greffe est quand même possible, que nous en ayons 8, 6 ou 4, la greffe est possible. Le critère principal aurait vraiment dû être le seuil où nous passons au-dessus et qui autorise la greffe. Il a été judicieusement choisi pour être forcément positif.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour les études chez l'adulte, quel était le critère : c'était la greffe possible ou uniquement également un critère biologique hématologique ?

██████████, pour la HAS.- C'était deux études pivot chez 300 patients. Le critère principal était le pourcentage de patients répondeurs définis par l'obtention d'un greffon, suivant les études, soit supérieur à 5×10^6 CD34+/kg soit supérieur ou égal à 6×10^6 CD34+/kg. Nous étions dans le cadre du greffon et non pas de cellules circulantes.

M. Le Pr MERCIER.- Est-ce que le problème n'est pas celui du manque de puissance de l'essai ? Il y a un seuil. Vous dites que c'est à peu près le même. Vous avez 150 ou 141 greffes ou autogreffes par an en France. Il y en a deux tiers qui concernent les enfants de moins de 10 ans. Les autres sont des adolescents. Au fond, cela ne sort pas.

En fait, si vous avez une centaine de greffes, pour inclure, il faudrait trois ans ou plus, une durée beaucoup plus longue.

J'avais une autre question sur la posologie. Finalement, elle est retrouvée dans la phase I. La posologie est la même en $\mu\text{g/kg}$. Chez l'enfant, la proportionnalité en mg/kg est souvent proportionnelle jusqu'à 27 kg, c'est-à-dire 1 m^2 de surface corporelle, puis cela donne un plateau. Les hématologues et oncologues utilisent les mètres carrés de surface corporelle et non pas en kilogramme. Je suis étonné de cette proportionnalité.

M. le Pr BAY.- Je n'ai pas bien pu répondre, mais les facteurs de croissance ont toujours été calculés par mg/kg . Que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, on n'a jamais calculé par mètre carré. C'est peut-être incongru, mais c'est comme cela. Toutes les études sont comme cela.

Pour répondre à la question précédente, c'est évident. Mais c'est le problème des études pédiatrique. Ils ont beaucoup moins de patients et quand en plus il y a des niches, c'est compliqué. Dans mon rapport, je parle de schizophrénie, mais c'est cela. Soit on le juge de façon globale avec l'adulte, soit on regarde le dossier.

M^{me} le Dr DEGOS.- C'est pourquoi nous avons une indulgence vis-à-vis des essais pédiatriques, car nous connaissons les difficultés de recrutement. Tu peux nous remercier, mais c'est vrai.

M. Le Pr MERCIER. Je suis frappé par le fait que 90 % des indications sont pour des tumeurs solides. Sur Paris, cela concerne Gustave Roussy et Curie, et très peu les services d'hématologie. Ils ont peut-être d'autres stratégies. C'est vraiment étonnant. D'expérience, je peux dire qu'un neuroblastome de stade 4, c'est mortel. Nous sommes dans des pathologies graves qui ne s'en sortiraient pas sans cette autogreffe.

M. le Pr DUFOUR.- Tu as dit que le délai de récupération « hémato » était pareil des deux côtés. Quel est le délai ? Il n'y a pas de différence significative ou il y a une différence entre les deux ? Le délai jusqu'à récupération « hémato ».

M. le Pr BAY.- Il n'y a pas de délai significatif. Dans les résultats, c'est sept à huit jours. Dans les deux groupes, c'est à peu près similaire. Je pense que c'est parce que les deux groupes sont trop petits.

À un moment, si la greffe est autorisée, nous sommes au-dessus de 4, mais que nous ayons 4, 6, 8 ou 10, le délai de récupération est le même. Nous ne nous attendons pas à trouver une différence, parce que la greffe a été autorisée.

M. le D^r BLONDON.- Y a-t-il des raisons théoriques de penser que le médicament serait moins efficace chez l'enfant ou moins utile ?

M. le P^r BAY.- Je ne suis pas pédiatre. C'est difficile, mais honnêtement, je ne vois pas pourquoi ce serait moins efficace. Je pense d'ailleurs que la population pédiatrique est sans doute plus facilement mobilisable que la population adulte, notamment des patients âgés avec pas mal de comorbidités, beaucoup de traitements. Je ne vois pas pourquoi il y aurait une différence.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre remarque, Jacques-Olivier, merci beaucoup. Nous allons délibérer entre nous. Merci beaucoup de nous avoir aidés une nouvelle fois.

(L'expert, Jacques-Olivier Bay, quitte la séance.)

C'est un dossier pédiatrique pour une maladie grave avec deux rapports qui sont à peu près concordants, celui de Jacques-Olivier Bay et celui d'Étienne Lengliné. Il nous appartient maintenant d'en discuter, puis de nous prononcer.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis partagé. Soit nous nous fixons uniquement sur la qualité intrinsèque des données, soit nous prenons en compte le fait que c'est un alignement pédiatrique. C'est vrai que c'est soit III si nous nous alignons, soit c'est un IV si nous prenons en compte la qualité intrinsèque des données. Je suis partagé sur cela.

M. Le P^r MERCIER.- Nous pouvons aussi remarquer que le laboratoire a osé faire un essai qui malheureusement ne sort pas avec tous les résultats, mais ils l'ont fait. Dans bien des situations, nous sommes le parent pauvre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a un problème d'inclusion de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, cela explique. Il y a un problème d'inclusion de patients difficile comme presque toujours en pédiatrie.

M. Le P^r GUILLOT.- Il faut prendre le produit. Il fonctionne, il est capable de faire sortir des cellules. Il faut le prendre, c'est évident.

Après la question, c'est la valorisation. Je pense que ce serait donner un mauvais signal aux pédiatres et à la communauté scientifique d'aligner sur l'adulte avec les résultats obtenus. Si nous avons eu dans l'étude des résultats voisins de ceux de l'adulte, pourquoi pas ? Mais donner III parce que l'adulte a eu III, ce n'est pas possible ou alors il ne faut plus voir de dossiers pédiatriques et dire que comme cela été bon chez l'adulte, on dit que c'est bon chez l'enfant.

M. le P^r CLANET.- Il y a un problème de faisabilité d'une étude de ce genre. Si nous devons voir le produit avec une étude de meilleure qualité dans 5 ou 10 ans, ce n'est pas la solution.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est pourquoi il faut le prendre, mais je ne vois pas comment le valoriser. Sinon on ne s'occupe plus des dossiers. Franchement, mettre la même chose que chez l'adulte, avec des niveaux de preuve différents, je trouve cela choquant.

Il faut le prendre, je n'ai aucune hésitation sur l'important du SMR, mais je n'ai aussi aucune hésitation non plus sur le V de l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela nous est déjà arrivé. Ils ont le mérite de faire un essai clinique. Avec des données moins bonnes que chez l'adulte, nous avons valorisé des produits plus que ce qu'ils méritaient d'après les essais présentés. Je ne me prononce pas sur la décision finale de la commission, mais nous l'avons déjà fait.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous avons vu en pédiatrie des essais bien faits.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ont le mérite d'avoir recruté 45 patients. Ce n'est pas négligeable.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une maladie rare et grave.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous sommes d'accord.

M. le D^r VANIER.- Je comprends les problématiques de faisabilité. Mais je rejoins Bernard, et je ne trouve pas que c'est un bon argument de dire que puisqu'ils ont fait l'effort de faire l'essai, c'est suffisant pour s'aligner sur l'adulte. Nous avons les résultats de l'essai. Certes, l'essai est de peu de puissance, comme ils n'ont pas pu recruter beaucoup de monde, mais la problématique, c'est que si les résultats ne sont pas significatifs, c'est peut-être parce qu'il n'y a pas assez de puissance ou c'est peut-être un début de preuve expérimentale que, chez l'enfant, il se passe autre chose que chez l'adulte. On ne peut pas faire comme si ces données n'étaient pas là. Elles sont là maintenant.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes dans un début de preuve que tu qualifies d'expérimental dans une pathologie rare et grave avec un produit qui devrait pouvoir être mis à disposition de ce type de patient.

M. le D^r VANIER.- Pareil, je ne discute pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut prendre en compte la réflexion de Jacques-Olivier Bay qui disait que malgré ces données qui ne nous satisfont pas totalement, il n'y a pas de raison de penser qu'il y a une différence entre l'adulte et l'enfant.

M. le D^r VANIER.- Je comprends, mais c'est parfois justement sur des observations expérimentales que l'on révisé une théorie. Cette absence de résultat est peut-être un début de preuve qu'il se passe autre chose chez l'enfant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas une absence de résultat.

M. le D^r VANIER.- Le critère de jugement principal n'a aucun intérêt.

M. le P^r DUFOUR.- Dans le même sens, sur les résultats dans le nombre de cellules collectées, c'est pareil, et même moins bien avec le produit. Le pourcentage de greffe durable est pareil. C'est difficile de valoriser dans ces conditions. Les résultats sont là.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, sur de faibles effectifs.

M. Le P^r GUILLOT.- Sur le manque de puissance, quand nous avons une différence qui tend vers et qui est concordante sur plusieurs critères, nous nous disons qu'avec plus de malades, nous aurions passé la barre. Là, nous sommes soit un peu en dessous soit à égalité. Puissance ou pas, avec 10 000 patients, la probabilité d'être à peu près pareil est forte.

Je ne suis pas certain que dans cette pathologie, une moelle d'enfant et une moelle d'adulte, en particulier d'adulte âgé, aient la même réactivité et aient besoin du même type de stimulation pour cracher des CD34. Ce n'est pas démontré. Je ne peux pas dire.

Autant il y a des modèles où qu'on ait 10, 12 ou 70 ans, physiologiquement, cela doit réagir pareil, autant là, je ne suis pas certain.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons posé clairement la question à Jacques-Olivier Bay qui a dit avec modestie qu'il n'était pas pédiatre, mais qu'il n'y avait pas de raison de penser que c'était différent. Cela répond à ta remarque.

M. Le P^r MERCIER.- Étienne explique qu'il y a deux techniques pour prélever de la moelle. Ces médicaments ont permis de privilégier cette deuxième approche, qui est une approche de mobilisation plutôt que de ponction multiple. C'est une réalité. Maintenant, effectivement, nous avons l'impression que le phénomène physiologique de mobilisation est à peu près le même. Il n'y a pas de raison de penser que ce soit différent à trois ans, 18 ans ou 90 ans ou 60 ans. D'un autre côté, c'est probablement le résultat.

Nous voyons des effectifs qui ne sont pas suffisants. Maintenant, j'entends ce que dit Bernard : il n'y a même pas de tendance vers... Donc, c'est un peu difficile.

Dans ces cas-là, entre un ASMR V et un ASMR III, nous pouvons trancher entre les deux.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai qu'entre les deux, il y a IV.

M. le D^r VANIER.- Je ne suis pas en train de dire que les données apportent un fort niveau de preuve sur le fait que chez l'enfant, il se passe quelque chose de différence. Je rappelle que face à un résultat non significatif, il y a deux interprétations : soit un manque de puissance, soit une hypothèse nulle est vraie et que l'on ne peut pas trancher entre les deux, mais nous pouvons apporter du crédit à la physiopathologie, qui est visiblement un avis d'expert et non pas quelque chose de fort niveau de preuve. Je trouve que de trancher directement sur « c'est un manque de puissance », je ne suis pas si sûr que ce soit si facile.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans le cadre de l'étude, nous avons souligné le problème de puissance. Aucun calcul statistique du nombre de sujets nécessaire n'a été fait. Ils n'ont pas posé d'hypothèse statistique sur le critère de jugement principal en termes de différence clinique attendue entre les deux groupes. Sur tous les critères de jugement secondaire,

aucun test statistique n'a été planifié. Même si nous avons des différences numérolologiques en termes de chiffre, pour le coup, aucun test statistique n'avait été planifié.

M. le P^r DUFOUR.- Pouvons-nous faire un bref rappel des résultats de l'adulte ? Quels étaient les critères ?

██████████, pour la HAS.- Cela avait reposé sur deux études pivots réalisées sur 300 patients pour chaque étude, une étude qui avait été réalisée chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien et l'autre chez les patients atteints de myélome multiple. On comparait deux bras, G-CSF seule versus G-CSF + plérixafor. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs avec obtention d'un greffon en termes de cellules souches suffisantes après moins de quatre jours de cytophérèse pour une étude ou moins de deux jours de cytophérèse pour l'autre. En termes de résultats, pour les patients répondeurs, c'étaient des études où nous incluions tout type de patients. On n'avait pas que des patients définis comme mauvais mobilisateurs. On avait également des patients en première ligne de traitement.

En termes de résultat, pour la première étude, après quatre jours de cytophérèse, on avait 59 % de répondeur dans le bras plérixafor versus 19,6 % dans le bras placebo, donc une différence de 39,7 % significative. Dans l'étude 2, après deux jours de cytophérèse, on avait 71 % de répondeurs dans le groupe plérixafor versus 34,4 %, différence de 37,2 %, avec un résultat significatif.

Il y avait des critères de jugement secondaire non hiérarchisés. Je peux vous en rappeler les résultats également.

Dans les critères de jugement secondaire, il y avait notamment le nombre de cellules souches circulantes, qui est aujourd'hui le critère principal évalué chez l'enfant.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que quelqu'un veut poser une autre question ?

(Réponse négative)

Nous pouvons passer au vote. Le SMR demandé est important. Le laboratoire demande SMR important, ASMR III et ISP.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (15 voix).

L'ASMR demandé est de niveau III. Qui est pour ?

ASMR III : 1 voix

ASMR IV : 8 voix

ASMR V : 6 voix

Il s'agit maintenant de voter l'ISP.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que l'adulte a un ISP ?

[REDACTED], pour la HAS.- Non, lors de la réévaluation de 2014, il n'y avait pas eu d'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que le laboratoire l'avait demandé ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je peux rappeler l'argumentaire.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'était antérieur à la grille.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avions pas la grille.

Le laboratoire demande un ISP. Compte tenu de la gravité de la maladie et du bénéfice que c'est censé apporter, la rareté et le mode de prise en charge, qui est pour l'ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Pour l'ISP : 7 voix

Contre l'ISP : 7 voix

Abstention : 1

C'est la voix du Président.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il a voté pour l'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- L'ISP passe.

M^{me} le D^r GARNIER.- Est-ce qu'on pourra faire figurer dans le dossier que le conditionnement est adapté, en l'occurrence, aux personnes qui font 100 kg ? Il est vrai que l'on ne doit pas discuter du prix ici, mais au niveau efficience, étant donné qu'il y a eu l'extension pédiatrique, il faudrait peut-être voir si le laboratoire peut l'envisager.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est particulièrement irritant. Cela se produit de temps en temps. Merci de l'avoir souligné.

M^{me} le D^r GARNIER.- Je pense qu'il est du devoir des laboratoires, quand ils font les extensions, d'adapter les formes galéniques. Quand ils proposent une solution buvable, cela ne doit pas bénéficier d'un Intérêt de Santé Publique. C'est pour...

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pour expliquer ton vote.

Les votes sont ce qu'ils sont, mais nous prendrons ta remarque et nous l'écrirons en clair.

Il serait intéressant de voir ce que deviennent nos remarques. Une fois que les médicaments sont autorisés et valorisés, je ne sais pas si c'est suivi d'effet.

Il y en a eu un où il y a eu impact. Il se peut que cela ait un impact. Je le souhaite vivement.

M. le D^r KOUZAN.- Si j'avais su l'histoire de 100 kg, je n'aurais peut-être pas voté l'ISP. Est-ce que la commission peut avoir un levier disant qu'on ne peut pas donner un ISP pour une présentation de 100 kg ?

M. LE PRÉSIDENT.- Notre levier est de le signaler et d'insister sur la nécessité d'adapter la présentation. Nous n'avons jamais (je sors du cadre de ce médicament) pénalisé par notre évaluation le fait que la présentation du médicament n'était pas adéquate. Souvent, il arrivait que les comprimés ou les gélules n'étaient pas en bon dosage. Nous le notifions mais nous ne pénalisons pas SMR ou ASMR. Nous ne l'avons jamais fait.

M. le D^r KOUZAN.- En l'occurrence, là, c'est caricatural, ce n'est pas 20 kg de plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sera dit, écrit, et suivi.

Y a-t-il moyen de contacter le laboratoire ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans ces situations, il est arrivé par le passé (mais pas de manière récente) où, à la fin de votre avis, vous écriviez que l'avis était conditionné à la mise à disposition d'une forme galénique adaptée à l'enfant ou à la mise à disposition en ville. Vous avez la possibilité. C'est plus fort. Cela donne le signal au laboratoire de le faire.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelle est la présentation ?

M^{me} le D^r GARNIER.- C'est un flacon de 1,2 ml, donc au total, cela fait pile la dose injectée à un patient qui fait 100 kg. Avec des enfants, il y aurait une perte énorme au niveau de la quantité.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas un problème de facilité d'administration mais de perte de médicament. Nous avons le même problème avec des collyres. C'est un problème de coût.

M^{me} le D^r GARNIER.- C'est pourquoi je n'ai pas voulu intervenir pendant la discussion, j'ai peut-être eu tort, mais j'ai voulu le faire après le vote. J'aurais peut-être dû le faire pendant.

M. Le P^r MERCIER.- Pour nombre de médicaments pour l'adulte, nous avons des problèmes de dilution pour injecter une petite quantité. C'est fait de façon empirique au niveau des différents services. C'est un vrai problème. Il faut que l'industriel, quand même, fasse des formes adaptées à l'enfant, s'il revendique une indication pédiatrique.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le dirons. De là à conditionner.