



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 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. TRECONDI – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert peut revenir. Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut inviter Jacques-Olivier Bay et Sylvie Chevret. M. Yakouben a un rapport écrit.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Jacques-Olivier Bay consulte à 12 heures. Nous devons commencer par lui.

(Les experts entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- XXXXX peut présenter le médicament.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez voir TRECONDI, tréosulfan, nouvel alkylant que vous allez voir pour une inscription à l'hôpital, dans l'indication suivante : en association avec la fludarabine, indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes.

En termes de remboursement, le laboratoire a sollicité le remboursement que chez les patients atteints de pathologies malignes. Ils excluent les patients adultes atteints de pathologies non malignes parce qu'il n'y a pas de données dans cette population. En termes de données, chez l'adulte, vous avez une étude de non-infériorité randomisée en ouvert versus busulfan.

Pour la pédiatrie, vous avez uniquement les données d'une étude de phase II non comparative ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance chez 70 enfants.

Les revendications pour ces deux populations sont SMR important, ASMR IV chez l'adulte versus busulfan et ASMR V chez l'enfant.

M. LE PRÉSIDENT. Merci pour cette introduction.

Jacques-Olivier est là. Merci de nous avoir rejoints. Nous sommes très en retard. Désolé. On te cède la parole. Nous savons que tu as une consultation dans peu de temps.

M. le D^r BAY.- Je suis contraint. Toutes mes excuses. Bonjour à tous.

Je devrais vous éclairer sur le TRECONDI, tréosulfan, commercialisé par le laboratoire Medac. L'idée du laboratoire était de solliciter une inscription dans des conditionnements atténués pour les adultes et les enfants.

C'est une molécule un peu particulière. Je ne vais pas revenir sur les rappels par rapport aux allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Il y a nécessité de développer de nouvelles

molécules et d'impliquer ces molécules dans les conditionnements non myéloablatif qui existent depuis une quinzaine d'années. Tous les jours, nous essayons de les ajuster au mieux pour supprimer la myéloablation ou renforcer l'immunosuppression. C'était des greffes qui antérieurement étaient considérées comme difficiles. Aujourd'hui, nous avons un plateau d'activité de greffes en France, d'à peu près 2000 allogreffes. Les conditionnements non-myéloablatifs sont devenues majoritaires.

Je disais que nous avons probablement atteint un plateau actuellement, en France. Nous sommes en gros à 2000 allogreffes. Il y a plus de la moitié qui est faite en conditionnement non myéloablatif.

Les besoins, encore une fois, dans les conditionnements sont assez importants. Nous essayons de les ajuster au mieux. Tréosulfan est venu remplacer progressivement le busulfan. Je parle en tant que clinicien qui a vu le développement. Le remplacement du busulfan est fait par une forme de pression – j'ose dire – « gentille » de l'industrie pharmaceutique. Petit à petit, cela a remplacé. Le busulfan per os avait été remplacé par le busulfan IV à un coût plus important. Nous avons un remplacement du busulfan IV par tréosulfan.

Est-ce que le tréosulfan est plus avantageux ou moins avantageux ? Est-ce que la population ciblée en tire bénéfice ? Est-ce que grâce à cette molécule nous, médecins, nous traitons plus de patients ayant besoin de greffe par une diminution de la toxicité.

Tréosulfan, dans l'expérience médicale : cela ne prend pas en compte l'essai sur lequel je reviendrai tout à l'heure. Dans l'expérience médicale, on a l'impression que c'est moins toxique. Avec une myéloablation certaine, sans doute un peu plus importante, que busulfan, nous avons moins de toxicité. C'est une impression. Nous n'aimons pas le terme. Mais c'est la réalité. On trouve que cela est moins toxique. Il y a déjà des pays qui ont fait un switch total vers tréosulfan, à tort ou raison, mais un certain nombre de pays européens n'utilise que tréosulfan dans le conditionnement.

Pour l'enfant, dans la population pédiatrique, il y a des publications sur la toxicité, notamment au regard de la toxicité gonadique. Il semblerait que la toxicité gonadique du tréosulfan soit moins importante. Nous aimerions plus de recul, mais ce n'est pas évident.

Dessus, deux essais ont été présentés pour cette demande. Il y en a chez l'adulte qui est un essai de phase II et un chez l'enfant qui est un essai de phase II. Nous pouvons comprendre que chez l'enfant c'est difficile d'avoir un vrai comparateur compte tenu du nombre de patients traités par an en pédiatrie. Chez l'adulte, il y a un nombre assez conséquent de patients. Le comparateur logique, c'est le busulfan, sachant qu'il y en a d'autres. C'est sur mon rapport. Il y a le cyclophosphamide, le melphalan ou le thiotépa. Les conditionnements à intensité réduite reposent bien souvent sur des drogues associées à de la fludarabine et plus ou moins de faibles doses d'irradiation corporelle totale. Les drogues myéloablatives ci-dessus notées peuvent être également utilisées, mais à des doses beaucoup plus modérées.

Quoiqu'il en soit l'essai de phase III qui parlait d'abord de l'adulte, cela pose des problèmes statistiques. Je ne suis pas statisticien. Je n'ai pas bien compris l'analyse de non-infériorité. Je ne suis pas à l'aise avec ces techniques de statistique, mais en tant que lecteur de l'article, j'ai eu des difficultés. Nous nous attendrions à ce que ce soit limpide. Pour moi, tout n'a pas été limpide. C'est une réflexion personnelle, mais de ce que je sais de la publication de cet article, ce n'a pas été simple. Des problèmes statistiques ont fait baisser l'impact factor lors du choix de l'acceptation de la publication.

Il y a une non-infériorité objectivée. Dans le détail, c'est peut-être parce que j'ai l'impression que moins toxique et que je me suis convaincu, mais je trouve qu'il y a moins de toxicités par rapport au busulfan et un peu d'avantages en survie notamment globale. On a l'impression que les deux groupes se séparent. Il n'y a pas de différence statistique. Nous montrons une non-supériorité, une non-infériorité. Nous, cliniciens, quand nous utilisons, nous avons plutôt l'impression d'un léger avantage du tréosulfan.

Je n'ai pas noté la toxicité particulière du tréosulfan dans l'essai ou la pratique. Pour la population pédiatrique, il n'y a pas d'élément complémentaire.

La phase II montre qu'il n'y a pas de myélotoxicité. Cela tend à être utilisé chez l'enfant, mais il ne faut pas oublier que chez l'enfant, les conditionnements non-myéloablatifs sont moins fréquents. Nous avons moins d'utilisation de cette molécule.

Pour terminer, j'ai une réflexion de greffes. Nous pouvions être surpris que tréosulfan n'ait pas pris de place dans les conditionnements myéloablatifs purs et durs, c'est-à-dire dans des conditionnements beaucoup plus lourds, notamment associés au cyclophosphamide. C'est probablement un choix du laboratoire.

En conclusion, il n'y a pas d'infériorité. Nous avons l'impression clinique d'un léger avantage intuitif du tréosulfan. C'est une molécule utilisée de plus en plus fréquemment.

M. LE PRÉSIDENT. - Avez-vous des questions ? Nous pouvons te mobiliser 5 ou 10 minutes ?

Le docteur Yakouben avait fait un rapport écrit.

[REDACTED] pour la HAS. - Oui, tout à fait. Nous avons un rapport écrit du docteur Yakouben. Nous avons demandé la place du produit dans la stratégie thérapeutique en pédiatrie.

Je rappelle les principaux points.

Je rappelait que le service d'hémo-immunologie pédiatrique du CHU Robert Debré avait participé à un protocole, FORUM, multicentrique international prospectif pour les enfants et adolescents recevant une allogreffe pour une leucémie aiguë lymphoblastique. Au cours de l'étude, on avait randomisé les patients ayant un conditionnement incluant une irradiation corporelle totale versus conditionnement à base de chimiothérapie seule, soit le busulfan avec thiotepa, soit la fludarabine ou le thiotepa/tréosulfan et la fludarabine associée. On laissait le

libre choix à l'investigateur de chaque centre d'utiliser le tréosulfan ou le busulfan. En France, aucune équipe n'utilisait le tréosulfan, car ils ne disposaient pas la molécule, mais elle nous informe que les pays étrangers, notamment l'Allemagne l'utilisait. Il y a 413 patients inclus et randomisés : 212 dans le bras irradiation corporelle totale et 201 dans le bras chimiothérapie seule d'environ moitié/moitié busulfan et tréosulfan. Il a été observé une meilleure survie globale et une meilleure survie sans événement dans le bras irradiation corporelle totale. Aucune différence n'a été démontrée dans les groupes ayant reçu du busulfan ou du tréosulfan.

Comme l'a dit M. Bay, elle rappelle les publications sur la gonadotoxicité du busulfan et du tréosulfan. Effectivement, il serait suggéré qu'il y aurait une gonadotoxicité pour les deux traitements et les deux sexes, mais que tréosulfan serait moins gonatotoxique. Il y aurait des pubertés spontanées plus fréquentes chez les enfants ayant reçu du tréosulfan versus busulfan, notamment chez les filles. Chez les garçons, il semble que les effets sur la spermatogénèse soient identiques dans les deux groupes.

Elle rapporte un point de vue de son expérience personnelle. De façon très récente, ils ont utilisé le tréosulfan pour trois enfants, entre décembre 2019 et avril 2020, considérés à très haut risque de toxicité, notamment de maladie veino-occlusive. Elle rappelle les indications pour lesquelles il a été utilisé. Dans les trois cas, ils n'ont observé aucune toxicité majeure, aucune maladie veino-occlusive, une prise de greffe dans un délai de 15 à 21 jours habituels, une rémission complète et aucune GVH précoce. Elle souligne que cette expérience est limitée et très récente avec un recul très court encore. Cependant, ces résultats obtenus dans des indications de greffe allogéniques à haut risque sont très encourageants et nous avons récemment proposé ces conditionnements pour d'autres patients discutés en RCP nationale de greffe de moelle en pédiatrie.

En conclusion, il lui paraît nécessaire de pouvoir disposer du tréosulfan en pédiatrie. Son indication pourrait évoluer encore dans les années à venir en s'appuyant sur l'expérience acquise.

M^{me} CHEVRET.- Dans l'essai, ce qui me gêne, c'est la justification de la non-infériorité. J'ai trouvé qu'une augmentation de 31% des événements sur deux ans pour un critère composite incluant la rechute, le décès ou l'échec de la greffe, était assez élevée comme marge de non-infériorité. C'est à commenter par un clinicien. Le délai est calculé non pas à partir de la randomisation, mais de la greffe. Cela me pose un souci méthodologique. Nous pouvons imaginer qu'un délai entre la randomisation, le conditionnement et la greffe pourrait rendre les deux groupes moins comparables qu'ils ne l'étaient au moment de la randomisation. Je ne sais pas si tel est le cas.

La deuxième chose qui m'a gênée est que, dans les analyses d'essai de non-infériorité, il est maintenant reconnu par la communauté statistique de faire deux analyses, une en ITT et une en per protocole. L'intention de traiter a tendance à favoriser l'hypothèse nulle de non-différence des groupes. Dans un essai de non-infériorité, ce n'est pas ce que nous voulons. L'analyse per protocole en analyse principale d'un essai de non-infériorité est recommandée, mais avec une analyse en ITT en parallèle. Ces auteurs ne font pas d'analyse en intention de traiter, mais ce qui s'appelle un full set analysis, ils excluent des malades non traités, donc il n'y a pas d'ITT.

La définition d'une population en per protocole, c'est quelque chose d'éminemment complexe. Il n'est jamais clairement précisé à partir de quand nous nous mettons à inclure des malades pour lesquels la déviation protocolaire provient du bras de randomisation lui-même. Il faut éviter d'exclure de la population per protocole des malades exclus uniquement du fait d'une mauvaise réponse au traitement.

Je dois avouer que les causes d'exclusion et donc de définition de la population per protocole ne sont pas très claires notamment celles qui concernent la prise de moins de 20 % de la quantité du médicament. Cela m'a semblé à la fois trop précis et très imprécis en pratique. Un nombre très important de déviations protocolaires est apparu, mettant même en doute la qualité de la conduite de l'essai. Elles concernent des erreurs de stratification et de randomisation en un nombre important, qui est plus élevé dans l'un des deux bras.

Enfin, sur l'analyse elle-même, ce qui m'étonne est que, si la randomisation est stratifiée sur trois facteurs, les codes ne sont pas stratifiés sur ces trois facteurs, mais uniquement sur deux. Pour le troisième, nous ne savons pas si c'est ajusté. Nous ne savons pas si on n'a pas choisi l'analyse qui donne le HR le plus joli.

J'ai même écrit dans un endroit que les courbes sont analysées en fonction du traitement reçu. Cela m'a laissée un peu perplexe. Je me suis demandé si c'était du per protocole ou du full set analysis. Ce n'est pas clairement dit, même si la population full set analysis peut être utilisée dans les études de non-infériorité.

Il y a beaucoup de commentaires statistiques notamment sur la rigidité du seuil de signification notamment pour justifier le fait que l'analyse comparative ne montre pas de supériorité, mais que nous n'en sommes pas loin... C'est un peu maladroit pour un dossier de ce type.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci pour ces remarques. Cela peut remettre en cause les résultats donnés, ou est-ce les résultats d'un méthodologiste précis qui examine dans le détail la façon de travailler du laboratoire ?

M^{me} CHEVRET. - Si vous excluez de la comparaison de vos deux groupes des malades en privilégiant l'un des groupes parce que vous avez exclu des causes d'échec qui ne sont plus analysées, c'est ennuyeux.

J'ai trouvé que les causes d'exclusion des malades pour la définition de la population per protocole n'étaient pas claires. Il y a un doute sur le fait que l'exclusion soit liée à la réponse au traitement. Nous introduisons un biais dans l'évaluation de la différence entre les deux groupes en ayant exclu, dans un groupe plus que dans l'autre, des malades qui n'ont pas répondu.

Je trouve qu'ils sont peu prolixes sur le détail des causes d'arrêt du traitement.

M. LE PRÉSIDENT. - Je comprends.

M^{me} le D^r DEGOS.- Par définition, la non-infériorité avec un seuil à 30 % est-elle considérée comme raisonnable ?

M^{me} CHEVRET.- La définition de la marge de non-infériorité n'est pas statistique, c'est pour moi une option clinique. C'est pourquoi j'ai interrogé les cliniciens. C'est vrai que j'ai trouvé que c'était élevé. Une augmentation de 30 % surtout sur deux ans après la greffe chez ces malades de la proportion d'événements, que ce soit rechute, échec ou décès, j'ai trouvé ça élevé. Mais il est vrai que je ne connais pas suffisamment cette situation et cette pathologie pour savoir si cela leur semble raisonnable. Mais la non-infériorité avec une marge aussi grande est beaucoup plus facile à démontrer qu'en choisissant une marge étroite. C'est bien évidemment ce pour quoi j'en ai parlé en premier. Cela m'a gênée. J'ai trouvé cela élevé.

En même temps, nous voyons bien qu'avec la population utilisée, cela va dans l'autre sens. C'est une réduction du risque et non pas une augmentation. La non-infériorité est facile à démontrer dans ce cas, la supériorité un peu moins. Pour la supériorité, ils auraient dû passer en ITT. D'un coup, nous ne pouvons pas. Ils ont la full analysis set, ce n'est pas en ITT. Nous ne pouvons pas dire que c'est supérieur. La non-infériorité, avec la marge qu'ils ont choisie (mais c'est à vous en tant que cliniciens d'en parler), c'était facile à démontrer.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je cède la parole à Jacques-Olivier.

M. le P^r BAY.- Je suis entièrement d'accord. C'est pourquoi l'étude statistique me perturbait. Je n'ai pas les mêmes mots pour l'expliquer. Mais on a l'impression que les choses ont été construites de façon à ce que la non-infériorité ressorte. Une différence de 30 %, cela reste énorme. Si, à chaque avancée thérapeutique, nous avons des différences de 30 %, ce serait le rêve. Nous aurions des objectifs à 10 ans de guérir presque tout le monde. J'exagère, mais 30 %, c'est beaucoup. Il est beaucoup plus facile de trouver une non-infériorité.

On a l'impression que c'est l'objectif. Ils savaient qu'ils n'avaient pas une supériorité majeure. C'était plus juste.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la réponse. Étienne, sur ces points ?

M. le P^r BAY.- Par rapport au temps du conditionnement vis-à-vis de la greffe, habituellement, c'est assez encadré. Nous pouvons imaginer qu'une fois la randomisation faite, le conditionnement est fait dans des suites assez rapides et la réinjection est bien calée en termes de temps. Je ne pense pas qu'il y ait des problèmes de biais particuliers.

M. LE PRÉSIDENT.- Étienne, des remarques ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Peut-être resituer le besoin médical. Les greffes de moelle allogénique sont faites dans des contextes assez variés pour des maladies malignes ou non malignes. La moitié des besoins de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, c'est la leucémie aiguë. La moitié, c'est autre chose.

Ils demandent un remboursement dans des maladies malignes, mais le dossier, c'est que de la leucémie aiguë myéloïde et des syndromes myélodysplasiques. Nous pouvons nous poser la question. Dans le dossier de Karima Yakouben, elle parle de l'étude FORUM qui a beaucoup interrogé les cliniciens sur l'intérêt antitumoral de certains conditionnements de greffe, et le fait de ne pas avoir l'irradiation corporelle totale pour une leucémie aiguë lymphoblastique pouvait éventuellement être délétère.

Cela revient à demander ce qu'est le besoin médical d'un conditionnement de greffe allogénique.

Le but du conditionnement est d'avoir une efficacité antitumorale, mais ce n'est pas forcément très important dans les conditionnements d'intensité réduite. Deuxièmement, c'est d'être suffisamment immunosuppresseur pour qu'il n'y ait pas de rejet des cellules souches et éventuellement prévenir la complication majeure de la greffe allogénique qui est la maladie du greffon contre l'hôte. Le besoin médical de conditionnement non-myéloblastif est lié au fait qu'aujourd'hui, nous avons une population de patients qui ont plus de 50 ans, éventuellement des comorbidités, et pour qui nous considérons qu'il y a besoin d'une greffe allogénique avec des risques de toxicité d'un conditionnement plus lourd importants. Ce besoin est relativement (je laisserais commenter Jacques-Olivier) bien couvert avec le busulfan.

Sur l'étude présentée, je crois que les limites ont été dites. Il y a des déviations. La population des patients qui ont des leucémies aiguës myéloïdes et des syndromes myélodysplasiques, pour les patients qui avaient tous des indications de greffe, c'est peut-être une autre question.

Le critère d'évaluation, je ne sais pas s'il est vraiment bon. Ce n'est pas un critère qui est très habituel, de prendre une EFS qui inclut la rechute, le rejet et le décès. Ils ne parlent pas de GvH. Ils auraient dû prendre la survie globale ou certains critères secondaires plus pertinents comme la survie sans GvH.

Honnêtement, je ne vois pas trop comment le dossier donne une place dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT. - Il faut surtout le situer par rapport au busulfan.

Sur la pédiatrie, nous en avons parlé très brièvement. Il y a une population adulte et une population pédiatrique. Que pouvons-nous penser des résultats obtenus chez l'enfant ? Il y a, semble-t-il, une gonadotoxicité moindre par rapport au busulfan. Est-ce relevant ou anecdotique ?

M. LE DR LENGLINÉ. - Le problème, c'est l'indication : chez l'enfant, la grande majorité des allogreffes, c'est la leucémie aiguë lymphoïde à des conditionnements myéloblastifs. Je pense que cela concerne vraiment peu d'enfants.

M. LE PRÉSIDENT. - Sans doute.

Avez-vous des questions à poser à Jacques-Olivier avant qu'il nous quitte ?

(Réponse négative)

Jacques-Olivier, nous allons te libérer. Merci beaucoup.

M. le P^r BAY.- Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Sylvie Chevret, merci beaucoup aussi, et à une autre fois.

(Les experts quittent la visioconférence.)

Je poursuis la discussion. Cela ne va pas révolutionner la prise en charge de ces patients. Notre souci, c'est de le situer par rapport à busulfan pour l'essentiel. La population pédiatrique est minime, mais existe. Il faut savoir si nous donnons un SMR suffisant ou pas et si nous différencions l'adulte et l'enfant.

Quelqu'un veut-il s'exprimer ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que le busulfan vous suffit ? Est-ce qu'il peut y avoir des problèmes différents que ce médicament résoudrait ou est-ce qu'avec le busulfan, cela va ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne suis pas greffeur, mais il me semble que le besoin est couvert par busulfan.

Il a été dit qu'il y avait une impression, mais qui n'est pas confortée par des données scientifiques, de moindre toxicité globale et éventuellement spécifique sur les gonades.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ne sommes pas là pour les impressions.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'ai répondu.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes là pour examiner des produits qui ont des propriétés comparables. Sinon, il n'y aurait pas de statine, ARA2... Nous ne pouvons pas l'éliminer parce qu'il n'apporte pas grand chose de plus que busulfan.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je n'ai pas dit qu'on allait l'éliminer.

M. le D^r BINARD.- Compte tenu de la marge de non-infériorité, on ne peut pas écarter qu'il apporte quelque chose de moins. C'est le problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as raison.

M. le D^r BINARD.- J'ai une autre question à Étienne. Il a dit qu'il n'y avait quasiment pas de place chez l'adulte, à son sens, dans la stratégie thérapeutique, qui comprend le busulfan. Est-ce bien cela ou ai-je mal compris ?

Je suis embêté par rapport à la conclusion de l'expert, le Docteur Yakouben, qui lui conclut pour l'enfant qu'il lui paraît nécessaire de disposer du médicament.

M. le D^r LENGLINÉ.- Elle rapporte le cas de trois enfants qui ont eu une deuxième greffe de moelle.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a un point : les indications chez l'enfant de greffe pour des raisons non hématologiques. Mais je n'ai pas les chiffres.

[REDACTED], pour la HAS.- Je peux peut-être répondre. Comme je vous l'ai dit, le laboratoire n'a pas revendiqué. À l'heure actuelle, l'AMM c'est indication maligne et non maligne chez l'adulte. Chez l'enfant, ce n'est que les indications malignes. Il n'y a pas d'indications non malignes chez l'enfant. C'est une précision à rapporter. Dans les indications non malignes chez l'adulte, nous n'avons pas d'étude fournie. Il y a uniquement des données rapportées dans le RCP sur une étude réalisée chez 31 patients, mais nous n'avons pas de données supplémentaires pour ces patients-là.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un peu léger quand même !

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons vu les effets, les limites. Nous pouvons passer au vote. C'est un produit qui prouve son efficacité. Il y a des limites méthodologiques soulignées. Apparemment, il n'apporte pas grand-chose par rapport au busulfan. Voilà.

Tout le monde a vu l'intérêt et les limites de ce produit, nous passons au vote.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je pense qu'il faut voter dans le champ de la demande de l'industriel et dans le reste de l'AMM ensuite.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans le champ de l'industriel, dans un premier temps.

M. le P^r CLANET.- Nous votons l'adulte et l'enfant ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Vous pouvez segmenter : adulte pathologie maligne et adulte pathologie non maligne et enfant.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous trois votes ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Oui, vous pouvez mettre ces trois motions au vote, si vous le souhaitez, compte tenu des discussions.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons être obligés.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Au regard des discussions, je propose une autre segmentation : faire l'enfant et l'adulte dans les pathologies malignes et mettre à part les pathologies non malignes. C'est comme vous voulez. Étienne ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela me va comme cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Enfant et adulte, SMR suffisant ou insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans les pathologies malignes, puis le miroir, pathologies non malignes.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Chez l'adulte.

M^{me} le Dr DEGOS.- Ils ne revendiquent pas le même ASMR chez l'enfant et l'adulte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En effet, le laboratoire demande un IV chez l'adulte et un V en pédiatrie. Mais le Président a la main pour mettre au vote ce qu'il souhaite au regard des discussions. Je laisse Christian décider. Il y a l'option : on fait voter chez l'adulte dans les tumeurs malignes et en pédiatrie et chez les adultes chez les non malins ou de fusionner. C'est comme vous voulez.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voter dans un premier temps pour SMR suffisant en bloquant adulte et enfant, pour les pathologies malignes. Cela ne paraît pas aberrant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je rappelle que le laboratoire demande un IV chez l'adulte et un V en pédiatrie.

M. LE PRÉSIDENT.- Et un SMR important. Il faut voter sur cela.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 19 voix

Abstention : 1

Nous passons à l'ASMR, comme le laboratoire veut séparer les deux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut qualifier le SMR. Puis, vous n'êtes pas obligés de faire la segmentation proposée par le laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Désolé pour le SMR. Il faut le grader.

M^{me} le Dr DEGOS.- Il y a une demande d'ISP chez l'adulte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Soit chaque membre vote d'abord l'ISP chez l'adulte, qualifie le SMR suffisant chez adulte et enfant et choisit ASMR adulte et enfant ou globalise.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce serait difficile de globaliser adulte et enfant. Cela ne serait pas clair.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans ce cas, ISP chez adulte pour ou contre, classification du SMR chez l'adulte et l'enfant, ASMR chez l'enfant et vote de l'ASMR chez l'adulte. Est-ce clair ?

Chaque membre doit donner quatre réponses : ISP, SMR, ASMR adulte, puis ASMR enfant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 19 voix

Abstention : 1

SMR important : 11 voix

SMR modéré : 8 voix

Abstention : 1

ASMR V chez l'enfant : 19 voix

Abstention : 1

ASMR V chez l'adulte : 19 voix

Abstention : 1

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend le busulfan sur la base de l'étude de non-infériorité.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien pour le vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est en accord avec la doctrine. Il y a une étude de non-infériorité.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis dérangé par notre présidente. Je dois vous quitter 20 minutes. En revanche, je ne serai pas interrompu cet après-midi. Je cède la présidence temporairement à Françoise.

M^{me} le Dr DEGOS.- Merci Monsieur le Président.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Il faut faire le vote en miroir pour les pathologies non malignes chez l'adulte.

M^{me} le Dr DEGOS.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 18 voix

Abstention : 1