



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 2021

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. ECALTA – Examen – Extension d’indication

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le rapporteur est Jean-Pierre Bru, il n’y a pas d’association de patients.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d’inscription sur la liste des collectivités de l’extension d’indication pédiatrique d’ECALTA, anidulafungine 100 milligrammes, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des candidoses invasives chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à moins de 18 ans.

ECALTA est un médicament antifongique systémique qui appartient à la classe des échinocandines. Chez l’adulte, la commission avait rendu plusieurs avis relatifs à ECALTA. Je vais vous présenter une slide.

En 2008, lors de l’inscription chez l’adulte non neutropénique dans le traitement des candidoses invasives, sur la base d’une étude comparative versus fluconazole qui était une étude de non-infériorité, vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport au fluconazole. Deux ans plus tard, en 2010, le laboratoire a revendiqué une réévaluation de l’ASMR avec une analyse en sous-groupe de cette étude randomisée de non-infériorité, et les données présentées n’apportant pas d’information clinique nouvelle, la commission avait maintenu l’ASMR V. Ensuite, en 2016, dans l’extension d’indication cette fois-ci chez l’adulte neutropénique, sur la base d’études descriptives, la commission avait jugé que les données étaient de très faible effectif et que le niveau de preuve restait inférieur à celui des deux autres échinocandines. La commission avait donc octroyé un SMR insuffisant.

Pour résumer, la commission a considéré un SMR important chez l’adulte non neutropénique et un SMR insuffisant pour l’adulte neutropénique. Pour cette inscription dans l’extension pédiatrique, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV, sans ISP.

Conformément aux recommandations européennes relatives à l’évaluation clinique des agents antifongiques pour le traitement des pathologies fongiques invasives, aucune étude d’efficacité n’est requise chez l’enfant puisque l’efficacité peut être extrapolée à partir des données d’efficacité de l’adulte à condition que l’exposition soit similaire dans ce groupe pédiatrique. L’extension pédiatrique est fondée sur les résultats de deux études cliniques.

Nous avons une étude de phase 1 monocentrique, réalisée chez 15 enfants et nouveau-nés de moins de 24 mois à risque de candidémie et de candidose invasive, donc l’objectif principal recueil de données de pharmacocinétique spécifiques aux enfants de moins de 2 ans, et ces données confirment une exposition plasmatique chez l’enfant qui est similaire à celle de l’adulte.

Nous avons également une étude de phase 3b non comparative, multicentrique, réalisée chez 70 patients âgés de 1 mois à moins de 18 ans, dont l’objectif principal était d’évaluer la sécurité et la tolérance, et de définir également la pharmacocinétique. Tous les patients inclus étaient à haut risque de candidémie ou avec un diagnostic de candidose invasive à Candida.

Dans la population en intention de traiter modifiée, nous avons 70 % des patients traités par ECALTA qui avaient une réponse globale au traitement favorable à la fin du traitement. Cependant, seuls 11 patients neutropéniques, avec un taux inférieur à 500 neutrophiles, ont été inclus dans l'essai. La réponse dans cette sous-population semble être moindre, avec 63 % versus 79 % chez les patients non neutropéniques.

On constate également une réponse favorable chez ces patients non neutropéniques qui est à peu près du même ordre que celle décrite chez l'adulte. Cependant, l'étude descriptive porte sur un nombre très faible de patients neutropéniques, puisque nous n'avons que 11 patients, ce qui ne permet pas de statuer sur l'intérêt d'ECALTA dans cette population, et c'était la même réflexion chez l'adulte.

Je cède la parole à Monsieur Bru, qui est notre expert sur ce dossier.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien, merci. Jean-Pierre, vous avez la parole.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Puis-je afficher quelque chose ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bien sûr.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je vais faire cela rapidement parce que beaucoup de choses ont été dites et nous sommes simplement sur une exposition chez l'enfant.

Il y avait quand même la question de la dose. Ce qui a été défini est de 3 milligrammes par kilogramme en dose de charge puis 1,5 milligramme par kilogramme par jour pour la dose d'entretien. Je rappelle que chez l'adulte, c'est 200 milligrammes par jour en dose de charge et 100 milligrammes par jour pour les doses d'entretien. Cela avait été défini au départ sur des données précliniques, et cela fait aussi partie de l'évaluation de valider ces doses.

La méthodologie doit être considérée comme correcte, en tout cas les dosages ont tous été faits en HPLC-/MS/MS. Je ne vais pas revenir sur les essais. Je vais simplement vous montrer les résultats. Ici, c'est l'étude DUKE, qui est une étude monocentrique chez les tout petits, juste destinée à de la pharmacocinétique. Les effectifs sont faibles. Ce qui nous intéresse, ce sont les enfants de 30 jours à 2 ans, puisque c'est le cadre de l'AMM. Il y en a 6, et nous avons des AUC de 120, et pour mémoire chez l'adulte l'AUC est de 110 milligrammes par heure par litre. Les C_{max} sont également très superposables, à 6,71 versus 7,2 chez l'adulte. Ce sont les données de la première étude, qui comportait 6 enfants.

La deuxième étude, l'étude clinique prospective, ouverte, non comparative, sur 68 enfants, fournit aussi des données de pharmacocinétique. Il y a une sous-étude spécifique de pharmacocinétique chez 6 enfants, chez les petits d'âge inférieur à 2 ans, qui montre une AUC de 66, et il y avait plein de prélèvements dans le reste de la population, avec 253 prélèvements en tout qui montraient des concentrations plasmatiques attendues.

Tout cela a été poolé et comparé à l'adulte. Cela a été poolé avec 2 études chez l'enfant et 2 études chez l'adulte. On voit bien que les AUC sont très superposables et sont identiques en fonction des tranches d'âge. De façon importante aussi, les concentrations minimales sont exactement identiques à celles de l'adulte, c'est-à-dire autour de 2,5. Pour mémoire, je rappelle que les concentrations critiques des Candida pour l'anidulafungine sont des

concentrations qui sont basses, puisqu'on est à 0,03 ou 0,06 milligramme par litre alors que l'on a des concentrations autour de 2 ou 2,5 en concentration minimale.

Je voudrais juste rappeler que l'on ne sait pas trop, on parle d'AUC et de concentrations, mais on n'a pas montré de lien. On ne sait pas quel est le meilleur paramètre pharmacodynamique pour expliquer l'efficacité ou l'échec de l'anidulafungine. On ne sait pas si c'est corrélé à l'AUC, aux concentrations, au temps, on n'en sait rien.

Mes conclusions sur la pharmacocinétique sont que la méthodologie d'élaboration a été considérée comme satisfaisante. Elle est solide, et cela montre bien que les doses de 3 milligrammes et 1,5 milligramme permettent d'obtenir une exposition identique à celles de l'adulte et qu'elles sont appropriées. C'est le truc le plus important.

Je ne vais pas parler d'efficacité clinique, parce que nous avons 68 malades, donc cela n'a pas beaucoup de sens. Simplement, comme cela a été dit, cela reste en accord avec les données connues chez l'adulte.

Je dis un petit mot sur la toxicité et la sécurité. Nous n'avons pas beaucoup d'expositions. Les données que nous avons portent sur les 68 malades traités 11 jours en moyenne. Quand même, il y a des petites choses. Les 3 effets indésirables les plus fréquents sont les vomissements, les diarrhées et la fièvre. Ça, c'est sur le plan clinique, et c'est comme chez l'adulte. Il y a une attention particulière qui doit quand même être considérée pour la toxicité hépatique éventuelle avec une augmentation des enzymes hépatiques signalée chez 10 % des patients. L'anidulafungine a été suspendue chez 7 patients, en raison d'un effet indésirable, et une augmentation des transaminases a été signalée chez 4 d'entre eux.

Signalons que la toxicité hépatique de l'anidulafungine chez l'adulte est de 2 %, et elle est très rarement grave. Je vous passe le détail des répartitions. C'est à peu près cela. En gros, nous avons 23 % des enfants, sur les 68, soit 16 enfants, chez qui il y a eu un événement de nature hépatobiliaire.

La conclusion est que la nature des effets indésirables est identique à celle rapportée chez l'adulte, mais vu la faiblesse des effectifs il est difficile de comparer la magnitude du risque. On ne peut pas exclure une fréquence plus élevée d'événements indésirables hépatiques dans la population pédiatrique. Celle que nous avons est à 23,5 %. Pour autant, tout cela est discutable.

En conclusion générale, pour la pharmacocinétique, ça va. L'exposition est superposable à celle de l'étude et autorise les doses envisagées, c'est-à-dire 3 milligrammes par kilogramme en dose de charge et 1,5 milligramme par kilogramme par jour ensuite. La petite étude clinique n'apporte pas grand-chose, sauf qu'elle soutient juste l'extrapolation d'efficacité basée sur les niveaux d'exposition.

En ce qui concerne la tolérance, on ne peut pas exclure que les troubles hépatobiliaires soient au moins plus fréquents que chez l'adulte. 3 sujets ont arrêté définitivement à cause de l'élévation des transaminases, et pour 3 autres le taux n'est pas revenu au niveau de base à la fin de l'étude. Tout cela n'est pas clair. Nous ne savons pas si les enfants avaient les mêmes pathologies et comorbidités que les adultes. On les compare en termes de toxicité, mais c'est

vraiment une comparaison grossière. En tout cas, les effets indésirables doivent être pris en compte.

Concernant les traitements antifongiques, il y a deux autres échinocandines qui disposent d'une AMM, la caspofungine et la micafungine. En tout cas, pour la micafungine c'est tout le monde, tous les gamins. L'anidulafungine a un petit avantage. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de métabolisation et il n'y a pas d'excrétion biliaire ou hépatique. Son utilisation peut donc être envisagée même s'il y a insuffisance hépatique ou rénale. Les interactions médicamenteuses sont limitées. Cela veut dire qu'il peut avoir un petit intérêt du fait de ces critères-là.

En gros, ces données permettent son utilisation dans la population pédiatrique de 1 mois à 18 ans. Elles ne fournissent aucune donnée susceptible de modifier l'évaluation du SMR ou de l'ASMR qui avait été faite pour son utilisation chez l'adulte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci beaucoup. Je suis un peu surprise qu'un médicament qui n'a pas de métabolisme hépatique soit hépatotoxique chez 25 % des malades. Est-ce qu'il y a eu des biopsies ? Est-ce qu'on comprend quelque chose au mécanisme d'hépatotoxicité ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Non. On ne comprend pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Si on regarde l'arsenal de tous ces antifongiques, pour parler d'hépatotoxicité, quel est celui qui est le plus sûr ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Ils ont tous une petite hépatotoxicité.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je sais bien.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Ils en ont tous, que ce soit les azolés ou les échinocandines. Il y en a peut-être un peu moins pour l'amphotéricine B, mais on a quand même des ennuis avec. Quel est le plus sûr ? Je serais bien incapable de fournir une vraie comparaison. On a un peu l'impression que le fluconazole est un peu mieux toléré que le voriconazole, et que le posaconazole est aussi un peu mieux toléré que le voriconazole, mais il n'y a pas vraiment de truc comparatif. Par contre, sur la toxicité hépatique, c'est vrai que nous ne savons pas grand-chose. En tout cas elle est rare et souvent pas grave chez l'adulte. C'est pour ça que cela apparaît dans l'essai clinique ici, mais il faut rester prudent quant à l'interprétation.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- 25 %, ce n'est pas négligeable.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Non, ce n'est pas négligeable, tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- J'ai une autre question. Chez les adultes, nous avons donné un SMR insuffisant chez les neutropéniques. Faut-il envisager la même chose chez l'enfant ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Oui, parce que nous n'avons pas plus de données chez les neutropéniques.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous avons un commentaire de Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non, je n'avais pas vraiment demandé de commentaire. C'est parce que Jean-Pierre a parlé de 200 milligrammes par kilogramme.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il a rectifié après.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Non, pardon, c'est 200 milligrammes par jour.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'avais juste une question à te poser. Dans la seule étude que j'ai retrouvée, dans Pediatric Infectious Diseases Journal de mars 2019, il y a un peu moins de patients. Peut-être est-ce une extraction des patients. Ils étaient 49 au total alors que tu parles de 68. Il y a deux ou trois patients qui sont neutropéniques chez les enfants. Cela ne peut pas répondre de façon globale, mais on a à peu près les mêmes problèmes que chez l'adulte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- De ce côté, il ne faut pas le prendre.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Sur l'effectif, les 68 malades ce sont les données fournies par la firme au moment de l'enregistrement à l'Europe. Ce sont les données consolidées par la firme qui ont suivi la publication. Sur les neutropéniques nous avons très peu de choses chez l'adulte et nous n'en avons toujours pas chez l'enfant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je regarde dans le tchat, il y avait des discussions sur les dosages, donc c'est réglé. Diane, as-tu la réponse à ta question chez les neutropéniques ?

Diane Braguer, membre de la CT.- Tout à fait. Il n'y a pas de données, et je pense que nous allons faire comme chez l'adulte.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il y en a quand même plus que cela. Il y a 15 enfants avec des polynucléaires inférieurs à 500 par millimètre cube dans cette fameuse publication de PIDJ de mars 2019.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Y a-t-il des ennuis ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est juste descriptif.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour complication de la neutropénie.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non, et dans cette étude, les 7 décès sont considérés comme n'étant pas reliés au traitement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons quand même garder la précaution, non ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je suis pour. Si nous avons des données chez l'adulte, nous pourrions extrapoler à quelques enfants, mais là ce ne serait pas raisonnable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Serge Kouzan a une question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, je voudrais revenir sur la toxicité hépatique. 23,5 % sur un petit effectif, c'est énorme. J'ai l'impression que c'est beaucoup plus que les autres. La proposition est d'aligner la valorisation sur l'adulte, mais là il y a une différence dans le rapport efficacité/tolérance donc soit on dégrade, soit il y a un warning majeur disant que l'on ne peut l'employer que si les autres échinocandines ne peuvent pas être utilisés compte tenu de cette toxicité hépatique potentielle.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Qu'en pensez-vous, Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Oui, il y a un signal. Il est difficile d'interpréter le trouble hépatobiliaire, mais c'est un signal et on ne peut pas s'en passer. Je suis assez d'accord. C'est pour cela que j'ai mis à la fin que les effets indésirables hépatiques doivent être pris en compte au moment de la prescription.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'aimerais compléter pour la toxicité hépatique. N'oublions pas que la micafungine a aussi un problème de toxicité hépatique avec une mise en garde dans son RCP, parce qu'il y avait même des problèmes de tératogénité chez le rat. Je pense qu'en termes de toxicité, il est difficile de conclure qu'il est plus toxique que les autres. Je n'ai pas trouvé l'explication dans le dossier, mais il semble que ce soit au niveau du solvant, qui doit contenir de l'alcool. C'est la teneur en alcool qui devrait expliquer cela.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'alcool ne fait pas monter les transaminases.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- On a une longue expérience.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Dans l'essai DUKE IIR, il y a eu des dosages précisément du solvant, et qui étaient quasiment indétectables en sérique. Peut-être qu'il y a cela, cette préoccupation est apparue, mais les dosages ne sont pas très en faveur d'une imputabilité du solvant non plus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Pour revenir au mécanisme, y a-t-il une insuffisance hépatocellulaire chez les malades les plus graves ? Est-ce que le TP a bougé ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Très peu. Je peux vous reprendre le tableau qui est là. Il y a eu simplement une prolongation du taux de prothrombine, chez un seul malade, et modérée.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut dire que ce sont des enfants qui ne sont pas dans un bon état. Nous allons quand même mettre un warning, mais nous sommes dans une situation où il faut avoir des médicaments, donc il y a toujours un bénéfice/risque.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je trouve qu'il est difficile d'interpréter des anomalies des transaminases chez des gamins qui ont des candidémies systémiques. Ce sont quand même des pathologies graves, où il y a beaucoup de raisons d'avoir des augmentations des transaminases.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est exact.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Peut-être qu'il faudrait voir les augmentations des transaminases de grade III, que je n'ai pas vues. Quelqu'un sait-il si leur nombre est vraiment très élevé ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Il y a 3 malades pour lesquels le motif de l'arrêt est l'augmentation des transaminases, mais sans insuffisance hépatocellulaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et sans biopsie, bien entendu.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Non, sans biopsie.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Monsieur Bru, n'est-ce pas aussi lié à la surexposition potentielle que vous avez soulignée dans votre rapport ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je crois qu'elle n'est pas très significative quand même. Nous sommes à 120, pour 110 chez l'adulte. Cela ne me paraît pas pouvoir être beaucoup plus toxique sur le foie, surtout que chez l'adulte ce n'est pas vraiment toxique. C'est pour cela que l'interprétation est difficile. Je crois qu'il est légitime de mettre un warning sur la surveillance des éléments hépatiques, mais il n'y a pas assez de données pour dire qu'il y a une toxicité hépatique plus importante. Il faut surveiller, mais je suis d'accord avec ce que vous avez dit, la micafungine n'est pas très facile non plus à supporter sur le foie, donc je ne suis pas sûr que ce soit plus toxique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Si le chiffre n'a pas bougé, on ne sait pas.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- C'est difficile d'interprétation, tout en prévenant les prescripteurs qu'il faut faire attention.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Y a-t-il eu un retour à la normale des transaminases après l'arrêt du traitement ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Chez un certain nombre de malades, non. Je crois que pour 3 malades, ou pour 3 autres, les taux ne sont pas revenus au niveau de base.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais comme l'a dit Hugues, il y a 36 maladies sous-jacentes qui peuvent expliquer ce taux.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Absolument.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pour les autres échinocandines, y a-t-il aussi ce différentiel de toxicité entre adultes et enfants ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je n'ai pas regardé.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- À ma connaissance, non. Par contre, il faut reconnaître que pour les autres échinocandines, par exemple la caspofungine, il faut des ajustements posologiques, notamment chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère, contrairement à l'anidulafungine. Pour la micafungine, il y a cette mise en garde très

importante, qui apparaît dans son RCP et même dans l'indication. Chez l'enfant je n'ai pas le différentiel, et en plus ce qu'on reproche à ce médicament, c'est vraiment l'absence de comparaison par rapport aux autres antifongiques de la même classe. On n'a pas d'étude comparative versus la micafungine ni d'étude comparative versus la caspofungine, donc il est vraiment difficile de dire que cela fait moins bien que les autres en termes de tolérance et il est difficile aussi de dire qu'il fait mieux en termes d'efficacité.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Par contre, on peut dire que contrairement aux autres, il y a un signal, chez l'enfant, ce qui ne semble pas être le cas pour les autres.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne sais pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On peut, mais sur un petit effectif et sans explication.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je crois qu'il faut mettre une ASMR V et voilà.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il faut l'aligner sur l'adulte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut l'aligner chez l'adulte.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Clairement, ce ne sont pas les données que nous avons qui nous permettent de dire que cela ferait mieux chez l'enfant que chez l'adulte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Clairement. Ça-t-il d'autres questions ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce sont des patients particulièrement graves, car il y a 10 décès sur 60. Je ne sais pas si c'est la même chose dans les études chez l'adulte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Ce sont des situations catastrophiques. Si le TP est resté normal, on ne s'affole pas.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Parfait.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- La population cible va être très très restreinte. Je pense que ce sont quelques patients qui bénéficieront de ce traitement. On a l'amphotéricine B et le fluconazole, qui sont largement utilisés.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je crois que sur le foie nous n'irons pas plus loin. Nous sommes dans une situation d'enfants extrêmement graves. Il est utile d'avoir un médicament de plus et nous avons des preuves pharmacocinétiques que c'est comparable à ce que l'on observe chez l'adulte. Avec tout cela, nous allons peut-être pouvoir procéder au vote. Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Est-ce que nous alignons ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il paraît plus prudent d'aligner chez l'adulte, et il faut faire le vote en miroir chez les neutropéniques.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, parce que si nous alignons, nous alignons tout.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Alors nous votons sur l'alignement, Elisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour l'alignement sur les conclusions rendues chez l'adulte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Parfait.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous adoptons sur table ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Avez-vous une objection à l'adoption sur table ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Comme c'est un alignement, vous pouvez l'adopter sur table.

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