



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 2022

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. SPHEROX – Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à SPHEROX, avec Bruno Dohin comme expert.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Bruno Dohin en situation de conflit d'intérêts.

(Bruno Dohin rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour Bruno. Nous allons examiner le dossier SPHEROX qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Nous te donnerons ensuite la parole puis au Professeur Corinne Alberti pour l'évaluation méthodologique. Nous avons également une contribution de l'association SOS GLOBI.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité SPHEROX sur la liste collectivité dans le cadre de son extension d'AMM obtenue chez les adolescents le 28 juin 2022 dans l'indication suivante : réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (stage III ou IV de la classification ICBS) de surface inférieure ou égale à 10 centimètres carrés chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée.

Concernant la spécialité, SPHEROX est constitué de sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice.

Pour rappel, le laboratoire avait également sollicité une demande d'accès précoce post-AMM dans le cadre de cette extension d'indication mais dans un périmètre restreint, à savoir uniquement chez les patients atteints d'ostéochondrite disséquante du genou. Cette demande avait été refusée par la HAS début septembre.

À titre de rappel également, SPHEROX a précédemment été évalué en 2020 dans une indication chez l'adulte avec un libellé similaire à l'indication AMM de l'adolescent, et l'intercommission CT-CNEDiMTS à l'époque avait rendu un avis défavorable au remboursement de cette spécialité.

Concernant les revendications du laboratoire, au même titre que l'accès précoce, il sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint dans une des indications de l'AMM, à savoir chez l'adolescent atteint d'ostéochondrite disséquante du genou avec cartilage de croissance épiphysaire fermé et ayant une lésion ostéochondrale instable étendue, donc entre 5 centimètres carrés et 10 centimètres carrés, et en recours, ce qui signifie après échec des méthodes chirurgicales de fixation ou en cas de lésions d'emblée non fixables.

Néanmoins, réglementairement parlant, je vous rappelle que vous allez devoir examiner la demande dans l'entière de l'indication de l'AMM et pas uniquement dans le périmètre restreint revendiqué par le laboratoire.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Je vais dire quelques mots rapides sur la stratégie thérapeutique car je vais laisser la parole au Professeur Dohin qui vous en parlera mieux que moi. On procède d'abord, si le fragment ostéocondral n'est pas trop altéré, à une refixation des vis, et si le fragment est trop altéré pour être refixé ou qu'il est d'emblée non fixable, ce qui correspond au positionnement du laboratoire, on va procéder à une ablation de ce fragment et à des techniques chirurgicales pour venir combler ce trou. Ces techniques chirurgicales vont varier selon l'étendue de la lésion et la demande fonctionnelle du patient.

Pour les lésions inférieures à 1 centimètre carré, la technique de référence est la technique de mosaïcoplastie. Pour les lésions entre 1 et 2 centimètres carrés, il existe les techniques de microfractures et de mosaïcoplastie. Pour les lésions entre 2 à 4 centimètres carrés, il existe la technique de microfractures « plus » (AMIC). Pour les lésions très étendues supérieures à 4 centimètres carrés, il existe la technique AMIC, la culture de chondrocytes autologues, l'allogreffe ou encore la technique de méga-OATS.

Je dis quelques mots sur l'implantation de chondrocytes autologues, c'est une technique chirurgicale réalisée en deux temps. Dans un premier temps, on va venir prélever des chondrocytes au sein d'une zone saine du patient, qu'on va venir mettre en culture en laboratoire et qu'on va venir réimplanter au niveau de la zone lésée du genou du patient.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose essentiellement sur les données de deux études observationnelles rétrospectives ouvertes et non comparatives. Nous avons uniquement des données descriptives ne permettant aucune conclusion sur ces deux études.

On peut noter que parmi les patients inclus dans la première étude cod 16 HS 17, uniquement 58,1 % avaient un cartilage de croissance épiphysaire fermé, qui je le rappelle, correspond à la population de l'AMM. Pour la deuxième étude, nous avons uniquement 6 patients avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé.

Par ailleurs, le laboratoire a également fourni les résultats de 2 analyses supplémentaires non prévues au protocole à la demande de l'EMA. L'objectif de ces deux analyses était de démontrer la non-infériorité du traitement dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte déjà évaluée. Il y a néanmoins de nombreuses limites méthodologiques à ces deux analyses et il est difficile de conclure formellement sur ces deux analyses.

Pour ce dossier, nous avons recruté le Professeur Corinne Alberti et le Professeur Bruno Dohin, qui est chirurgien infantile orthopédique à Saint-Étienne et qui est également Président de la Société française d'orthopédie pédiatrique. Nous avons également une contribution de l'association SOS GLOBI.

Je laisse la parole aux experts pour la présentation des messages clefs de leur rapport.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Je propose de donner la parole à Bruno Dohin en premier.

Bruno Dohin. - Merci. J'ai été sollicité pour analyser un peu cette demande. Si la technique semble prometteuse, il est clair qu'au regard de la littérature, qui est déjà un peu ancienne

puisque les principales études remontent à 2003, 2007 et 2009, il n'y a pas de preuve suffisamment lourde que cette technique a, d'une part une efficacité supérieure aux autres techniques actuellement en cours, et d'autre part une efficacité sur le long terme.

Cette technique semble malgré tout avoir des résultats qui sont à peu près similaires aux autres techniques dans les études qui ont été présentées mais effectivement, comme cela a été précisé, la méthodologie de toutes ces études est assez discutable.

Je voudrais quand même souligner qu'en matière chirurgicale, il est toujours très difficile de faire des études avec un niveau de preuve très élevé parce qu'il est délicat de faire des études randomisées ou des études en double aveugle. On ne peut donc faire des études qu'en équivalence ou en supériorité, ce qui a évidemment un niveau de preuve moins important.

Ce traitement est-il inefficace ? Je ne pense pas. Je pense que la technique a montré que cela pouvait répondre à l'attente. Maintenant, est-ce supérieur aux techniques qui ont cours actuellement et que le chef de projet a indiquées ? On ne peut pas du tout l'affirmer. Voilà un peu mon opinion.

Je tiens à préciser que je suis chirurgien orthopédiste pédiatre et que je ne peux affirmer ces éléments que pour la population qui me concerne, c'est-à-dire la population d'adolescents et de jeunes adultes. Cela ne préjuge pas d'éventuels résultats chez la population adulte. Voilà ce que je peux en dire. Vous avez peut-être d'autres questions.

Pierre Cochat, Président. - Il y aura en effet peut-être des questions. Corinne ?

Corinne Alberti, membre de la CT. - Les études qui ont été versées au dossier sont deux études de cohorte observationnelles. La première étude cod 16 HS 16, est une étude avec un recueil de données rétrospectif, avec tous les défauts qui peuvent y être associés. Il n'y a pas de groupe comparateur, les fenêtres de temps sont proposées a posteriori et en plus avec des patients qui parfois, sur certaines fenêtres, peuvent contribuer plusieurs fois. C'est-à-dire qu'il n'y a pas eu de choix du moment le plus adéquat et bien sûr, aucun ne participe aux sept fenêtres de temps déterminées dans cette étude.

Il n'y a pas de groupe comparateur, c'est une étude multicentrique en Allemagne pour laquelle c'est le sponsor lui-même qui a choisi les centres sans vraiment qu'on sache quels ont été les critères de choix ni les critères de sélection des patients. Initialement, 40 étaient prévus mais seulement 29 ont été inclus du fait de la non-acceptation de l'étude ou de la non-proposition par les médecins.

Les critères d'efficacité sont essentiellement l'efficacité au niveau de l'articulation par elle-même, mais évaluée par le médecin qui prend les patients en charge, et il y a d'autres indicateurs qui sont des patient related outcomes autour de la qualité de vie ou de la mobilité.

L'évolution montre, selon le laboratoire, une évolution plutôt favorable mais à chaque fois sur des données éparses et donc non complètes. Il n'a pas été noté dans cette première étude d'événement indésirable grave.

La deuxième étude est un peu différente. Elle est aussi multicentrique en Allemagne, avec une vingtaine ou une trentaine de centres. Elle fait partie du plan d'investigation pédiatrique qui

a été déposé auprès de l'EMA. Elle a inclus une centaine d'adolescents, là aussi sans groupe contrôle, avec des données qui ont été collectées en rétrospectif mais aussi la proposition à ces enfants et adolescents de venir pour un examen clinique en prospectif et une IRM.

Là aussi, toutes les évaluations sont faites par les médecins qui ont eux-mêmes réalisé l'intervention. Selon leurs critères définis d'échec, uniquement 5 enfants sur 105 ont été cotés comme étant « en échec » sur le critère de jugement principal, ce qui fait un échec de 4,8 %. Tous les autres PRO sont extrêmement favorables, avec 80 % d'enfants qui sont plutôt bien évalués par ces échelles. Il n'y a pas de groupe comparateur et il paraît donc difficile de pouvoir émettre quelques conclusions valides sur l'efficacité de l'intervention.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci à toi. Nous passons à l'association SOS GLOBI.

Fatiha Barka, membre de la CT.- Bonjour à tous. C'est la Fédération SOS GLOBI, qui est une fédération qui regroupe une vingtaine d'associations réparties sur tout le territoire français et qui accompagne les patients atteints de drépanocytose et de thalassémie. Le questionnaire a donc été fourni en fonction de témoignages de parents de patients et de certains patients adolescents ainsi que le centre de la drépanocytose de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, qui est centre de référence pour cette pathologie.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, ils indiquent un impact fonctionnel avec une incapacité à la station debout prolongée, à pratiquer des activités physiques intenses et à soulever des charges lourdes. Ils citent également un impact familial, social et relationnel avec des difficultés à avoir une vie sociale. Ils sont soumis à des douleurs imprévisibles, ce qui rend compliqué les activités sportives ainsi que toute activité de plein air.

Au niveau scolaire, les absences sont fréquentes en raison des douleurs articulaires chez l'enfant. En ce qui concerne l'impact de la maladie vis-à-vis de l'entourage, l'atteinte d'une articulation et les douleurs chroniques plongent les parents dans l'angoisse. Les frères et sœurs souffrent également psychologiquement car leur place dans la famille est réduite par l'importance de la prise en charge de l'enfant malade qui dicte et rythme la vie familiale.

À l'école, les acteurs de l'éducation nationale témoignent de difficultés liées à ces séquelles articulaires pour lesquelles ils indiquent qu'ils ne trouvent aucune solution et aucune ressource pour accompagner au mieux les enfants.

En ce qui concerne les thérapeutiques actuelles utilisées, ils citent l'hydroxyurée, utilisée depuis plus de 25 ans dans la drépanocytose, avec une indisponibilité d'une formulation pour les nourrissons puisqu'ils indiquent que le sirop est non commercialisé en France. Ils évoquent l'échange transfusionnel, les transfusions simples de culots globulaires, les chélateurs du fer, le crizanlizumab, et ils citent enfin les greffes de cellules souches hématopoïétiques qui est le seul traitement curatif pour la drépanocytose.

Les patients souffrant de drépanocytose souhaiteraient obtenir un traitement qui puisse limiter l'évolution de la maladie. C'est ce qu'ils indiquent en ce qui concerne les principales attentes vis-à-vis de la nouvelle thérapeutique. En ce qui concerne le médicament évalué, ils n'ont actuellement aucune expérience vis-à-vis de ce traitement.

Les conséquences positives sont le caractère autologue du médicament et un traitement localisé sans effet général, et une possibilité d'éviter les prothèses de genou chez le jeune patient. Les conséquences négatives sont la limitation à la seule articulation du genou.

En ce qui concerne la littérature et les résultats des essais, ils citent une publication effectuée en Allemagne montrant un effet bénéfique pour les patients ayant reçu ce traitement.

En informations complémentaires, ils indiquent que le traitement de l'atteinte du genou chez l'enfant et l'adolescent drépanocytaire n'est pas codifié et que la littérature purement pédiatrique est assez pauvre en la matière. Assimiler cette pathologie à celle de l'adulte est pour eux sans doute une erreur car chez l'enfant, il existe en théorie plus de possibilités de réparation de la zone nécrosée à condition de pouvoir greffer la zone d'ostéochondrite. Ceci, associé au jeune âge des patients et à leur souhait d'être actif, incite à proposer des traitements conservateurs au moins pour retarder au maximum l'heure de la prothèse.

En conclusion, ils indiquent que ce médicament n'a pas pour cible la drépanocytose mais une population d'adolescents porteurs d'ostéochondrite du genou. L'atteinte est rare mais elle existe aussi chez l'adolescent drépanocytaire, avec environ 15 patients par an, où elle présente un caractère particulièrement grave du fait de la taille de la lésion.

Ce sera tout pour cette contribution.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Monsieur Dohin. Je voulais vous demander ce qui s'opposait à ce qu'il y ait la réalisation d'essais randomisés prospectifs. Bien sûr, l'aveugle ne peut pas exister, mais ce serait un tirage au sort entre deux options chirurgicales, une qui résulte de la pratique habituelle et une qui résulte d'une expérimentation quelle qu'elle soit.

Bruno Dohin.- Le choix technique dépend de plusieurs facteurs. Il dépend de la pathologie initiale, de la dimension de la lésion, et il dépend aussi des risques potentiels des traitements et des résultats attendus. Or, pour le moment, tant qu'il n'y a pas de recul sur cette technique-là, qui est très différente des techniques de micro-fractures ou de mosaïcoplastie, il est un peu délicat de dire aux gens « on va vous faire une opération. D'un côté, il y a une technique qu'on connaît bien dont les résultats sont réguliers, et même s'ils sont incomplets on connaît les résultats à long terme, et de l'autre côté on vous propose de faire une expérience sur vous pour mettre en route et tester un traitement pour lequel nous n'avons pas de preuve formelle ». Mettez-vous à la place des patients, puisque nous avons un devoir d'information. Si on vous propose cela, que dites-vous ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est bien ce qu'on a fait pour ceux qui ont reçu ce traitement. On leur a dit qu'on ne savait pas ce que cela allait donner.

Bruno Dohin.- Je ne pense pas, non.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Alors que leur a-t-on dit ?

Bruno Dohin.- Je pense qu'on leur a présenté cela comme une solution idéale. Je ne pense pas qu'il y ait d'information particulièrement claire sur ce point de vue-là. Dans mon

expérience, et en particulier pour les enfants, je peux vous assurer que pour avoir mené une étude sur l'application d'un produit, ce n'est pas simple du tout.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je comprends. Ce que vous dites, c'est qu'il faudrait d'abord que le bénéfice à moyen ou long terme soit prouvé chez l'adulte avant de débiter chez l'enfant ?

Bruno Dohin.- Nous sommes bien d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Ma question est simple. Monsieur Dohin, je voudrais savoir si dans votre pratique, vous considérez que dans l'indication restreinte qui nous est proposée par le laboratoire, le besoin thérapeutique est couvert ou pas.

Bruno Dohin.- C'est un peu ce que j'ai indiqué. Même si ces études sont d'un point de vue méthodologique très discutables et de niveau pas très élevé, malgré tout, en chirurgie on vit de cela. Ce que l'on peut dire de ce qu'on lit, c'est que ce traitement ne semble pas plus mauvais qu'un autre traitement. Redites-moi quelle était votre question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Considérez-vous dans votre pratique, en dehors du SPHEROX, que dans l'indication concernée par la demande du laboratoire, le besoin thérapeutique soit couvert par les techniques que vous avez à l'heure actuelle ?

Bruno Dohin.- Dans la mesure où actuellement sur le peu de preuves que nous avons cette technique ne semble pas supérieure et où nous n'avons pas d'étude à long terme, il n'y a pas de raison d'aller utiliser une technique qui n'est pas éprouvée sur le long terme et dont on ne connaît pas non plus les inconvénients sur le long terme, même s'il n'y a apparemment pas d'événement indésirable très grave, alors que nous avons une technique fiable, connue et qui permet de répondre en grande partie aux situations.

Pierre Cochat, Président.- Même pour les lésions de cette taille ?

Bruno Dohin.- Maintenant, la nuance est que la demande d'AMM qui est faite porte sur des lésions très volumineuses. En pratique pédiatrique, on va plutôt étendre les indications de la mosaïcoplastie même s'il y a une certaine morbidité parce qu'on ne peut pas du tout utiliser l'allogreffe, qui est inconcevable chez un enfant. Pour ces techniques, je crois qu'il faudrait faire la preuve que les techniques de culture de chondrocytes apportent moins de morbidité que des prélèvements ostéochondraux qui sont faits in situ.

face à une technique particulièrement bien connue et fiable, pour des lésions dont les cas sont exceptionnels chez l'adolescent avec de grandes surfaces, donc pour des cas qui vont être de l'ordre de quelques dizaines ou centaines par an en France, est-ce que cela vaut le coup de prendre un risque ?

Je n'en suis pas sûr, en tout cas personnellement tant qu'il n'y a pas de preuve assez fiable sur les résultats à long terme que cette technique apporte plus que ne serait-ce que le fait de reculer l'âge de la prothèse. Dans un des rapports, il est indiqué « de toute façon à long terme ce n'est pas très grave, les gens ont de l'arthrose ». Oui, mais ce n'est pas aussi simple que

cela. En matière d'orthopédie, on sait très bien que la durée de vie d'une prothèse totale de genou n'est pas celle d'une prothèse totale de hanche, donc ce n'est pas rien de gagner quelques années sur l'implantation d'une prothèse.

Si cette technique apporte ne serait-ce que de retarder l'indication d'une prothèse de quelques années, quatre, cinq ou six ans, cela représente un bénéfice très important pour les sujets mais pour le moment nous n'avons pas cette preuve. D'une part, cette technique à court terme n'est pas supérieure aux autres, et d'autre part à long terme nous n'avons pas la preuve que cela apporte quelque chose.

Faut-il interdire le produit ? La réponse est non puisqu'on sait qu'à court terme, cela apporte et que c'est au moins équivalent aux autres techniques, donc il n'y a pas de raison de l'interdire, mais inversement, faut-il que nous disions que ce traitement est une panacée et est supérieur aux autres ? Actuellement, on ne peut pas le dire.

Est-ce que cela répond à la question ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Bruno, tu voulais toi-même intervenir ?

Bruno Dohin.- Je voulais intervenir sur le problème de la drépanocytose, qui n'est pas du tout le même type de problématique. D'abord, il y a quand même beaucoup plus de lésions épiphysaires fémorales supérieures que d'épiphysaires fémorales inférieures et c'est une nécrose qui la plupart du temps est très étendue. On n'est pas tout à fait dans le même contexte et on est presque à la limite des indications. Personnellement, je reste très dubitatif sur la demande effectuée par cette association.

Pierre Cochat, Président.- C'était d'ailleurs ma question. En d'autres termes, le risque d'ostéochondrite tel qu'indiqué dans l'indication n'est pas plus fréquent dans la drépanocytose.

Bruno Dohin.- Ce n'est pas un problème de fréquence. C'est que la lésion ou l'étendue de la lésion est potentiellement plus grave. Je serais bien dans l'incapacité de vous dire aujourd'hui quelle est la fréquence des atteintes de genou. Ce que je peux vous dire, c'est que dans les populations très exposées à la drépanocytose, comme par exemple en Afrique, les principales atteintes que l'on voit, c'est la hanche. Ce n'est pas le genou. C'est la première chose.

La hanche est bien plus exposée d'un point de vue vasculaire donc au niveau du genou, s'il y a des lésions, ce sont a priori des lésions d'infarctus qui sont quand même relativement étendues, donc on n'est plus vraiment dans le cadre d'une lésion d'ostéochondrite. En plus de cela, l'atteinte vasculaire de l'ostéochondrite est extrêmement circonscrite. Il y a un sous-sol qui est de bonne qualité a priori dans la pathologie, y compris pour les traumatismes articulaires ostéochondraux, alors que dans la drépanocytose, c'est une nécrose profonde. C'est-à-dire qu'il y a un remaniement osseux profond avec une vascularisation qui est compromise de manière profonde dans l'os. À mon sens, ce n'est pas comparable.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais interroger également le Professeur Dohin sur la population ciblée par l'AMM. Ils ciblent des adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé. Je voulais savoir si en pratique il y avait une différence avec une population de jeunes adultes, puisqu'on s'intéresse à des adolescents avec un cartilage de croissance épiphysaire fermé qui ont donc fini leur croissance.

Bruno Dohin.- Justement, c'est ce que j'ai indiqué dans mon analyse. L'assimilation à l'adolescent à cartilage de croissance fermé ne pose pas de discussion par rapport au jeune adulte. Un adolescent qui a des cartilages fermés, c'est un jeune adulte même s'il a 15 ans. De ce point de vue, il n'y a pas de discussion, l'assimilation est tout à fait acceptable.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Merci, Bruno.

(Bruno Dohin quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires complémentaires ? La question de fond est le SMR suffisant ou insuffisant, clairement. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je n'ai pas été convaincu sur l'impossibilité de faire un essai.

Pierre Cochat, Président.- Moi non plus.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est une grande faiblesse du dossier.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait et je trouve que sa réponse n'était pas adaptée. Je suis d'accord avec toi, à mon avis c'était faisable. Ce n'est pas simple, je suis d'accord. Comme il l'a dit, tout dépend comment est exposée l'alternative.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- En pédiatrie, on connaît bien le problème. Ce n'est pas facile de le faire accepter, mais ce n'est pas impossible.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Surtout que je tiens à rappeler que, pour l'évaluation chez l'adulte, ils avaient réalisé une étude de phase 3 comparative à une technique chirurgicale qui était la technique de microfractures, donc cela prouve bien que c'est possible.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Les particularités chez l'enfant peuvent être contournées. C'est vrai que comme le dit Patrick ce n'est pas toujours facile mais on a l'habitude.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais juste une petite question. Compte tenu de l'ancienneté du dossier, puisque si j'ai bien compris il y a des choses qui datent de 2009, y a-t-il des études au long cours sur la viabilité chez l'adulte ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas de données au long cours. Nous avons des données sur la technique d'implantation de chondrocytes autologues de troisième génération mais nous n'avons pas de données spécifiques au produit, parce qu'en fait ce produit est associé à la technique d'implantation de chondrocytes autologues mais nous n'avons pas de

données spécifiques au produit à long terme. Ce n'est pas prévu non plus dans leur plan de développement de réaliser de nouvelles études.

Pierre Cochat, Président.- C'est un peu dommage, d'ailleurs.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est dommage parce que c'était une des réticences de l'expert.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Je propose que nous votions entre suffisant et insuffisant dans les deux aspects de l'indication, c'est à dire dans la restriction du périmètre qui a été présentée par le chef de projet, mais aussi dans l'ensemble de l'indication. Sophie, je ne sais pas si nous faisons deux votes, suffisant ou insuffisant, ou un vote global.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pouvons voter dans le périmètre revendu et ensuite dans le reste de l'AMM.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si c'est insuffisant dans la totalité de l'AMM, ce sera insuffisant dans le périmètre restreint.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi, Michel, mais je ne sais pas si formellement il ne faut pas que nous fassions les deux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semblait très logique que si on refuse l'AMM, c'est dans tout et c'est terminé. Néanmoins je peux faire deux votes, ce n'est pas un problème.

Pierre Cochat, Président.- Formellement, je préfère que nous en fassions deux. Nous votons donc entre suffisant et insuffisant dans le périmètre et entre suffisant et insuffisant hors périmètre.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous avez donc deux réponses à donner lors du vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il y avait 22 votants. Il y a 19 voix pour un SMR insuffisant dans le périmètre revendu et dans le reste de l'AMM et 3 abstentions pour chacune.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour la rédaction, je vous propose d'écrire que la commission regrette l'absence de plan de développement adapté pour refléter la discussion que nous avons eue, si cela vous va.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons l'ajouter. C'est plus un critère que nous mettons dans les accès précoces mais nous pouvons le mettre quand même. Tout à fait, c'est un point important.