



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 mars 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - PEDMARQSI 80 mg/ml,
solution pour perfusion - (CT_AP-457)
Examen - Inscription (CT) - PEDMARQSI 80 mg/ml (sodium (thiosulfate
de) anhydre) - (CT-21223)

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - PEDMARQSI 80 mg/ml, solution pour perfusion - (CT AP-457)

Examen - Inscription - PEDMARQSI 80 mg/ml (sodium (thiosulfate de) anhydre) - (CT-21223)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au dossier suivant qui est PEDMARQSI. On fait rentrer l'expert Hung Thai Van.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Thai Van en situation de conflit d'intérêts.

(Hung Thai Van rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Bonjour Hung. Nous allons voir ensemble le dossier de PEDMARQSI qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. On va le voir dans le cadre du droit commun et d'un accès précoce post-AMM. Après tu interviendras comme expert. On aura deux rapporteurs internes, le professeur Véronique Minard-Colin pour l'expertise clinique et le professeur Chevret pour la méthodologie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour ce dossier, il s'agit de la demande d'inscription en droit commun et d'accès précoce post-AMM du produit PEDMARQSI. C'est une solution pour perfusion de thiosulfate de sodium qui est indiquée pour la prévention de l'ototoxicité induite par les chimiothérapies à base de cisplatine chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques. Ce thiosulfate de sodium est administré par perfusion d'une durée de 15 minutes. Il est précisé dans le RCP que si le produit est administré, le moment de l'administration du thiosulfate de sodium par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine est critique et que moins de six heures après la fin de la perfusion de cisplatine, il peut réduire l'efficacité du cisplatine contre la tumeur et plus de six heures après la fin de la perfusion de cisplatine, il peut ne pas être efficace pour prévenir l'ototoxicité.

Depuis 2019, un accès compassionnel a été donné pour 12 patients dans la prévention de l'ototoxicité chez les enfants atteints d'un *hépatoblastome*. Aujourd'hui, le laboratoire demande un droit commun avec un SMR important, une ASMR IV par rapport à la stratégie thérapeutique et un ISP ainsi qu'un AP post-AMM.

L'ototoxicité est un effet indésirable du cisplatine bien connu, notifié dans son RCP. Il y aurait 50 à 70 % des enfants exposés cisplatine qui pourraient présenter une ototoxicité avec des acouphènes ou même une perte auditive, généralement bilatérale et irréversible. Dans 30 à 40 % des cas, cette ototoxicité pourrait nécessiter une aide auditive.

La demande s'appuie sur deux études randomisées contrôlées dans deux études cliniques, SIOPEL 6 et COG ACCL0431. Ces deux études se sont attachées à démontrer l'efficacité de

l'ajout du thiosulfate de sodium à une chimiothérapie avec du cisplatine sur la perte auditive. Dans l'étude SIOPEL 6, les enfants étaient tous atteints d'un *hépatoblastome* à risque standard et l'âge médian des enfants était de 13 mois. A noter à l'inclusion des équilibres sur le taux médian d'AFP et le score PRETEXT, donc potentiellement sur le pronostic entre les deux groupes de traitement. Dans l'étude ACCL0431, les patients étaient atteints de tous types de tumeurs. On avait des patients avec tumeurs germinales, ostéosarcome, médulloblastome, neuroblastome et 5 % d'*hépatoblastome*. A noter dans cette étude que 40 % des patients inclus avaient des métastases à l'inclusion.

Dans les deux études, une supériorité a été démontrée sur le critère de jugement principal qui était la proportion, l'incidence de la perte auditive évaluée et définie selon deux échelles différentes. Dans l'étude SIOPEL 6, la perte auditive était définie par un grade supérieur ou égal à 1 sur l'échelle de Brock qui était évalué à la fin du traitement ou d'un âge au moins de 3,5 ans. Dans l'étude COG, la perte auditive était définie sur une échelle binaire ASHA par une baisse de 20 décibels à quelle que soit la fréquence ou de 10 décibels à deux fréquences consécutives. Cette évaluation se faisait entre la *baseline* et quatre semaines après la dose finale de cisplatine. On trouve une différence statistiquement significative pour cette perte auditive dans les deux études avec 35 % versus 67 % pour SIOPEL et 42 % versus 56 % pour COG.

Dans les deux études, tous les critères secondaires ont été étudiés sans gestion du risque alpha. Ils sont donc rapportés à titre exploratoire et notamment ceux sur l'activité antitumorale dans les deux groupes à travers la survie globale et la survie sans événement notamment. Dans l'étude SIOPEL 6 avec un suivi médian d'environ quatre ans, la survie globale a été rapportée avec un *hazard ratio* de 0,48, et la survie sans événement de 0,96 avec un petit p non statistiquement significatif. Dans l'étude COG, avec un suivi médian d'environ cinq ans, la survie globale est rapportée avec un *hazard ratio* de 1,79, et dans la survie sans événement de 1,27. Cela semble plus défavorable à l'association thiosulfate plus chimiothérapie, mais non-statistiquement significatif.

Vous avez ici représenté en haut les résultats de ces mêmes critères secondaires explorateurs sur la survie globale et survie sans événement dans les deux études. En dessous, dans l'encadré en rouge, une analyse post-hoc a par ailleurs été réalisée dans l'étude COG pour étudier la survie globale et la survie sans événement en fonction de l'étendue de la maladie sans test d'interaction. Les résultats semblaient encore plus défavorables chez les patients avec une forme disséminée et, in fine, l'indication elle-même a été retenue sur la sous-population post-hoc des formes localisées et a écarté les patients métastatiques.

Il n'y avait, dans ces deux études, aucune donnée de qualité de vie. Sur la tolérance, sans vous décrire tous les pourcentages qui vous sont ici présentés, on note un surcroît de toxicité avec l'ajout du thiosulfate de sodium et notamment plus d'effets indésirables graves, des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3. Il y a eu deux décès dans le groupe avec thiosulfate versus 4 dans l'étude SIOPEL et de 18 décès dans le groupe avec thiosulfate versus 12 décès dans l'étude COG, mais considérés comme non liés au thiosulfate de sodium par les investigateurs. À noter que, dans ces deux études, il y a eu une réaction d'hypersensibilité, ce

qui nécessite d'ailleurs une prémédication éventuelle avec des antiallergiques avant l'administration de ce produit.

Aucune nouvelle étude dans le plan de développement n'est attendue avec ce produit. Au final, c'est un produit qui est en prévention d'un effet indésirable, plus ou moins invalidant qui a démontré une réduction sur l'ototoxicité, mais sans conclusion formelle possible selon la sévérité. Les données dans les deux études ne permettent pas d'exclure une moindre efficacité de l'activité antitumorale du cisplatine, étant donné le design de l'étude et du choix des critères secondaires exploratoires. La non-significativité statistique sur les critères d'activité antitumorale, la survie globale et la survie sans événement, ne signifie pas une absence formelle de perte d'efficacité antitumorale du cisplatine, d'autant que les données ont porté sur de faibles effectifs et que l'étude n'a pas été dimensionnée pour conclure de façon robuste sur ces critères. Il se peut que l'étude n'ait pas eu de puissance suffisante pour détecter une différence et on observe dans l'étude COG un risque qui semble augmenter, même avec le thiosulfate, d'événement et de décès, bien que de façon non statistiquement significative.

Ces deux études comportaient des biais méthodologiques avec un biais potentiel d'attrition, de confusion, avec une formulation unilatérale du risque alpha, mais je pense que Sylvie Chevret reviendra là-dessus. Dans l'étude SIOPEL, l'âge médian des enfants était de 13 mois, on n'a pas de données pour les enfants de plus de 8 ans. Ils avaient tous un hépatoblastome à risque standard, c'est une population qui ne couvre pas l'AMM. On a un potentiel biais de sélection, on l'a vu à la randomisation, puisqu'il y avait un déséquilibre à l'inclusion sur certains facteurs. Dans l'étude COG, environ 40 % des patients avaient des métastases, on est dans une population plus large que l'AMM qui se restreint à un cancer localisé non métastatique. La population était très hétérogène puisqu'il s'agit de tous types de tumeurs avec des pronostics potentiellement différents, des chimiothérapies qui étaient différentes et de potentiels biais de confusion dans cette étude. L'AMM a été retenue uniquement chez les formes localisées, issue d'une analyse en sous-groupe post-hoc en test d'interaction. Dans les deux études, aucune donnée de qualité de vie n'était disponible. On observe un surcroît de toxicité, notamment pour les vomissements nausées qui nécessitent une prémédication avec des antiémétiques. C'est un produit qui est donné en *add-on* de la chimiothérapie. C'est l'ajout d'une perfusion de 15 minutes avec un temps d'administration strict à respecter, un intervalle de 6 heures, qui est même nécessaire quand on réadministre du cisplatine dans le protocole.

Nous avons fait appel aux professeurs Véronique Minard, au professeur Sylvie Chevret et au professeur Thai Van pour ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Je propose de passer la parole à Hung Thai Van ensuite Véronique, enfin Sylvie Chevret. Hung, c'est à toi.

M. THAI VAN. - Merci Pierre et merci à la Commission de la transparence pour m'avoir confié cette expertise d'un point de vue ORL. L'ototoxicité des sels de platine est considérée comme étant liée à un stress oxydatif des amplificateurs de l'oreille interne, à savoir les cellules ciliées externes dans leur activité contractile et d'amplification de l'onde sonore. Elle se traduit par

une surdité qui est bilatérale, qui est progressive, atteignant d'abord les fréquences aiguës qui sont impliquées dans le développement du langage et qui est irréversible. Elle constitue donc un frein au développement du langage, de la communication orale et des interactions sociales des enfants qui sont atteints avec un vrai retentissement sur la qualité de vie. Elle peut également se traduire par des acouphènes qui sont des perceptions auditives aversives et l'absence de toute stimulation sonore.

Cette ototoxicité connaît trois principaux facteurs de risque. Le jeune âge, inférieur ou égal à 5 ans. Elle est dose cumulée, elle dépend de la dose délivrée et de la durée du traitement. Elle est également favorisée par l'irradiation de l'extrémité céphalique, englobant le secteur temporal et l'oreille interne.

Elle est source d'un handicap fonctionnel qui est potentiellement important, impactant la qualité de vie et le développement de l'enfant.

Aujourd'hui, comme pour toutes les thérapeutiques et chimiothérapies potentiellement ototoxiques, l'arsenal thérapeutique se réduit à l'identification des patients au risque le plus important d'ototoxicité, à des évaluations sérieuses de l'audition et éventuellement, quand cela est possible, à une adaptation thérapeutique. Il n'y a pas aujourd'hui en France d'alternative thérapeutique médicamenteuse dans l'indication qui est revendiquée par le laboratoire. C'est donc un besoin médical qui n'est pas couvert.

Concernant les deux études pivots, je m'exprimerai sur le versant de l'évaluation audiolinguistique. Ce sont des études de supériorité qui connaissent des limites dans la mesure où l'audiogramme, l'évaluation auditive subjective, n'était pas réalisable chez le petit enfant qui a un risque accru d'ototoxicité. Il y avait deux autres limites à cette évaluation audiolinguistique. La première, c'est que la classification utilisée notamment par Brock dans l'étude SIOPEL méconnaissait les degrés de surdité rapportés, surdité légère, moyenne, sévère ou profonde. Il n'y avait pas non plus d'informations sur le degré de récupération auditive après traitement par thiosulfate de sodium. Ce degré de récupération auditive, par exemple, peut être scoré par des critères publiés de sligen 1.29.29 audio AM.

Je vois l'intérêt de mesures audiolinguistiques adaptées à la fois à l'âge, petit enfant, et à l'évaluation du fonctionnement des structures de l'oreille interne qui sont potentiellement ciblées par des mécanismes de stress oxydatifs, à savoir les cellules ciliées externes en eau cochléaire. Par exemple, il me semblerait que les mesures des otoémissions acoustiques provoquées seraient plus adaptées, dans l'hypothèse d'un accès précoce autorisé, à l'évaluation auditive du jeune enfant.

Je vous remercie pour votre écoute et votre attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Hung. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci Pierre. Pour ceux qui ne me connaissent pas, je suis pédiatre oncologue à Gustave Roussy. Quelques mots sur la toxicité auditive du cisplatine. Le cisplatine est un alkylant dérivé du platine qu'on utilise à l'âge pédiatrique dans

Commission de Transparence

Examen - Inscription - PEDMARQSI 80 mg/ml (sodium (thiosulfate de) anhydre) - (CT-21223)

Examen - Inscription (CT) - PEDMARQSI 80 mg/ml (sodium (thiosulfate de) anhydre) - (CT-21223)

différentes pathologies, essentiellement des tumeurs solides, principalement les neuroblastomes métastatiques qui ne sont pas l'indication de cette demande, mais également les hépatoblastomes, les tumeurs germinales malignes et certaines tumeurs cérébrales. Comme cela a été très bien dit par la cheffe de projet, ce sont des toxicités qui sont bien connues, c'est un vieux produit, digestives, hématologiques, neurologiques et auditives.

Je fais suite à ce que vient de rapporter notre collègue ORL, la plus grande cohorte de suivi à long terme d'enfants traités pour un hépatoblastome avec une médiane de suivi à 9,5 ans et sélectionnés comme ils étaient vivants à 2 ans. On a une survie de ces patients qui est tout à fait remarquable à presque 99 %. Parmi eux, il y avait une perte d'audition qui a été gradée selon Brock à l'époque avec 17 % des patients qui avaient une perte d'audition sévère. On va revenir sur ce point.

Cette toxicité auditive, comme cela a été dit, et diagnostiquée le plus souvent post-traitement, est irréversible et peut s'aggraver au cours du temps. C'est une chose que l'on connaît très bien dans notre pratique courante des ototoxicités qui sont révélées dix ans après l'administration du cisplatine. Si elle est sévère, cela peut nécessiter un appareillage et des difficultés d'apprentissage de la parole et altérer bien sûr la qualité de vie.

Les facteurs de risque sont multiples, on l'a déjà abordé, notamment la chimiothérapie par carboplatine associée ; la radiothérapie cérébrale ; la dose par cure, et c'est un point important puisque chez l'adulte, des doses beaucoup plus faibles sont données que celles qui sont dans les deux études actuelles sur plusieurs jours ; les doses cumulées ; les modalités d'administration, perfusion plus courte versus perfusion prolongée, même s'il y a peu d'évidence, mais c'est admis par la communauté médicale ; et des maladies avancées.

Je ne reviendrai pas sur les échelles de *grading* qui sont bien mieux maîtrisées par notre collègue ORL, mais juste pour vous dire que les grades 0 à 1, quelle que soit l'échelle utilisée, n'ont classiquement pas de répercussions fonctionnelles sur l'apprentissage de la parole ou sur des troubles auditifs avec un impact clinique, alors que les grades 2 à 4 sont considérés avec un impact fonctionnel. C'est un point important à considérer.

Je reviens juste sur les données précliniques du sodium thiosulfate. Il y a finalement un papier qui a été la source de ce développement. C'était un travail in vitro sur les lignées tumorales. Le mécanisme d'action du sodium thiosulfate n'est pas bien connu, au moins comme antioxydant, mais quand le sodium thiosulfate était administré en même temps que différentes lignées tumorales in vitro, l'effet cytotoxique antitumoral du cisplatine était altéré. D'où le fait que le sodium thiosulfate doit être administré décalé par rapport à l'administration du cisplatine pour être certain de l'effet cytotoxique antitumoral quatre à huit heures après et six heures en pratique dans les études.

Nous sommes très vigilants, comme pour tous ces médicaments protecteurs qui ont comme objectif de limiter la toxicité induite par la chimiothérapie, de s'assurer qu'il n'y a pas d'effet protecteur antitumoral du médicament de chimiothérapie.

La stratégie thérapeutique actuelle, la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant a émis la recommandation actuelle qui est de discuter une utilisation du sodium thiosulfate pour les jeunes patients qui présentent un hépatoblastome localisé de risque faible. Les autres histologies que j'ai listées, la majorité sont des maladies métastatiques ou des stades davantage avancés pour lesquels il n'y a pas de recommandation d'utiliser ce produit. Ces hépatoblastomes localisés de risque standard, c'est ceux de l'étude SIOPEL 6 qui vous a été présentée, sur laquelle on va revenir.

Ces recommandations ne sont pas suivies par tous les centres français pour toutes les raisons que l'on discute aujourd'hui. D'ailleurs, le programme compassionnel fait bien écho. On attend cinq à dix patients maximum par an avec un hépatoblastome de risque standard. Je crois qu'en six ans, 12 enfants ont bénéficié du sodium thiosulfate.

Il n'y a aucun autre médicament actif protégeant de la toxicité auditive du cisplatine. Plusieurs médicaments ont été testés sans efficacité, l'amifostine, etc. Une alternative thérapeutique qui est vraiment la source du débat dans la communauté médicale est celle de perfusions à doses plus faibles de cisplatine sur plusieurs jours. Là, on propose 80 milligrammes par mètre carré en une fois. Les adultes, par exemple, donnent 20 milligrammes par mètre carré en plusieurs jours de suite, ou des perfusions plus prolongées plutôt que de donner sur six heures pour permettre ensuite l'administration six heures plus tard du sodium thiosulfate. Le protocole précédent, donner le cisplatine sur 24 heures. La cheffe de projet me posait la question de l'évidence sur la toxicité moindre du cisplatine sur 24 heures par rapport à des perfusions plus courtes. Les papiers sont très anciens mais au moins pour la toxicité rénale, les perfusions plus courtes sont associées à davantage de toxicité rénale et ça a été montré dans les années 80, 90 que les perfusions plus prolongées.

Il n'y a pas de comparateur clinique pertinent et le besoin médical n'est pas couvert puisque cette ototoxicité sévère est tout de même un enjeu pour les enfants. Ceci a été abordé.

Si on parle des deux études, Sylvie abordera les aspects méthodologiques. L'étude SIOPEL 6, avec exclusivement des enfants d'âge médian, petit âge, 13 mois, ce qui était attendu avec un hépatoblastome localisé, avec cliniquement un point, c'était la toxicité de grade 1 ou plus. On rappelle que le grade 0 ou 1 ne sont pas associés à un impact fonctionnel. On pourra en rediscuter. C'était un des premiers points. L'audiométrie finale était évaluée à trois ans et il y avait clairement un bénéfice du sodium thiosulfate pour tous les grades 1 ou plus. L'OS et l'EFS n'étaient pas différents dans les deux groupes.

Les points de discussion. D'abord, l'*endpoint* principal, qui était l'impact fonctionnel toutes toxicités de grade 1 ou plus, et les grades 2, 3, 4 étaient autour de 20 % dans l'étude, ne permettent pas, du fait du faible nombre de patients et de l'incidence des grades 2, 3, 4, de montrer de différences significatives entre cisplatine et cisplatine et sodium thiosulfate, même si on observait un *trend*. Ensuite, les modalités d'administration du cisplatine sur 6 heures. Ceci était lié au fait que le sodium thiosulfate devait être administré 6 heures après et que si on faisait une perfusion de 24 heures, on avait déjà un risque d'ototoxicité. On a beaucoup discuté à l'époque le bras contrôle qui aurait pu être du cisplatine sur 24 heures,

comme c'était le cas dans l'étude précédente SIOPEL 3. Enfin, l'EFS et l'OS, qui étaient bien sûr un *endpoint* secondaire dans l'étude, et bien sûr avec un faible nombre de patients, ne permettent pas de montrer une éventuelle faible différence en termes d'EFS ou d'OS.

Je rappelle pour tous que les hépatoblastomes de risque standard sont vraiment une population extrêmement rare. On attend au maximum 10 patients par an. On est plus proche de 5 avec un hépatoblastome de risque standard et on attend au maximum 20 % d'entre eux avec une toxicité de grade supérieur à 1.

L'étude COG, nord-américaine, a inclus 125 enfants inclus avec un âge médian de 9 ans, mais qui reflète très bien toutes les histologies qui étaient très variées. Pareil, ce que vous a déjà été dit, à l'évidence, elle montre statistiquement un bénéfice du sodium thiosulfate pour les grades 1 ou plus, avec un *trend* sur l'impact négatif du sodium thiosulfate sur l'EFS et l'OS pour toutes les pathologies, avec un petit *p* à 0,07 sur l'OS. On a cette analyse post-hoc qui a fait beaucoup de discussion dans la communauté médicale avec des tumeurs localisées. Il n'y avait pas de différence d'EFS et OS. Mais pour les patients avec une tumeur métastatique, seulement 47 patients dans l'étude, un impact négatif sur la survie globale, puisque la survie globale était de 61 % pour les patients traités par cisplatine et sodium thiosulfate et de 84 % avec un petit *p* significatif pour les patients traités par cisplatine seule.

Les points de discussion de l'étude COG, il a été débattu à l'époque que la survie était anormalement élevée dans le groupe cisplatine, et les auteurs ont fait un *follow-up* de leur suivi avec une médiane de presque huit ans et ils ont observé les mêmes résultats. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'impact sur la survie pour les tumeurs localisées, mais un impact défavorable du sodium thiosulfate pour les patients avec une maladie métastatique avec un risque relatif à 2,74. On peut critiquer que cette étude était une population hétérogène pour tout ce qui a été listé, avec bien sûr un inconvénient d'analyse, mais un avantage d'une validation du sodium thiosulfate dans une population davantage hétérogène.

Finalement la principale critique aussi, c'est la population qui est peu concernée par l'indication. L'indication revendiquée par le laboratoire porte sur les tumeurs localisées, dans cette étude cela concernait seulement 78 patients et parmi eux beaucoup ont reçu du cisplatine qui n'est plus indiqué aujourd'hui pour les maladies localisées, neuroblastomes, ostéosarcomes. Seulement dans cette étude, six enfants avaient un hépatoblastome localisé qui est la principale indication qui est discutée aujourd'hui.

La tolérance du sodium thiosulfate, je ne vais pas y revenir. Bien sûr, il y a une toxicité digestive, mais avec antiémétique, qui me semble par expérience clinique acceptable pour les patients. La toxicité rénale est la plus importante, je ne reviendrai pas dessus.

En conclusion, la toxicité auditive sévère est vraiment significative pour les jeunes patients qui sont traités par cisplatine, avec environ 20 % d'entre eux qui sont touchés. Cela altère l'apprentissage de la parole, la qualité de vie. L'apport du sodium thiosulfate est établi pour la prévention de la toxicité auditive de grade 1 ou plus, avec deux études randomisées. L'apport est potentiel pour les toxicités supérieures au grade 1, avec un vrai impact

fonctionnel. La population susceptible de tirer bénéfice du traitement, ce sont essentiellement les jeunes patients nourrissons, avec un hépatoblastome de bas risque, qui était anciennement appelé risque standard, maximum 10 patients par an en France. Les patients avec une tumeur germinale localisée de bas risque ou de risque standard représentent 10 à 15 patients par an en France, mais aujourd'hui, la recommandation n'est pas d'utiliser du sodium thiosulfate, et c'est très peu réalisé dans la pratique courante. Cependant, les données précliniques, l'impact négatif du sodium thiosulfate sur la survie des patients avec une maladie métastatique dans l'étude du COG, l'effet théorique protecteur du cisplatine contre la tumeur, et le manque de puissance des études SIOPEL 6 et de l'étude du COG pour les maladies localisées pour montrer une éventuelle baisse de la survie dans le groupe sodium thiosulfate sont à considérer. C'est un risque théorique.

Ici, c'est ma proposition. Je ne sais pas si on doit la discuter là ou plus tard. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu peux la mentionner, il n'y a pas de problème. Merci à toi. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Brièvement. Les deux essais ont été faits par des groupes coopérateurs, pas du tout par le laboratoire. Beaucoup de choses ont été dites, donc je vais juste ajouter ce qui ne l'a pas été, de mon point de vue.

La première chose, ce qui m'a gênée, c'est que ces essais surtout sur SIOPEL6, aient utilisé un schéma séquentiel groupé avec deux analyses intermédiaires planifiées, une analyse finale avec une prise en compte de l'inflation du risque à long terme par la méthode de O'Brien et Fleming, mais elle n'est pas présentée du tout. On n'a pas les résultats de ces analyses intermédiaires, de la même façon que l'essai COG avait prévu une analyse de futilité après 60 malades, dont on n'a pas les résultats.

La deuxième chose que je voulais dire sur COG, c'est que la randomisation a été stratifiée sur la durée de la perfusion de cisplatine sur l'âge. On a ajouté la radiothérapie du crâne en cours de route, mais il n'y a pas de stratification sur la forme localisée de la tumeur, ce qui va tout de même poser problème pour l'extrapolation des résultats par rapport à l'indication du laboratoire qui est posée ici.

Je voulais revenir sur l'indication. On a dit que c'étaient les patients âgés de 1 mois à 18 ans pour des tumeurs solides localisées. Comme je viens de le dire, il n'y a que SIOPEL 6 qui s'est limité à des risques standards d'hépatoblastome, alors que l'essai COG a inclut tout cancer au diagnostic de forme localisée ou non localisée, quelle que soit leur localisation. Il y a des différences d'âge importantes entre les deux essais, puisque du fait des tumeurs qui sont sélectionnées, l'hépatoblastome est une maladie de l'enfant très jeune, la médiane, c'est un an, alors que sur COG, on a d'autres tumeurs, ce qui explique une médiane plutôt à dix ans.

Ce qui m'a gênée aussi, c'est que je ne vous ai pas dit précédemment que sur SIOPEL 6, la randomisation a été stratifiée de manière dynamique par ce qu'on appelle une minimisation sur les facteurs pronostiques, dont le score PRETEXT. Elle n'a pas joué son rôle du tout,

puisqu'il y a un déséquilibre sur le score PRETEXT qui devait être pris en compte par cette minimisation dynamique qui est mal expliquée par le laboratoire d'ailleurs.

Le critère de jugement principal était la perte auditive qui était mesurée de façon différente dans les deux groupes. Ce qui n'a pas été souligné et qui m'a posé la question, et je voulais notamment interroger l'expert sur ce sujet, c'est que vous venez de dire que cela s'aggravait au cours du temps, et je m'étais interpellée sur le fait que la perte auditive n'est pas du tout la même. Dans SIOPEL 6, on a attendu la fin du traitement ou l'âge de 3,5 ans, on ne sait pas trop « ou ». Quand on a les deux, lequel on privilégie, ce n'est pas très clair du tout ? Dans l'essai COG, c'était dans les quatre semaines après la fin du traitement.

Cela a peut-être des répercussions sur les taux attendus de perte auditive qui sont tout de même très différents, puisqu'on attendait 60 % dans le bras contrôle de SIOPEL 6 et 45 % dans le bras COG. Quand on regarde ce qui est observé, on voit que les deux essais ont plutôt sous-estimé la valeur de la perte auditive telle qu'elle est mesurée dans le bras contrôle. Selon l'estimation qu'on fait par rapport aux données manquantes dans le bras contrôle de SIOPEL, on peut attendre même presque 70 % des enfants, alors que dans COG, les 45 % sont rarement retrouvés, c'est plutôt 50 à 60 %. C'était aussi une question que j'avais par rapport à ces prévalences sous-évaluées.

Enfin, comme vous le constatez, on a entendu des raisons d'audiogrammes pas forcément possibles. Il y a eu cinq décès notamment dans l'essai SIOPEL 6 qui sont présentés comme des causes de non-mesure du critère de jugement, des audiogrammes non faits pour des raisons médicales pour des enfants ou un refus d'examen des parents, mais vous voyez que 10 à 20 % des sujets ne sont pas évalués, donc c'est source d'un biais d'attrition.

Par ailleurs, les tests étaient unilatéraux, je les ai recalculés de façon bilatérale, ce qui permet tout de même d'avoir une impression, même si souvent les gens utilisent la profondeur du P comme mesure d'effet, le fait de diviser par deux la valeur du P, effectivement, ça accentue l'impression de différence significative entre les groupes. Là, on remarque que, quelles que soient les hypothèses que l'on fait sur les données manquantes, on observe toujours une différence. Sauf dans l'essai SIOPEL 6 si l'on se place dans l'hypothèse de biais maximum, c'est-à-dire de supposer que les données manquantes dans le bras contrôle sont des succès, et que les données manquantes dans le bras expérimental sont des échecs. C'est tout de même possible, mais peut-être peu vraisemblable.

Lequel m'a frappée, c'est qu'il n'y avait pas d'hypothèse de non-infériorité sur l'EFS et l'OS, alors qu'on attend, d'après ce que j'ai compris du médicament, une possible perte d'efficacité antitumorale de ce médicament.

Ce qui m'a gênée aussi, c'est le fait que les *hazard ratios* que vous avez présentés la cheffe de projet, sont ceux du dossier. J'ai repris ceux de l'article, qui sont présentés pourtant sur des mêmes dates de données, avec des mêmes nombres d'événements et un même suivi médian, mais avec des *HR* différents, ce que je n'ai pas bien compris non plus. Bien sûr, ce sont des présentations sans contrôle des risques d'erreur, mais on voit effectivement qu'apparaît dans

l'essai COG une surreprésentation possible, un surrisque possible d'événements, même si ce n'est pas significatif. Le laboratoire met en avant la disparition de ces surrisques sur un sous-groupe de forme localisée, sans test d'interaction, et bien sûr de manière post-hoc.

Pour résumer, le point positif c'est d'avoir des essais randomisés conduits par des groupes coopérateurs a priori indépendants, avec une démonstration d'une prévention de l'ototoxicité qui apparaît tout de même majeure entre les deux groupes. La validité externe rend ces essais un peu pragmatiques, puisque notamment sur l'essai COG, il y a des populations très hétérogènes en tumeur et en âge.

Les points négatifs, ce sont deux essais en ouvert, on nous présente des évaluateurs indépendants pour la mesure du critère de jugement principal, même si sur l'essai SIOPEL, on nous parlait d'un seul médecin, après il y en a deux qui apparaissent dans le rapport ; la pertinence des critères de jugement, j'aimerais bien en rediscuter avec les experts ; les tests unilatéraux qui donnent une impression un peu accentuée de degré de signification très faible ; le biais d'attrition, j'en ai parlé, même si les analyses de sensibilité confortent ce résultat ; l'absence du contrôle des risques alpha sur les critères secondaires ni d'hypothèses de non-infériorité propres.

Propre à l'essai SIOPEL, je rajouterai ce que j'ai dit sur le schéma séquentiel qui n'est pas présenté ; les déséquilibres sur les facteurs de minimisation qui m'ont posé un questionnement sur la façon dont la randomisation avait été réalisée ; la mesure des critères de jugement à des dates très variables selon les enfants, sans qu'elle ne soit jamais détaillée. C'était aussi ma question à l'expert. Vous avez insisté sur le fait que ça augmentait avec l'âge, mais y a-t-il des données sur le délai de survenue de cette ototoxicité après la prise du traitement ?

Enfin, sur l'essai COG, je vous ai dit qu'il y avait eu une stratification sur la radiothérapie qui était apparue en cours d'essai ; surtout, l'essai n'est pas stratifié du tout sur la forme de la maladie ; enfin, et surtout, c'est pour prévenir un effet secondaire, alors qu'on a des données qui soulèvent un risque potentiel de rechute ou de décès suite à l'administration de ce traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Hung, veux-tu répondre aux questions de Sylvie ?

M. THAI VAN. - Sur le délai d'apparition d'une surdité ototoxique, elle peut être effectivement très décalée. Dans la pratique clinique, on peut voir des surdités dix ou quinze ans plus tard, à l'exposition à l'agent ototoxique.

Effectivement, comme notre collègue vient de le souligner, il n'y a pas les mêmes critères audiologiques dans les deux études. Dans l'un, ce sont des critères qui sont le grade 1, qui est une surdité qui atteint uniquement la fréquence 8 000 Hz, les grades 2, 3 et 4 de Brock atteignent respectivement les fréquences plus ou moins aiguës, 4 000, 2 000, 1 000 Hz. Dans les langues européennes, elles sont importantes pour percevoir les consonnes fricatives dans la signature fréquentielle, pour le CHE, le SE, le FE, en anglais pour le TH, comme à la fin du

mot *months*, qui ont une signature plus fréquentielle dans cette gamme de fréquences. Le premier auteur souligne qu'elle a utilisé cette échelle avant une conférence de consensus sur les critères audiolologiques.

Dans la deuxième, c'est plus vague parce qu'une différence de 20 dB sur une fréquence et a fortiori uniquement de 10 décibels sur deux fréquences, c'est même questionnable parce qu'elle peut être une variabilité test-retest en audiométrie chez l'adulte et a fortiori chez l'enfant. C'est vrai qu'il y a un problème. Le problème le plus important au niveau de la méthodologie audiolologique me semble être pour la deuxième étude, l'étude COG.

Ai-je répondu à vos questions ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de vos excellentes présentations. Je voudrais revenir sur le mécanisme de l'ototoxicité. Vous avez dit que l'ototoxicité était liée à la dose cumulée. Je voudrais revenir sur le bien-fondé du passage de la perfusion de 6 heures à 24 heures, qui pourrait laisser entendre qu'effectivement, le pic de concentration du cisplatine joue un rôle important, mais passer de 6 heures à 24 heures ça retarde aussi l'utilisation du traitement protecteur, si traitement protecteur, il y a. Connaît-on justement ces mécanismes de pharmacocinétique liés à l'ototoxicité ?

M. THAI VAN.- C'est davantage le fait de la dose totale qui est délivrée dans l'ototoxicité, soit sur un bolus, soit sur l'accumulation des doses administrées. Je n'ai pas connaissance de l'effet de la durée des perfusions des sels de platine ou d'autres chimiothérapies sur l'effet ototoxique. Mais peut-être que ma collègue l'a documenté.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Tout à fait. Je peux juste rajouter un point. C'est important la question posée. Notre standard en pédiatrie, vu les doses qu'on utilise de cisplatine, a toujours été d'administrer le cisplatine sur 24 heures. J'ai essayé de chercher les papiers qui confortaient cette chose admise dans la communauté pédiatrique, vraiment. Il n'y a aucun protocole où l'on administre 80 à 100 milligrammes mètres carrés autrement que sur 24 heures. Même dans les stades plus avancés des hépatoblastomes, le cisplatine est donné sur 24 heures et dans l'étude précédente SIOPEL 6, il était donné sur 24 heures.

Toute la question était : quelle est l'évidence ? Il n'y a pas eu d'étude randomisée qui a comparé 6 heures versus 24 heures, c'est certain, mais on ne peut pas donner de sodium thiosulfate si on donne le cisplatine sur 24 heures, puisque l'effet ototoxique est déjà réalisé. Tout le débat dans la communauté pédiatrique oncologique, c'est : peut-on proposer d'administrer le cisplatine sur 24 heures ? Encore une fois, il faudrait avoir une évidence et une étude comparatives. Mais la pharmacocinétique et l'exposition de l'oreille au pic de cisplatine ont montré qu'au minimum, les perfusions très courtes étaient davantage toxiques et sur le même raisonnement, entre 6 et 24 heures, les choses sont admises. Chez l'adulte,

jamais on ne donne 80 à 100 milligrammes mètres carrés en perfusion de 6 heures par exemple. Ce sont de fortes doses.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à nos experts. J'avais deux questions. La première, c'est : l'ensemble des biais ou des limites qui ont été évoquées pourraient-ils remettre en cause un effet différent de zéro ? J'ai l'impression que non, mais je voudrais avoir une confirmation sur cette question dichotomique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu peux répéter la question ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Bien sûr. J'ai l'impression que la taille de l'effet est importante, et tu évoques certains biais, mais j'ai le sentiment, l'impression que dans ton analyse, ces biais ne remettent pas en cause un effet thérapeutique différent de zéro dans les conditions expérimentales des deux essais.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le biais de l'attrition, non. Si on essaie de faire des hypothèses sur les données manquantes, je dis que l'hypothèse des biais maximum supprime la signification statistique de la différence. Je ne sais pas si je réponds à cette question. Par ailleurs, il peut y avoir des biais de mesure. J'ai trouvé que la façon dont était rapportée l'évaluation par un examinateur indépendant du critère n'était pas très bien rapportée dans l'étude, ce qui fait qu'il peut y avoir un biais de mesure, puisque c'est un essai en ouvert, même s'il est indépendant. Ce que je trouve dommage, j'en profite pour le rappeler, c'est que l'évaluation indépendante ne suffit pas. Il faudrait qu'elle soit en aveugle du bras de traitement. Parfois, ce n'est pas rapporté. On nous dit que c'est une évaluation indépendante, mais j'espère qu'elle était en aveugle, sinon l'indépendance ne suffit pas. Il faudrait s'assurer qu'on n'avait pas d'informations sur ce qui avaient pris les enfants. Sous réserve, il n'y a pas eu de biais de mesure, le biais d'attrition ne suffit pas à expliquer les différences observées, si c'est ça ta question.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Sur l'ensemble des biais, c'est une question qui est compliquée, mais sur des papiers méta-recherche et sur les données qu'on observe, on peut se dire si les 50 % de réduction en relatif pourraient être complètement remis en cause par les biais observés. On ne résonne pas complètement comme cela. C'est une question qui peut paraître simple, mais dont la réponse est complexe. J'ai plutôt l'impression que cela ne remettrait pas en cause un effet différent de zéro, mais je voulais avoir ton analyse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense aussi.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup. Ma deuxième question, j'ai l'impression qu'on a deux extrapolations à accepter : la première, c'est la modalité d'administration de la cisplatine en conditions actuelles ; la deuxième, c'est l'extrapolation vers une population qui est différente, avec une maladie qui serait non métastatique ou limitée, ou les deux à la fois. Comment peut-on juger ces deux extrapolations, même si la première partie a déjà été

évoquée ? Cela vous paraît-il raisonnable ou cela pourrait là aussi remettre en cause les effets observés ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je suis d'accord avec ton commentaire. On n'a pas les éléments de réponse à la question.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - C'est-à-dire, pour bien comprendre votre question ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Il y a le premier point que le produit envisagé pourrait aggraver sur un critère extrêmement embêtant, qui est la survie globale à l'heure du pronostic. L'idée est de limiter à une population pour laquelle il n'y a pas de maladie métastatique, si j'ai bien compris ce point. C'est une extrapolation. On a tout de même des données sur les sous-groupes, malgré leurs limites. Je peux accentuer éventuellement cela. Mais je ne suis pas oncologue, je suis médecin-interniste, donc je voulais avoir votre avis.

Le deuxième point, vous indiquez le fait que la modalité d'administration en pratique clinique actuelle n'est pas celle qui est proposée dans le schéma des essais. C'est une autre extrapolation. C'est un avis d'expert. Pour le coup, on ne peut pas faire de mesure. Comment acceptez-vous cette modification ou extrapolation ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - L'étude SIOPEL 6, c'est quasiment la population pour laquelle on propose aujourd'hui le sodium thiosulfate. C'est une recommandation de discussion, puisque ce sont des enfants avec un hépatoblastome de risque standard, des nourrissons et avec une maladie localisée. Finalement, les résultats de l'étude SIOPEL 6 sont vraiment ceux qui sont principalement utilisés pour poser la question de l'indication. C'est le premier point.

La durée de perfusion de cisplatine, encore une fois, j'essaie de répondre à cette question. C'est le débat actuel dans la communauté médicale. Les collègues qui pensent que le sodium thiosulfate apporte proposent plutôt une perfusion plus courte de six heures, et ceux qui sont inquiets de l'effet protecteur potentiel contre l'action du cisplatine antitumorale proposent plutôt un standard de 24 heures. Je ne pourrais pas faire beaucoup mieux que de répondre cela.

Le troisième point, c'est en effet cette discussion sur le risque théorique. Il est démontré, même si l'effectif est limité dans les maladies métastatiques. La question est sur les maladies localisées de très bons pronostics, peut-on discuter de l'intérêt du sodium thiosulfate ? C'est vraiment une discussion qu'on a à l'échelle nationale et internationale. Notre collègue ORL parlait de l'apprentissage des langues anglaises américaines et c'est vraiment les collègues anglais et nord-américains qui appuient sur l'impact du cisplatine et de l'ototoxicité. C'est vraiment eux qui disent que les répercussions des grades 1 et des grades 2 sont plus importantes que chez les jeunes enfants qui ont un apprentissage de la langue française, par exemple. Quoi qu'il en soit, c'est cette discussion entre un risque théorique pour les maladies localisées et un bénéfice sur toutes les toxicités auditives qui est tout de même démontré,

grade 1 ou plus, et probablement sur les grades 2 ou plus, même s'il n'est pas statistiquement démontré. C'est une discussion assez difficile pour nous. Il n'y a pas de consensus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci à toi, Hung, pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Hung Thai Van quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous reste-t-il des questions ou des commentaires avant que l'on passe au vote ? Muriel.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- Une question pharmaco très naïve. J'ai vu que les études dont on parle depuis tout à l'heure n'ont pas été réalisées avec ce produit, mais avec une autre forme de sodium. Cela peut-il avoir un impact sur la diffusion de la molécule, sur un effet ? Je ne sais pas. A-t-on quelqu'un pour répondre à cet aspect ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je crois que toutes les études ont été réalisées avec du sodium thiosulfate.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était la formulation américaine, avec les anhydres pour les États-Unis. C'était un produit qui s'appelait *RED MARK* aux États-Unis. Pour la formulation du PEDMARQSI, c'était une formulation avec le *pentahydrate*. Dans l'EPAR du produit, il est bien mentionné que pour eux, la formulation n'avait pas d'impact, donc ils ont extrapolé ces études au produit PEDMARQSI. C'est mentionné comme cela dans l'EPAR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je vous propose qu'on vote le droit commun en premier. Pour le droit commun, le bureau était plutôt favorable à un SMR insuffisant, et était défavorable à l'AP. La cheffe de projet a préparé des diapos. Je te remercie particulièrement pour la diapo AP, dont on a discuté un peu. Vous verrez, on l'a modifié un peu pour le vote. Je trouve que la configuration proposée est vraiment très bien. Je vous propose de voter. Étienne, pardon, j'en avais pas vu que tu avais levé la main.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Comme si on n'avait pas trop discuté de SMR et d'ASMR. C'était plus pour dire qu'en effet, j'allais plutôt suivre Véronique. Je trouve que le fait qu'on garde une incertitude sur la persistance d'un effet antitumoral satisfaisant et qu'il n'y a pas eu de démonstration de non-infériorité, ça me gêne. C'est pour cette raison que je voterais SMR insuffisant. C'était plus dans l'idée qu'on n'avait pas beaucoup discuté du SMR avant de passer au vote.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas en soi, mais on a tout de même discuté des ingrédients.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- De tous les éléments nécessaires à prendre une décision, je suis d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. On peut démarrer.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le droit commun, j'ai 22 voix pour un SMR insuffisant. Pour l'accès précoce, concernant le premier critère, invalidant, 22 voix pour. Pour le deuxième critère, traitement approprié, j'ai 11 voix pour, 11 voix contre. Concernant le troisième critère, traitement ne peut être différé, 22 voix contre. Quatrième critère présumé innovant, 22 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est donc SMRI et pas d'accès précoce. Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

sligen.....6

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