



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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.

Audition – Inscription – PEDMARQSI 80 mg/ml (sodium (thiosulfate de) anhydre) (CT-21223) - NORGINE SAS

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs, Mesdames de Norgine. On se voit pour l'audition de PEDMARQSI. Vous aurez quinze minutes précises de présentation. Ensuite, nous aurons dix minutes de discussion, précises aussi. Ensuite, nous aurons une petite discussion entre nous. Le dossier va d'abord nous être rappelé par la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez entendre dans un instant, l'audition pour PEDMARQSI du laboratoire Norgine, pour le produit du thiosulfate de sodium en solution pour perfusion, indiqué pour la prévention de l'ototoxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques. Ce produit doit être administré moins de six heures après la fin de la perfusion du cisplatine. Il peut réduire l'efficacité du cisplatine contre la tumeur. Et plus de six heures après la fin de la perfusion, il peut ne pas être efficace pour prévenir l'ototoxicité. Et la durée de la perfusion du cisplatine ne doit pas excéder six heures.

Initialement, le laboratoire revendiquait, pour le droit commun, un SMR important et une ASMR IV par rapport à la stratégie thérapeutique et un ISP dans l'entière de l'indication. Pour rappel, c'est un produit qui est en prévention d'un effet indésirable du cisplatine, plus ou moins invalidant, qui a démontré une réduction de l'ototoxicité, avec une supériorité qui a été démontrée sur le critère de jugement principal, qui était la proportion de l'incidence de perte auditive évaluée selon deux échelles différentes, mais sans conclusion formelle possible sur la sévérité. Avec des données, dans les deux études, qui ne permettent pas d'exclure une moindre efficacité de l'activité antitumorale du cisplatine, du fait du design des études, de l'effectif et du choix de l'efficacité antitumorale comme critère secondaire non hiérarchisé.

Dans l'étude COG ACCL-0431, il est observé un risque qui semble augmenter dans le groupe cisplatine plus thiosulfate de sodium, d'événements et de décès, bien que de façon non significative. Ces deux études comportaient des biais méthodologiques, avec un potentiel biais d'attrition du fait de patients non évaluables, de confusion et d'une formulation unilatérale du risque alpha. Dans l'étude SIOPEL-6, il n'y avait pas de données pour les enfants de plus de huit ans, notamment, parce qu'il s'agissait uniquement d'hépatoblastome à risque standard, qui ne couvrent pas l'entière de l'AMM. Et l'on notait un déséquilibre à l'inclusion, notamment, sur le niveau médian d'alpha-fœtoprotéine et le score PRETEXT. Ce qui questionne sur la bonne randomisation de cette étude.

Dans l'étude COG ACCL-0431, environ 40 % des patients avaient des métastases, soit une population plus large que l'AMM, puisqu'il s'agit d'une indication dans le cancer localisé non métastatique. La population était très hétérogène, puisqu'il s'agissait de tous types de tumeurs solides avec des pronostics différents, des protocoles de chimiothérapie associés au cisplatine différents, avec un potentiel biais de confusion. L'AMM a été retenue uniquement dans les formes localisées, donc issues d'une analyse en sous-groupe post-hoc sans test

d'interaction pour cette étude. Aucune donnée de qualité de vie n'était disponible. On a un surcroît de toxicité, avec, notamment, des vomissements, nausées, qui nécessitent une prémédication avec des antiémétiques. C'est un produit qui est donné en add-on de la chimiothérapie et dont l'intérêt n'a pas été démontré, notamment, en cas d'administration du cisplatine sur 24 heures, utilisé dans certains protocoles et qui sont moins ototoxiques.

Prenant en compte tous ces éléments, la Commission a considéré que le produit n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique et a octroyé un SMR insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

Mme AKRICHE, pour NORGINE SAS.- Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs les membres de la Commission, bonjour. Nous vous remercions de nous recevoir aujourd'hui pour cette audition. Je m'appelle Fatma Akriche, la directrice médicale des laboratoires Norgine. Je suis accompagnée, aujourd'hui, par notre expert, le professeur Nicolas André, qui est oncopédiatre, praticien hospitalier à Aix-Marseille Université. Je suis accompagnée, du côté de Norgine, de mes collègues Isabelle Fau, directrice des accès marchés, et de ma collègue Sara Gherzi, responsable médical en oncopédiatrie.

Madame la cheffe de projet a rappelé le contexte. Je vais, en effet, rappeler que nous sommes là pour la spécialité PEDMARQSI. On a reçu un avis défavorable de la Commission de la transparence le 10 avril 2025. Nous souhaitons, aujourd'hui, revenir vers vous avec un éclairage unique, qui nous paraît important, et une demande révisée, soit un service médical rendu important et une ASMR IV chez les patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine atteints d'hépatoblastome de risque standard. Et un service médical rendu faible et une ASMR V chez les patients atteints de diverses tumeurs solides localisées et non métastatiques.

Si je peux me permettre, je vais faire un bref rappel des données cliniques et je laisserai la parole, ensuite, au professeur Nicolas André pour la partie sur la pratique clinique. Le développement du PEDMARQSI se base sur deux études de phase III, randomisées, comparatives, multicentriques, l'étude SIOPEL-6, une étude européenne, et l'étude COG ACCL-0431, étude américaine. L'étude SIOPEL-6 a été réalisée chez des patients suivant de la chimiothérapie à base de cisplatine pour le traitement d'hépatoblastome de risque standard. Et l'étude ACCL-0431 chez des patients atteints de diverses tumeurs solides et recevant une chimiothérapie à base de cisplatine.

Comme le montre cette slide, les résultats sur le critère principal étaient une réduction statistiquement significative sur la perte auditive avec le thiosulfate de sodium, avec, sur les graves, des résultats cohérents entre les deux études. Je rappelle que le critère de jugement principal a été évalué de façon centralisée et en aveugle dans les deux études.

Si l'on passe, désormais, aux résultats sur les critères secondaires, dans l'étude SIOPEL, aussi bien sur la survie globale que sur la survie sans événement, les résultats étaient comparables entre les deux groupes. Sur l'étude COG, même chose, on n'observe pas de différence, ni sur

la survie globale ni sur la survie sans événement entre les deux groupes, cisplatine plus thiosulfate versus le bras d'observation.

Si je vous présente, à présent, les données de tolérance, vous voyez, ici, une synthèse des événements indésirables pendant la durée de l'étude et la période de suivi. Les effets indésirables graves, les effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3, les patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables graves et les décès. Je rappelle qu'aucun décès n'a été lié au traitement dans le bras cisplatine plus STS, et un seul décès lié au traitement dans le bras comparateur à base de cisplatine seul. Même présentation concernant sur l'étude COG. Là aussi, c'est un tableau de synthèse des événements indésirables. Sur la base de ces données, il a été conclu que la tolérance ou le profil de sécurité de la spécialité PEDMARQSI était acceptable dans la population visée, en prenant en compte et au vu des données d'efficacité et de tolérance, le rapport bénéfice-risque a été évalué comme favorable, dans l'indication de l'AMM octroyée.

M. Le Pr ANDRÉ, pour NORGINE SAS. - Je me présente avec un peu plus de détails. Je suis PU-PH à Aix-Marseille-Université à l'AP-HM. Je suis également vice-président du secteur santé à Aix-Marseille-Université, vice-président de la recherche à l'AP-HM. J'ai également la responsabilité d'une équipe de recherche préclinique et le centre d'essais précoces en oncologie pédiatrique de Marseille. Depuis quelques mois, je suis également ambassadeur pour la France à notre société européenne, la SOPE. Et donc, j'ai une expertise sur les tumeurs cérébrales, les essais précoces, les nouveaux médicaments et les tumeurs rares.

En introduction, je voudrais remettre en perspective cette demande par rapport à la cancérologie pédiatrique. Ce qu'il faut savoir, c'est que l'oncologie pédiatrique est un agrégat de tumeurs très, très rares et qu'en fin de compte, cela ne représente « que » 2 500, environ nouveaux patients par an. On guérit désormais 80 % des patients, mais cela se fait à un coût extrêmement important pour les patients. On considère qu'il y a trois patients sur quatre qui souffrent de séquelles de sa maladie, au sens large. Et qu'un sur quatre souffre de séquelles handicapantes, voire menaçantes. Donc, on a besoin de guérir plus et ne pas se satisfaire des 80 %. Mais on a aussi besoin de guérir mieux. Et je pense que c'est aussi avec cet éclairage qu'il faut regarder cette demande.

La toxicité est le revers de la médaille de la chimiothérapie, qui est un traitement très efficace en cancérologie pédiatrique. Les traitements reposent grandement sur des polychimiothérapies. Et, dans ces polychimiothérapies, l'un des agents que l'on continue à utiliser au quotidien, parce qu'il est extrêmement important, c'est le cisplatine. C'est un agent qui n'est pas facile à manipuler, c'est un de nos plus toxiques, en aiguë et en chronique. Et l'on a essayé de s'en « débarrasser », avec des cousins du cisplatine, qui sont le carboplatine et oxaliplatine, mais on n'a pas réussi à s'en débarrasser dans tous les cas. Et l'on va le voir, le cisplatine reste utilisé au quotidien, en 2025, dans le traitement d'un grand nombre de traitements. On n'a pas pu les détailler, ce sont de grandes classes de tumeurs. Cela est vrai pour certaines tumeurs qui sont assez fréquentes, avec nos référentiels, les tumeurs cérébrales embryonnaires, les neuroblastomes, les sarcomes, osseux, notamment l'ostéosarcome, et, parfois, également dans les tumeurs plus rares, les carcinomes du

nasopharynx et l'hépatoblastome, qui est l'une des tumeurs à l'ordre du jour. Et vous avez le nombre approximatif de patients par an.

L'un des points cruciaux est comment le cisplatine doit être utilisé. Ce qu'il faut garder en mémoire, c'est que le cisplatine, au départ, a été développé pour être administré en perfusion courte, sur une journée. Mais les toxicités qui étaient les plus embêtantes, qui étaient la toxicité hématologique, les vomissements et la toxi-rénale, ont fait que l'on a fractionné éventuellement l'administration du cisplatine sur plusieurs doses et que l'on a essayé d'allonger les durées de perfusion.

Mais les données qui renseignent la comparaison de toxicité et le gain de faire un allongement de perfusion sont extrêmement rares. Il y a une étude papier chez l'adulte avec des cancers ORL, avec un peu de toxicité, cinq patients dans un bras, sept dans l'autre où les toxicités sont identiques. Et il y a un papier qui est un peu plus pertinent pour nous, qui est une étude française dans le neuroblastome, les chimiothérapies d'induction, où l'on a modifié l'administration du cisplatine pour le mettre en continu. Et dans cet essai, il n'y avait pas de défaut d'efficacité, c'était le point principal. Mais, surtout, il n'y avait pas de différence dans les toxicités graves. Donc, il n'y a aucune donnée aujourd'hui, en dehors de nos habitudes et de nos croyances, qui démontre que d'augmenter la durée de perfusion du cisplatine est une façon de réduire son ototoxicité.

Et, en réalité, cela se traduit par les différents protocoles. Malgré tout, dans le neuroblastome, on continue de le faire de façon continue. On peut le proposer notamment chez les enfants pour l'ostéosarcome. Mais, dans quasiment toutes les autres indications, le cisplatine se fait encore sous perfusion courte. Et, pourtant, dans certaines tumeurs, comme les tumeurs cérébrales, où l'on peut éventuellement, également, irradier l'oreille interne et donc rajouter du risque de toxicité, on a gardé ces schémas d'administration courte. Et, bien sûr, dans l'hépatoblastome également. Donc, je pense que c'est un biais de dire que le cisplatine est utilisé de façon continue et que de le donner de façon continue, cela limite l'ototoxicité.

Maintenant, un petit point sur l'ototoxicité du cisplatine, parce qu'elle est un petit peu particulière, elle est sournoise. La première chose, c'est qu'elle est extrêmement fréquente. On considère qu'au moins 50 % des enfants ont déjà un impact sur leur audiogramme après la première cure de chimiothérapie par cisplatine. Et que cette perte d'audition est définitive. C'est-à-dire que ce que l'on a perdu, on ne le récupère pas. Et l'on peut continuer à avoir un petit peu de dégradation, même après l'arrêt du cisplatine. Mais, surtout, ce dont il faut avoir conscience, c'est que l'impact de cette perte d'audition va grandir avec le temps. Et cet impact va être naturellement, non pas systématique, mais il va être pondéré par l'âge auquel cette toxicité apparaît. Et l'on sait que, chez un enfant, avant l'apprentissage du langage, même une baisse minime de l'audition peut avoir une répercussion sur l'acquisition du langage et les performances scolaires et les performances sociales et, in fine, la qualité de vie. Cela est très bien démontré dans les surdités ou les baisses d'audition en dehors du cisplatine, mais une surdité est une surdité. Et cela est également vrai chez les enfants un peu plus âgés après l'acquisition du langage où, malgré tout, on a des troubles du comportement, on a des troubles d'attention, etc., qui se répercutent sur la qualité de vie.

L'autre point important est que les stratégies actuelles ne se mettent en place que quand l'ototoxicité est déjà manifestée, éventuellement, importante, et qu'elles reposent sur des stratégies qui n'ont pas plus de validation. On baisse les doses de cisplatine, on omet le cisplatine. Là aussi, avec des enjeux de baisse d'efficacité du traitement qui ne sont absolument pas documentés. Ou l'on remplace le cisplatine par d'autres médicaments quand ceci est possible. C'est pour cela qu'il y a vraiment une stratégie préventive avec une balance brise-bénéfice qui est vraiment mieux documentée avec l'introduction du STS.

Aujourd'hui, sur le développement académique de ce médicament, je pense que c'est un point important, on pourra y revenir après, il y a des discussions sur les données qui ont été générées et l'AMM qui a été accordée. Et donc, les groupes français par tumeur, voire les groupes européens, sont en train de se positionner sur ce que faire du STS. La société française s'est positionnée sur l'hépatoblastome localisé. Cela a été publié par le groupe européen il y a quelques semaines. Mais les différents groupes sont en train de travailler pour s'approprier ce médicament. Il y a eu une étude récente publiée par l'expérience anglaise où, là aussi, l'hépatoblastome localisé fait l'unanimité. Et c'est un peu plus discuté en pratique concernant ce que font les gens sur les autres tumeurs et notamment les formes métastatiques. Et, en France, les prescriptions de thiosulfate sont relativement limitées jusqu'à 2019. Et, depuis l'octroi de l'AMM en mai 2023, on arrive à des chiffres qui commencent à ressembler à ce que l'on attend avec une indication limitée à l'hépatoblastome.

En conclusion, je pense que l'ototoxicité du cisplatine est un vrai problème, même une toxicité limitée, qui peut avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie des enfants avec un recul un peu plus important. Que c'est la seule stratégie qui permet d'être préventive et qui prend en considération une éventuelle perte de l'activité, qui est non démontrée, et un bénéfice sur l'audition. On a une vraie problématique en tant docteur, sans doute les parents aussi et les enfants, si la vie telle qu'elle est maintenue, puisque je ne sais pas comment on accède à un médicament qui a une AMM, mais qui n'a pas de remboursement dans un pays. Donc, même si je voulais le donner pour un patient qui est déjà un petit peu aveugle et que je veux préserver à tout prix son audition, je ne sais pas comment l'on fait aujourd'hui. Et cela est un vrai problème. Et donc, la mise à disposition de la molécule permettrait d'avoir une action préventive, avec un bon ratio de risque-bénéfice.

La demande du laboratoire est donc un SMR important avec une ASMR IV dans le cadre de l'hépatoblastome, de risque standard et non métastatique. Et un SMR faible sur une ASMR V chez les patients atteints d'une tumeur solide localisée, donc exclusion des formes métastatiques, pour permettre l'accès à ce médicament et avoir une autoprotection adéquate pour ces patients. Et dans le cadre du remboursement sollicité, cela présenterait environ un peu plus de 200 patients par an, dont une dizaine d'hépatoblastomes dans le cadre de la demande du laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci à vous deux. Y a-t-il des questions ou commentaires ?
Francis Bonnet ?

M. le Professeur BONNET, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre présentation. Je n'ai pas très bien compris pourquoi vous sélectionnez particulièrement les hépatoblastomes par rapport à l'ensemble ? Qu'est-ce qui a amené à cette sélection ? Y a-t-il des données supplémentaires ?

M. Le Pr ANDRÉ, pour NORGINE SAS.- Non, c'est parce qu'il s'agit d'une étude indépendante. C'est une étude du Groupe européen qui s'est focalisée sur l'hépatoblastome. Et il est vrai que le niveau de preuve, notamment l'absence de données montrant un potentiel, mais on y reviendra après, effet négatif sur l'effet antitumoral, fait que les données sont plus satisfaisantes. C'est pour cela qu'il est séparé, à la fois par une étude indépendante et des données qui sont de meilleure qualité.

M^{me} AKRICHE, pour NORGINE SAS.- Et, concrètement, sur la pratique clinique, justement, comme le vient de le dire le Professeur André, on peut dire que les recommandations internes sont là en France. Il y a une utilisation du thiosulfate de sodium dans la prévention de l'ototoxicité induite aujourd'hui dans le cadre d'un accès compassionnel. Il est vrai qu'en France, on n'a pas encore d'utilisation du STS pour les autres tumeurs solides. Mais, dans d'autres pays, comme le Royaume-Uni, l'Allemagne, on sait que le produit est déjà utilisé dans ces populations avec des tumeurs solides diverses, autres que l'hépatoblastome. Et l'on sait que, comme l'a dit le Professeur Nicolas André, les discussions des différents groupes sont en cours pour introduire cette molécule dans les différentes recommandations. Donc, les pratiques peuvent évoluer très vite sur ces autres tumeurs solides. D'où cette séparation que l'on fait dans notre demande révisée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question qui s'adresse plutôt au laboratoire Norgine, qui n'est pas en rapport direct, d'ailleurs, avec votre audition. Avez-vous envisagé une administration locale du thiosulfate ? Parce qu'il y avait un vieil essai, de 2017, si je me rappelle bien. Mais y a-t-il des études en cours ? Parce que des injections intra-auriculaires, intratympaniques ou transtympaniques pourraient se justifier.

M^{me} AKRICHE, pour NORGINE SAS.- Non, le laboratoire n'envisage pas, aujourd'hui, une administration locale de cette spécialité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non. C'est ce que vous avez probablement été complet dans votre présentation. Merci à tous les deux. Merci et bonne journée. Au revoir.

(Madame Akriche, Madame Fau, Madame Gheri et Monsieur André quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Véronique peut-elle repartager son commentaire sur les perfusions ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je n'ai volontairement pas participé à la discussion parce que c'est un sujet qui, dans la communauté d'oncologie pédiatrique,

aujourd'hui, est vraiment au tout premier plan. Norgine étant très présente au sein de notre communauté. Et la communauté internationale débat beaucoup de l'indication du STS.

D'abord, simplement, pour commenter un peu les diapositives présentées sur les indications en 2025 du cisplatine dans les cancers pédiatriques, dans les diapositives qui ont été partagées, il y avait, je crois, un tableau, mais qui date d'il y a presque dix ans. Aujourd'hui, les indications sont quand même plus limitées. Par exemple, dans les neuroblastomes, on n'utilise plus le cisplatine pour les maladies localisées, etc. Donc, ces indications, en 2025, ont très certainement évolué par rapport à la référence de 2014 qui est partagée aujourd'hui. Et je pense que c'est un premier point important. D'ailleurs, l'expert l'a dit, on a essayé de limiter au maximum l'utilisation du cisplatine. C'est mon premier commentaire.

Sur la perfusion sur 24 heures, c'est un débat quotidien. Ce qui a été dit est tout à fait juste et je l'avais déjà partagé avec vous, il y a quelques semaines. Il y a même une Cochrane review qui a été faite, une analyse qui a été faite et que j'ai retrouvée il y a quelques jours. Il n'y a vraiment aucune donnée objective pour dire que 24 heures est moins ototoxique qu'une perfusion de six heures. Je crois que, vraiment, on est tous d'accord sur ce sujet. Même si, quand vous interrogez les oncologues pédiatres qui ont connu le développement du cisplatine, ce qui n'est pas mon cas, dans les années 80-90, il y a vraiment un consensus dans l'expérience clinique et des experts en oncologie pédiatrique. Mais il n'y a aucune étude randomisée qui compare l'ototoxicité en fonction des durées de perfusion. Je pense qu'il faut être tout à fait clair là-dessus.

Par ailleurs, de la même façon, le tableau qui a été partagé par l'expert est intéressant, puisque, quand vous regardez en détail, en réalité, l'extrême majorité des protocoles qui utilisent le cisplatine à des doses élevées, utilisent en perfusion continue. Sauf, bien sûr, quand le cisplatine est combiné avec de la chimiothérapie, parce qu'il n'est pas possible de faire cisplatine et phosphatine, avec le mesnard en même temps. Donc, on est obligé de faire des perfusions plus courtes. C'est ce dont on a discuté un tout petit peu avec le service, il y a 48 heures.

En réalité, si vous regardez en détail, mais il faut vraiment être passionné d'oncologie pédiatrique, neuroblastome de haut risque, vous voyez perfusion continue. Ostéosarcome, aujourd'hui, c'est donné essentiellement pour les formes métastatiques et vous voyez que c'est bien en perfusion continue. Ependymoma, perfusion continue. Médulloblastome, faible dose, puisque l'on va jusqu'à 280 mg/m² et, comme on en a discuté, le cisplatine est ototoxique et il y a vraiment une relation dose et, bien sûr, toxicité. TGM, on ne peut pas en parler parce que ce sont des combinaisons. Et l'UCNT, c'est vrai, ce sont des enfants qui sont des adolescents, plus grands, bien sûr, ce sont des carcinomes, etc. Donc, c'est le débat et c'est un débat très complexe. Mais je ne peux, objectivement, pas dire qu'il y a des preuves scientifiques de qualité montrant que le cisplatine sur 24 heures est moins ototoxique.

Le dernier point que l'on pourrait quand même mettre dans la discussion, c'est que, si vous regardez SIOPEL-6, on avait discuté de ce point-là avec le service, il y avait donc cette randomisation, cisplatine versus cisplatine plus STS. Et c'est vraiment l'étude qui est la plus

fiable dans l'indication principale revendiquée, qui est celle des hépatoblastomes. Et le bras contrôle était le cisplatine sur six heures en perfusion courte, qui n'était pas le standard de l'étude précédente qui était sur 24 heures. Cela a été, au moment du développement de SIOPEL-6, un vrai débat dans la communauté scientifique pédiatrique.

Et le dernier point, et l'expert l'a dit également, les Anglais sont vraiment très, très porteurs du développement du STS. Et il a été dit que le retentissement de l'ototoxicité, même à des grades plus faibles, était plus important chez les enfants qui avaient un apprentissage de la langue britannique, qui était plus important en termes de gênes fonctionnelles. Mais il est certain qu'il y a vraiment beaucoup de difficultés autour de ce médicament.

J'aurais aimé, également, et c'est ce dont je discutais également avec le service, lundi, j'étais un peu gênée parce qu'on ne l'a pas du tout adressé dans cette nouvelle audition, mais savoir comment on réconciliait les données précliniques qui montrent l'effet protecteur du cisplatine sur les lignées tumorales, les données cliniques qui montrent une tendance dans l'étude nord-américaine et une analyse post-hoc qui montre une perte de survie globale dans les formes métastatiques. Et, aujourd'hui, comment l'on présente ce médicament aux familles, ce qui est pour nous, du moins, j'imagine cette difficulté qui est quand même très complexe pour un médicament que l'on ne recommande pas pour une maladie métastatique et que l'on recommande pour une maladie localisée, ce qui est très difficile. C'est vraiment très complexe, je pense, pour chaque clinicien.

Enfin, il est indiscutable que la Société française des cancers de l'enfant, en particulier le Comité hépatoblastome, recommande l'utilisation du STS dans les hépatoblastomes localisés. Je ne sais pas si j'ai répondu à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président. Oui, mais tes derniers propos inciteraient donc à faire plusieurs indications ?

M^{me} le Dr MINARD COLIN, membre de la CT. Non. Encore une fois, je pense que le laboratoire a demandé, finalement, deux indications et a mis de côté les hépatoblastomes. Je pense que les questions que l'on pose sont finalement les mêmes pour toutes les tumeurs pédiatriques. L'hépatoblastome étant celle à laquelle une étude a été dédiée et étant une maladie qui a le meilleur pronostic de toutes celles dont on discute, avec des survies qui sont au-delà de 90-95 % pour les formes standard. Donc, je ne suis pas sûre qu'il faille distinguer. Mais c'était juste pour partager complètement avec vous le fait que le Comité hépatoblastome de la SFCE, sur les données de SIOPEL-6, avec un débat très important, recommande, tout de même, l'utilisation du STS.

M. Le Pr COCHAT, Président. OK. Cela ne simplifie pas les choses. Clara ?

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT. J'ai une petite question. Je n'aime pas parler mécanisme d'action habituellement parce que ce qui nous intéresse, ce sont quand même les données cliniques et l'efficacité observée. Mais, en l'occurrence, j'ai l'impression qu'il y a une petite incertitude sur le mécanisme d'action, voire qu'il n'y a pas d'hypothèses. Ce qui est

marqué dans le projet d'avis, c'est qu'il y aurait une interaction directe entre le cisplatine et le groupe du thiosulfate du sodium pour produire des espèces de platine inactives. C'est quand même un argument qui expliquerait en partie la perte d'efficacité. Je trouve qu'il est très bizarre d'évaluer un médicament dont on n'a pas d'idée du mécanisme d'action. D'autant plus qu'en l'occurrence, le mécanisme d'action potentiel expliquerait complètement la perte d'efficacité du cisplatine. Je ne sais pas s'il y a un commentaire là-dessus.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Non, non. En réalité, c'est tout le problème que l'on a toujours pour les médicaments protecteurs de la toxicité de la chimiothérapie. La majorité de ces médicaments sont également protecteurs de la cytotoxicité de la chimiothérapie. C'est pour cela que l'on est très vigilants à avoir la puissance pour montrer qu'il n'y a pas de perte de survie. Et c'est tout le débat que l'on a abordé avec Sylvie, dans l'étude SIOPEL-6. On montre un bénéfice sur l'ototoxicité, c'est indiscutable, tous grades confondus. Et sur les grades qui ont une répercussion clinique, il est difficile de l'évaluer parce que les effectifs sont petits. Donc, il est certain que cela protège de l'ototoxicité. Mais toute la limite est qu'il y a 101 enfants, je crois, au total, qui ont pu être évalués sur les critères de l'étude et que comparer des maladies avec une telle survie, on n'avait pas la puissance de montrer une perte d'efficacité théorique. Voilà la difficulté à laquelle nous sommes tous confrontés.

Encore une fois, nous ne recommandons pas ce médicament pour les maladies métastatiques. D'une part, les données précliniques suggèrent un risque protecteur de la cytotoxicité. Le mécanisme d'action, même s'il n'est pas parfaitement connu, c'est bien ce qui est observé in vitro. D'autre part, on a une perte de survie globale pour les patients avec une maladie métastatique, ce qui est quand même quelque chose. Et, troisièmement, vous avez une toxicité induite qui est grave, c'est indiscutable, mais qui ne met pas en danger la vie des enfants. Donc, c'est vraiment cette balance qui est très, très difficile, en réalité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai une petite question annexe. Sais-tu s'il y a des modèles expérimentaux d'ototoxicité induites par la cisplatine ? Parce que cela permettrait, peut-être, de répondre en partie aux modalités d'administration.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- En effet, comme vous l'avez dit, Pierre, je ne connais pas tous les modèles expérimentaux développés. Par contre, il y a plusieurs équipes qui développent des injections intra-cochléennes et même très récemment, c'est le sujet de discussion. Donc, c'est éventuellement un développement du médicament, peut-être, aussi, pour comprendre, si l'on a des modèles expérimentaux, comment la toxicité s'exerce. Mais, par exemple, l'injection dans la cochlée d'un enfant qui a 12 mois et qui a un hépatoblastome et qui doit avoir son traitement dans les prochains jours parce qu'il a une menace par la maladie qui est importante, c'est toujours quelque chose qui est assez complexe. Je ne maîtrise pas les modèles expérimentaux, Pierre. Je ne peux pas répondre à votre première question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question pour Véronique. Quand vous voyez les enfants à cinq ans, à dix ans, comment sont ceux qui ont eu du cisplatine au niveau audition ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Comme cela a été dit, on ne l'a pas repris aujourd'hui, mais le point important, c'est la dose cumulée de cisplatine et la dose administrée par injection. Je ne sais pas s'il y a des oncologues adultes qui ont aussi cette expérience, mais on sait bien que, plus la dose est importante, plus la toxicité auditive ou rénale, d'ailleurs, est importante. C'est le premier point.

Dans mon expérience clinique, ce sont des enfants que l'on surveille de très près. Ce qui a été dit par l'expert est tout à fait juste. C'est quelque chose qui n'est pas facilement diagnostiqué. Sans audiogramme, on peut perdre du suivi parce que ce sont de jeunes enfants, donc il est difficile de bien l'évaluer par l'entourage. Donc, en réalité, on fait des audiogrammes systématiques.

Si l'on parle des enfants avec un hépatoblastome, c'est vraiment leur principale toxicité à long terme. C'est indiscutable. Je l'avais partagé avec vous, 70 % de toxicité, 20 % de toxicité sévère auditive. C'est indiscutable. Mais les protocoles des années précédentes utilisaient jusqu'à 600 mg/m². On est en train de baisser la dose de cisplatine. Donc, en réalité, les mesures pour guérir mieux, c'est, d'une part, de baisser les doses des médicaments, le switcher si possible. Et, en effet, la question du STS.

Je me posais la question, à la fin, en réfléchissant à ce sujet, qui est un sujet difficile, de la place des parents et des associations pour être encore plus écoutés parce que je trouve que l'on est vraiment au cœur de la décision, de la discussion et du consentement. Quand on présente ce médicament à une famille en l'occurrence, il est très difficile pour nous de présenter le risque oncologique potentiel. On l'imagine, on a le diagnostic d'un cancer chez un jeune enfant, on présente un médicament qui pourrait le protéger et on évoque le risque d'avoir plus d'événements oncologiques. Je ne sais pas quel est votre avis par rapport à cela, mais j'aimerais bien entendre les associations.

Une intervenante.- Oui, je pense que la décision partagée est très importante avec une information complète. Simplement, on est dans des informations qui ne sont pas forcément complètes, validées scientifiquement et c'est un problème. Effectivement, la balance bénéfice-risque, si l'on a un enfant qui guérit d'un hépatoblastome, mais qui ne se développe pas parce qu'il n'entend plus, c'est aussi le fardeau de la maladie qui va s'installer. Mais la décision partagée est de plus en plus réalisée, même pour les adultes, puisque les oncologues, de plus en plus, donnent toutes les informations et, en fonction de la vie sociale, de la vie du patient, on essaie d'adapter les protocoles par rapport à cela aussi. Sans perte de chance, évidemment, pour le patient, mais en expliquant bien s'il prend des risques pour son avenir.

Dans ma vie, j'ai eu à choisir entre deux protocoles, une chimiothérapie adjuvante ou une surveillance active. C'était quand même à un stade avancé. J'ai choisi surveillance active, cela fait neuf ans. Et cela a été pesé avec un deuxième avis. Et, souvent, le deuxième avis éclaircit

les choses, parce que l'on peut discuter avec quelqu'un d'extérieur et une deuxième RCP, pour, justement, poser les choses et prendre ces risques et les assumer. Cela étant, il est vrai que tout le monde n'est pas en mesure de le faire. Mais il est vrai que, pour des enfants, j'imagine à quel point le choix à faire doit être difficile.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Sylvie, tu as baissé ta main ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, parce que c'était exactement la question que je voulais poser. Que dit-on aux parents par rapport à ce risque d'effet diminué du cisplatine ? Parce que c'est une espèce de problème.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Vous m'avez posé exactement la même question, il y a deux mois, je crois. Et je vous ai dit que je pensais qu'il était très difficile pour un oncologue de présenter ce risque.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et c'est écrit, par exemple ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Non. Il faut aussi comprendre que ce sont de très jeunes enfants, médiane d'âge d'un an. Ce sont donc les parents, en situation d'urgence, d'urgence vitale, un hépatoblastome est une tumeur hépatique qui empêche l'enfant de se nourrir, de respirer. Et c'est la deuxième cause de décès au diagnostic en oncologie pédiatrique. Ce sont vraiment des situations d'urgence. Donc, on n'a pas le temps. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est que l'on peut envisager une décision partagée. Mais vous imaginez l'impact psychologique, déjà, d'annonce d'un cancer, d'un très jeune enfant, l'impossibilité, bien sûr, de prendre un deuxième avis dans cette situation d'urgence. Je n'ai pas été amenée à proposer ce traitement. J'avoue que je ne le propose pas. Or, je connais bien l'étude SIOPEL-6 et, dans l'étude SIOPEL-6, je n'ai pas revu le consentement. Je me suis dit que j'allais revoir le consentement de SIOPEL-6. En l'occurrence, je ne peux pas dire ce que chacun de mes collègues en France présente à la famille, mais je trouve très difficile d'aborder cela avec la famille en détail. Je comprends, bien sûr, cette notion de décision partagée, mais vous imaginez, pour une famille, avec leur tout petit, être amené à cette décision.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il me semble me souvenir que, la première fois, j'avais retenu que la façon dont on administrait le cisplatine pouvait, quand même, beaucoup contribuer au risque d'ototoxicité. Et que c'était votre façon de gérer le problème plutôt que d'utiliser ce médicament.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- J'essaie de dire vraiment la même chose. J'avoue que je me suis permis de réinterroger mes collègues qui ont développé le cisplatine dans les années 80. Parce qu'encore une fois, je pense que c'est un médicament correct. Pour elles, il est vraiment indiscutable que le cisplatine sur 24 heures est moins ototoxique. Et, d'ailleurs, la majorité des produits de chimiothérapie, la durée d'administration, c'est quelque chose que l'on a beaucoup démontré avec d'autres médicaments. Donc, pour elles, qui sont vraiment les spécialistes du cisplatine, il n'y a pas de discussion.

Mais je dois vous dire, Sylvie, ce que je vous avais dit la fois précédente, il n'y a pas d'étude randomisée, ce qui est la réalité. Par contre, je trouve intéressante la slide de l'expert qui montre bien que tous les protocoles français, à une ou deux exceptions près, administrent le cisplatine sur 24 heures. Ce qui est quand même un point, finalement, intéressant. Même si, concernant le niveau de preuve, il n'y a pas d'étude randomisée contrôlée.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends très bien votre discussion sur la singularité de la décision et la décision partagée vis-à-vis de l'indication ou pas de la mise en route d'un traitement pour un enfant. Mais pour nous, le problème n'est pas là. Le problème est de savoir si nous donnons la possibilité à chaque oncologue d'utiliser ou pas ce médicament. Et donc, d'avoir cette discussion. Et, pour le moment, nous avons refusé l'accès à ce médicament. Par conséquent, la singularité de la discussion n'existera pas. La question est de savoir si nous donnons un SMR suffisant ou insuffisant. Et quels sont les arguments scientifiques qui nous permettent de les donner ? Dans l'hépatoblastome, le risque n'apparaît pas très évident, d'après ce que j'ai compris, ou me suis-je trompé. Dans les autres indications, chez les malades qui sont les plus graves, le risque est effectivement plus élevé. Dans l'hépatoblastome, faut-il que nous revoyions notre approche des choses et permettre, peut-être, justement, après, d'avoir la possibilité pour chaque cancérologue de discuter, puisqu'il aura la possibilité d'utiliser ce médicament ? Pour le moment, on ne la lui a pas donnée.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci pour votre remarque. J'abordais la décision partagée. Je crois que c'était la question aussi de Sylvie. C'est pour cela que je répondais à cette question.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, j'entends bien et je suis d'accord. Mais pour le moment, on n'a même pas dit cela.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il est bien que l'on sache les conséquences d'un vote aussi, Michel. C'était pour cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais justement.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- En réalité, je crois que l'on n'a aucune donnée pour distinguer l'hépatoblastome des autres tumeurs localisées. Premier point. Et, cette fois-ci, on n'a aucune donnée préclinique. La seule chose, c'est qu'il y a une étude qui a été dédiée aux hépatoblastomes et une étude qui comportait plusieurs indications. Il est certain que, dans toutes les tumeurs qui ont été analysées, les patients avec des tumeurs, le meilleur pronostic est l'hépatoblastome. C'est une tumeur terriblement chimio sensible, des enfants que l'on guérit très bien. Il y a une étude dédiée et un excellent pronostic. Et il est vrai que, dans l'étude dédiée, on ne voit pas de perte d'EFS et d'OS dans le bras STS. C'est indiscutable. C'est vraiment copié-collé. Mais je rappelle que l'EFS et l'OS étaient un objectif secondaire. Que l'on est dans des EFS pas très élevés et que, pour avoir la puissance de montrer une éventuelle infériorité, il aurait fallu inclure bien davantage d'enfants. Ce qui, d'ailleurs, avait

été beaucoup débattu au moment du développement de SIOPEL-6. Certains voulaient que la survie soit également un objectif principal. Donc, qu'il y ait quelque chose de composite. Je n'ai pas participé à cette discussion, mais je sais qu'elle a eu lieu.

Donc, je ne suis pas certaine, Michel, qu'il faille distinguer les hépatoblastomes des autres. Je dirais que, sur l'hépatoblastome, il y avait une étude dédiée. Ce sont les maladies de meilleurs pronostics et cela concerne quand même de très jeunes enfants qui sont plus sensibles, bien sûr, dans leur apprentissage, à la toxicité du cisplatine. Mais, finalement, je pense que pour revenir à ce que l'on sait en termes de données, on connaît le préclinique. On connaît l'étude du COG qui montre une tendance à la perte d'EFS et d'OS dans toute la population et en post-hoc à la perte d'OS dans la population métastatique. Et donc, comment réconcilie-t-on ces informations avec les indications demandées par le laboratoire et dans cette balance bénéfice-risque ? Je pense qu'il est très difficile de demander à chaque médecin d'aborder cela au cas par cas avec les familles. Il me semblerait plus raisonnable que cela soit porté par un niveau de preuves scientifiques qui soit le fruit de notre décision. Parce que l'on imagine, encore une fois, que la maîtrise de toutes ces données scientifiques par chaque médecin est très complexe. Et encore plus pour les familles.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Clara, puis Charlotte

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT. - J'ai une toute petite question. Ce n'est pas parfait, mais j'ai bien compris que la perte auditive est irréversible, s'il y a des dégâts faits par le cisplatine. Ma question est, est-ce une perte d'audition qui est appareillable ou qui ne l'est pas du tout ? Je sais qu'il serait différent de comparer un traitement préventif et curatif, mais ce n'est pas la même chose de se dire qu'il n'y a pas du tout de traitement curatif derrière, versus s'il y en a un. Je ne sais pas si cela fait une différence ou si cela n'en fait pas.

M^{me} le Dr MINARD-COLLIN, membre de la CT. - C'est une très bonne question, puisque c'est aussi l'un des éléments de discussion dans la communauté pédiatrique. D'abord, cela ne met pas en danger, bien sûr, le pronostic vital, à la différence de la toxicité cardiaque, par exemple, des chimiothérapies. Cela dit, je ne suis pas spécialiste ORL. Je sais que c'est appareillable. Je connais des enfants que je suis, maintenant, à long terme, qui ont été traités dans les années 80, 90 avec de fortes doses, 600 ou 700 mg/m². Encore une fois, je ne suis pas complètement experte de cela, ils sont appareillés, mais je pense que cela a, quand même, indiscutablement, des conséquences sur leur apprentissage de la parole, de leurs liens sociaux et leur développement. Voilà un peu ce que je peux répondre. Je pense que l'expert que l'on avait entendu, de Lyon, qui était très bien, qui était présent lors de la précédente Commission de transparence, avait un peu développé ces aspects-là. Même au prix d'un appareillage, je pense qu'indiscutablement, cela a des impacts sur la qualité de vie et le développement de ces petits. Indiscutablement.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Charlotte ?

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Non, je pense que mon commentaire n'est plus utile. J'allais vous faire un rappel de la doctrine, mais je pense que vous l'avez bien en tête.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Pour que l'on soit bien clair, Véronique, tu es favorable au fait de maintenir l'avis tel qu'il avait été émis la première fois, sans faire de stratification qui mette l'hépatoblastome localisé à part.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Tout à fait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Je te rejoins. Je ne sais pas s'il y a d'autres avis, mais je propose que l'on passe au vote, sur maintien ou pas maintien, finalement. Le maintien, c'était un SMRI.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Donc, pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, il y a 20 voix pour le maintien et 1 voix contre le maintien.

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