



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 mai 2021

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. XARELTO – Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, le Président.- Il s’agit d’un dossier avec expert.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous n’avons pas de déport pour ce dossier. Concernant notre expert, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts. Je le fais entrer.

(Bruno Ranchin rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Bruno. Merci de te prêter à cet exercice et de nous consacrer un peu de temps sur le dossier XARELTO. Sur ces 45 minutes, nous allons avoir plusieurs temps. Nous aurons d’abord une présentation par notre chef de projet, puis ta présentation, et trois experts internes, Jean-Claude Daubert, François Hueyffier et Jean-Christophe Mercier. Nous aurons ensuite une discussion commune.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s’agit d’une demande conjointe d’inscription de la spécialité XARELTO 1 milligramme par millilitre, suspension buvable, et également une extension d’indication des spécialités XARELTO 15 milligrammes et 20 milligrammes sur les deux listes, dans le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention de leur récurrence dans la population pédiatrique après au moins 5 jours d’une anticoagulation initiale par voie parentérale.

Il y a des différences quant à la population pédiatrique concernée pour chacune des spécialités. La suspension buvable concerne les nouveau-nés, les nourrissons, les jeunes enfants et adolescents de moins de 18 ans. XARELTO 15 milligrammes concerne les enfants pesant entre 30 et 50 kilogrammes, et XARELTO 20 milligrammes concerne les enfants pesant plus de 50 kilogrammes.

Cette demande repose sur un programme d’investigation pédiatrique complet effectué par le laboratoire, incluant l’étude de phase 3 EINSTEIN-Junior, ainsi qu’une comparaison indirecte des résultats d’efficacité et de tolérance de l’étude EINSTEIN-Junior aux résultats des études de XARELTO chez l’adulte dans les mêmes indications.

La forme suspension buvable a fait l’objet d’une autorisation temporaire d’utilisation de cohorte qui a été octroyée en janvier dans la même indication que l’AMM. À ce jour, aucun patient n’a été inclus dans cette ATU.

Il est à noter que PRADAXA, dabigatran, un autre AOD, dispose d’une AMM dans la même indication, mais également d’une formulation en suspension buvable depuis janvier 2021. Cependant, le laboratoire n’a pas sollicité le remboursement. Pour rappel également, XARELTO chez l’adulte, dans la même indication, a bénéficié d’un service médical rendu important et d’une ASMR de niveau V. Pour XARELTO chez l’enfant, les revendications du laboratoire sont d’un SMR important, une ASMR de niveau IV et un ISP. Je vous remercie.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Bruno ?

Bruno Ranchin.- Bonjour. Je vais diffuser mon diaporama sur les thromboses veineuses et rivaroxaban chez l'enfant. Les thromboses veineuses chez l'enfant sont environ 100 fois moins fréquentes que chez l'adulte, mais elles sont plus fréquentes chez les enfants hospitalisés et elles semblent augmenter, puisqu'en 20 ans nous sommes passés de 5 pour 10 000 hospitalisations à 58 pour 10 000 hospitalisations dans une étude sur des CHU aux USA. L'incidence est maximale avant 1 an et chez l'adolescent. Chez les plus de 14 ans, les thromboses sont plus fréquentes chez les filles.

Ces thromboses surviennent pratiquement toujours sur un terrain particulier et chez des enfants malades. Dans 85 % des cas, il s'agit d'enfants déjà hospitalisés. Les facteurs causaux qui sont présents quasiment toujours, avec souvent deux facteurs de risque ou plus, sont d'abord les cathéters veineux centraux, en cause chez 90 % des nouveau-nés, chez deux tiers des moins de 2 ans et un tiers du total, mais aussi les chirurgies, les néoplasies, les cardiopathies, les maladies neurologiques, les néphropathies, les thrombophilies congénitales ou acquises, les infections, et chez l'adolescente la contraception.

La localisation des thromboses concerne les sites d'insertion de la voie centrale. Vous voyez que par rapport à l'adulte, on a moins de thromboses des membres inférieurs, qui seraient présentes dans 21 % des cas. Par contre, on a des thromboses de la veine cave, des embolies pulmonaires dans 16 % des cas, des thromboses des membres supérieurs dans 16 % des cas, des sinus intracrâniens dans 14 % des cas, et ensuite les thromboses de la veine porte et de la veine rénale, et en particulier de la veine rénale chez le nouveau-né.

Les conséquences sont mal connues, en particulier les conséquences à long terme, puisqu'il y a peu d'études. Nous avons une étude sur une cohorte canadienne qui retient 2 % de mortalité due à la thrombose, 8 % de récidence en moyenne après 6 mois, et un syndrome post-phlébitique chez 12 % des enfants avec un recul moyen de 3 ans. Une étude aux États-Unis montre que la survenue d'une thrombose est associée à une augmentation de la durée de séjour de 8 jours.

En pédiatrie, nous disposons de trois textes de recommandation de prise en charge qui ont été publiés entre 2011 et 2018, qui proposent une prise en charge adaptée à chacune des localisations de la thrombose. Elles reposent sur des études de bas niveau de preuve et essentiellement sur de la littérature adulte.

Pour ce qui est de la qualité de vie des enfants sous anticoagulant, nous avons peu de données, probablement parce que ce sont des enfants déjà pris en charge pour des pathologies lourdes. Pour ce qui est des antivitamine K, nous avons deux études qui ont été réalisées par l'équipe de Necker en cardiologie, qui montrent que la qualité de vie est corrélée au temps passé dans la cible thérapeutique. Or, on sait que ce pourcentage de temps dans la zone thérapeutique cible augmente progressivement au cours des 3 premiers mois de prise en charge, donc on peut attendre une qualité de vie moins importante au cours des 3 premiers mois. Cette qualité de vie est augmentée en cas de contrôle à domicile de l'INR et d'adaptation des doses par l'enfant et sa famille.

Pour les héparines de bas poids moléculaire, nous n'avons pas d'étude mais les injections sous-cutanées et les ponctions veineuses sont source de douleurs, de stress, d'anxiété, de mauvaise adhésion au traitement. Sur cela, nous avons des données. Les équipes nord-

américaines utiliseraient beaucoup les cathlons sous-cutanés pour diminuer le nombre de ponctions, mais ce n'est pas validé.

S'agissant des anticoagulants oraux chez l'adulte, il y a deux classes, les antithrombines et anti-Xa activé. Chez l'adulte, ils sont indiqués en première intention dans le traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires, en raison d'une efficacité plus importante et de moins de saignements majeurs par rapport aux AVK.

Les équipes adulte ont établi des protocoles d'interruption du traitement avant un geste à risque de saignement, en distinguant les gestes à risque de saignement modéré et ceux à risque de saignement important. Ils demandent un arrêt depuis au moins 3 demi-vies avant les interventions à risque de saignement modéré et depuis au moins 5 demi-vies dans les interventions à risque de saignement important. Ils ont établi aussi des protocoles d'antagonisation en cas de saignement majeur sous traitement par PPSB, et en Amérique du Nord par andexanet alfa, qui est du facteur X activé.

Les études pédiatriques sur le rivaroxaban ont commencé par deux études préparatoires avec quatre publications qui aboutissent à un essai randomisé que nous allons détailler, avec une publication sur les paramètres pharmacocinétiques, et derrière deux publications pour des localisations particulières.

Cette étude randomisée de phase 3 a été publiée en 2020. Elle fait suite à une seule étude en pédiatrie qui ne rassemblait que 78 enfants, qui a été publiée en 2003 et qui comparait une HBPM versus un traitement par héparine et AVK. C'est donc un deuxième essai thérapeutique randomisé sur les thromboses de l'enfant. Vient d'être publié en février un essai qui compare le DABIGATRAN aux héparines de bas poids moléculaire et aux AVK.

Cet essai rassemblait 500 enfants inclus entre novembre 2014 et septembre 2018 dans 107 hôpitaux et 28 pays. Vous voyez la répartition par classe d'âge. Il y avait 24 enfants de moins de 6 mois qui étaient inclus s'ils étaient nés après 37 semaines d'aménorrhée, s'ils pesaient plus de 2,6 kilogrammes et s'ils étaient alimentés par voie orale depuis plus de 10 jours. 30 enfants entre 6 mois et 2 ans ont été inclus, 69 enfants entre 2 ans et 6 ans, 120 enfants entre 6 et 12 ans et 276 enfants entre 12 et 18 ans.

25 % des thromboses étaient liées à un cathéter, ce qui est probablement sous représenté par rapport à la littérature. 23 % des thromboses étaient localisées au niveau des veines et sinus cérébraux, et là il y a une surreprésentation. Par conséquent, 51 % des thromboses n'étaient pas liées à un cathéter et étaient autres que des thromboses des veines et sinus cérébraux. 33 % étaient localisées dans les membres inférieurs. Il y avait 16 % d'embolies pulmonaires, 3 % dans les membres supérieurs et 10 % dans les veines jugulaires.

Les facteurs de risque de thrombose étaient présents pour 88% des cas, donc chez quasiment tous les enfants. 40 % des enfants avaient deux facteurs et plus. Il s'agissait d'infections, de cathéters veineux centraux, de chirurgies ou traumatismes, de contraceptions, de cancers, de cardiopathies ou de thrombophilies. On peut remarquer que les cardiopathies sont probablement plus représentées dans la vie quotidienne.

S'agissant de la fonction rénale, les enfants avec une filtration glomérulaire inférieure à 30 étaient exclus suivant les recommandations chez l'adulte, mais on peut voir que l'essentiel des enfants inclus avait une filtration glomérulaire supérieure à 80, avec quelques enfants en dessous, puisque 6 % étaient entre 30 et 80 de filtration glomérulaire. Il y a donc peu de patients avec une filtration glomérulaire anormale, en sachant que les données de l'adulte sont rassurantes. Nous allons voir que la demi-vie plasmatique chez l'enfant est plus courte que chez l'adulte.

Les enfants ont été randomisés après un traitement initial par héparine standard chez 24 % des cas, et surtout par HBPM pour 91 % des cas. Quelques enfants étaient traités par fondaparinux. Ils ont été traités pendant une durée moyenne et médiane de 7 jours allant de 1 à 22 jours. La randomisation s'est faite par blocs de permutation de trois patients stratifiés par âge, localisation de la thrombose et présence ou non d'un cathéter. Deux tiers des enfants étaient traités sous rivaroxaban, et un tiers par HBPM plus ou moins relayé par AVK, avec seulement un tiers de ces enfants pour lesquels il y a eu un relai les autres étant restés sous HBPM.

Les doses étaient ajustées pour avoir un équivalent de 20 milligrammes chez l'adulte. S'agissant des prises, pour les enfants de plus de 30 kilogrammes il y avait 1 prise par jour, pour les enfants entre 12 et 30 kilogrammes c'était 2 prises par jour espacées de 12 heures, et pour les moins de 12 kilogrammes, 3 prises par jour espacées de 8 heures. Les présentations étaient sous forme de comprimés ou sous forme de suspension buvable reconstituée. Ils ont utilisé largement la suspension buvable puisqu'elle était utilisée chez tous les moins de 6 ans et chez la moitié des plus de 6 ans. Le médicament était administré pendant ou rapidement après un repas.

Vous voyez les doses et les fréquences d'administration. Vous voyez que les doses augmentent rapidement chez les petits. Il faut augmenter tous les kilogrammes de prise de poids. Vous voyez qu'il y a trois types de seringue, de 1 millilitre, de 5 millilitres ou de 10 millilitres.

Le suivi est mensuel, avec en plus une imagerie en fin de suivi pour évaluer la réponse. La durée anticipée de l'étude principale était de 3 mois, sauf pour les moins de 2 ans avec une thrombose sur un cathéter veineux central où les recommandations sont de 4 à 6 semaines. La durée de l'étude réalisée a été, suivant ces anticipations, de 91 jours pour l'essentiel des enfants et de 31 jours pour 37 enfants plus petits. L'étude de tolérance a été poursuivie chez quelques enfants qui ont eu une extension du traitement qui pouvait aller jusqu'à 12 mois. Vous voyez que pour l'essentiel des enfants cela n'augmente pas beaucoup, puisqu'on passe de 91 jours de médiane à 97 jours. Par contre, chez les petits cela augmente de 30 jours à 60 jours.

Le critère de jugement principal est la survenue d'un nouvel événement thromboembolique symptomatique sous traitement. Vous voyez qu'il arrive rarement, avec 1,2 % dans le groupe rivaroxaban contre 3 % dans le groupe comparateur. C'était des enfants sans cathéter veineux central et avec une localisation identique à celle de la thrombose initiale. Il n'y a pas de différence entre la suspension et les comprimés, et pas d'alarme par rapport à l'âge. C'est une incidence qui est comparable à l'étude chez l'adulte qui a comparé le dabigatran versus le traitement standard.

Le critère secondaire d'efficacité était la résolution du thrombus à l'imagerie. Vous voyez que cette résolution est un peu plus importante dans le groupe rivaroxaban, pour 38 % des enfants contre 26 % dans le groupe standard, et ici ils ont un petit p significatif.

Concernant la sécurité et la tolérance, pour les saignements majeur et relevant non majeur, il n'y a pas de différence entre les deux groupes et pas de saignement majeur dans le groupe rivaroxaban. C'est comparable aux résultats de l'étude dabigatran contre groupe standard, et il n'y a pas d'autre alarme de tolérance.

L'étude pharmacocinétique rapporte des paramètres comparables à ceux de l'adulte, que ce soit en comprimés ou en solution buvable, et quel que soit le nombre de prises par jour. Dans l'étude, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas associés à l'efficacité du traitement ni à la tolérance. On peut remarquer que la demi-vie plasmatique diminue avec l'âge, de 4 heures chez les 12 à 18 ans à 1,6 heure chez les moins de 6 mois.

3 mois de traitement par rivaroxaban paraissent avoir une efficacité et une tolérance équivalentes au traitement anticoagulant standard chez l'enfant, mais on peut noter que le nombre d'enfants inclus est relativement faible, en sachant que pour une étude pédiatrique c'est un nombre important. En particulier, nous n'avons que 23 enfants de moins de 6 ans. On peut attendre une probable amélioration de la qualité de vie des enfants sous rivaroxaban du fait qu'il n'y a pas d'injection sous-cutanée, pas de contrôle biologique, moins d'interactions avec l'alimentation et avec les médicaments. Il y a un intérêt à la suspension buvable, mais celle-ci nécessite une éducation thérapeutique structurée et organisée.

On peut noter et anticiper une difficulté pour les 3 prises par jour espacées de 8 heures chez les enfants de moins de 12 kilogrammes. On peut craindre, et il va falloir sûrement prévenir, des problèmes d'adhésion thérapeutique qui risquent d'être sous-évalués.

Il y a deux problématiques. Il s'agit d'une part de l'antagonisation du médicament chez l'enfant par complexe prothrombinique ou andexanet alfa quand il sera disponible en France, qui sera à évaluer. Des protocoles devront être établis par les équipes qui initieront la prescription. D'autre part, les protocoles d'arrêt du rivaroxaban avant les procédures et interventions à risque hémorragique doivent être revus en fonction de la demi-vie du médicament et dans les différentes classes d'âge.

En conclusion de la conclusion, il y a probablement un intérêt certain pour le rivaroxaban chez l'enfant, mais on propose :

- la mise en place d'un plan de gestion des risques ;
- une prescription initiale hospitalière ;
- la mise en place d'une éducation thérapeutique structurée et organisée ;
- une surveillance clinique rapprochée des enfants ;
- la mise en place d'un registre de suivi pour une étude en vie réelle.

Il y a probablement un intérêt à l'écriture d'un consensus d'experts multidisciplinaires incluant la médecine ambulatoire, et une évaluation de la qualité de vie des enfants et des familles nous paraît justifiée. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci, Bruno. Je propose que nous fassions parler les deux cliniciens, puis François en dernier. Je donne la parole à Jean-Claude.

Claude Daubert, membre de la CT.- Nous étions convenus que Jean-Christophe parle en premier.

Pierre Cochat, le Président.- Pardon, alors Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci infiniment de me donner la parole. Je voulais insister sur le fait que lorsqu'il y a quatre experts, il est difficile d'éviter les redites.

Pierre Cochat, le Président.- Évitez quand même.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est la raison pour laquelle je voudrais essayer de me focaliser sur un certain nombre de points. L'avantage de l'âge me permet d'avoir vécu, notamment en réanimation pédiatrique à Robert-Debré et auparavant à Bretonneau, l'histoire des anticoagulants chez l'enfant.

Le point important est que les thromboses chez l'enfant sont excessivement rares, ce qui explique que l'on n'ait jamais mis en place d'essai randomisé portant sur ce nom, sauf l'essai qui a été proposé par Patricia Massicote, qui était l'élève de Maureen Andrew au SickKids de Toronto, avec lequel l'équipe de Robert Debré travaillait avec Nicole Schlegel. C'est pour vous dire à quel point les choses étaient difficiles à faire évoluer.

En effet, les seuls traitements que nous avions étaient, d'abord à la phase aiguë, l'héparine par voie intraveineuse. L'héparinothérapie par voie intraveineuse n'est pas facile chez l'enfant. D'une part, la présentation de l'héparine est inadaptée à l'enfant. Il faut donc faire une double dilution. Il faut faire une posologie de charge, suivie d'une posologie d'entretien. Il faut saturer les plastiques avec l'héparine, donc il faut purger les tubulures, et ainsi de suite, et il faut également que la surveillance se passe par une autre voie, avec une voie périphérique réservée à l'héparinothérapie, et éventuellement un cathéter artériel de prélèvement pour pouvoir avoir une surveillance biologique qui soit fiable. L'objectif est d'obtenir un TCA entre 60 et 80 secondes, une héparinémie entre 0,4 et 0,8 unité par millilitre, et un facteur anti-Xa entre 0,35 et 0,7 unité par millilitre.

Pierre Cochat, le Président.- Je te coupe un peu, Jean-Christophe, mais il faut vraiment évaluer XARELTO.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je sais. Ensuite, nous avons fait les héparines de bas poids moléculaire, et là encore la surveillance est compliquée.

On en arrive à un essai thérapeutique qui a comporté deux temps pour le rivaroxaban, avec premièrement un essai de phase 2 qui a essayé d'évaluer les posologies. Cet essai remarquable a été fait chez 93 enfants dans 54 centres pédiatriques dans le monde, en Australie, en Europe, en Israël, au Japon et en Amérique du Nord. Cela montre à quel point la rareté des thromboses chez l'enfant aboutit à des essais mondiaux.

Ensuite, on arrive à cette phase 3 que je ne voudrais pas détailler, puisqu'elle a été détaillée par Bruno Ranchin. Je veux insister sur le fait que cette phase 3 a duré 4 ans, dans

107 hôpitaux pédiatriques dans 28 pays, ce qui montre à quel point finalement les choses sont difficiles à mettre en place.

Je ne ferai pas vraiment de commentaire sur la méthodologie, puisqu'elle a été bien exposée. La complexité est qu'il y avait des thromboses un peu dans tous les sites, avec des âges également différents, ce qui fait qu'il est difficile d'évaluer les résultats, mais on a abouti au fait qu'EINSTEIN-Junior est relativement comparable aux études EINSTEIN qui ont été publiées chez l'adulte. Je laisserai à Jean-Claude Daubert le soin d'insister sur cet aspect.

Si on nous redonne la parole pour donner une recommandation, nous pouvons dire que ces trois experts internes aboutissent aux mêmes conclusions, à savoir un SMR important, une ASMR de niveau V et une absence d'ISP. Voilà ce que je pouvais dire sur le rivaroxaban.

On pourrait quand même dire que le rivaroxaban est équivalent à un traitement standard mais qu'il est plus facile d'emploi, que sa présentation est adaptée à la pédiatrie et qu'il nécessite une surveillance biologique minimale, ce qui permet d'expliquer pourquoi j'avais insisté sur les difficultés d'équilibre de l'héparinothérapie. Là, nous avons un médicament beaucoup plus facile d'emploi. Je laisse la place aux autres experts.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci, Jean-Christophe. Jean-Claude ?

Claude Daubert, membre de la CT.- On m'avait demandé de m'intéresser à la transposabilité des résultats de l'adulte chez l'enfant, puisque dans EINSTEIN-Junior il n'y a pas eu d'objectif quantifié ou quantifiable. L'interprétation des résultats de cette étude chez l'enfant repose donc en grande part sur la transposabilité des résultats obtenus chez l'adulte. Je vais très rapidement rappeler qu'EINSTEIN-Junior fait partie intégrante d'un vaste programme de développement clinique d'un AOD, le rivaroxaban, dans la maladie thromboembolique veineuse, et que c'est en fait le plan de développement le plus important qui ait été réalisé avec un AOD dans cette indication, avec 6 essais cliniques randomisés et plus de 15 000 patients.

En ce qui concerne la transposabilité des résultats de l'adulte, c'est-à-dire essentiellement des deux études sur le traitement aigu et la prévention des récurrences des thromboses veineuses proximales ou des embolies pulmonaires à gravité faible ou intermédiaire, la transposabilité de ces résultats chez l'enfant est résumée dans mon rapport en deux tableaux.

L'un concerne quelques aspects méthodologiques. L'autre, plus important, concerne les résultats en termes d'efficacité sur le critère primaire, qui était le même dans toutes les études, à savoir les récurrences d'événements thromboemboliques veineux, et en termes de sécurité avec des critères qui étaient aussi les mêmes dans toutes les études, à savoir un composite d'hémorragies majeures ou d'hémorragies non majeures cliniquement pertinentes.

Nous avons discuté à plusieurs reprises des anticoagulants oraux ces derniers mois, et nous avons déploré l'absence, dans la plupart des études, d'évaluation du bénéfice clinique net, c'est-à-dire du rapport bénéfice/risque de ces médicaments. Ce qui est intéressant, c'est que dans les études du programme EINSTEIN il y a eu la détermination, en critère secondaire, d'un bénéfice clinique net qui était en fait un composite du critère primaire d'efficacité et du critère primaire de sécurité. Quand on regarde les aspects méthodologiques autant que les résultats

des adultes d'un côté et des enfants chez l'autre, il y a finalement une très grande similitude, ce qui fait que je crois que la transposabilité peut être cliniquement recevable. Les aspects méthodologiques et les résultats sont en fait très similaires chez l'enfant à ce qui est observé chez l'adulte.

Je souhaiterais juste souligner une différence en ce qui concerne les conclusions pratiques que l'on peut tirer de ces études. Chez l'adulte, les études de non-infériorité étaient conçues pour valider l'usage du rivaroxaban en première intention dans les situations que l'on a évoquées à l'instant. La non-infériorité a été vérifiée pour l'efficacité et pour la sécurité, et cela a débouché sur l'usage ambulatoire du rivaroxaban dans ces indications particulières, donc l'usage de première intention en ambulatoire. C'est un progrès important sur la prise en charge de ces pathologies.

Nous ne disposons pas de données similaires chez l'enfant, car dans l'essai EINSTEIN-Junior la randomisation intervenait après une période incompressible de 5 à 9 jours d'héparinisation. La première intention n'a donc pas été testée dans EINSTEIN-Junior. Par ailleurs, on ignore si l'usage du rivaroxaban a eu une influence sur la durée d'hospitalisation. C'est un critère que je recherche avec beaucoup d'attention dans les différentes publications et je n'ai rien trouvé.

Néanmoins, EINSTEIN-Junior est une étude importante car comme l'ont dit les précédents experts, elle est la première à valider par un essai de non-infériorité, même s'il n'y a pas d'objectif quantifié, l'efficacité et la tolérance d'un anticoagulant oral chez l'enfant, ce qui est à l'évidence un progrès important dans la prise en charge. En effet, nous l'avons vu, dans le bras contrôle la grande majorité des patients ont été traités par héparine tout au long de la durée du traitement, c'est-à-dire pour la plupart pendant 90 jours. Le fait de pouvoir switcher au bout de 5 à 9 jours vers un anticoagulant oral simplifie quand même considérablement la prise en charge de ces patients. Mon avis rejoint donc tout à fait celui exprimé par Jean-Christophe en ce qui concerne la valorisation de ce produit.

Pierre Cochat, le Président. - Merci, Jean-Claude. François ?

François Gueyffier, membre de la CT. - J'avais été interrogé sur un point particulier de l'étude, qui était le fait qu'il n'y avait pas de calcul d'effectif, l'argumentaire étant l'indisponibilité de données fiables pour faire un calcul ne serait-ce que pour une étude de non-infériorité.

C'est un argumentaire qui est donné par les autres fabricants qui conduisent d'autres études assez similaires, quelquefois un peu moins puissantes. Je pense que c'est un argument relativement recevable. Évidemment, cela diminue le pouvoir de démonstration par rapport à l'efficacité dans cette population spécifique, mais il faut absolument saluer tout ce qui a été fait sur l'extrapolabilité, la logique, et la satisfaction que l'on peut avoir quant au fait d'avoir des informations d'un certain niveau de preuve par une étude randomisée relativement puissante et qui apporte des informations quand même très importantes sur l'acceptabilité et sur la vérification d'une certaine efficacité, même si elle n'est pas démontrée au sens méthodologique strict.

Je voudrais dire que les efforts des industriels sont importants dans ce domaine, mais ils sont quand même en lien avec des incitations à la fois un peu punitives mais aussi positives. C'est donc tout le système qui se rend compte de l'importance de la recherche en pédiatrie, dont

nous voyons les résultats à travers ce type de données. Je voulais juste profiter de cette situation un peu particulière, où tout le monde reconnaît qu'il y a une pénurie d'informations fiables et utilisables, pour essayer d'inciter les industriels, qui eux-mêmes répondent à des incitations publiques et qui font ces dossiers dans les plans d'investigation pédiatrique en partenariat avec l'EMA ou la FDA, à mettre en commun les informations qu'ils recueillent autour de ces essais cliniques, puisqu'il y en a plusieurs en cours avec d'autres médicaments anticoagulants oraux directs.

Je ne sais pas par quelle forme d'incitation, mais nous demandons assez régulièrement des études post-inscription et si jamais cela paraissait envisageable, je voudrais inciter les industriels à faire des méta-analyses sur données individuelles, qui sont quand même une réponse pour diminuer cette incertitude sur une population complexe, hétérogène, etc., pour que nous finissions par disposer de bases de données fiables. Nous savons que les cohortes, surtout dans ce domaine, ne sont pas très faisables. En revanche, les efforts considérables réalisés pour conduire ces essais cliniques aboutissent à des bases de données extrêmement propres et utiles, et il serait vraiment dommage de ne pas parvenir à causer ce type de base d'information à travers une méta-analyse sur données individuelles. Je voudrais vraiment que nous essayions d'aller dans ce sens et de pousser à ce progrès.

Pierre Cochat, le Président. - Ok, merci à tous. Nous avons des questions et des commentaires. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Je voulais rebondir sur deux commentaires, dont le premier en réponse à Jean-Claude Daubert. Effectivement, EINSTEIN-Junior n'a randomisé les enfants, entre un traitement conventionnel anticoagulant et le rivaroxaban, qu'à partir du huitième jour. En d'autres termes, l'élément de comparaison était plutôt les antivitamine K. Or, le maniement des antivitamine K que je n'ai pas pu développer parce que tu m'as dit d'aller directement à l'essai, cher Pierre, est quand même compliqué. En effet, il faut maintenir un INR entre 2 et 3, tout le monde le sait, et il y a un risque hémorragique estimé à 0,5 % par patient-année, et même à 3,2 % par patient-année chez les enfants porteurs d'une valve artificielle cardiaque. Le maniement des antivitamine K n'est déjà pas simple chez les adultes, mais il est encore moins simple chez les enfants. On pouvait donc imaginer que cette stratégie consistait à plutôt comparer un anticoagulant direct oral, le rivaroxaban, à un traitement conventionnel par antivitamine K.

Le deuxième commentaire que je voulais faire est le suivant. Je souhaitais applaudir l'investissement de firmes pharmaceutiques pour avoir mis en place de tels plans de développement clinique où cette pathologie est rare, puisque comme je l'ai souligné il a fallu un effort mondial et inclure énormément d'hôpitaux pour obtenir les effectifs suffisants pour évaluer ce médicament. D'autres efforts ont été faits par d'autres firmes pour l'apixaban et le dabigatran, où les résultats sont d'ailleurs un peu moins convaincants. Je crois qu'en pédiatrie, où les choses ne sont pas si simples que cela, ce développement de médicament a été tout à fait exemplaire malgré les difficultés.

Pierre Cochat, le Président. - Je suis tout à fait d'accord. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT. - Bonjour. Je voudrais saluer le progrès dont il s'agit. En tant que pneumologue, nous sommes passés des AVK aux AOD il y a une dizaine d'années et

l'absence du fait de devoir faire du monitoring et de la fluctuation avec les AVK, est un vrai progrès, associé au fait qu'il y a beaucoup moins d'hémorragies.

J'avais une question. Dans la pathologie adulte, il y a grosso modo deux groupes de posologies selon que l'on veut faire une prévention des thromboses veineuses ou une prévention de thromboses suite aux troubles du rythme cardiaque. Je voulais savoir si en pédiatrie la dose de rivaroxaban était plutôt une dose un peu plus basse, à visée veineuse, ou un peu plus élevée, à visée artérielle.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La réponse est que dans l'essai qui a été évalué, c'était essentiellement une visée thérapeutique. On peut considérer qu'une thérapeutique comporte deux phases, la phase d'attaque suivie de la phase d'entretien. Il y a donc la phase qui peut-être va consister à traiter la thrombose, et qui progressivement, grâce à la fibrinolyse spontanée, va commencer à diminuer, et celle qui consiste à éviter que la thrombose ne soit récidivante ou ne s'étende à partir d'un endothélium lésé. En fait, on pourrait répondre que dans l'essai il n'y a eu qu'une phase thérapeutique et qu'il conviendrait peut-être d'explorer cette posologie d'entretien qui soit peut-être plus faible par rapport à une posologie d'attaque qui a été testée dans l'essai concerné, à moins que Bruno Ranchin n'ait un commentaire.

Bruno Ranchin.- Dans les protocoles adultes, de ce que j'ai compris, les doses de départ sont de 15 milligrammes fois 2 pendant 3 semaines, avec ensuite un relai à 20 milligrammes par jour. Là, ils commencent d'emblée sur un équivalent de 20 milligrammes par jour, donc la dose curative, mais à partir de 3 semaines de début de prise en charge. Vous avez vu qu'ils prenaient le relai, en médiane, à 7 jours après un traitement par anticoagulant.

Pierre Cochat, le Président.- Ok.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La durée du traitement est d'ailleurs différente en fonction des thromboses. En particulier, pour une thrombose sur cathéter, c'était plutôt 1 mois versus 3 mois.

Bruno Ranchin.- C'était très peu, c'était 37 enfants.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je sais.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues ?

Hugues Bondon, membre de la CT.- C'est plutôt un commentaire qu'une question. J'ai noté qu'il y avait clairement, et je pense que Jean-Christophe l'a montré, une amélioration du parcours de soins pour les jeunes enfants. Je suis un peu surpris du fait que ce ne soit pas valorisé dans vos recommandations, qui proposent certes un SMR important, mais une ASMR de niveau V et pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Notre chef de projet voulait-elle faire un commentaire ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'était juste pour rappeler que dans le groupe contrôle il y avait quand même 35 % de patients qui avaient un AVK en relai.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait.

Claude Daubert, membre de la CT.- Seulement 35 %.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le commentaire que je voulais faire rejoint tout à fait ce que vient de dire Hugues. C'est-à-dire que dans le parcours de soins c'est un réel progrès, si l'on prend comme comparateur les antivitamine K et les HBPM, dans la mesure où la surveillance est beaucoup plus simple. À mon avis, vu les comparateurs, cela devrait être valorisé éventuellement par une ASMR IV.

L'autre chose est une question pour Bruno. Dans des indications un peu particulières qui nous concernent toi et moi, en particulier dans les thromboses en rapport avec un syndrome néphrotique, où les doses d'héparine qu'il était nécessaire d'utiliser étaient beaucoup plus élevées, y a-t-il une adaptation des doses avec ce médicament pour avoir une anticoagulation correcte ?

Bruno Ranchin.- C'est un gros problème parce que le rivaroxaban est lié à 95 % à l'alumine. Ce n'est pas du tout discuté dans l'étude. Finalement, il n'y a que 10 % d'enfants qui ont une néphropathie. Je ne suis pas sûr que l'on sache si ce sont des syndromes néphrotiques, mais c'est sûr que ce doit être un gros problème pour son utilisation chez les néphrotiques. Je voulais en discuter avec les néphrologues d'adultes pour savoir s'ils l'utilisaient et comment. À mon avis cela va être une grosse limitation dans cette population.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est vraiment une question que l'on pourrait poser au laboratoire pour avoir des compléments d'information.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Claude tu voulais reparler de l'ASMR ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, je voulais reparler de l'ASMR. Nous avons proposé, avec Jean-Christophe et François, une ASMR de niveau V par analogie avec l'adulte.

Pierre Cochat, le Président.- Nous l'avons bien compris comme cela.

Claude Daubert, membre de la CT.- Parfait. Il faut quand même rappeler que chez l'adulte, les études EINSTEIN avaient validé l'usage de première intention, c'est-à-dire l'ambulatoire, et qu'il s'agissait quand même d'un progrès important dans la prise en charge quotidienne des adultes avec thrombose veineuse proximale ou embolie pulmonaire à faible degré de gravité.

À l'époque, ce progrès n'avait pas été valorisé puisque l'ASMR qui avait été retenue était une ASMR V versus le comparateur, qui était une association d'énoxaparine et d'antivitamine K, avec prolongation de l'énoxaparine jusqu'à efficacité biologique d'un antivitamine K, c'est-à-dire au moins deux contrôles successifs d'INR supérieurs à 2 dans la cible thérapeutique. Malgré tout l'intérêt de cette étude, aujourd'hui il me semble assez difficile de valider mieux l'étude chez l'enfant par rapport aux études chez l'adulte qui avaient permis de démontrer l'intérêt de cet usage ambulatoire, ce qui n'est pas le cas de l'étude chez l'enfant.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. J'ai un petit commentaire sur les âges. Cela ne va pas changer grand-chose, mais je suis quand même très embêté que cette étude s'arrête à 6 ans. Certes, il n'y a que 123 enfants de moins de 6 ans, comme tu l'as dit, Bruno. C'est un peu dommage

parce que les indications sont quand même souvent en dessous de 6 ans, et du coup on reste assez démuné dans cette tranche d'âge.

Bruno Ranchin.- Non, elles ne s'arrêtent pas à 6 ans, Pierre. Elles commencent dès 10 jours de vie pour certains enfants.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, j'ai bien compris. Par contre, je crois que la demande de l'AMM que nous avons ici est pour les plus de 6 ans. Non ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'est pour tous les patients.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait, je suis en train de reprendre le dossier, pardon. Je n'ai rien dit. Avons-nous d'autres questions ?

Bruno Ranchin.- Je ne suis pas du tout un expert de l'amélioration du service médical rendu. Dans votre réflexion, je pense que les difficultés qu'ajoute l'âge jeune des enfants sont les difficultés de prélèvement, les difficultés d'abord vasculaire, la difficulté que l'on peut avoir à expliquer à un petit que l'on doit lui imposer des prélèvements. Je pense qu'un adulte le comprend mieux.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai un commentaire en réponse à Bruno. J'ai regardé la dernière recommandation, qui est signée en premier auteur de Paul Monagle, de Melbourne, sur les guidelines de l'American Society of Hematology. En fait, dans ces recommandations on ne parle pas du tout du problème spécifique du syndrome néphrotique. On parle d'autres choses, mais pas de cela.

Je voulais juste faire une remarque également. Il est tout à fait intéressant de constater que toutes les recommandations internationales étaient publiées dans Chest jusqu'en 2012. C'est-à-dire que finalement c'était des médecins thoraciques, des réanimateurs, des pneumologues ou des cardiologues. En revanche, les recommandations les plus récentes sont passées dans des journaux d'hématologie. En fait, le traitement a évolué entre les utilisateurs et le versant hématologique. Il y a eu une espèce d'évolution en fonction du temps.

Bruno Ranchin.- J'y vois l'intérêt, et c'est ce que recommande Monagle dans ses recommandations, d'avoir quelqu'un qui soit transversal et qui puisse apporter une expertise transversale, surtout une expertise de conseil. En général, ce ne sont pas ceux qui prescrivent en premier, mais je trouve que l'on peut trouver un appui. Chacun les utilise dans sa spécialité mais les utilise rarement. Je pense que cela peut avoir un intérêt d'avoir l'appui de quelqu'un qui puisse être en soutien des autres.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La meilleure réponse, c'est que finalement dans un hôpital il faut fonctionner en multidisciplinaire plutôt que de rester chacun cantonné dans sa spécialité.

Pierre Cochat, le Président.- Merci bien. Bruno, merci de te déconnecter parce que nous allons maintenant discuter et voter nos SMR et ASMR. Bonne journée.

(Bruno Ranchin quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas si vous avez des commentaires additionnels. François ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Volontiers. C'était juste par rapport à la notion de SMR important et d'ASMR. C'est un dossier qui logiquement, au vu de la méthodologie, ne devrait pas avoir un SMR important. Néanmoins, comme en même temps il est dans le contexte de négociation avec les laboratoires et les autorités et que les laboratoires font vraiment ce qu'ils demandent les autorités, il serait vraiment surprenant de donner autre chose qu'un SMR important.

Je pense que c'est aussi un peu pour cela que nous ne proposons pas une ASMR IV, et notamment parce que dans ce type de démarche vers des populations pédiatriques, que nous saluons évidemment dans le principe, je crois que les laboratoires ont des intérêts qui sont préservés avec des prolongations de licences et des choses comme cela. C'est pour dire que même s'il y a un progrès par rapport à la situation d'avant, je pense qu'il n'est pas nécessaire de positionner le laboratoire par rapport à ses concurrents parce que c'est déjà fait. Peut-être que les gens du SEM pourront préciser les choses, Mathilde. Pour moi, il est assez clair que nous ne sommes pas dans une situation où l'ASMR IV est justifiable dans les raisonnements et les repères habituels.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Claire avait une remarque.

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui. C'était pour aller dans le même sens que ce qu'ont dit François et Jean-Claude. Vous avez donné une ASMR V chez l'adulte sur la base de données qui étaient plus solides, plus robustes et plus étayées. Si vous mettez une ASMR IV, il faudra nous donner les arguments pour le justifier.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reviens sur ce que j'ai dit tout à l'heure. Il me paraît quand même difficile de ne pas valoriser ce dossier. Je comprends bien que les données ne soient pas aussi robustes que chez l'adulte, mais enfin nous sommes quand même dans une situation pédiatrique, nous ne sommes pas dans la même population, le service rendu et l'amélioration du parcours de soins ne sont pas les mêmes chez l'enfant que chez l'adulte. Je crois que Jean-Christophe nous l'a bien souligné. Vraiment, en conscience, il me paraît difficile de ne pas valoriser ce dossier. Devant cette amélioration putative du parcours de soins, je me demandais si nous ne pouvions pas accorder un ISP puisque l'ASMR IV vous gêne.

François Gueyffier, membre de la CT.- Personnellement, je suis assez d'accord. Je me posais la question. Effectivement nous n'avons pas de démonstration aboutie, mais il est assez évident que cela va représenter une amélioration de la prise en charge de ces enfants, une facilitation, moins de prises de sang pour l'équilibre, et théoriquement moins de problèmes de posologie. Je pense qu'il est important de le souligner au travers d'un ISP. Cela ne me choque pas du tout.

Pierre Cochat, le Président.- C'est une bonne idée, effectivement. Étienne ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'était un peu pour prendre le contrepoint de ce qui vient d'être dit. L'expert a quand même mentionné le potentiel problème de la prise du midi chez des enfants qui sont à l'école, avec quand même un risque de mauvaise observance et de ne pas pouvoir forcément très bien la suivre. Du coup, je me demandais si cela ne pouvait pas être un problème sur le parcours de soins.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- La prise toutes les 8 heures, c'est chez les tout petits. Après, c'est toutes les 12 heures.

Pierre Cochat, le Président.- Je trouve que c'est quand même un sacré avantage. Mathilde, tu as un commentaire ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. C'est par rapport à l'ASMR IV, puisque François posait la question. C'est vrai que la difficulté, pour aller sur une reconnaissance d'une ASMR, est que vous avez une étude descriptive. C'est une étude qui n'a pas d'analyse statistique entre les bras et il n'y a pas de test statistique, donc en termes de qualité de la démonstration vous êtes sur quelque chose d'extrêmement faible, même s'il y a un signal.

Dans ces situations, vous acceptez que le niveau de preuve puisse être vraiment inférieur chez l'enfant par principe, puisque vous avez un niveau de preuve assez important chez l'adulte. Dans d'autres thérapeutiques, vous l'acceptez complètement. C'est ce qui en général vous pousse par mimétisme à aligner l'évaluation, sauf si vous avez des arguments sérieux ou un niveau de preuve équivalent à l'adulte, avec un développement très précis chez l'enfant que vous saluez en général par une ASMR potentiellement plus élevée que chez l'adulte. Je voulais juste rappeler ce point.

Je crois que Claire et notre chef de projet veulent parler de l'ISP. Je me permets juste de dire que l'absence de suivi du dosage peut être un plus mais aussi un moins, notamment parce que l'on ne peut pas suivre l'observance, même si cela améliore grandement la qualité de vie des enfants.

Pierre Cochat, le Président.- Une seule de vous deux, s'il vous plaît. Après, nous allons voter.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je vais le faire. Pour l'ISP, d'après votre doctrine, nous sommes sur un besoin partiellement couvert et une prévalence faible, donc les critères seraient d'avoir un impact supplémentaire sur la morbidité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie. Considérons-nous que ces deux critères soient remplis ?

Pierre Cochat, le Président.- Je trouve que cela se discute, quand même.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il n'y a pas d'amélioration de la morbidité. Il n'y a pas d'impact supplémentaire.

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas les données, c'est vrai.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous avons discuté de cela hier au Bureau. Il est vrai que nous aurions aimé pouvoir mettre un ISP mais cela n'entre pas dans notre doctrine.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, nous n'avons pas le « et ».

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Par rapport à ce que dit Mathilde, il sera impossible de démontrer la supériorité avec une étude valable, donc cela pénalise encore une fois les enfants. Si nous ne mettons pas d'ISP et que nous mettons une ASMR V, comment valoriser ce médicament qui a un intérêt évident dans la prise en charge de ces patients difficiles ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Pourquoi a-t-il besoin absolument d'être valorisé ? Même s'il est très bien qu'il soit disponible, il n'y a pas un intérêt particulier à le valoriser spécifiquement.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis assez d'accord. Je comprends tout à fait Patrick et viscéralement je partage ce qu'il dit, mais malheureusement nous n'avons pas les éléments pour faire autre chose qu'une ASMR V.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce que je veux dire, c'est que nous n'avons jamais la preuve.

Pierre Cochat, le Président.- Je te rejoins, je suis d'accord.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, mais le médicament va être accessible.

Pierre Cochat, le Président.- Il va être accessible et remboursé. En fait, on ne pénalise que l'industriel, là. On ne pénalise pas le patient.

François Gueyffier, membre de la CT.- Absolument, puisqu'il est déjà récompensé par ailleurs.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas le marché de la pédiatrie qui va les faire vivre, en tout cas. Le Bureau proposait une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V, avec une demande d'étude post-inscription, mais je pense que nous sommes tous d'accord, et une prescription initiale hospitalière proposée par l'expert et le Bureau également. Le Bureau soulignait, mais nous sommes tous d'accord, l'intérêt de la solution buvable chez l'enfant, qui est un vraiment point important mais qui existe déjà avec l'autre anticoagulant oral. Je vous propose de passer au vote.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Vous vous exprimez sur l'ISP, puis le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 4 voix pour un ISP et 18 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important, 18 voix pour une ASMR V et 4 voix pour une ASMR IV. C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a 4 voix pour un ISP ? Il me semblait que c'était plus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je crains qu'il n'y ait une erreur.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Mathilde, tu confirmes ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je n'ai pas fait le double comptage. Nous allons revoter.

Pierre Cochat, le Président.- Nous revotons uniquement sur l'ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, nous revotons tout.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je suis désolée.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 6 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 16 voix pour une absence d'ISP. C'est bon ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, j'en ai 4.

Pierre Cochat, le Président.- Ah non.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- J'en ai bien 6.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est moi qui me suis trompée, d'où l'intérêt du double comptage.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 6 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 16 voix pour l'absence d'ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important, 18 voix pour une ASMR V et 4 voix pour une ASMR IV.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est parfait, nous avons le vote.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai une petite question sur la demande d'étude post-inscription. Quel libellé voulez-vous ? Quel type de données voulez-vous ? Voulez-vous un registre ?

Pierre Cochat, le Président.- Pour le coup, nous sommes souvent favorables à des registres maladie, mais là ce n'est pas le cas, je pense qu'il faut un registre médicament, ce qui est un peu différent. C'est compliqué.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je ne sais pas si c'est déjà fait et je ne sais pas si c'est faisable, mais j'avais proposé d'inciter fortement les industriels à mettre en commun leurs bases de données d'essais cliniques.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est un vœu pieux. Maintenant, ils font des comparaisons indirectes avec des données agrégées. Ils font des MAIC. Il y a plein d'outils et ils s'emparent de cela pour éviter d'échanger leurs données.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, mais justement tout le monde dit qu'il faut des données ouvertes et je prône le fait qu'une fois l'AMM obtenue, les données des essais cliniques ne sont pas la propriété des industriels. C'est la propriété des patients et de la population. C'est notre propriété, c'est notre bien public. Si nous n'allons pas dans ce sens, nous ne faisons pas notre boulot.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- À ce moment-là, il faudrait que ce soit inscrit dans la réglementation des essais. J'ai voulu faire un registre sur des essais qui ont évalué des traitements dans les leucémies aiguës de l'enfant, et la CNIL m'a donné un avis défavorable

parce que les parents ou les enfants des essais d'il y a 20 ans n'étaient pas au courant que les données allaient être utilisées. On marche sur la tête.

François Gueyffier, membre de la CT.- Ce sont les mauvais côtés de la CNIL. Il peut arriver que nous ayons des difficultés, mais je crois qu'il faut aller dans le sens de l'histoire, et c'est cela le sens de l'histoire. Il faut que nous prenions le train.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais je pense que la réglementation doit être en phase, notamment la CNIL. Dans la vraie vie, vous ne vous rendez pas compte que ce sont deux discours différents.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais il ne faut pas attendre. Il faut pousser. Il faut prendre notre part dans l'effort.

Pierre Cochat, le Président.- Du coup, cela ne répond pas complètement parce que je pense qu'il faut un suivi qui soit extrêmement précis, bien sûr au niveau des effets indésirables, mais aussi au niveau de l'utilisation. Or, je ne sais pas si ta proposition répondra à cela, François, parce qu'il nous faut une évaluation globale de la mise en pratique de tout cela. Ce n'est pas un registre non plus parce que cela ne pourra pas être exhaustif. À mon avis, il faudrait peut-être plutôt mettre en place un suivi de cohorte, et je pense que la notion de suivi s'impose. Je ne sais pas si nous sommes obligés de trancher tout de suite là-dessus.

François Gueyffier, membre de la CT.- Ce sont des traitements ambulatoires, donc l'interrogation des bases administratives sécurité sociale est normalement faisable. Nous pouvons donc leur dire que nous voulons une base SNIIRAM.

Mathilde Grande, pour la HAS.- L'objectif de votre EPI est-il de vérifier l'efficacité, le bon usage, ou les deux ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Les deux, avec les effets indésirables.

Claude Daubert, membre de la CT.- L'efficacité va être difficile à juger, puisque les événements sont extrêmement rares, donc c'est plutôt la sécurité.

François Gueyffier, membre de la CT.- Ce serait pour vérifier le bon usage et la sécurité.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour la sécurité, le système de pharmacovigilance va s'actionner. Pour une étude de bon usage, vous pouvez partir sur une cohorte. Il me semble que globalement, c'est quand même utilisé dans les clous donc vous n'avez pas forcément besoin d'avoir quelque chose d'exhaustif, mais c'est à vous de voir. Cela semble plus réaliste.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est possible avec le SNIIRAM, donc pourquoi pas ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais dans le SNIIRAM vous n'aurez pas les caractéristiques des patients pour avoir quelque chose de précis sur le bon usage. C'est à vous de voir si vous souhaitez quelque chose d'exhaustif mais plus macro avec des informations très générales sur les patients, ou si vous voulez quelque chose de médical et précis sur les caractéristiques du patient, et dans ce cas il faudrait plutôt partir sur une cohorte.

Pierre Cochat, le Président.- Je serais un peu pour un mélange des deux. C'est-à-dire que je serais partisan d'une cohorte, mais on est obligé de tenir compte des pathologies qui justifient les prescriptions. On ne peut pas les mettre toutes dans le même sac. Tu ne peux pas mettre les thromboses des nouveau-nés, qui ont été considérées comme plus fréquentes, avec les thromboses dans un contexte infectieux, néphrotique ou je ne sais quoi. Ce sont des pathologies complètement différentes, donc je pense qu'il faut que nous ayons des données sur les pathologies pour ensuite les regrouper entre elles, mais ce qui m'inquiète un peu dans la décision que nous prenons c'est qu'il nous faut absolument un suivi des effets secondaires c'est certain, donc il faut mettre la gomme là-dessus, et un suivi sur l'utilisation pratique.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est juste qu'il faut vraiment savoir ce que vous cherchez. Si c'est vraiment de la pharmacovigilance, cela va quand même se télescoper avec tout le système de pharmacovigilance qui est mis en place, les PSU, etc.

Pierre Cochat, le Président.- C'est possible, mais est-ce suffisamment rattaché aux étiologies ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Là, cela pourrait être un peu plus délimité.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce qui me pose souci. Je pense que c'est ce que voulait dire Bruno Ranchin, et Jean-Christophe aussi me semble-t-il. C'est vraiment dans le cadre des étiologies. Encore une fois, on ne peut pas mettre dans le même sac toutes les pathologies justifiant de ce traitement qui ont été citées.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais dans ce cas vous n'aurez pas l'indication précise via le SNIIRAM.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà, je suis d'accord. C'est pour cela qu'il faudrait mettre en place une cohorte.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Un registre.

Pierre Cochat, le Président.- Un registre, cela implique une exhaustivité que nous n'aurons pas, Jean-Christophe. Sinon, bien sûr, ce serait mieux. Nous ne l'aurons pas parce que les prescriptions vont être faites un peu partout. Même si la prescription initiale est hospitalière, je pense qu'il y a forcément de services et d'équipes concernés que cela va partir dans tous les sens. Je serais plutôt partisan d'un suivi de cohorte qui soit surtout axé sur les effets indésirables et sur les conditions d'utilisation du produit.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Souhaitez-vous ajouter la qualité de vie, qui a été mentionnée par Monsieur Ranchin ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, parce que cela ne fait pas partie des études que nous avons, donc cela pourrait effectivement être un plus. La qualité de vie, ça va être les prises. Je dis oui, mais c'est peut-être une réponse un peu bête parce que cela n'a d'intérêt que si c'est comparatif, et ce ne sera pas comparatif. Cela perd donc de son intérêt.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Exactement, c'est ce que j'allais dire, ce serait un avant/après, entre début du traitement et fin du traitement. C'est moins intéressant.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est même pas intéressant. Nous n'aurons pas de données. Ce n'est peut-être pas pour la qualité de vie, puisque même si en soi c'est intéressant nous n'avons pas l'outil pour le faire.

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