



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 décembre 2019

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. ANAGRELIDE AOP – Inscription

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est [REDACTED] avec trois rapporteurs, le docteur Schmitt, pharmacologue, François Gueyffier pour la méthodologie et Étienne Lengliné pour l'aspect clinique.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous examinez ANAGRELIDE AOP 0,5 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

C'est une nouvelle spécialité à base d'anagrélide ayant obtenu son AMM en 2018 par procédure décentralisée. C'est un neuro-générique, c'est-à-dire un générique d'une spécialité non disponible en France mais dans d'autres pays européens. Cette spécialité est le THROMBOREDUCTIN. Il s'agit d'un auto-générique de THROMBOREDUCTIN, c'est-à-dire que le laboratoire a développé son propre générique, les spécialités ANAGRELIDE AOP et THROMBOREDUCTIN sont donc strictement identiques.

Cette nouvelle spécialité a une AMM dans la réduction du nombre élevé de plaquettes et des symptômes cliniques associés chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque, définie par un ou plusieurs des critères suivants : âge supérieur ou égal à 60 ans, numération plaquettaire supérieure ou égale à $1000 \times 10^9/l$, augmentation de la numération plaquettaire supérieure ou égale à $300 \times 10^9/l$ en l'espace de trois mois, antécédents thrombo-hémorragiques ou symptômes ischémiques sévères, facteurs de risque vasculaire.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir un SMR important uniquement en cas d'intolérance ou de résistance au traitement de première ligne et une ASMR V par rapport à XAGRID, spécialité à base d'anagrélide 0,5 mg déjà remboursée en France et générique.

XAGRID a un SMR important dans son indication, qui est plus restreinte, puisqu'elle est uniquement indiquée en cas d'intolérance ou d'échec au traitement actuel.

Pour l'expertise de ce dossier, comme l'a dit M^{me} Degos, j'ai fait appel au Docteur Lengliné, au Professeur Gueyffier et un pharmacologue, dont vous avez tout reçu le rapport.

Je propose de présenter d'abord les données, puis de laisser nos référents les commenter.

À l'appui de la demande d'inscription d'ANAGRELIDE AOP dans la thrombocytémie essentielle à haut risque, le laboratoire a déposé les données cliniques de la spécialité princeps THROMBOREDUCTIN qui n'est pas disponible en France. Les données reposent sur une étude de phase III comparative, l'étude ANAHYDRET, ayant inclus des patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque non prétraités par un cytoréducteur, c'est-à-dire en

traitement de première ligne. C'est une étude randomisée de non-infériorité conduite en simple aveugle comparant anagrélide à hydroxyurée. L'étude a été conduite entre 2002 et 2006.

Ont été inclus les patients atteints d'une thrombocytémie essentielle à haut risque selon les critères diagnostiques de l'OMS de 2001 et considérés comme à haut risque de thrombose d'hémorragie selon différents critères mentionnés dans le document préparatoire. Au total, 253 patients ont été randomisés dans un des deux groupes, anagrélide 0,5 mg ou hydroxyurée 500 mg. Environ 30 % des patients étaient co-traités par aspirine.

En termes d'efficacité, les analyses principales prévues au protocole visaient à tester la non-infériorité de THROMBOREDUCTIN en comparaison à l'hydroxyurée sur quatre critères dits principaux selon une séquence hiérarchique prédéfinie dont la mesure était prévue à six mois.

Les critères étaient, en première position, la variation médiane de la numération plaquettaire, en deuxième position, la variation médiane de l'hémoglobine, en troisième position, la variation médiane des polynucléaires neutrophiles et enfin un critère clinique qui était le nombre de complications thrombotiques et hémorragiques liées à la thrombocytémie essentielle.

L'étude était réalisée selon un design adaptatif. Si la non-infériorité n'était pas démontrée sur le premier critère principal au cours d'une première période de six mois, une seconde période de six mois incluant de nouveaux patients était réalisée. Cela a été fait dans cette étude. D'après les analyses prédéfinies combinant les deux périodes de six mois, le rapport d'étude conclut à la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée sur l'ensemble des quatre critères hiérarchisés précités.

En plus de l'étude, le laboratoire a présenté des données issues d'une étude observationnelle post-AMM sous forme d'un registre qui incluait des patients atteints de thrombocytémie essentielle considérée à haut risque, prétraités ou non par un agent cytoréducteur, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de THROMBOREDUCTIN.

Il n'a pas été conduit d'étude randomisée évaluant ANAGRELIDE AOP ou la THROMBOREDUCTIN chez des patients prétraités par un autre cytoréducteur, c'est-à-dire en deuxième ligne de traitement. Les données présentées dans cette population sont issues de cette étude observationnelle que je viens d'évoquer. L'analyse réalisée (et que j'ai présentée) est descriptive et porte uniquement sur la sous-cohorte de patients autrichiens. S'agissant des 336 patients prétraités avec un suivi de cinq ans, qui étaient pour certains co-traités par un autre cytoréducteur, dont l'hydroxyurée, le rapport mentionne un taux de répondeurs complets définis par une numération plaquettaire supérieure ou égale à $450 \times 10^9/l$ à au moins une mesure sur la période d'environ 70 %, en notant que les données manquantes sur les taux de plaquettes étaient vraiment très nombreuses aux différents temps de mesure.

Pour les données versées et en termes de tolérance, le RCP mentionne que les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'utilisation d'ANAGRELIDE AOP sont les céphalées, palpitations, œdèmes, nausées, diarrhées généralement peu intenses diminuant au cours du

traitement. Les risques importants identifiés dans le PGR sont des événements cardiaques chez les patients jeunes et reliés un allongement de l'intervalle Qt et des torsades de pointes.

Dans l'étude de phase III, les données de tolérance recueillies à 6 et 12 mois suggèrent une fréquence plus élevée d'événements cardiaques à type de palpitations, tachycardie, de maux de tête ou d'hypertension avec l'anagrelide en comparaison à l'hydroxyurée. À l'inverse, il a été observé davantage de leucopénie, d'anémie et d'épistaxis dans le groupe hydroxyurée.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Dans quel ordre lit-on les experts ?

[REDACTED], pour la HAS.- L'aspect méthodologique et puis clinique.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est un dossier que j'avais déjà eu à examiner pour le mois d'avril. Il m'avait déjà donné pas mal à la tête.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Cela fait partie des symptômes observés sous traitement.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est parce qu'il repose sur une étude de phase III, qu'il y a un plan d'analyse et de déroulement qui est assez bizarre et pas très orthodoxe. Il est référencé. Pour ce que j'ai pu en comprendre, il a l'air d'être avec une certaine logique. La logique, telle que je l'ai comprise avec ces deux phases, c'est que cela ressemble à un essai un peu habituel, mais avec une analyse intermédiaire correspondant à la fin de la phase I et une phase II correspondant à une fin d'étude standard. Il y a une analyse séparée des phase I et phase II puis une analyse combinée. Je l'interprète comme une étude standard avec une analyse intermédiaire, un contrôle du risque alpha et globalement l'analyse globale pour aboutir aux conclusions classiques sur la maîtrise des risques de faux positifs.

Puis il y a les notions de critères de jugement. Ce sont des critères de jugement. Pourquoi une étude de non-infériorité par rapport à l'hydroxyurée ? Parce qu'ils s'attendent à une efficacité similaire mais à un gain sur les risques de neutropénie vu avec l'hydroxyurée. Ce n'est pas évident à la lecture du rapport, mais globalement, ils arrivent vraiment à démontrer cela. Aux bornes de non-infériorité qu'ils avaient adoptées, ils démontrent cette non-infériorité. Ils arrivent effectivement à démontrer une supériorité sur le risque de neutropénie. Ils en font beaucoup moins qu'avec l'hydroxyurée. Globalement, la démonstration, dans le cadre de l'étude, est convaincante.

Par contre, il y a quand même des limites. C'est une étude conduite en simple insu, ce qui n'est pas très bien justifié. Le péché absolument majeur pour moi, c'est le choix de cette borne de non-infériorité à 0,36. On peut en discuter, mais elle est posée sur la table sans justification alors que les justifications normales en étude de non-infériorité par rapport à un comparateur, c'est : quelle est l'efficacité du comparateur que l'on consent à perdre par rapport au bénéfice ? Ils ne font absolument pas ce raisonnement. Ils ne parlent pas du bénéfice de l'hydroxyurée. C'est un truc posé dans l'absolu et non justifié.

Il y avait un paragraphe, dans le dossier préparatoire, intrigant. En avril, je n'avais pas pu creuser. Les Australiens avaient rejeté la demande. Ils l'avaient fait sur la foi d'une étude PT1. Dans Clinical.Trial, il y avait une étude PT1 qui ne correspondait pas à cela. J'étais perdu. Je l'ai retrouvée. L'étude ne consiste pas précisément à tester cette anagrélide dans la forme proposée. C'est là où intervient le rapport du pharmacologue sur la bioéquivalence qui n'est pas obtenue ni démontrée. C'est avec l'anagrélide en général mais pas forcément ce produit. Avec l'anagrélide en général, une étude PT1 du *New England* publiée en 2005 montre assez clairement une supériorité de l'hydroxyurée sur les critères cliniquement pertinents alors que là, on a qu'une non-infériorité sur des critères intermédiaires. Je trouve que la position des Australiens était assez saine. Depuis, une méta-analyse est parue qui fait la synthèse entre cette étude et une autre et qui conclut la même chose : l'hydroxyurée est mieux. C'est compliqué d'imaginer que l'on puisse donner un accès au remboursement pour ce médicament.

Cela devient très compliqué pour ce qui est du positionnement de cette molécule par rapport à ce qui est déjà sur le marché dans cette indication. J'avoue que je continue à avoir mal à la tête. Je ne comprends pas la politique du laboratoire et je préfère que d'autres personnes prennent le relais.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous ne sommes pas là pour faire la politique du laboratoire.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'ai eu pas mal d'interrogation quand j'ai vu le dossier initialement. Je n'avais pas compris quelle était la nature de ce médicament qui n'est pas le générique de XAGRID, l'anagrélide qui a l'AMM, mais de THROMBOREDUCTIN, une autre forme d'anagrélide disponible depuis de nombreuses années en Autriche et dans d'autres pays d'Europe. Ces deux anagrélides fabriquées de façon différente n'ont pas montré, semble-t-il, leur bioéquivalence.

Sur le fond, en gros, la seule question à poser, c'est : quels sont les enjeux de prise en charge d'une thrombocythémie essentielle ? Est-ce important de baisser leurs plaquettes ? Les patients sont exposés à deux types de risque. Le premier, c'est un excès de thromboses artérielles et veineuses. Nous connaissons mieux les facteurs de risque actuellement qu'au moment de l'étude, il y a 17 ans. Le deuxième risque, c'est l'évolution hématologique vers une myélofibrose ou une leucémie aigüe, comme les autres syndromes myéloprolifératifs. C'est un risque qui est assez faible et surtout qui survient souvent longtemps après le diagnostic. Aucune étude n'a montré que l'intervention thérapeutique permettait de limiter ce risque, car il faudrait suivre des cohortes de patients pendant plusieurs décennies, probablement, pour le montrer.

Donc, l'étude qui est présentée, ANAHYDRET, est vraiment ancienne. Elle pose quelques questions. Une question importante, c'est qu'il y a une minorité de patients dans cette étude qui recevait de l'aspirine alors qu'il y a des données qui recommandent de donner de l'aspirine aux gens atteints de thrombocythémie essentielle à haut risque, c'est-à-dire les plus à risque de thromboser, c'est-à-dire les sujets de plus de 60 ans et ceux ayant des antécédents de thrombose. Dans cette cohorte, il y a, de mémoire, un tiers des patients qui ont de l'aspirine. En effet, les taux d'événement thrombotique sont quand même plus importants que ce qui est rapporté dans les cohortes plus récentes de gens qui reçoivent de l'aspirine.

Deuxième problème, les critères de définition de la thrombocytémie essentielle ont évolué dans le temps. On connaît mieux cette maladie et ses déterminants moléculaires aujourd'hui. Du coup, nous sommes plus capables de diagnostiquer une thrombocytémie essentielle par rapport aux autres syndromes myéloprolifératifs. Les critères de l'OMS ont évolué dans la définition du diagnostic. Cela n'a pas été pris en compte dans l'étude. C'est normal, puisqu'elle a été conduite avant les nouvelles définitions de l'OMS. Cela pose un problème de savoir si un certain nombre de patients dans cette étude avaient des thrombocytémies essentielles ou un autre syndrome myéloprolifératif.

Puis, il y a un critère qui peut poser question, c'est celui de décision d'instaurer un traitement cytoréducteur qui est très large dans cette étude. Il y a notamment un critère de taux de plaquettes qui augmente de plus de 300 000. Je ne me souviens plus exactement, mais ce n'est pas des critères d'instauration du traitement qui sont admis communément.

Pour l'ensemble de ces raisons, c'est assez compliqué aujourd'hui, en 2019, d'avoir un avis sur les résultats de cette étude.

En plus, en effet, nous avons une autre étude qui ne s'était pas comparée à THROMBOREDUCTIN mais XAGRID, spécialité d'anagrélide disponible en France, versus HYDREA chez des patients recevant de l'aspirine. Cela montre que les taux d'événements thromboemboliques sont moins importants et qu'il y a une supériorité, avec un critère cliniquement pertinent, de l'HYDREA. L'HYDREA, c'est la recommandation de traitement de première intention dans les thrombocytémies essentielles aujourd'hui. C'est pourquoi ils essayent de demander un positionnement derrière l'HYDREA et c'est un peu le vide. Nous n'avons pas de données pour justifier cette demande.

Sur la leucopénie, je voudrais mettre un petit bémol, c'est plutôt une baisse du taux de leucocytes qu'une leucopénie. On se demande même si ce n'est pas un bienfait de l'HYDREA. Baisser le taux de leucocytes, c'est peut-être un critère intermédiaire plus important que baisser le taux de plaquettes. Quand on traite une thrombocytémie essentielle, obtenir des leucocytes inférieurs à 10 000, c'est associé plus fortement que normaliser le taux de plaquettes à une réduction du risque d'événements thrombotiques.

Dans l'article qui rapporte les résultats de l'étude ANAHYDRET, il y a la courbe de diminution de leucocytes. Il n'y a pas de leucopénie. Les leucocytes en médiane sont vers les $5 \times 10^9/l$ avec des intervalles qui sont faibles. Il n'y a pas d'inquiétude spéciale sur la leucopénie sous HYDREA. Quand ils deviennent leucopéniques, c'est parce qu'ils développent une myélofibrose.

La question de la tolérance a été évoquée.

Pour toutes ces raisons et le fait que XAGRID soit disponible, j'ai du mal à voir comment soutenir la demande du laboratoire.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Merci, Étienne. Tu peux rappeler les critères de l'OMS en termes de diagnostic et de prise en charge thérapeutique ? À combien de plaquettes cela commence ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Les critères actuels ?

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Oui.

M. le D^r LENGLINÉ.- La philosophie du diagnostic de la thrombocytémie essentielle, c'est d'avoir éliminé un autre syndrome myéoprolifératif, notamment une maladie de Vaquez, une myélofibrose. Aujourd'hui, pour diagnostiquer une thrombocytémie essentielle, ce qui est nouveau, c'est que l'on considère qu'il faut une histologie de la moelle osseuse, une biopsie ostéomédullaire qui ne demande pas de myélofibrose débutante, ce qui n'était pas forcément un critère jugé nécessaire auparavant, puisqu'on ne faisait pas forcément une biopsie médullaire à tout le monde.

On a étendu la définition moléculaire, puisque nous savons qu'il n'y a pas que la mutation V617F de JAK2 qui peut être impliquée dans la physiopathologie de la thrombocytémie essentielle, mais aussi des mutations de la calréticuline et de MPL qui font partie des critères diagnostiques. Cela a évolué. Après, c'est une thrombocytose à 450 000.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est le chiffre d'alerte ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je crois.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Tu crois !

Le fait que les globules blancs soient plus faciles à appréhender que les plaquettes, n'est-ce pas parce que c'est plus facile de faire une numération des globules blancs que des plaquettes où les chiffres ne sont pas toujours aussi précis ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne pense pas. C'est facile une numération plaquettaire. C'est vraiment la question des critères intermédiaires. Qu'est-ce qui est important pour éviter le critère clinique ? Est-ce important de normaliser les plaquettes ? Clairement, c'est non : chez la majorité des gens, qui sont jeunes et qui n'ont jamais eu d'événement thrombotique, il n'y a pas d'intérêt à faire baisser leurs plaquettes. Ils n'ont pas plus ou moins thrombosé que les autres.

Dans les thrombocytémies essentielles à haut risque, cela semble pertinent, mais c'est peut-être plus pertinent de faire baisser le taux de leucocytes. Nous savons qu'il y a une implication des leucocytes dans la physiopathologie des thromboses, notamment artérielles. C'est un bon exemple de comment se méfier des critères intermédiaires biologiques.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Et place de l'aspirine par rapport à HYDREA ?

M. le D^r LENGLINÉ.- L'aspirine fait diminuer de 25 % le risque de thrombose chez ces patients à haut risque. C'est ceux à faible risque, c'est plus en question. Il y a une étude randomisée en cours qui évalue l'aspirine chez les patients à faible risque.

On n'a pas parlé de la place de l'interféron, qui peut être éventuellement proposé chez les patients en première ligne et qui a un intérêt que n'ont pas les autres. Ce médicament a montré

qu'il permettait dans certains cas de faire diminuer la charge allélique en mutation fondateur. On fait diminuer l'hématopoïèse clonale JAK2 mutée ou l'hématopoïèse clonale calréticuline mutée avec peut-être un effet sur la diminution du risque d'évolution hématologique, mais ce n'est pas démontré. Chez quelqu'un de jeune, on voit parfois des thrombocytémies essentielles, et il y a un intérêt théorique à avoir un effet aussi sur l'autre versant de risques de la maladie, notamment le risque d'évolution hématologique d'une fibrose ou une leucémie aiguë.

M. le Pr GUEYFFIER.- Une précision. Il y avait quand même des critères dans l'étude PT1 du *New England* de 2016, des critères secondaires exploratoires qui allaient dans le sens d'une supériorité de l'hydroxyurée sur l'évolution vers la myélofibrose qui était un peu moins fréquente. C'était significatif mais sur un risque qui n'était pas ajusté.

M. le Dr BIRGE.- Qu'est-ce que l'on sait de la non-commercialisation en France du princeps. Il a un nom trop clair ?

M. le Dr LENGLINÉ.- Je n'en ai aucune idée. À ma connaissance, ils n'ont pas demandé d'AMM en France. Je ne sais pas. C'était peut-être une époque où il n'y avait pas de procédure centralisée. J'avoue que je ne sais pas.

M. le Pr GUILLOT.- C'est un dossier un peu déstabilisant. Aujourd'hui, sommes-nous en manque de produits sur la thrombocytémie essentielle ? Avec XAGRID et HYDREA, est-ce que nous sommes tranquilles ou est-ce que nous avons besoin de celui-là ?

Je me mets à ma place de dermatologue. HYDREA est une molécule que l'on redoute terriblement. Quand des patients sont sous HYDREA depuis des années, ils font des « spino » à tour de bras. Ce n'est pas extraordinaire. Il y a de la place pour des alternatives à l'HYDREA. Est-ce qu'il y a des choses dans le pipeline de type anti-JAK comme dans le Vaquez ou rien du tout ?

M. le Dr LENGLINÉ.- Il faut bien voir que la plupart de ces malades ne sont pas très malades. Ils sont exposés à un surrisque de thrombose. Ils auront peut-être une évolution hématologique des années voire des décennies plus tard. La balance bénéfice/risque d'utiliser les traitements est plus ténue que dans des pathologies plus cliniquement parlantes.

Aujourd'hui, chez les patients avant le stade myélofibrose, le besoin médical est très largement couvert entre HYDREA, interféron et XAGRID. Je pense qu'il est assez rare d'être dans une situation où on ne s'en sort pas.

Après sur les inhibiteurs de JAK2, on aura probablement des données, mais à vrai dire, j'ai du mal à imaginer quelle sera la population cible.

M. le Dr BLONDON.- J'aurais aimé clarifier plusieurs choses avant de voter. D'abord la revendication du laboratoire, il me semble que ce n'est pas versus HYDREA mais en deuxième ligne après HYDREA.

Par ailleurs, on n'a pas parlé d'une étude clinique dans le dossier, montrant qu'en substitution du XAGRID, l'anagrélide faisait la preuve d'une équivalence en termes de contrôle des plaquettes à trois mois. Je pense qu'il faut aussi discuter ces points-là.

M. le D^r LENGLINÉ. - Il y a eu un rapport sur la question de la bioéquivalence sur XAGRID.

[REDACTED], pour la HAS. - Effectivement, les études que vous évoquez étaient présentées par le laboratoire à titre d'information dans le dossier. Ce sont des études dites de bioéquivalence pharmacodynamique, donc menées à court terme. Cela fait partie des études sur lesquelles a été interrogé le pharmacologue. Vous avez reçu le rapport.

Je vous propose de lire ses conclusions. Il a analysé l'étude de bioéquivalence pharmacocinétique conduite entre THROMBOREDUCTIN et XAGRID et deux études dites de bioéquivalence pharmacodynamique qui consistaient en un switch entre THROMBOREDUCTIN et XAGRID avec une mesure des plaquettes à quatre semaines.

Je lis les conclusions.

« ANAGRELIDE AOP n'est pas un générique de XAGRID et ne doit pas être considéré comme tel. En revanche, il s'agit exactement de la même molécule et les études présentées par le laboratoire confirment son efficacité seule en relais de XAGRID sur une période courte de quatre semaines, mais aussi suggèrent sa non-infériorité à l'hydroxyurée (qui est le traitement de référence en première ligne).

« Face à cette absence de bioéquivalence, une étude clinique randomisée d'efficacité/tolérance comparant XAGRID à ANAGRELIDE AOP devrait être conduite. Mais d'un point de vue pharmacocinétique, cette étude est difficile à supporter, car il s'agit en effet de la même molécule avec, en dépit d'une absence de bioéquivalence, des propriétés pharmacocinétiques très proches. Si l'on souhaite comparer cette situation à une situation connue, il conviendrait d'adapter la même position que pour une spécialité à base de paracétamol en comprimés effervescents et en gélules. La bioéquivalence entre ces deux formes galéniques n'existe certainement pas, mais comme il s'agit de la même molécule, l'efficacité est identique.

Je souhaite apporter une précision concernant les études que vous avez évoquées. Ces études dites de bioéquivalence pharmacodynamique ont été menées sur un total (il y en a eu deux) de 34 ou 36 patients qui avaient d'autres syndromes que la thrombocythémie essentielle. La moitié avait la thrombocythémie essentielle, et pas les autres, à court terme.

M^{me} LA PRÉSIDENTE. - Voilà Hugues éclairé sur ce problème complexe.

M^{me} le D^r GARNIER. - Il me semblait, après ce que l'on a dit, qu'en première ligne, il n'y a pas de place versus hydroxyurée. On se retrouve avec la demande du laboratoire en deuxième ligne.

Ce n'est pas un générique, donc pas de bioéquivalence. Il faudrait pouvoir les comparer. Cela paraît difficile d'après ce que vient d'expliquer l'expert pharmacologue.

Ce qui m'interpelle également, c'est qu'étant donné qu'il n'y a pas cette bioéquivalence, quand c'est comparé au niveau de la population cible et du RCP, la posologie est différente. La population cible est différente. J'ai peur qu'en plus, n'ayant pas cette comparaison entre les deux, et avec des indications différentes, cela amène plus de complexité et de risque au niveau de l'usage dans la vie qu'autre chose.

Moi, c'est un risque que je souligne et qui est probable.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- D'accord, nous enregistrons.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est très bien résumé.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Finalement, tout a été dit déjà. La bioéquivalence n'est pas démontrée soit parce que les formulations ne sont pas rigoureusement les mêmes en galénique, soit parce qu'il y a une grande variation inter-individuelle et ces études sont faites en dose unique.

Comme vient de le dire Valérie, si on retient le produit, il faudra faire la recommandation qu'il n'y a pas de bioéquivalence avec celui qui est actuellement disponible. C'est un risque.

Après, sur le switch, du point de vue clinique, ils n'ont pas vu de différence quand ils sont passés d'une formulation à l'autre.

M. le D^r VANIER.- Outre tous les arguments apportés, j'apporte très peu de crédit à l'étude de non-infériorité présentée, car la borne de non-infériorité proposée est une borne absolue complètement arbitraire.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- François l'a dit.

M. le D^r VANIER.- Ils auraient pu placer le cut-off à n'importe quel endroit et changer le résultat. Cela n'est basé sur rien.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Vous êtes éclairés sur l'intérêt de ce produit. La firme demande un SMR important et une ASMP-V dans le périmètre restreint de la deuxième intention.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme c'est une primo-inscription, il faudra vous prononcer sur l'ensemble de l'AMM, large. Le laboratoire demande uniquement la deuxième intention. Au regard de vos discussions, vous pouvez traiter la deuxième intention puis la première ou traiter tout ensemble.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous allons dissocier pour la clarté, mais les résultats doivent être identiques.

En deuxième intention, la firme demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité (17 voix).

Donc pas d'ASMR.

Dans l'indication de l'AMM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, dans l'indication en creux

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité (17 voix).

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous vous proposons de l'adopter le 11.

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