



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 octobre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. TAVLESSE – Inscription

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Pour ce dossier, tous les membres peuvent siéger.

*(L'expert rejoint la visioconférence.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** Bonjour et merci d'avoir accepté de participer à l'évaluation du TAVLESSE. Nous donnons la parole à nos chefs de projet.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Nous examinons la demande d'inscription de TAVLESSE (fostamatinib) sur la liste des produits remboursés aux assurés sociaux et sur la liste de collectivités dans le traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

À noter que dans la rubrique 5.1 du RCP, cette population de patients réfractaires est définie comme le sous-groupe de patients ayant reçu trois ou plus de trois thérapies antérieures, mais elle n'inclut pas la splénectomie. La nature de ces thérapies n'est pas précisée. Il est à noter que le fostamatinib est le premier médicament de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase de la rate à obtenir une AMM dans le PTI chronique.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important chez les patients réfractaires à au moins un traitement de deuxième ligne. Il revendique aussi une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et une ISP.

Je laisse la place aux experts.

**M. le P<sup>r</sup> BAY.-** Bonjour à tous.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Bonjour et merci de votre participation.

**M. le P<sup>r</sup> BAY.-** Et merci de me donner la parole pour vous parler de cette molécule qui demande une évaluation dans le contexte du purpura thrombopénique immunitaire.

Cela a été dit avant, c'est une molécule particulière. C'est la seule de sa classe. C'est une nouvelle stratégie dans cette classe thérapeutique, partant du principe que c'est une maladie (c'est ce que j'ai essayé de faire apparaître dans le rapport) qui comme vous avez pu le voir, nécessite parfois de multiples prises en charge thérapeutiques, qu'elles soient chirurgicales par la splénectomie, ou qu'elles soient médicamenteuses avec immunosuppresseur (corticoïdes), rituximab. Il y a les agonistes de la thrombopoïétine, etc.

Malgré tout cela, un certain nombre de malades restent assez réfractaires à tout traitement ou qui sont dépendants. L'intérêt de cette molécule, c'est une nouvelle stratégie dans des modalités d'action différente.

Dans le rapport d'expertise que j'ai fourni, j'ai fait quelques précisions sur la molécule. Je n'y reviens pas, mais l'idée est cela : c'est une stratégie, un mécanisme d'action bien particulier, distinct de tous autres avec des effets indésirables, qui sont un peu particuliers et pas trop observés avec les autres molécules, notamment l'hypertension artérielle, si on exclut la corticothérapie au long cours, mais il n'y a pas beaucoup d'effet immunosuppresseur à l'inverse d'autres molécules traditionnellement utilisées.

J'ai fait un point sur le purpura thrombopénique et immunologique. Il y a des petits détails importants dans l'évaluation du dossier. Il y a trois phases et trois périodes dans la maladie et il faut se concentrer exclusivement sur le PTI chronique, c'est-à-dire qui a une évolution au-delà d'un an avec des formes parfois réfractaires nécessitant des traitements au long cours, même si (et nous le verrons tout à l'heure dans les critères d'inclusion au regard des deux études présentées par le laboratoire), il y a des purpuras thrombopéniques dits persistants inclus (entre 3 et 12 mois). Cela rend l'analyse parfois difficile et étrange, mais c'est surtout pour le PTI chronique que nous avons des soucis.

Dans ce contexte, la corticothérapie au long cours est difficile, à cause des toxicités. Les veinoglobulines, c'est-à-dire les immunoglobulines qui ont une efficacité non négligeable, sont aussi un peu difficiles dans le PTI chronique parce que c'est coûteux, c'est parfois non disponible. Il y a des risques de tolérance, notamment d'insuffisance rénale. Cela ne rend pas le traitement forcément facile.

Puis il y a d'autres stratégies développées comme le rituximab qui donne des taux de réponse assez intéressants entre 40 et 50 %, puis bien sûr les agonistes de la thrombopoïétine, sur lesquels je suis revenu pour dire qu'il y a deux mécanismes d'action différents, avec chacune des deux molécules. Cela justifie souvent l'utilisation de l'une puis de l'autre ou inversement. En tout cas, je pense légitime d'utiliser l'une jusqu'à non-efficacité, puis l'autre jusqu'à non-efficacité. Le problème des agonistes, c'est que cela conduit à des traitements au long cours. Dès qu'on les arrête, il y a réémergence de la maladie qui est un peu dépendante de ces molécules.

Quand nous avons épuisé tout cela, cela devient difficile. Il y a les immunosuppresseurs avec les toxicités connues. Il y a d'autres stratégies. Mais nous pourrions imaginer que cette nouvelle molécule ait un intérêt particulier par rapport à ces formes.

Vous allez me dire : quel comparateur ? Nous en venons un peu plus aux essais. Quel comparateur aurait été logique par rapport à ce que je viens de vous dire ? Nous aurions pu intuitivement penser que cela aurait pu être les agonistes de la thrombopoïétine. Sans doute. Finalement, le comparateur choisi est un placebo. On peut critiquer, c'est sûr. Cela paraît illogique, mais à l'inverse, je ne sais pas ce qu'ils auraient pu faire d'autre. Il y a une telle hétérogénéité de la prise en charge du PTI chronique, dans la chronicité de cette maladie, qu'ils en auraient pris un, nous aurions dit que ce n'était pas le bon. Ils en auraient pris un autre, nous aurions eu la même réflexion. Un placebo, ce n'est pas non plus extrêmement séduisant, mais c'est peut-être un peu plus pur. Je ne dis pas cela pour défendre quiconque, mais un vrai comparateur est un peu difficile dans ces conditions.

En tout cas, ils ont construit deux essais avec des commentaires que j'ai mis dans mon rapport. Dans la façon dont ils ont présenté les essais, ils ont présenté les résultats de l'un, puis les résultats de l'autre, puis les résultats un peu poolés. Je ne me suis pas vraiment concentré sur les résultats des deux études poolées puisque je n'aime pas intuitivement les résultats de ce type. Si nous prenons les critères d'inclusion, il n'a pas échappé qu'il y a des PTI inclus qui étaient des formes persistantes et non pas chroniques. Ce n'est pas la majorité, mais il y a une petite hétérogénéité dans ces critères d'inclusion. Il y a un respect de l'AMM qui n'est pas parfait, au regard de ce qui avait été donné comme critère d'autorisation de mise sur le marché.

Concernant les patients inclus, il y a une très grande hétérogénéité, c'est-à-dire une hétérogénéité dans le contexte des traitements reçus antérieurement, mais aussi des traitements reçus en même temps, avec des sous-populations vraiment diverses et variées. Je pense qu'il faut vraiment voir aussi qu'il y en a beaucoup qui n'avaient pas reçu d'agonistes de la thrombopoïétine. C'est curieux, puisque cela fait partie de la stratégie thérapeutique classique dans ces formes au-delà d'un an.

Concernant la randomisation molécule à l'étude versus placebo nous en avons déjà parlé. Là, je pourrais répondre à vos questions, si vous en avez.

Concernant les réponses thérapeutiques, c'est là que nous pouvons dire que c'est un peu facile de trouver un avantage d'une molécule quand c'est randomisé par rapport au placebo. Fort heureusement pour eux, il y a un avantage thérapeutique. Il n'est pas majeur. Il existe, mais il n'est pas majeur. Il est très difficile d'évaluer une forme de prédiction quant à la réponse au fostamatinib. Il y a des patients qui sont, dans le contexte de leur PTI, dans des états dramatiques, avec une dépendance au traitement importante, des difficultés de prise en charge. Je suis convaincu qu'il y a un petit groupe de patients qui tirerait bénéfice de cette molécule, ne serait-ce que par cette nouveauté en termes de mécanisme d'action par rapport à la maladie. Le problème, c'est que nous ne savons pas quelle est la sous-population. Du coup, toutes les études de sous-groupes n'ont pas montré, finalement, des patients pouvant en tirer bénéfice.

Sur le critère principal d'efficacité, j'ai donné les résultats essai par essai, FIT 1 et FIT 2.

Pour les critères de jugement secondaires, il y a encore le FIT 1 qui semble donner des résultats un peu plus intéressants que le FIT 2, surtout sur le taux de plaquettes supérieur à 50 000 à la 12<sup>e</sup> et la 54<sup>e</sup> semaine. Il y a un léger avantage et nous aimerions savoir quelle sous-population tire bénéfice.

Sur la tolérance thérapeutique, elle est assez bonne, quoiqu'il y ait des toxicités digestives à signaler, de grade III. Cela laisse supposer une altération de la qualité de vie non négligeable chez les patients thrombopéniques, donc nous aimerions que les diarrhées ne deviennent pas sanglantes. Et il y a le problème de l'hypertension artérielle, non négligeable en termes d'incidence et d'importance. Il pourrait être suggéré non pas un suivi cardiaque, mais au moins un avis cardiaque pour faciliter la prise en charge de ces patients au regard de cette toxicité. Nous, hématologues, nous ne sommes pas toujours très à l'aise dans les disciplines connexes et notamment dans les toxicités qui émergent beaucoup avec les thérapies ciblées.

Voilà l'idée que je voulais faire transparaître. J'ai mis une conclusion qui résume ce que j'ai dit. C'est une molécule intéressante pour un petit groupe de patients qui ont des stratégies thérapeutiques compliquées et difficiles. Nous ne savons pas lesquelles. Il serait dommage de ne plus avoir la molécule, mais ce n'est pas une molécule dont l'évaluation permet de trancher très clairement par rapport à un comparateur tel que les agonistes de la thrombopoïétine. Puis, c'est une molécule qui donne des taux de réponse intéressants, mais pas spectaculaires par rapport à un placebo.

Je suis à votre disposition. Je vais faire une petite manipulation pour mettre mon chargeur. Je disparaîs 30 secondes. Je suis à votre disposition.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous allons écouter Étienne et nous regrouperons les questions et les commentaires.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** Je suis globalement assez en ligne avec ce qui vient d'être dit. Je vais essayer d'apporter des précisions ou d'insister sur les choses qui me paraissent importantes.

Concernant la maladie, j'ai fait un rappel. C'est une maladie qui n'est pas si rare : une incidence entre 5 et 10 pour 100 000, une prédominance féminine notamment avant 50 ans. Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination des autres causes de thrombopénie. Une fois que nous avons considéré qu'il y a un PTI, on distingue les PTI dits « primaires » où il y a une auto-immunité qui ne s'accompagne pas d'une autre maladie des PTI dits « secondaires » qui peuvent être associés à des maladies auto-immunes plus larges, des hémopathies lymphoïdes et certains types de déficit immunitaire.

Sur l'évolution de la maladie avec la différence entre PTI nouvellement diagnostiqué, persistant et chronique, je n'y reviens pas. C'est assez important notamment quand nous analysons l'évolution par rapport à l'âge. La plupart des PTI de l'enfant seront des PTI qui ne vont pas être chroniques, qui vont guérir au bout d'un certain temps. À l'inverse, chez l'adulte, la plupart des formes de PTI que nous voyons deviennent chroniques et posent des problèmes thérapeutiques.

Le PTI se manifeste par des taux de plaquettes bas. Le principal souci de santé ou risque, ce sont des saignements qui sont généralement assez peu sévères, saignements cutanés muqueux. Dans une faible proportion de cas, il y a des saignements graves qui peuvent mettre en jeu la vie avec une mortalité qui n'est pas très claire. Peu d'études se sont intéressées à la mortalité de ces patients. Elle semble faible, autour de 1 %. Sur des cohortes assez larges, il y a un excès de mortalité chez les patients atteints de PTI.

Je ne reviens pas sur la physiopathologie qui a été racontée par Jacques-Olivier. Concernant l'impact sur la qualité de vie, il est assez important. Ce sont des patients souvent fatigués, sans savoir pourquoi. Le syndrome hémorragique peut avoir un retentissement embêtant, éventuellement responsable de carence martiale, d'avoir des saignements au brossage des dents. Il n'est pas si anodin de vivre avec un PTI.

Les hospitalisations sont assez rares : 3000 à 4000 par an pour prendre en charge des poussées de PTI. La prise en charge habituelle est assez bien résumée dans le PNDS 2017. Elle peut sembler un peu complexe parce qu'il y a beaucoup de traitements disponibles et la plupart ne se sont pas comparés entre eux. Ils sont arrivés à des périodes de temps très vastes. Les plus anciens n'ont pas des niveaux de preuve très importants, puisqu'ils n'ont pas fait l'objet de développement clinique. Certains n'ont pas d'AMM. En vérité, la prise en charge des PTI chronique repose sur un certain nombre de molécules pour lesquelles il n'y a pas tellement de hiérarchie ou de séquence d'utilisation très claire du fait de l'absence de comparaison entre elles. Il est vrai que cela évolue aussi au cours du temps. Anciennement, en cas de PTI chronique, assez rapidement, on faisait une splénectomie, puisque c'est un traitement assez efficace. Ensuite est arrivé le rituximab. Il donne plus de 50 % de réponse. La plupart des cliniciens ont considéré que c'était plus intéressant de le faire avant la splénectomie, puisque certains patients après rituximab gardent des niveaux de plaquettes élevés pendant très longtemps.

Sont arrivés les agonistes de la TPO. Doivent-ils être placés avant ou après rituximab ou splénectomie ? Initialement, c'était après. Maintenant, c'est plutôt avant. Dans le PNDS, on recommande de considérer un ensemble de critères : la gravité du PTI, son retentissement notamment hémorragique, le risque d'une chirurgie, l'âge, les comorbidités pour déterminer le traitement qui va être utilisé pour les PTI chroniques.

Un focus sur les corticoïdes à forte dose et l'immunoglobuline : ce sont des traitements utilisés en cas de PTI nouvellement diagnostiqué chez les patients qui saignent. Il est très difficile, comme l'a dit Jacques-Olivier, de les utiliser pour traiter des PTI chroniques. Ces traitements, souvent ou tout le temps, n'ont pas d'efficacité à long terme. Ils sont plutôt utilisés pour des situations d'urgence. Le patient saigne, il a des plaquettes basses, on utilise des corticoïdes à forte dose ou des immunoglobulines, mais ce n'est pas un traitement au long cours. C'est difficile de considérer que ces traitements sont des lignes thérapeutiques. On va voir qu'il y a un problème dans les études présentées : nous considérons que les corticoïdes et immunoglobulines sont des lignes thérapeutiques. Ce sont plutôt des traitements utilisés chez les patients avec un saignement, mais l'efficacité de ces traitements n'est pas persistante dans le temps.

Je vous ai remis l'algorithme décisionnel qui est rappelé dans le PNDS pour choisir le type de traitement avec les avantages et les limites de chaque traitement. On considère que le clinicien avec le patient choisit la ligne thérapeutique qui est la plus appropriée.

Sur la couverture des besoins médicaux, il est largement couvert par l'ensemble des traitements déjà disponibles. Néanmoins, je suis d'accord avec Jacques-Olivier, il persiste un besoin médical pour les patients qui restent réfractaires malgré l'utilisation de ces molécules, soit parce qu'ils sont en échec, soit parce que ces traitements ne sont pas appropriés. Par exemple, la splénectomie peut être compliquée chez les personnes âgées, très thrombopéniques avec des comorbidités ou anticoagulants.

Il reste un besoin médical dans une proportion de la population atteinte de PTI chronique ayant épuisé les ressources thérapeutiques disponibles.

À l'appui de la demande, il y a deux essais cliniques de phase III randomisés en double aveugle. Ils ont des méthodologies similaires, les mêmes critères d'inclusion et les mêmes critères de jugement. Simplement, la différence, c'est que ce ne sont pas les mêmes pays d'inclusion. Pour FIT 1, c'était Australie, États-Unis et Grande-Bretagne, et FIT 2, plutôt l'Europe. Ces essais ont été menés entre 2014 et 2016 de façon concomitante. L'industriel justifie la conduite de cet essai contre placebo en expliquant qu'en effet, il n'y a pas de stratégie de hiérarchisation des différents traitements utilisables en situation de PTI chronique. C'est vrai. Néanmoins, bien que ce n'est pas standardisé, à mon sens, l'essai aurait pu être mené contre le choix de l'investigateur. Ils ont décidé de ne pas inclure des patients qui avaient eu tous les traitements. Ils n'ont pas inclus des traitements en dernière ligne du PTI. 40 % des patients inclus n'avaient pas reçu de rituximab, 40 % n'avaient pas reçu d'agoniste de la TPO, 60 % n'étaient pas splénectomisés. Ce n'était pas des patients pour lesquels il n'y avait pas de comparateur. C'est vraiment problématique. Le fait d'avoir conduit l'essai contre placebo alors qu'il y avait un comparateur possible, cela limite l'interprétabilité des résultats.

Ils considèrent les corticoïdes et les immunoglobulines comme des lignes de traitement, mais ce sont plutôt des traitements que les patients ont reçus dans les situations d'urgence de façon ponctuelle.

Les hypothèses statistiques faites pour conduire les essais, c'est qu'il y aurait 40 % de réponse dans le groupe expérimental et 5 % dans le groupe placebo, ce qui a probablement conduit à une erreur sur le nombre de sujets à inclure. Ils n'ont inclus chacun que 75 patients avec ratio de randomisation de 2:1. Le pourcentage d'obtention du critère d'efficacité n'a été observé que dans 15 à 18 % des cas. À cause de cette difficulté d'avoir évalué a priori le pourcentage d'efficacité, nous avons des bornes d'intervalle de confiance extrêmement larges, rendant difficile l'interprétation de la quantité d'effet du médicament.

Les patients ont été inclus avec des critères habituels pour ce genre d'essai et répondant à une méthodologie apparemment demandée par l'EMA. Nous pouvons critiquer probablement ces critères d'inclusion, même si c'est la méthodologie requise, mais il y a beaucoup de patients qui ont des PTI chroniques entre 20 000 et 30 000, qui ne saignent pas et qui ne justifient pas de changer de traitement. Le critère d'avoir moins de 30 000 plaquettes n'est pas une justification en pratique clinique quotidienne pour un hématologue. Un patient qui ne saigne pas et qui est stable sous son traitement habituel, on ne change pas forcément son traitement de PTI chronique.

Le critère de jugement était d'obtenir 50 000 plaquettes sur quatre numérations effectuées entre la 14<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaine. On peut s'interroger sur la pertinence d'un critère de jugement principal observé « aussi tôt » pour des patients avec des maladies clairement chroniques. 24 semaines, c'est une partie très courte de la vie de PTI chronique. Ce n'est pas forcément justifié d'observer la remontée des plaquettes sur une période aussi courte.

C'est un critère biologique assez corrélé à ce qui se passe au niveau du syndrome hémorragique, mais nous pouvons noter que le seul critère clinique de cet essai était l'évaluation du syndrome

hémorragique par le biais de scores bien validés dans les essais cliniques. C'était le cinquième critère de jugement secondaire hiérarchisé, ce qui limite l'interprétation des résultats. Le but d'un traitement de PTI chronique, c'est que les patients ne saignent pas et non pas d'avoir des plaquettes qui montent.

Sur l'efficacité, l'essai FIT 1 a retrouvé, entre 14 et 24 semaines, une efficacité, selon le critère de jugement principal chez 9 patients sur 51 versus 0 patient dans le groupe placebo, soit une différence significative entre 7 et 28 % de l'intervalle de confiance à 24 %.

L'essai FIT 2 n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative avec une différence observée de 13 %, un intervalle de confiance entre 0,5 et 27 %, ce qui souligne la difficulté d'évaluer la quantité d'effet vu les limites de cet intervalle de confiance.

Autre limite, les patients dans les deux bras pouvaient recevoir éventuellement des traitements d'urgence, notamment des corticoïdes reçus par plus de la moitié des patients du groupe placebo et quasiment la moitié des patients du bras expérimental dans FIT 2 et 37 % dans FIT 1. Ces traitements d'urgence, même chez ces patients avec PTI chronique qui ont échappé à une ligne thérapeutique, peuvent être encore efficaces. Il arrive qu'un patient avec PTI chronique qui n'a pas marché après splénectomie et agonistes de la TPO reste sensible à des perfusions d'immunoglobuline en cas de syndrome hémorragique plus sévère qu'actuellement.

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative sur les critères de jugement cliniques évalués par des scores hémorragiques. Le profil de tolérance a été rappelé : digestif, hypertension artérielle, probablement par un effet de l'inhibiteur de tyrosine kinase sur l'axe VEGF/VEGF récepteur. On voit cela avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase.

Sur le profil de tolérance, j'étais étonné de voir qu'il était très différent entre les deux études. Je n'ai pas trouvé d'explication. Nous n'avons pas les mêmes taux d'événement indésirable dans les deux études. Cela m'a un peu interrogé.

J'ai pris un peu de temps. Désolé. C'est un dossier qui est difficile. Il persiste un besoin médical dans une population de PTI chronique pour laquelle les ressources thérapeutiques ont été épuisées. Quand on est en échec d'agonistes TPO, rituximab et splénectomie, nous n'avons pas beaucoup de ressources. Ce traitement a montré, au moins dans une étude, qu'il peut faire monter les plaquettes avec des niveaux de plaquettes qui sont assez satisfaisants pour mettre le patient en dehors d'un risque important. Néanmoins, nous ne pouvons pas très bien évaluer la quantité d'effet. Les patients inclus dans les études ne correspondaient pas à la population dont je viens de parler. Ces patients n'avaient pas épuisé toutes les ressources thérapeutiques.

La place dans la stratégie est difficile à évaluer. Si je devais en définir une, je dirais : après échec des autres traitements du PTI. C'est, semble-t-il, le parti qu'a pris l'EMA. Comme l'a dit Jacques-Olivier, il y a une discordance entre le libellé de l'AMM qui précise que c'est un traitement utilisé après échec des autres traitements. Il n'est pas dit combien de traitements, ni quel traitement, mais c'est un traitement considéré comme ayant une AMM en dernière intention, il me semble, même si ce n'étaient pas exactement les données de l'essai.

Il n'y a pas d'intérêt de santé publique avec nos critères de doctrine. La qualité de la démonstration est modeste. La quantité d'effet est probablement assez faible, mais difficile à évaluer du fait des intervalles de confiance importants.

J'ai deux propositions. Soit nous considérons avec toutes ces limites que le SMR est insuffisant, ce qui peut être audible compte tenu de la qualité du dossier et les incertitudes que nous avons. Néanmoins, compte tenu du besoin médical dans la population des patients en échec, je serais plus partisan de donner un SMR suffisant dans une population restreinte et une ASMR dans la stratégie. L'étude contre placebo ne permet pas de définir d'ASMR par rapport à un autre traitement.

J'ai été un peu long. Le dossier a des limites. Ce n'est pas très simple. La prise en charge du PTI chronique n'est pas bien standardisée. Elle est très dépendante des patients, des cliniciens et de l'histoire de la médecine.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est vraiment une situation où on a de gros problèmes de comparateur, de durée d'essai, de quantité d'effet, de critère de jugement (plaquettes ou saignement). C'est vraiment très difficile.

Dans la hiérarchie, avant de passer la parole aux personnes qui ont des questions, tu as conclu, ainsi que M. Bay, que c'était un traitement de dernier recours, dernière intervention. Ne faut-il pas le positionner par rapport à la splénectomie ? On ne joue pas dans la même cour. Il faudra peut-être se prononcer dans la stratégie.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** Je ne suis pas pour se prononcer. Cela dépend vraiment. La splénectomie est un bon traitement. C'est efficace chez plus de la moitié des patients. Les splénectomies chez des équipes entraînées et les patients sélectionnés n'ont pas des taux de complications très importants. C'est difficile de le positionner par rapport à la splénectomie. Je ne sais pas ce qu'en pense Jacques-Olivier.

**M. le P<sup>r</sup> BAY.-** Je suis d'accord. Avec tout ce qui est apparu, nous ne savons plus quoi faire de la splénectomie. Nous sommes convaincus que c'est intéressant et efficace, mais nous ne savons plus comment la positionner. Du coup, je ne vois pas comment positionner la splénectomie par rapport à cette molécule.

J'en viens à vous dire que si je ne voulais pas analyser non plus les résultats poolés de ces deux études, c'est parce que, comme cela a été dit, ce sont des études faites dans des pays différents et qu'il y a une histoire thérapeutique du PTI différente dans chaque pays avec un positionnement de la splénectomie extrêmement variable. Quand bien même ce sont les mêmes critères d'inclusion dans les deux études, les types de patients sont différents parce qu'ils ont une histoire de pays par rapport la prise en charge différente.

Sur la splénectomie, je suis d'accord. Je ne vois pas comment positionner. La molécule devrait être disponible dans des formes (ce qu'ils n'ont pas voulu faire, mais cela aurait été logique) plus « réfractaires » à tout avec une solution de « rescue » qui n'était pas si mal.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Voilà une molécule potentiellement intéressante, extrêmement mal évaluée. Nous sommes devant une maladie extrêmement complexe avec des abords thérapeutiques qui diffèrent d'un pays à l'autre et des protocoles contre placebo, alors que nous aurions pu sélectionner le groupe de malades décrit en troisième intention, en fin de course, et donner en comparateur le traitement choisi par le clinicien qui, par définition, peut être hétérogène. En cancérologie, vous avez l'habitude de traiter les patients comme cela.

Comment gâcher une molécule potentiellement intéressante ! C'est un bon exemple.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Tu es dure, Françoise.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Sur la durée d'action, nous avons des résultats à 24 semaines. Est-ce que les résultats se maintiennent ou pas ?

Sur l'histoire de la splénectomie, d'après la lecture des essais, il semble que, sur le critère principal, il y a une stratification selon antécédent de splénectomie ou non. Qu'est-ce que cela donne selon qu'il y a une splénectomie ou pas ? Enfin, par rapport à la demande du laboratoire, qui veut se positionner en échec de tous les traitements, est-ce que dans cette étude, il y a quelques malades qui sont dans cette situation ou est-ce que chacun a une possibilité autre ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous n'en savons rien.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** Dans l'ordre des questions, sur la persistance de l'effet, ils ont déposé au dossier des données de suivi avec plus long cours. Il y avait neuf patients répondeurs sur le critère principal. Ce sont des chiffres très faibles. Je crois qu'il y en avait une moitié qui gardait une réponse à plus long cours.

Sur la stratification, il n'y avait pas de différence (avec, encore une fois, les limites des faibles effectifs) entre les patients qui avaient eu ou non une splénectomie antérieure. D'ailleurs, il n'y avait pas de différence selon les traitements antérieurs reçus.

Dernière question, il y avait probablement quelques patients en échec de tout, mais c'est difficile, puisqu'ils ont comme ligne thérapeutique les corticoïdes et les immunoglobulines qui ne sont pas faciles à considérer comme une ligne.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.-** Ma question rejoint celle de Patrick. Je suis frappé dans la discordance entre la population des études et celle de l'AMM et celle que vous ciblez comme population d'intérêt. Y a-t-il des données d'efficacité dans ces études, dans un sous-groupe, sur la population d'intérêt, les patients réfractaires à tout ? Vous y avez un peu répondu. Le fait qu'il y ait peu de données, rien d'évident et de substantiel, me paraît avoir des limites.

**M. le P<sup>r</sup> BAY.-** Dans les deux études présentées, nous n'arrivons pas à savoir quelles sont les formes graves ou pas. Nous n'arrivons pas à les extirper. On revient à la définition d'une forme grave. Une forme ne devient pas grave si elle répond à la corticothérapie. On ne sait pas, parce que ce n'est pas très bien défini dans les critères d'inclusion.

À l'inverse, dans les essais de phase I-II, il y avait qui les patients répondaient à la définition des formes graves et avaient un intérêt substantiel à la molécule. On ne peut pas dire que c'est une molécule inefficace.

Après, sur les essais présentés, la première personne a tout dit. C'est extrêmement difficile de les défendre, même si nous sommes intuitivement convaincus que la molécule a un intérêt dans un des sous-groupes de patients.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** Je voudrais dire que le sous-groupe dont nous parlons, ce n'est pas une population théorique. Ce sont des patients qui existent vraiment et que l'on voit en pratique clinique. Le PTI, c'est fréquent. Les hématologues en voient. Nous avons tous des patients avec qui nous sommes embêtés parce qu'il n'y a plus de ressources.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.-** Est-ce que tu as suffisamment de données pour dire que chez ces patients, le traitement marche ? On pourrait imaginer qu'il marche moins bien chez les patients multi-traités.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** C'est peut-être pourquoi ils n'ont pas été inclus dans les essais.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.-** Je ne sais pas si le raisonnement que l'on fait en cancérologie marche en PTI, mais au fur et à mesure des lignes de traitement, le nouveau traitement marche moins bien.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** On n'a pas l'impression de voir cela dans le PTI (avoir un traitement antérieur), surtout que c'est une autre classe. Même avec les agonistes de la TPO, quand nous sommes en échec d'une des deux molécules, parfois nous avons des réponses avec la deuxième. Ce n'est pas aussi clair que cela. Il n'y a pas de résistance comme nous envoyons une résistance tumorale.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il me semble qu'une incertitude supplémentaire vient du fait que la durée d'observation courte fait que nous ne savons pas très bien quels sont les effets indésirables à moyen terme. Ce sont des pathologies chroniques. Les patients prendront ces médicaments pendant pas mal de temps. J'ai vu qu'il y avait des effets indésirables assez sérieux. Ce médicament a été utilisé dans d'autres pathologies. Avons-nous une pharmacovigilance sur une durée plus longue et plus large ?

**M. le P<sup>r</sup> BAY.-** Je ne saurais pas répondre.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Sur la pharmacovigilance, il n'y a eu aucune donnée versée. Ce produit avait été développé dans la polyarthrite rhumatoïde, mais il n'a pas été mis sur le marché. Si on n'a pas été fourni les données, a priori nous n'en avons pas.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Jean-Christophe, tu voulais faire un commentaire ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Il a été fait. Je m'étonnais de l'effet anti-VEGF, car le VEGF joue un effet ubiquitaire dans l'organisme, donc les effets à long terme peuvent être redoutés.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Quelle était la cinétique d'efficacité dans les moins d'une fois sur cinq où cela marche ? Au bout de combien de temps, est-ce que les plaquettes remontent ? Et au bout de combien de temps est-ce que l'on peut dire que cela ne marche pas ?

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** L'efficacité est très rapide. Au bout de 15 jours, cela monte.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** 15 jours, c'est lent, non ?

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.-** Non, ce sont des PTI chroniques. Ce ne sont non pas des immunoglobulines. Il faut maintenir les patients au-dessus de la zone de plaquettes où ils signent. Tu sais rapidement si cela marche ou pas.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** On peut donc arrêter rapidement un médicament inefficace.

**M. le P<sup>r</sup> BAY.-** D'une certaine façon, oui.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est plutôt bien.

Merci M. Bay. Nous allons vous demander de vous quitter puisque nous allons voter. Merci pour votre expertise.

*(L'expert quitte la visioconférence.)*

Nous allons déjà discuter entre SMR suffisant et insuffisant, puisque c'est là que la question se pose. Mathilde, tu es d'accord pour ce premier vote.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Totalement.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous y allons.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

SMR suffisant : 6 voix

SMR insuffisant : 12 voix

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** C'est un SMR insuffisant. Nous proposons de l'adopter la fois prochaine pour bien rédiger le libellé.