



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 2020

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. DOPTELET – Inscription

M. Le Président.- Nous avons un expert externe. Est-il présent ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Monsieur ROUX va arriver. Je l'ai prévenu du retard. Il est convenu qu'il se connecte dans deux minutes, mais je lui envoie un message pour lui dire que nous sommes prêts.

M. Le Président.- Sinon, nous passons à PIQRAY.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il vaut mieux l'attendre deux minutes.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il arrive.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Par contre, le chef de projet peut présenter le dossier pour ne pas perdre de temps.

M. Le Président.- Absolument. Il faut que nous soyons sûrs que l'expert est là. Monsieur ROUX est à côté ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Le Chef de projet.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription pour la spécialité DOPTELET des laboratoires Sobi dans l'indication AMM, qui est le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée.

Il s'agit d'une spécialité à base d'avatrombopag qui est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine, qui s'administre par voie orale sous forme de comprimés, à raison d'une prise par jour pendant cinq jours, en amont de la procédure chirurgicale, qui devra intervenir cinq à huit jours après la dernière prise.

Il faut savoir que c'est le premier médicament ayant l'AMM dans cette indication à demander le remboursement en France. À l'heure actuelle, dans cette indication, et quand cela semble justifié, la prise en charge repose sur la transfusion plaquettaire prophylactique.

Sur la base des éléments fournis et notamment des deux études de phase III versus placebo qui vous seront détaillées ensuite, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR III dans la prise en charge, ainsi qu'un intérêt de santé publique.

Sur ce dossier, nous avons demandé l'avis de Françoise ainsi que du Docteur Olivier ROUX. Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'expert est là, nous le faisons entrer.

Le Chef de projet.- Parfait.

Monsieur ROUX rejoint la séance.

M. Le Président.- Merci. Bonjour, Monsieur ROUX. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de DOPTelet. Nous venons d'écouter notre chef de projet et si vous voulez nous donnons la parole directement, ou nous la cédon à Françoise DEGOS.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous commençons par Olivier.

M. Le Président.- Monsieur ROUX, si vous êtes prêt, c'est bon.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous mets en haut-parleur par téléphone.

M. ROUX.- Je suis navré, j'ai des petits problèmes de matériel. Je n'ai pas de réseau. Je ne parviens pas à me connecter.

Nous allons parler du DOPTelet avatrombopag. Je dis d'abord un mot sur un grand dogme des malades atteints de cirrhose. On entend dire que les malades atteints de cirrhose sont à risque hémorragique. Ce qui ressort d'observations simples, c'est qu'une des complications de la cirrhose est l'hémorragie digestive, et on entend parfois que les malades atteints de cirrhose sont autoanticoagulés puisqu'ils ont une thrombopénie et un allongement du temps de Quick.

En pratique, tout cela est faux puisque le principal mécanisme de l'hémorragie digestive est l'hypertension portale et qu'on utilise fréquemment des traitements anticoagulants chez ces malades, notamment pour les thromboses de la veine porte, et que c'est peu risqué. Finalement, on sait que les malades atteints de cirrhose sont à risque de développer des complications thrombotiques, puisqu'on estime que le risque d'embolie pulmonaire et de maladies thromboemboliques est multiplié par deux chez des malades atteints de cirrhose par rapport à la population générale.

Nous pouvons parler un peu de l'hémostase primaire au cours de la cirrhose. La thrombopénie est habituelle au cours de la cirrhose. Elle est la plupart du temps modérée, et dans des cas extrêmement rares on peut avoir une thrombopénie profonde, définie par un taux de plaquettes inférieur à 50 gigas par litre, et on estime dans les différentes séries que cela concerne 1% de la population atteinte de cirrhose.

Nous savons que le taux de plaquettes est corrélé au degré d'hypertension portale et que c'est la plupart du temps corrélé à la sévérité d'hépatopathie, et donc au score de sévérité habituel qu'est le score de Child.

Les mécanismes de la thrombopénie au cours de la cirrhose ne sont pas très bien compris. Il y a plusieurs hypothèses. En fait, il y a un défaut dans la balance de production et de survie des plaquettes et l'un des mécanismes les plus communément admis est l'hypersplénie, la rétention intrasplénique des plaquettes.

Il existe aussi une activation plaquettaire au cours de la cirrhose, une espèce de CIVD permanente, et il y a un défaut de production des plaquettes, soit en lien avec la cause de la cirrhose, soit des myélopathies alcooliques, soit des malades qui ont été traités par Interféron pour des hépatites virales C et qui ont des insuffisances médullaires, et des

anomalies du métabolisme de la thrombopoïétine. Il n'est donc pas très clair si c'est un défaut de production pur ou si c'est une anomalie dans le métabolisme de la thrombopoïétine. Les différents résultats des études qui ont cherché à comprendre ce qu'il se passait sur la thrombopoïétine au cours de la cirrhose sont assez flous.

En revanche, ce que nous savons très bien et qui a été bien démontré, c'est qu'il y a des mécanismes compensateurs à cette thrombopénie. C'est une étude assez ancienne qui était faite in vitro chez une soixantaine de malades. On prenait des plaquettes de malades atteints de cirrhose et on y ajoutait du plasma de patients sains du groupe contrôle, et on intervertissait les plaquettes de malades du groupe contrôle et le plasma des malades atteints de cirrhose.

On regarde la surface recouverte par les plaquettes sur une gélose, et on voit que la surface chez les patients sains, dans le groupe contrôle, est de l'ordre de 10 %. Lorsque l'on met des plaquettes du groupe contrôle et que l'on y ajoute du plasma de patients atteints de cirrhose, la surface couverte par l'agrégation plaquettaire est beaucoup plus importante. Quand on regarde la surface couverte par des plaquettes provenant de malades atteints de cirrhose et de plasma de malades atteints de cirrhose, la surface couverte par les plaquettes et par le thrombus est plus importante que dans le groupe contrôle.

Dans ce papier, il avait été mis en évidence qu'il y avait un rôle du facteur Willebrand, et nous savons que le facteur Willebrand est plus élevé chez les malades atteints de cirrhose. D'ailleurs, il a été plusieurs fois proposé comme un facteur pronostic de la cirrhose, et c'est corrélé à la thrombopénie. C'est donc le principal mécanisme compensateur. Il en existe peut-être d'autres, mais en tout cas c'est le mécanisme principal.

Si nous résumons un peu la thrombopénie au cours de la cirrhose, c'est fréquent, c'est en général modéré, les mécanismes sont mal compris et il existe des mécanismes compensateurs qui permettent d'avoir une fonction plaquettaire quasi normale. En d'autres termes, les malades atteints de cirrhose n'ont pas beaucoup de plaquettes mais elles marchent bien, et ce n'est pas du tout la même problématique que les malades d'hématologie, qui n'ont pas forcément ces mécanismes compensateurs, ou les malades qui ont une thrombopathie au cours de l'insuffisance rénale.

Par ailleurs, il n'est absolument pas recommandé de corriger la thrombopénie de manière systématique en dehors d'un geste hémorragique, et même les différentes sociétés savantes, que ce soit celles d'anesthésie et réanimation ou celles d'hépatologie, et il y a notamment des recommandations récentes de la société américaine d'hépatologie, ne recommandent pas de corriger de manière systématique la thrombopénie avant de réaliser un geste invasif.

La question est la place de l'avatrombopag, et les données que nous avons actuellement proviennent de deux études qui ont été poolées dans une seule publication, dans un très bon journal. Ce sont deux études prospectives, multicentriques. Il faut bien avoir en tête qu'il y a quand même 75 centres qui y ont participé dans 20 pays, sur 4 ans. J'insiste, parce que la cirrhose est une maladie que l'on peut considérer comme rare, mais cela montre

quand même qu'il a fallu beaucoup de centres et beaucoup de temps pour inclure 400 malades. C'est pour dire que c'est une situation relativement rare d'avoir 50 000 de plaquettes.

L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité d'avatrombopag comparé à un placebo pour éviter la transfusion plaquettaire, soit en pré soit en post procédure invasive chez des malades ayant une hépatopathie chronique et une thrombopénie sévère.

Voilà le design de l'étude. Les malades avaient une visite de screening pendant laquelle il avait au moins deux prélèvements plaquettaires pour confirmer la thrombopénie, puis on sait que cela peut aussi varier dans le temps. Si on confirmait qu'il y avait une thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieur à 50 000, ils recevaient soit le traitement soit le placebo pour une durée de 5 jours, et le geste invasif était réalisé entre 5 et 8 jours après la dernière prise médicamenteuse. On surveillait les complications hémorragiques et les patients étaient suivis jusqu'à un mois après le geste invasif.

Le critère de jugement de cette étude était le taux de transfusion plaquettaire avant la procédure ou en rescue, donc en traitement d'une complication hémorragique pour les malades qui n'avaient pas reçu de plaquettes prophylactiques.

C'est une population relativement habituelle de malades atteints de cirrhose, avec beaucoup de patients qui ont une cirrhose virale, et on sait par exemple que les malades qui ont une cirrhose virale B, en tout cas c'est une observation commune, ont des taux de plaquettes plus bas que des malades qui ont une cirrhose alcoolique, et c'est expliqué par un hypersplénisme vraiment plus important chez ces malades.

Il est quand même à noter qu'il y a entre 14 % et 20 % des personnes, en fonction des groupes de malades, qui ont une autre cause de maladie chronique du foie, et c'est probablement, en tout cas c'est ce que nous voyons dans les appendices du papier, des maladies vasculaires du foie, ou une hypertension portale non cirrhotique, qui donnent également des thrombopénies majeures.

La moitié des malades avait une cirrhose compensée et la moitié des malades avait une cirrhose Child B ou C, donc décompensée.

En termes de type de procédure, une grande majorité des malades avait une procédure à faible risque, 15 % à 20 % avaient une procédure à risque intermédiaire, et 20 % à risque élevé.

Nous allons d'ailleurs nous intéresser plus particulièrement aux procédures qui ont été faites. Nous voyons que la moitié des malades ont été inclus dans l'étude parce qu'ils avaient une endoscopie digestive, principalement une endoscopie digestive haute, soit pour faire des biopsies soit pour dépister des varices œsophagiennes ou traiter ces varices œsophagiennes. C'est une vraie question, parce qu'en pratique la question de savoir s'il faut vraiment corriger la thrombopénie de ces malades est tout à fait débattue.

Par ailleurs, si nous regardons les indications relatives aux gestes à risque élevé, il y a la cathétérisation vasculaire, qui concerne peu de malades. C'est considéré comme un risque

élevé, ce qui est tout à fait discutable, et à mon sens, les malades à très haut risque sont ceux qui ont une radiofréquence ou un TIPS et ils sont relativement peu nombreux dans l'étude. Une population bien représentée est celle de la chimio-embolisation pour un carcinome hépatocellulaire. Je ne suis pas sûr que la chimio-embolisation soit à risque élevé hémorragique.

Si nous regardons les résultats, nous pouvons nous intéresser au taux de plaquettes. En gris, nous avons les malades qui ont reçu le placebo et en bleu les malades qui ont reçu le traitement. En pratique, il y avait deux groupes, soit des malades qui avaient une thrombopénie inférieure à 40, soit des malades qui avaient une thrombopénie entre 40 000 et 60 000, et ils ne recevaient pas la même dose d'avatrombopag. Nous voyons très clairement qu'il y a une augmentation du taux de plaquettes, qui permet d'obtenir dans les deux groupes un taux de plaquettes moyen supérieur à 50 000 au moment du geste.

On augmente le taux de plaquettes, et c'est déjà un résultat. Après, si l'on regarde le critère de jugement, en termes de transfusion plaquettaire, vous avez sur le schéma à gauche les patients qui ont un taux de plaquettes très bas, inférieur à 40 000 et à droite les malades qui ont un taux de plaquettes entre 40 000 et 50 000, et nous voyons que l'utilisation d'avatrombopag permettait une diminution du taux de transfusion plaquettaire chez les malades qui recevaient l'avatrombopag.

Si nous voulons conclure, nous pouvons dire que la thrombopénie est vraiment fréquente au cours de la cirrhose, que l'hémostase primaire est conservée et qu'en dehors d'une procédure invasive, il n'y a aucun lieu de corriger cette thrombopénie. Nous rappelons que les recommandations nationales et internationales ne recommandent pas de corriger la thrombopénie de manière systématique, et il faut que ce soit vraiment réfléchi au cas par cas pour effectuer un geste invasif.

À mon sens, il existe certaines situations qui sont relativement rares où il est possiblement nécessaire de corriger le taux de plaquettes, et dans ces cas-là l'avatrombopag a clairement un intérêt et a démontré un intérêt, puisqu'il permet de limiter la transfusion plaquettaire, pour laquelle il y a certains risques, d'une part, et qui par ailleurs est une ressource relativement rare.

Voilà ce que j'avais à vous dire sur l'avatrombopag.

M. Le Président. - Ok. Françoise, tu n'as pas de questions suite à cela ?

M^{me} le D^r DEGOS. - Si, je veux bien faire un petit commentaire. Je vous rappelle les mécanismes de la thrombopénie au cours de la cirrhose, qui ont bien été rappelés par Olivier, le fait que la transfusion plaquettaire n'est pas recommandée en préventif dans les gestes invasifs par les différentes sociétés savantes, et le fait que l'avatrombopag a un délai d'action de 4 jours et ne peut donc pas être utilisé en cas d'accident hémorragique qui surviendrait au décours d'un geste invasif.

Sur les 400 et quelques patients ont été inclus dans l'étude, clairement, il y a eu un effet sur le critère de jugement qui était l'augmentation des plaquettes. Je sais bien qu'on ne regarde

pas les critères secondaires exploratoires, mais là je pense que c'est un véritable intérêt clinique, qui est que la survenue d'accidents hémorragiques après les gestes n'est pas différente entre les deux groupes de patients et que par ailleurs, l'avatrombopag a entraîné une thrombose portale partielle chez deux malades dans les groupes de patients traités.

Voilà un traitement qui est efficace pour obtenir une augmentation du chiffre de plaquettes chez les malades atteints d'une maladie hépatique. Les gestes qui ont été utilisés dans le protocole ne sont pas des gestes très graves ni invasifs dans la grande majorité des cas, et je pense que ce traitement ne peut pas être utilisé pour prévenir la survenue des complications des gestes invasifs, surtout dans les cas où ces gestes sont peu agressifs, en particulier les endoscopies qui sont quand même courantes chez les patients atteints de cirrhose et chez lesquels nous n'avons pas ce genre de complications.

Il est clair que pour organiser la prise en charge de traitements très agressifs comme la radiofréquence ou la pose de TIPS chez des patients très thrombopéniques, donc qui ont moins de 50 000 plaquettes et avec un flux portal conservé, car il est important de s'assurer du maintien du flux portal par une échographie de contraste récente avant de faire le geste entre des mains très expertes, théoriquement, ce traitement pourrait se justifier. Les résultats disponibles ne permettent pas d'étayer cette hypothèse. Malgré un intérêt potentiel, qui est extrêmement limité, possible et pas démontré, je pense que l'état actuel du dossier plaide pour un SMR insuffisant.

M. Le Président.- Oui. Au début j'y croyais un peu, mais après vous avoir écoutés, je suis d'accord. Y a-t-il d'autres avis ? Il y a plusieurs autres questions.

M. le P^r MERCIER.- J'ai été, comme Pierre COCHAT, complètement convaincu par Françoise et par Olivier ROUX. C'était une fausse bonne idée d'utiliser ce médicament, peut-être pour une rentabilité en espèces sonnantes et trébuchantes, je ne sais pas. En tout cas, c'est une fausse bonne idée.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est peut-être une bonne idée pour un tout petit groupe de patients, mais dans ces cas-là il faudrait l'avoir démontré, ce qui n'est pas le cas.

M. le P^r MERCIER.- Tu insistes bien sur le fait qu'il faut quatre jours.

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà. Cela ne peut pas être un traitement d'urgence, du rescue. C'est sûr que chez un patient qui saigne de façon très importante après un geste, on est tenté de faire quelque chose pour essayer de corriger l'hémostase, mais ce n'est pas ce médicament qui pourra être utilisé.

M. le P^r MERCIER.- Merci.

M. Le Président.- Nous n'avons pas discuté de prospective, d'ailleurs. Je vous pose la question à tous les deux, Françoise et Olivier. Y a-t-il d'autres produits potentiels dans les tuyaux ?

M. ROUX.- Dans les tuyaux il y a l'eltrombopag, qui est utilisé par les hématologues, qui a fait l'objet d'une étude arrêtée précocement en raison d'un surrisque de thrombose de la

veine porte, et il avait été démontré dans l'étude que tous les malades qui avaient fait une thrombose de la veine porte avaient un taux de plaquettes supérieur à 200 000 par litre.

D'ailleurs, la deuxième étude connaissait ces résultats et avait vraiment fait en sorte de prendre des malades à faible risque de thrombose de la veine porte, puisque tous les malades qui avaient soit un antécédent de thrombose de la veine porte soit un flux portal ralenti étaient exclus de l'étude. C'est un autre traitement qui fonctionne aussi pour faire remonter les plaquettes, mais qui est à risque hémorragique.

Dans l'étude avatrombopag, on avait vraiment exclu les malades qui étaient à risque de thrombose de la veine porte, qui peut être une complication embêtante au cours de la cirrhose. Dans les autres tuyaux, il n'y a pas grand-chose. Les analogues du vasopressin ont été arrêtés, donc c'est un peu le seul médicament pour l'instant dans les tuyaux.

Après, je crois que ce n'est pas un médicament à utiliser larga manu, mais je pense que dans certaines situations très rares cela peut être utile. Je modérerais un peu ce qu'a dit Françoise. C'est sûr qu'en rescue cela ne sert à rien, mais pour certains malades qui ont besoin d'une radiofréquence, ou pour un traitement curatif de carcinome hépatocellulaire pour lequel on serait empêché par une thrombopénie, on pourrait utiliser ce médicament pour éviter la transfusion plaquettaire.

J'ajoute quand même un mot sur le risque hémorragique. Il est hyper difficile de démontrer un bénéfice sur le risque hémorragique, puisque si on proposait aujourd'hui à un comité d'éthique de refaire l'étude en mettant avatrombopag ou un autre versus un placebo sans transfusion plaquettaire, je pense que ce serait retoqué puisque personne ne voudrait aller faire une biopsie hépatique ou une radiofréquence à des malades qui ont 20 000 plaquettes sans les corriger avant. Peut-être que l'on a tort ne pas le faire, d'ailleurs, parce que peut-être qu'il ne se passerait rien, aujourd'hui nous ne le savons pas, mais il serait difficile de faire une étude comme celle-là et ce ne serait pas accepté par des comités d'éthique, je pense.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord sur un intérêt théorique, mais le problème c'est que nous n'avons aucune preuve de l'intérêt actuel de ce médicament. Le dossier ne le prouve pas, et nous sommes là pour juger sur dossier.

M. Le Président.- On nous dit qu'il y a un autre agoniste de la thrombopoïétine qui a l'AMM dans la même indication depuis 2019, MULPLEO. Il n'y a pas de demande d'inscription auprès de la CT.

Le Chef de projet.- Oui. Ils ont eu l'AMM à peu près en même temps.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils sont mieux en ATU.

M. Le Président.- Étienne ?

M. le D^r LENGLINE.- J'ai deux questions très courtes. Je n'arrive pas à trouver dans le dossier, même dans les objectifs secondaires, quelle était la proportion de patients qui avaient des

complications hémorragiques dans les deux groupes. Tu as dit que ce n'était pas différent, mais je ne trouve pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est dans l'article de Terrault. Je pourrais te l'envoyer. Nous avons trouvé le pourcentage avec Olivier.

M. le D^r LENGLINE.- C'est hyper faible.

M. ROUX.- Dans le papier, de mémoire, c'était 3,5 ou 5 % dans chacun des deux côtés et groupes. La différence n'était pas significative.

M. le D^r LENGLINE.- La deuxième question, c'est qu'en gros, le critère de jugement est de faire une transfusion de plaquettes dans des contextes où la transfusion n'est pas forcément justifiée, notamment quand elle est faite avant le geste invasif. Des guidelines étaient-elles proposées pour cette transfusion de plaquettes ou était-ce vraiment au choix de l'investigateur ?

M. ROUX.- C'était vraiment au choix de l'investigateur. Je n'ai pas eu accès au protocole, mais dans le papier il n'y avait pas de guideline très claire disant « pour tel taux de plaquettes et tel geste on met ou on ne met pas des plaquettes ». Ce n'était pas très clair.

Le Chef de projet.- Non, c'était sur avis de l'investigateur localement.

M. le D^r LENGLINE.- Cela dégrade quand même beaucoup la pertinence des résultats.

M^{me} le D^r DEGOS.- Qui n'est déjà pas majeure.

M. Le Président.- Oui. Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- C'est vrai que quand on voit arriver le dossier on se dit que c'est un truc intéressant, et on est quand même très déçu. J'entends la position de Monsieur ROUX concernant la petite frange de gens chez qui cela peut être intéressant, mais nous n'en avons pas la démonstration puisque le nombre de gens à risque très élevé de geste pouvant faire signer est quand même très limité, donc nous n'avons pas vraiment de démonstration là-dessus.

Après François nous le dira, mais j'ai un peu peur. Si nous ouvrons la porte, ne nous exposons-nous pas à un risque majeur de mésusage ? C'est un médicament qui est très facile à utiliser, ce sont des comprimés.

À la fois j'entends la niche pour laquelle ce serait intéressant, mais je crains que si nous ouvrons la porte nous assistions un peu à des choses assez gênantes vis-à-vis de ce produit. De toute façon, on a quand même toujours les plaquettes à disposition. Certes c'est une denrée rare et qu'il faut préserver, mais comme le nombre de patients qui vont justifier ces transfusions plaquettaires va être limité, ce n'est peut-être pas dramatique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a qu'à regarder les malades qui ont été inclus dans le protocole. Il y en a quand même plus de 60 % qui ne justifient absolument pas tous ces traitements.

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes bien d'accord. Nous n'avons vraiment pas de démonstration sur la population cible réelle, c'est-à-dire ceux qui vraiment justifieraient un tel traitement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Comme vous l'a dit Olivier, 1 % des patients avec cirrhose ont des plaquettes inférieures à 50 000, donc vous voyez la rareté de tout cela.

M. le P^r GUILLOT.- Absolument, donc le risque d'un excès de consommation de plaquettes est faible.

M^{me} le D^r DEGOS.- En plus, on n'a souvent plus la possibilité de leur proposer des gestes invasifs parce qu'ils ont une ascite ou des critères de gravité ailleurs, donc on est très en arrière de la main pour proposer des traitements agressifs à ces patients. C'est une sous, sous, sous niche.

M. le P^r GUILLOT.- D'accord. Merci.

M. Le Président.- Oui, mais on peut se dire aussi avec ce même raisonnement que quand on est dans cette sous, sous, sous niche, on n'a quasiment pas de ressources thérapeutiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- On a les plaquettes.

M. Le Président.- C'est ce que j'allais dire, mais si cela avait été efficace cela aurait été intéressant quand même.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais ce n'est pas démontré.

M. Le Président.- Je suis d'accord. Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Je vais aller dans le même sens que Bernard, je n'ai rien à ajouter. Manifestement, il n'y a pas de démonstration claire d'un bénéfice. Est-ce qu'on en a besoin dans une sous-population très spécifique ? C'est ma question.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Excuse-moi, Pierre. Monsieur ROUX voulait préciser quelque chose.

M. ROUX.- J'ai juste un point. Évidemment c'est une niche sur laquelle on travaille. J'essayais de réfléchir à la dernière fois où nous avons transfusé des plaquettes dans le service, et je crois que nous transfusions des plaquettes une à deux fois par an pour un geste invasif.

Je crois qu'il y a quand même un avantage à ce traitement, et il faut le dire. Il est facile d'utilisation et il ne nécessite pas d'organisation. Le problème des plaquettes, c'est qu'il faut les passer en même temps que le geste ou juste avant, sinon elles sont immédiatement cassées dans la rate et cela ne sert à rien. Pour le faible nombre de malades, c'est quand même beaucoup plus facile, d'un point de vue organisation, d'utiliser un comprimé donné quatre jours avant un geste programmé, mais cela reste une niche de malades extrêmement rares.

M. Le Président.- Oui. D'ailleurs, nous pouvons penser que les patients qui peuvent bénéficier de plaquettes ne bénéficient pas forcément du traitement, alors que l'inverse

n'est pas vrai. Pardon, je me suis mal exprimé. Ceux qui bénéficieraient du traitement après quatre jours pourraient aussi bien bénéficier de plaquettes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Absolument.

M. ROUX.- Oui. C'est sûr qu'il n'y a pas de supériorité, en termes de complications hémorragiques, entre la transfusion plaquettaire et l'avatrombopag. Ce n'est pas démontré.

Je crois que le principal problème est justement la gestion de la thrombopénie et des gestes invasifs, et que ce n'est déjà pas très clair s'il faut ou non mettre des plaquettes. Nous partons donc déjà avec des dés un peu pipés. C'est le premier point.

Deuxièmement, en effet l'avatrombopag ne fait probablement pas mieux sur les complications hémorragiques, mais je trouve que c'est plus pratique, d'une part. Ensuite, est-ce que la transfusion plaquettaire est dangereuse ? Finalement, non, il y a un peu d'immunisation possible, et cela rend les transfusions plaquettaires moins efficaces, mais finalement on les utilise rarement et il y a un côté organisationnel. Après, les plaquettes constituent une ressource un peu rare et que l'on préfère garder pour des hémorragies actives plutôt qu'en préventif, mais c'est de la gestion de la rareté.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour un malade par an.

M. Le Président.- Patrick ?

M. le P^r NIAUDET.- Si je comprends bien votre conclusion, vous n'êtes pas d'accord avec la conclusion de l'article de gastro-entérologie de Terrault, dans la mesure où vous contestez les indications sur la nécessité de faire des transfusions de plaquettes et dans la mesure où ils concluent au fait qu'il y avait, dans cet essai randomisé, une supériorité dans la réduction de la nécessité de transfusion des plaquettes et vous n'êtes pas d'accord sur les indications des transfusions de plaquettes surtout quand c'est préventif. C'est bien cela ?

M^{me} le D^r DEGOS.- En partie, il y a cela. Il n'y a pas d'indication à transfuser les plaquettes chez les cirrhotiques, et cela a été dit et redit par les différentes sociétés savantes. Par ailleurs, ils ont pris comme critère principal de jugement le fait de savoir si ce médicament faisait monter les plaquettes, et la réponse est oui, mais finalement quelle est l'utilité ? Ils ne l'ont pas démontrée.

M. le P^r NIAUDET.- Il est quand même un peu étonnant que dans un journal comme celui-là, ce ne soit pas mis en évidence.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont des auteurs très connus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je crois que Monsieur ROUX voulait réagir.

M. ROUX.- Je voulais dire à peu près la même chose que Françoise. On utilise comme critère de jugement la transfusion de plaquettes. Oui, cela diminue la transfusion de plaquettes parce que l'avatrombopag fait monter les plaquettes. Après, le problème c'est que le vrai critère de jugement qu'il aurait fallu utiliser, ce sont les complications hémorragiques et comme je le disais tout à l'heure, c'est un effet infaisable à faire en pratique.

Comme le dit Françoise, les personnes qui ont fait le papier sont quand même des gens qui connaissent très bien ces pathologies, et ce n'est clairement pas faisable éthiquement de ne pas mettre de plaquettes. Je crois que ce ne serait jamais passé et personne n'oserait le faire.

M. Le Président.- Ok. Merci beaucoup. Monsieur ROUX, nous allons discuter et voter donc nous allons le faire sans vous et nous vous remercions beaucoup pour votre intervention. Merci et bonne journée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Monsieur ROUX vient de raccrocher.

Monsieur ROUX quitte la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Olivier a plaidé pour un centre hyperspécialisé qui voit la moitié des cirrhotiques graves de l'Ile-de-France, et il aurait l'indication une ou deux fois par an. Je crois que c'est vraiment le problème, et par ailleurs cette indication est théorique et séduisante, mais elle n'est pas démontrée.

M. Le Président.- Nous sommes d'accord. L'idée du bureau est donc de te suivre et de donner un SMR I.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas démontrable. Il n'y a pas d'étude qui permettrait de le démontrer, parce que personne ne ferait un essai contre placebo avec le geste invasif, avec le risque de complication hémorragique.

M. Le Président.- C'est méthodologiquement impossible.

M^{me} le D^r DEGOS.- Puisqu'ils ont inclus 60 % de patients qui n'avaient pas de risque hémorragique sévère avec une endoscopie, ils auraient pu faire l'étude, mais en pratique le dossier est comme il est.

M. Le Président.- Ok. Nous voyons. Notre chef de projet souhaite-t-elle dire un petit mot ?

Le Chef de projet.- Oui, cela ne changera pas le fond, mais pour que les choses soient bien claires, s'agissant entre autres du critère principal, c'était la proportion de patients ayant eu recours à une transfusion plaquettaire prophylactique, donc en amont de la procédure, ou à une procédure de secours pour traiter une hémorragie, en sachant que la procédure de secours incluait les transfusions, mais pas uniquement. Cela pouvait être la desmopressine, bref, d'autres méthodes.

Certes il y a eu la supériorité de fait de DOPTELET, mais ce résultat est quasiment exclusivement porté par le nombre de patients qui ont eu recours à la transfusion plaquettaire prophylactique, puisqu'en pratique il y a eu très peu de patients, je crois 3 ou 5 selon l'étude, qui ont eu besoin d'une procédure de secours en cas d'hémorragie.

Le critère principal était donc vraiment porté par la transfusion prophylactique, et il y a eu une démonstration aussi sur les critères secondaires hiérarchisés, qui étaient la proportion de patients avec une numération plaquettaire supérieure à 50 gigas le jour de la procédure, et la variation de la numération, mais c'est moins pertinent.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'était pas la peine de faire une étude pareille pour démontrer que quand les plaquettes sont basses on peut les faire monter avec un médicament et que quand elles restent basses on fait une transfusion de plaquettes. C'est vraiment bizarre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord avec toi. Il a fallu 20 centres et 4 ans. Manifestement cela n'a pas été si...

M. Le Président.- Julien, je suis d'accord avec toi mais cela n'a pas été fait. Ils auraient pu aussi présenter comme cela l'étude de l'infériorité. C'était effectivement une approche.

Jean-Christophe dit « SMR insuffisant ou mineur », oui, mais si on vote un SMR I...

M. le P^r MERCIER.- Est-ce qu'on a encore besoin du médicament dans des indications très ciblées ? C'est la question.

M. Le Président.- Moi, je n'ai pas l'impression.

M. le P^r MERCIER.- Françoise devrait nous le dire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne sais pas. On a la thrombopoïétine, qui a été donnée à trop forte dose et qui n'a bien entendu pas l'AMM dans cette indication puisque l'essai a été arrêté, mais c'est le même médicament à peu de chose près et si jamais il y avait une indication, il faudrait probablement donner de la thrombopoïétine à petites doses pour faire monter un peu les plaquettes. Néanmoins, je crois que le risque de mettre ce médicament sur le marché est très supérieur aux avantages théoriques et non démontrés par le papier dont nous disposons.

M. le P^r NIAUDET.- Quel est le risque ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Le risque est celui d'une utilisation large à des patients qui vont avoir une endoscopie digestive, et chez lesquels on va obtenir une thrombose portale. Quand on a une thrombose portale chez un cirrhotique, il y a beaucoup de choses qui ne sont plus possibles et c'est quelque chose d'assez grave.

M. le P^r MERCIER.- Je suis complètement d'accord.

M. le P^r NIAUDET.- C'est donc quelque chose qu'il faudrait expliquer dans les motivations.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a deux cas de thrombose portale, alors qu'ils avaient pris des précautions majeures. On peut organiser les choses, leur faire prendre le comprimé trois jours avant, etc., mais il faut aussi faire une échographie de contraste pour vérifier le flux dans la veine porte, être sûrs qu'il est bon. Tout cela demande une logistique importante.

M. le P^r NIAUDET.- Y a-t-il eu ce type de complications dans l'étude ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, deux fois.

M. le P^r CLANET.- Si nous ouvrons le SMR, il est tout à fait incontestable que les gens vont se fixer des cibles sur les thrombopénies, donc il va y avoir un dérapage des prescriptions. Je partage tout à fait le sentiment de Françoise.

M. le P^r GUILLOT.- C'est évident. Il y aura un mésusage majeur. C'est un comprimé à prendre. Si ce n'est pas les centres spécialisés, les gens vont se couvrir en disant « les plaquettes sont basses, je donne ce produit » et basta, même si le risque de thrombose est faible, et alors que le risque de thrombose existe. Ce n'est pas raisonnable.

M. le D^r BLONDON.- Ce sera le cas pour toutes les ponctions d'ascites.

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà, bravo. D'ailleurs, il y avait des amniocentèses dans les indications. Je crois qu'on va se trouver avec ce traitement qui va être donné à toutes les ponctions d'ascites et toutes les endoscopies par des gens qui connaissent mal la maladie chronique du foie.

M. le P^r MERCIER.- Tu as parlé d'amniocentèse. C'est paracentèse.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, excuse-moi.

M. Le Président.- Je propose que nous passions au vote pour le SMR. Tu veux peut-être intervenir, François.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'était juste pour renforcer le message de Julien PERON disant qu'il y aurait des plans possibles mais a priori infaisables vu le nombre de patients que cela représenterait, mais c'est la seule étude qui serait vraiment pertinente pour évaluer le bénéfice net. Voilà.

M. Le Président.- Je suis d'accord. Allons-y.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous votons donc SMR suffisant ou insuffisant ?

M. Le Président.- Oui.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant.

M. Le Président.- Ok.

(La Commission de transparence s'exprime à l'unanimité en faveur d'un SMR insuffisant.)