

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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.

Seul l'avis

oratoire

1. TAVLESSE 100 - 150 mg* (fostamatinib disodique hexahydraté) (CT-18722) Audition

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On fait rentrer le labo et les membres siègent sans lien.

Monsieur GODEAU et Mesdames MAHI et LEMMER rejoignent la séance.

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

M^{me} MAHI.- Bonjour, je suis Madame MAHI, Madame LEMMER est chez elle, au bureau. Et je porte un masque parce que je suis dans le même bureau que le Professeur GODEAU. Nous allons partager le même ordinateur.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. de nous avoir rejoints. On va rapidement présenter les éléments du dossier TAVLESSE® et vous laisser ensuite la parole pour un quart d'heure de présentation. Ensuite la commission vous posera des questions pour une durée de dix minutes.

Le Chef de projet.- Bonjour, on reçoit aujourd'hui le laboratoire GRIFOLS suite à l'avis adopté par la commission le 4 novembre 2020 relatif à la demande d'inscription de TAVLESSE®, fostamatinib, sous forme de comprimés pelliculés qui est indiquée dans le traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

Pour rappel, les données cliniques étaient disponibles et déposées dans le dossier reposaient essentiellement sur deux études cliniques de méthode identique, comparative versus placebo, l'une d'elles ayant fait la démonstration statistique de la supériorité de TAVLESSE® en comparaison au placebo en termes de réponse plaquettaire.

Suite à l'examen des données, la CT avait conclu au SMR insuffisant de TAVLESSE® pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, et notamment à l'absence de place dans la stratégie thérapeutique dans l'indication de l'AMM, en considérant les limites des études cliniques ayant évalué TAVLESSE® et notamment l'absence de comparaison aux autres thérapies disponibles ; les incertitudes sur son efficacité en raison de résultats contradictoires, une seule des deux études de phase III étant positive ; et de sa faible quantité d'effets versus placebo ; les données d'efficacité uniquement en termes de réponses plaquettaires stables, et l'absence d'impact démontré sur les scores hémorragiques en comparaison au placebo ; la très grande hétérogénéité de la population incluse en termes de traitements antérieurs du PTI, qui ne permet pas de disposer de données robustes chez les patients ayant épuisé toutes les options thérapeutiques, ni d'identifier une sous-population de patients pour en tirer bénéfice d'un traitement par fostamatinib ; son profil de tolérance à court terme, marqué notamment par la diarrhée, effet indésirable très fréquent, susceptible d'impacter la qualité de vie des patients et l'hypertension ; et enfin, les incertitudes sur sa tolérance à long terme, notamment sur ses effets potentiels sur le remodelage osseux, a fortiori en cas d'utilisation au long cours.

Voilà pour le rappel.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci, vous avez la parole.

M^{me} MAHI.- Je me présente à nouveau. Je suis Imene MAHI, Responsable affaires médicales GRIFOLS, et nous sommes accompagnés par Madame Nathalie LEMMER, Directrice de la division, et par le Professeur Bertrand GODEAU en sa qualité d'expert.

Madame la Vice-présidente, Messieurs Dames, je vous remercie de nous écouter aussi tard. J'ai cru comprendre que vous avez déjà eu 11 dossiers.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et ce n'est pas fini.

M^{me} MAHI.- Le contexte a déjà été rappelé, donc je ne me rappelle pas l'indication qui vient d'être dite, mais je rappelle qu'un peu d'historique. C'est un développement clinique qui a été réalisé par le laboratoire RIGEL, qui est responsable de la commercialisation aux Etats-Unis. Cette AMM a été obtenue en avril 2018.

Au niveau européen, le dossier a été déposé en octobre 2018 et l'AMM date de janvier de cette année, et ce n'est qu'à ce moment-là que RIGEL a pu transférer l'autorisation à GRIFOLS, en avril 2020. Le dossier, comme vous le savez, a été déposé en juin 2020. Vu cette chronologie, le laboratoire RIGEL n'a pas eu la possibilité de demander une ATU avant l'obtention de l'AMM.

Je suis à la slide 3. Je rappelle l'objet de la demande d'audition. Nous sollicitons un SMR suffisant pour fostamatinib dans un périmètre correspondant à la pratique clinique, c'est-à-dire le traitement du PTI chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements, incluant au moins un traitement de deuxième ligne.

Et je passe la parole au professeur GODEAU. Slide 4.

M. le P^r GODEAU.- Bonjour à toutes, Madame la Présidente, bonjour à tous.

Sur cette diapositive 4, vous avez mes coordonnées, mon CV. J'insisterai juste sur le fait que je coordonne le centre de référence des cytopénies auto-immunes depuis 2006, qui comprend cinq sites constitutifs et 28 centres de compétences. J'ai coordonné la rédaction du PNDS en France en 2009 et 2017, avec l'actualisation. J'ai également été co-auteur du consensus international en 2009 et sa réactualisation en 2019.

Diapositive 5, vous avez sur cette diapositive les caractéristiques des modes d'action des différents médicaments au cours du PTI. Je ne vais pas rentrer dans les détails, mais c'est simplement pour souligner le fait qu'il est important d'avoir des médicaments qui ont des modes d'action différents. Par exemple les agonistes du récepteur de la TPO favorisent la production de plaquettes par la moelle osseuse, le rituximab bloque les lymphocytes B, le fostamatinib a un mode de fonctionnement qui est original et qui est finalement assez proche de celui des IGIV, avec ce blocage de la phagocytose des plaquettes.

La diapositive 6 est une diapositive qui fait un peu le point sur la stratégie thérapeutique du PTI. Il existe plusieurs traitements de seconde et de troisième ligne, les ARTPO, le rituximab, la dapsons, etc. Les points qu'il faut souligner, c'est que les indications de la splénectomie se réduisent de manière drastique depuis quelques années. Et aujourd'hui, c'est vrai que de moins en moins de patients souhaitent être splénectomisés, et de moins en moins de cliniciens proposent la splénectomie. C'est un phénomène que l'on observe dans tous les pays qui disposent de secondes lignes thérapeutiques.

Le point essentiel, c'est que la stratégie thérapeutique au cours du PTI, il n'est pas consensuel et que le traitement doit être personnalisé comme je vais le souligner au cours de cette présentation. Il faut également souligner que tous les traitements de seconde ligne ont leurs limites, avec des échecs ou des arrêts de traitements qui sont fréquents. Et même si l'on prend les ARTPO qui sont pourtant remarquablement efficaces, avec près de 80 % de réponses dans les études pivotales, après un an de traitement par ARTPO, qu'il s'agisse du NALATE ou du REVOLADE, on a entre 35 et 50 % d'arrêt.

Malgré ces multiples lignes thérapeutiques, il reste des patients réfractaires, avec une altération de la qualité de vie et un risque de saignements qui peut être mortel. Il y a actuellement sur les données épidémiologiques dont on dispose 80 patients qui décèdent chaque année par complications hémorragiques.

Tout cela pour vous dire que pour nous, spécialistes du PTI, disposer d'une nouvelle ligne thérapeutique avec un mode d'action un peu original est intéressant.

Sur la diapositive 7, je ne vais pas la commenter, mais c'est une diapositive qui résume un travail que nous avons fait et qui a abouti aux mêmes conclusions que d'autres équipes étrangères comme les Italiens, et qui montre que la splénectomie, et comme tout le monde le sait, est associée à un risque infectieux, mais également à un risque de thrombose veineuse qui reste augmenter avec le temps et qu'il peut atteindre jusqu'à 10 % des malades après dix ans d'évolution. C'est un élément supplémentaire qui me conforte dans l'idée qu'il faut éviter absolument la splénectomie chez ces patients. Cela reste maintenant un traitement encore utile, mais que l'on réserve vraiment dans les impasses thérapeutiques.

La diapositive suivante est une diapositive qui confirme le caractère personnalisé du traitement. Ce sont les recommandations de l'ASH qui ont été publiées dans *Blood* récemment. Vous voyez que par exemple, si vous êtes sur la partie droite de la diapositive, pour les patients qui ont un PTI qui évolue depuis plus de 12 mois, vous voyez qu'il s'agisse des agonistes du récepteur, de l'ARTPO, du rituximab ou de la splénectomie, on va à chaque fois, en fonction des caractéristiques du patient, de l'existence de comorbidité, de discuter de ces différents traitements. Il n'y a pas un traitement rigide stricte qui doit être administré systématiquement à tous les patients. L'attitude française, c'est exactement similaire.

Et sur cette diapositive 9, vous avez le tableau qui est extrait du PNDP que nous avons actualisé en 2017. Et vous voyez sur la partie droite de la diapositive les différents traitements de seconde ligne, splénectomie, rituximab, agoniste du récepteur de la TPO, dapsons, danazol. Et sur la partie gauche, différents critères : l'existence de comorbidité, l'ancienneté du PTI. Je ne rentre pas dans les détails, mais vous voyez qu'en fonction de certains critères, il y a des boîtes noires qui sont des contre-indications à l'utilisation de cette stratégie thérapeutique et des boîtes blanches qui sont plutôt un avantage.

Le point sur le fait que les patients peuvent être multi-réfractaires, et que malgré toutes ces lignes thérapeutiques, ils restent des patients qui ont besoin d'une voie thérapeutique supplémentaire, c'est ce travail que nous avons fait avec le centre de référence. C'est un travail multicentrique français publié en 2016 et qui s'adressait à des patients multi-réfractaires, c'est-à-dire réfractaires aux agonistes du récepteur de la TPO, au rituximab, et à splénectomie. Ce travail nous a permis de montrer d'une part qu'il y a des formes graves avec des patients qui malheureusement décèdent, et que d'autre part le meilleur moyen chez ces patients d'obtenir une réponse, c'est d'associer différents médicaments agissant à différentes voies thérapeutiques, voies sur la physiopathologie du PTI.

Maintenant, si l'on en revient plus spécifiquement au fostamatinib et aux limites à l'interprétation des données disponibles. L'absence de comparateur aux autres thérapies disponibles, je dirais qu'aujourd'hui, la stratégie normale pour développer un médicament, c'est de le comparer à un placebo. Et malgré les multiples lignes thérapeutiques dont nous disposons, il n'y a pas aujourd'hui d'essai *face to face*. Vous n'avez pas un essai qui permet de comparer les agonistes du récepteur de la TPO par rapport au rituximab, ou le rituximab par rapport à la splénectomie, etc. Le fait que le laboratoire ait décidé de faire un essai fostamatinib versus un *standard of care* est une attitude qui est assez logique et qui est habituellement adoptée dans le développement d'un médicament dans le PTI.

En termes d'efficacité, c'est clair que lorsque l'on a vu de l'étude rapportant une efficacité de 18 % par rapport à un placebo, un certain nombre de cliniciens ont considéré que ces résultats étaient décevants. Je crois qu'il faut analyser les résultats plus en détail. Les patients qui ont été inclus, étaient des patients sévères, avec une durée d'évolution du PTI importante, avec un nombre de lignes thérapeutiques qui était important et avec pour la plupart d'entre eux un échec, soit à la splénectomie, soit aux ARTPO, soit au rituximab, voire à plusieurs de ces lignes thérapeutiques.

Il faut donc relativiser ce 18 %, et dire plutôt que de 18 % versus pratiquement 0 % dans le placebo. On passe à l'évidence que ce traitement est efficace. Et vous avez sur la partie droite de la diapositive une étude qui a été publiée depuis l'étude princeps, qui a été publiée cette année et qui montre qu'en fonction du nombre de lignes thérapeutiques du PTI reçues antérieurement, vous voyez que les résultats sont d'autant meilleurs que l'on traite des patients ayant eu moins de lignes thérapeutiques. Ce n'est pas une surprise. En gros, plus on a un PTI grave, moins on a de chances de répondre à un traitement.

Le fait que l'essai thérapeutique ait choisi le chiffre de plaquettes et non pas un score hémorragique, c'est une critique qui est faite à chaque fois que l'on soumet un papier sur le PTI. Mais l'on répond à cette critique de deux manières. La première manière, c'est qu'il n'y a pas un score hémorragique qui soit validé internationalement. En France, on utilisait le score de KHELLAF. Le score de KHELLAF n'est pas reconnu aux Etats-Unis. Aux Etats-Unis, ils veulent l'utiliser un score qui s'appelle le score SMOK qui est très complexe et qui finalement n'est pas encore passé dans les mœurs, dans la littérature.

Le deuxième élément sur le score hémorragique, c'est que si vous voulez mettre en évidence un effet d'un médicament en vous basant sur un score hémorragique, vous allez être obligé d'inclure un nombre de patients qui n'est pas compatible avec la rareté de la maladie, le PTI étant une maladie orpheline.

Sur le critère d'efficacité, concernant l'hétérogénéité de la population incluse en termes de traitement antérieur, il aurait été peut-être effectivement plus élégant d'avoir des patients qui avaient du fostamatinib, par exemple, en traitement uniquement de deuxième ligne. Mais l'essai thérapeutique a été fait comme cela. Ce n'est pas quelque chose qui condamne l'efficacité du traitement, qui permet malgré cela d'étudier l'efficacité du traitement.

Quant à l'idée de pouvoir avoir des facteurs prédictifs de réponse au fostamatinib, il faut souligner qu'aujourd'hui, qu'il s'agisse du rituximab, qu'il s'agisse des ARTPO, nous ne disposons pas, malgré toutes les études qui ont été faites, de facteurs individuels prédictifs de réponses qui nous permettent de sélectionner les malades.

Concernant l'évaluation de la réponse en fonction de la ligne de traitement, qui est le dernier point de cette diapositive, cela ramène à l'analyse de la figure qui est sur la partie droite de la diapositive, et que j'ai déjà commentée.

Concernant le profil de tolérance, certes, il y a effectivement de la diarrhée, de l'hypertension artérielle et là, il y a manifestement de manière significative une survenue de diarrhées qui est plus importante dans les groupes des patients traités par fostamatinib. C'est une information qui est effectivement conforme à ce qu'observent nos collègues américains, alors que le fostamatinib est déjà commercialisé aux Etats-Unis. Mais j'observe que dans l'étude pivotale, finalement, il y a eu très peu d'arrêts de traitement par la diarrhée et il semble que cette diarrhée soit finalement assez facile à manager. Je n'ai pas l'expérience n'ayant jamais prescrit du fostamatinib, mais je pense qu'il faudra que les cliniciens se fassent leur idée si ce médicament est commercialisé.

Sur l'incertitude de la tolérance à long terme, c'est une vraie question, mais c'est une question qui se pose à chaque fois que l'on utilise une voie thérapeutique innovante et une nouvelle. Il me paraît important, si ce médicament est commercialisé, que l'on puisse avoir des registres prospectifs qui nous permettront de mieux cibler les éventuels effets indésirables inattendus que nous pourrions observer à long terme.

Pour conclure, pour nous, spécialiste de PTI et en tant que coordinateur du centre de référence, disposer d'une nouvelle ligne thérapeutique nous paraît vraiment quelque chose de très utile. Je suis convaincu, à la lecture de la littérature, que ce traitement a une réelle efficacité. Concernant sa tolérance, je pense que le meilleur moyen de savoir si un médicament est bien toléré, c'est de le tester dans la vraie vie.

Et concernant cette tolérance à moyen et à long terme, je pense qu'un registre prospectif serait très utile. C'est ce que nous avons fait avec le centre de référence pour d'autres molécules. C'est ce que nous avons fait avec les ARTPO. C'est en particulier ce que l'on a fait avec le rituximab, puisque nous avons été capables de créer un registre prospectif de 250 malades suivis pendant cinq ans. Ce registre prospectif est le plus grand registre prospectif au monde sur le rituximab dans le PTI, et a fait l'objet déjà de deux publications internationales. Et avec le réseau de référence que nous avons en France, avec les 28 centres de compétences et 6 centres constitutifs, nous avons vraiment la possibilité, au plan méthodologique, de faire un registre qui permettrait de mieux cibler l'efficacité de ce traitement dans la vie réelle et sa tolérance.

J'en ai pour ma part terminé et je repasse la parole au laboratoire.

M^{me} MAHI.- Merci Professeur. J'aurai juste un mot de conclusion qui est celui de la page 14, de rappeler notre sollicitation d'un SMR suffisant pour le fostamatinib dans le traitement du PTI chronique, chez le patient réfractaire aux autres traitements, incluant au moins un traitement de deuxième ligne.

Je vous remercie pour votre écoute et nous sommes à votre disposition pour toutes questions.

M^{me} le Dr DEGOS.- Merci beaucoup. Je suis tout à fait d'accord, en tant qu'hépatologue, avec votre réflexion sur la splénectomie et les dangers que cela peut comporter. Cela ne fait pas partie des traitements immédiats à prévoir chez ce type de malades. Et, j'ai aussi toute confiance en la capacité de votre centre dans la possibilité de faire un registre exhaustif des malades que vous prendriez en charge.

Autre question, je voudrais savoir quand vous dites que vous avez 80 patients qui sont décédés de PTI par an, sur un total de combien par an à peu près, pour que nous ayons une idée de la mortalité ?

M. le Pr GODEAU.- Nous avons fait une étude avec les données de registres et avec l'aide du PNSI, on sait qu'en moyenne, en France, chaque année, il y a entre 3 000 et 4 000 malades hospitalisés pour un PTI. Parmi ces malades, il y a environ 80 % d'adultes, et il y a deux tiers de PTI nouvellement diagnostiqués, ou de PTI persistants. On sait que sur ces patients, la mortalité est d'environ 80 cas par an. La mortalité est essentiellement liée à des complications hémorragiques intra-cérébrales, mais il y a également, de manière maintenant moins fréquente, des complications infectieuses qui sont liées à l'utilisation prolongée des corticoïdes. Nous militons contre l'utilisation prolongée des corticoïdes. Mais je pense que les PNDS et les multiples séances de formation font que maintenant les cliniciens ne donnent plus de corticothérapies prolongées.

Les complications iatrogènes infectieuses sont moins fréquentes. Il reste les complications hémorragiques.

Et il y a une complication qui est un peu surprenante, c'est un risque thrombotique. Le PTI, paradoxalement, est une maladie qui est associée à des complications hémorragiques, mais aussi parfois à des complications thrombotiques. Et là, c'est le risque potentiel des agonistes du récepteur de la TPO sur des terrains à risque. Sur des terrains à risque, j'insiste.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. OK. Des questions de la commission ? Etienne LENGLINE, veux-tu poser une question ou un commentaire ?

M. le D^r LENGLINE.- Pas spécialement. Merci beaucoup pour cette très belle présentation. Je crois que le point principal qu'on avait énormément discuté lors de l'examen du dossier, c'est qu'en effet, il y a un besoin médical qui est réel chez une sous-population de patients qui est réfractaire aux autres traitements.

Après, j'aurais tout de même la question de savoir comment vous voyez la place de ce médicament dans la stratégie. Ce que nous avons trouvé assez compliqué à juger dans les essais présentés, dont un essai sur deux est positif contre placebo chez une population de patients qui ne semblaient pas tous avoir reçu plusieurs lignes thérapeutiques, ou potentiellement utilisables. Il y a à peu près la moitié qui n'avait pas eu d'agoniste du récepteur de la TPO, beaucoup n'avaient pas eu de rituximab, une minorité était splénectomisées. Pour vous, est-ce un traitement que vous utiliseriez si jamais il y avait un SMR suffisant, comme un autre traitement de deuxième ligne ou plutôt après avoir épuisé les autres ressources thérapeutiques ?

M. le P^r GODEAU.- Je dirais que dans un premier temps, c'est un médicament que très certainement on va utiliser avant la splénectomie. Parce que je crois vraiment qu'aujourd'hui, si l'on est né avec une rate, c'est pour s'en servir, et on a envie de laisser nos patients avec leur rate intacte. Dans un premier temps, il me paraît logique d'utiliser ce médicament chez des patients qui sont en échec des ARTPO, en échec du rituximab. Je rajouterai la DISULONE parce que notre groupe utilise largement la DISULONE, même si l'on ne l'a pas de décès en double insu. Chez un patient qui est en échec des ARTPO, en échec du rituximab et en échec de la DISULONE, j'aurais tendance à proposer ce médicament. Mais c'est mon avis.

Par exemple, la DISULONE, il y a beaucoup de cliniciens qui refusent de l'utiliser en disant que ce médicament est mal toléré. Après si on s'aperçoit que le médicament est bien toléré, si l'on s'aperçoit que finalement la diarrhée est en effet secondaire qui n'est pas si important si l'on s'aperçoit que l'efficacité du traitement est conforme à ce que les suggèrent les données thérapeutiques dont on dispose, il n'est pas exclu que ce traitement arrive finalement au même niveau que les ARTPO.

Et encore une fois, les ARTPO, malgré leur remarquable efficacité, c'est entre 35 et 50 % d'arrêt dans l'année qui suit l'instauration du traitement. Il faut s'approprier un médicament, et il faut

que l'on progresse dans la connaissance d'un médicament avec des registres dans la vraie vie. Voilà comment je vois les choses.

Clairement, aujourd'hui, on a des médicaments. Par exemple, si je prends le rituximab, il faut savoir que la France est le seul pays où, grâce aux autorités de santé, on a eu une autorisation de prescription et d'un remboursement. Dans la plupart des pays, alors que le rituximab apparaît dans toutes les recommandations, c'est une négociation avec les compagnies d'assurance. Pour nous, le rituximab est devenu un traitement de deuxième ou troisième ligne, ce qui n'est pas le cas dans les autres pays. Et pourtant nous n'avons pas de preuve, par un essai prospectif, randomisé et contrôlé, que le rituximab soit efficace. Mais les données dans la vraie vie et les registres montrent qu'aujourd'hui le rituximab, c'est globalement 60 % d'efficacité à court terme et 40 % d'efficacité à 12 à 24 mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous dites quand même que vous ne l'utiliseriez certainement pas sans avoir épuisé au moins deux lignes de traitement.

M. le P^r GODEAU.- Je vous dis, je l'utiliserai aujourd'hui, si ce médicament est disponible, pour moi, la priorité, ce sont les patients qui sont réfractaires. C'est-à-dire que nous avons un recrutement qui est bien sûr biaisé puisque l'on nous adresse en priorité des patients qui sont réfractaires. Mais chez des patients réfractaires, là, vraiment le fostamatinib est quelque chose qui va nous apporter quelque chose.

Après, je dirais que sur la tolérance à court terme, nous allons rapidement voir. Si les malades ont tous la diarrhée et que le médicament n'est pas supportable, dans la mesure où de toute façon, on a la possibilité de donner des médicaments qui sont bien tolérés, le médicament sera condamné de lui-même. Mais pour les malades réfractaires, pour nous, aujourd'hui, il y a clairement une indication.

Après, est-ce que ce médicament, on aura un avenir plus précocement, je ne peux pas vous répondre aujourd'hui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mais pour l'avenir, ce sera une autre étude clinique.

M. le P^r GODEAU.- sûrement, mais j'attends du laboratoire qu'il la fasse.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est le message qu'il faut leur passer.

M. le P^r GODEAU.- Je pense que le message qu'il faut faire passer, c'est qu'il y a des études à faire chez les malades en première ligne ou en deuxième ligne. Par exemple, que les agonistes du récepteur de l'ARTPO, la question que nous nous posons aujourd'hui, c'est s'il ne faut pas donner des agonistes du récepteur des TPO associés à des corticoïdes dès le diagnostic. Et il y a des essais thérapeutiques en cours dans l'espoir de guérir les malades. Fostamatinib pourrait très bien faire un essai thérapeutique de ce type. Je pense vraiment les essais, les registres prospectifs bien construits donnent plein d'informations.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout à fait. Là, vous avez raison, Serge KOUZAN.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais surtout une question sur la stratégie qui a déjà été répondue. Je voudrais juste vous demander si, de votre point de vue, il faudrait, au cas où l'on rendrait le médicament disponible, en faire l'apanage de centre ultra spécialisé en termes de prescription ?

M. le P^r GODEAU.- Merci beaucoup pour cette question. L'avantage du centre de référence, et je pense que c'est une chance majeure que l'on a en France, les centres de référence maladies rares qui ont été créés en 2005 et en 2006 permettent de couvrir un grand nombre de pathologies et avec le réseau de centres de référence, on a vraiment la possibilité de restreindre cette prescription à des centres de compétences et à des centres de référence. Il y a quelque part l'obligation pour le clinicien d'avoir un suivi, et avec un registre prospectif, je pense que c'est quelque chose qui est tout à fait envisageable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a des RCP pour les chromopathies auto-immunes.

M. le P^r GODEAU.- Il y a des RCP. Avec la filière maladies rares MaRIH, le CRCAI fait partie de la filière MaRIH, on a une RCP. A midi, nous avons une RCP. Ces RCP sont tracées, sont enregistrées par la filière MaRIH. Je pense qu'il y a tout à fait la possibilité que ces patients passent obligatoirement par une RCP, et dans le réseau du centre de référence.

Encore une fois, l'avantage, c'est qu'avec les centres de compétences, nous couvrons tout le territoire national, y compris La Réunion et y compris à Nouméa. Par contre, malheureusement, nous n'avons pas de centre de compétences aux Antilles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une dernière question Bernard GUILLLOT.

M. le P^r GUILLLOT.- Merci Monsieur GODEAU pour votre présentation, mais ma question s'adresse plutôt au laboratoire. Vous sollicitez le remboursement aussi bien en ville qu'en collectivité, ou seulement les collectivités ?

M^{me} LEMMER.- Pour la collectivité.

M. le P^r GUILLLOT.- Ce n'est pas le remboursement en ville, alors. Très bien, merci

M^{me} le D^r DEGOS.- Sarah KONE, une question ?

M^{me} KONE pour la HAS.- J'avais une question pour le Professeur GODEAU. Vu la place restreinte aux patients réfractaires, je voulais savoir à combien il estimait la population de patients qui pourraient bénéficier de TAVLESSE® dans cette indication ?

M. le P^r GODEAU.- C'est une question difficile. Je dirais s'il y a 4 000 malades par an, que cela peut représenter peut-être 200 malades par an au début. Si je regarde les agonistes des récepteurs de la TPO, quand ils ont commencé à être commercialisés, ils étaient réservés aux malades réfractaires, on tournait, pour les deux laboratoires, autour de 300 malades par an, peut-être. Je sais que maintenant ce sont des chiffres beaucoup plus élevés.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Très bien. J'avais une deuxième question. Vous nous avez expliqué que tous les traitements dans cette indication ont fait des études versus placebo, mais dans l'avis de la commission, nous avons tout de même regretté le fait que le laboratoire aurait pu faire une étude versus la meilleure option disponible pour ces patients qui étaient hétérogènes. Je vous ai entendu le dire.

M. le P^r GODEAU.- J'entends cette question et cette question est très complexe. Parce que quand vous dites que le meilleur traitement, il n'y a pas de meilleur traitement. C'est-à-dire qu'en fait, les objectifs des traitements ne sont pas les mêmes. Nous avons été en France les grands défenseurs du rituximab, à tel point qu'on m'appelait Monsieur rituximab dans les congrès. Et la critique, par exemple des Anglo-Saxons, c'était de nous dire : « mais vous défendez le rituximab, vous nous montrez un médicament qui a 60 % d'efficacité, 30 % à 24 mois, alors que regardez les agonistes du récepteur de la TPO, vous vous êtes à 80 % de réponses.

OK, mais les agonistes du récepteur de la TPO, c'est un médicament qui dans la majorité des cas, est purement suspensif. Déjà, quand vous allez comparer deux médicaments, quel critère allez-vous ? Allez-vous prendre un chiffre de plaquettes à 24 mois ? Allez-vous prendre un chiffre de plaquettes à 6 mois ? Allez-vous prendre un chiffre de plaquettes alors que le traitement a été interrompu ?

Notre défense a été de dire, mais nous faisons du rituximab parce que finalement ce sont deux perfusions à J-1, J-15 et ensuite, on arrête et on voit ce qu'il se passe. Alors que l'agoniste du récepteur de la TPO, vous allez être obligé de garder le traitement tout le temps. Je trouve donc que c'est très compliqué.

C'est exactement la même réponse que ce qui se passe actuellement avec les biothérapies dans les maladies auto-immunes. On nous explique qu'il faut donner des anti-L6 à la maladie de HORTON et qu'il faut pilonner de corticoïdes, sauf que quand vous donnez un anti L6, très bien, ça marche. Le jour où vous arrêtez l'anti-L6, votre maladie de HORTON dans les dix jours qui suivent a rechuté.

Comparer des médicaments l'un par rapport à l'autre, alors qu'il n'y a pas un « *gold standard* » et un médicament qui a parfaitement fait la preuve de son efficacité, c'est complexe. Effectivement, nous pourrions faire des essais face to face, mais à ce moment-là, il faut prendre un critère de réponse qui soit adapté. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Très bien. Merci. Françoise, vous avez votre micro coupé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Excusez-moi. Mathilde fait une remarque en disant que la demande de remboursement porte sur les deux listes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je suis étonnée par la réponse du laboratoire qui dit « aux seules collectivités ». Ce n'est pas ce que vous avez demandé.

M^{me} MAHI.- La demande avait été faite en effet sur les deux listes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- La prescription ne sera faite que par les centres de référence et de compétences, donc c'est en collectivité.

M^{me} MAHI.- Exactement. Si en effet, cela doit être axé uniquement sur les centres de compétences, on arrive uniquement sur la collectivité, tout à fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec renouvellement par le centre de référence et de compétences, là aussi, avec ce que vous nous avez exposé sur la difficulté d'adapter le traitement en fonction de l'évènement. On vous en remercie beaucoup. Vous avez bien éclairé la commission et votre expérience nous a été très utile. Merci.

M^{me} MAHI.- Merci beaucoup et je remercie le Professeur GODEAU. Je remercie la commission pour son écoute.

Monsieur GODEAU et Mesdames MAHI et LEMMER quittent la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est vrai que l'on est tombé sur le pape de la chromopathie auto-immune.

M. le P^r CLANET.- Il est assez convaincant sur le fait que les comparateurs, ce n'est vraiment pas facile. C'est un réel problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- On voit bien qu'on ne peut pas établir un schéma thérapeutique standard pour ce type de patients, et c'est la raison pour laquelle il serait raisonnable de le réserver vraiment aux centres de référence et de compétence dans le cadre de la RCP.

M. le P^r CLANET.- C'est l'élément le plus convaincant. Bernard a un commentaire, je crois.

M. le P^r GUILLOT.- Il nous apporte des éléments qui sont intéressants, c'est un sujet qu'il connaît tellement bien. Le dossier est très faible, il y a un effet positif et un effet négatif. Si l'on prend ce point de vue, il faut absolument, et c'est pour cela que posez la question au laboratoire, il faut le réserver strictement aux collectivités, avec une inaudible 3.31.57 strictement réservée aux centres de référence et de compétence. Il est hors de question de laisser ce produit sur le marché en inaudible 3.32.08.

En l'entourant vraiment de toutes ces précautions, avec une prescription réservée, remboursement que pour les collectivités, et un SMR minimaliste, pourquoi pas. Mais pas plus loin.

M^{me} le D^r DEGOS.- A mots couverts, sa demande était celle-là. Les centres de référence et de compétence, de registres, il s'est engagé.

M. le P^r GUILLOT.- Ils le feront.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils le feront, je pense qu'il n'y a pas de doute à avoir là-dessus. Et effectivement, il demande un SMR suffisant, mais un SMR faible pourrait faire l'affaire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, peut-être pour clarifier un peu les choses entre les listes et les prescriptions. Le médicament, aujourd'hui, est de prescription hospitalière et même réservée à certains médecins spécialistes. Et le renouvellement de la prescription est également limité à certains professionnels de santé.

La question de la liste de diffusion, c'est plutôt si ce médicament sera accessible en officine, en ville ? C'est-à-dire qu'il peut être prescrit par un centre de référence, mais à être délivré ensuite par une pharmacie d'officine et pas par la pharmacie de rétrocession ou la PUI de l'hôpital.

M. le P^r GUILLOT.- On a bien compris, c'est bien là qu'il faut être vigilant. Il faut le laisser complètement encadré pendant une durée de deux ou trois ans, je n'en sais rien et le revoir.

M^{me} le D^r GARNIER.- Si je peux me permettre un petit commentaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pas tout le monde à la fois. Valérie.

M^{me} le D^r GARNIER.- Merci Françoise. Bernard, je ne comprends pas ta réserve, parce que si chaque mois il y a un contact avec un spécialiste prescripteur, pourquoi pas après faire délivrer le médicament par l'officine. Parce que ce qui se passe en plus actuellement, et ce qu'on voit beaucoup, c'est que ces médicaments qui sont délivrés par les PUI, on a établi un réseau informel entre ces PUI et les pharmacies d'officine, où l'on sert en fait de boîte aux lettres uniquement. La PUI nous fait passer les médicaments de la prescription hospitalière par l'intermédiaire des grossistes. Et cela complexifie énormément les choses, je trouve.

M. le P^r GUILLOT.- Je comprends, c'est un peu par analogie à ce que l'on a vécu avec les thérapies ciblées par voie orale ou pendant un bon moment, elles ont été uniquement hospitalières, et au bout de deux ou trois ans, c'est passé en délivrance de ville. Mais pour l'instant, ce produit, il faut le laisser sous surveillance, à cause de la fragilité du dossier. Parce que le dossier est très fragile.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M. le P^r CLANET.- C'est la prescription qui est importante.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Bernard, la différence, c'est que les biothérapies par voie orale, c'est que c'est la prescription initiale qui était hospitalière, alors que là, c'est un médicament à prescription hospitalière tout court. Après, c'est pareil, le renouvellement de la prescription, comme vous l'a dit Mathilde est toujours limité au même spécialiste. C'est vraiment très encadré, et c'est différent par rapport aux biothérapies.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans des centres de gens hyper compétents comme ceux qui vont être amenés à prescrire cela, ils renouvellent les prescriptions eux-mêmes et après, la dispensation se fait au plus simple pour le patient.

Un intervenant.- Si je peux intervenir, par exemple à Chambéry, on a des gens qui viennent du fin fond de la vallée de la Maurienne, alors que c'est 120 à 130 kilomètres pour venir. Si la

prescription est parfaitement contrôlée par le centre de compétences, la délivrance peut se faire par l'intermédiaire de la pharmacie de la localité. Si le circuit est bien balisé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Catherine Simonin va dans ce sens, en disant de simplifier les parcours pour aller chercher le médicament.

M^{me} SIMONIN.- Absolument, et je dirais que dès l'instant qu'il est prescrit par quelqu'un qui est dans un centre de référence avec un renouvellement dans le centre de référence, effectivement, le patient peut aller à la pharmacie chercher son médicament. Je ne vois pas où est le problème.

M. le P^r GUILLOT.- Ca marche, je voulais que le renouvellement soit bien hospitalier.

M^{me} le D^r DEGOS.- On va l'écrire.

M. le P^r GUILLOT.- Il faut l'écrire. Après, la dispensation, OK, à partir du moment où l'on le renouvellement est hospitalier, le patient est venu à l'hôpital. Il passe à la PUI et il va prendre son produit. Mais si cela vous paraît plus simple que cela se fasse ainsi, pas de souci. Mais vraiment le renouvellement doit être aussi hospitalier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Donc renouvellement centre de référence et de compétences et RCP.

M. le P^r CLANET.- Patrick DUFOUR a levé la main, François.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne vois pas. Excuse-moi Patrick.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis un peu d'accord avec ce qui vient d'être dit. C'est-à-dire que si le renouvellement, et je suis d'accord là-dessus, est fait par le centre de référence. Il faut bien que le patient se déplace au centre de référence, autant qu'il aille chercher son médicament à la PUI du centre de référence plutôt que de repartir après. Je ne crois pas.

M^{me} SIMONIN.- Etant donné que les téléconsultations se développent énormément, est-ce qu'à chaque prescription, il aurait besoin de revenir à chaque fois physiquement ?

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne va pas travailler à leur place. C'est au médecin de prendre ses responsabilités.

M^{me} SIMONIN.- Je trouve que l'on complexifie le parcours patient. C'est simplement pour cela.

M. le P^r CLANET.- Je suis bien d'accord avec cela.

Une intervenante.- La prescription peut être faite par un spécialiste pour plusieurs mois également. Le renouvellement se fait pour le patient en officine tous les mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il doit surveiller son patient assez souvent, je pense aussi. Mais c'est au médecin de déterminer le rythme des consultations, et cela, nous n'allons pas le faire à sa place.

M. le P^r CLANET.- C'est suffisamment encadré, du moment qu'il y a un renouvellement. Il y a la simplification du parcours du patient qui est nécessaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'idée, ce serait peut-être d'essayer de mettre à disposition par un SMR faible ? Est-ce que vous êtes d'accord, pour qu'on passe au vote ?

M. le P^r CLANET.- C'est ce que l'on avait envisagé en bureau.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, tout à fait. Peut-on commencer à voter, Elisabeth ?

M. le P^r CLANET.- On vote suffisant ou insuffisant. Ensuite, on vote...

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons déjà voter faible, oui ou non.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Sinon, on peut faire le vote du SMR en mettant faible ou maintient insuffisant ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Si vous préférez d'accord.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Faible ou autre chose.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, je suis désolé, mais vous risquez d'avoir une dispersion de voix, s'il y en a qui veulent aller sur du modéré important, et on se retrouve dans des situations que l'on veut éviter. C'est pour cela que l'on fait voter d'abord suffisant, insuffisant. Et si c'est suffisant, dans ce cas, on qualifie le niveau de SMR. Excusez-moi, mais ce n'est pas une partie de plaisir non plus pour nous, mais c'est plus propre.

Peut-être que le plus facile, c'est le maintien des conclusions de l'avis. Si vous êtes pour, c'est que vous êtes pour le SMRI, si vous êtes contre, cela veut dire que vous êtes pour le remboursement. Après, on verra comment l'on quantifie le remboursement.

M. le P^r DUFOUR.- C'est tout de même plus simple de donner le niveau de SMR. Si on dit SMR faible, cela va être cela la conclusion. On le sait bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le problème, Patrick, nous l'avons déjà évoqué, c'est que quand il va y avoir 6 SMR modérés, 2 SMR faibles et 9 SMR insuffisants. C'est pour cela que l'on fait comme cela.

M. le P^r DUFOUR.- C'est peu probable.

M. le P^r CLANET.- Si l'on faisait suffisant ou pas suffisant, ce serait plus simple.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pareil.

Un intervenant.- C'est plus clair.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On refait suffisant ou insuffisant. Je vous invite à bien articuler.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 15 voix favorables à un SMR suffisant et une abstention.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Maintenant, nous allons qualifier le SMR et l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Important, modéré, faible ou abstention, et ASMR. Ils demandent combien ? Je ne l'ai plus en tête.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ont juste demandé suffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Ils demandent du V a priori.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 16 voix favorables pour un SMR faible, et 16 voix pour une ASMR de niveau V.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M. le P^r DUFOUR.- Et dans quel périmètre ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Celui de l'AMM, qui était le H1 chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements, dernière ligne réfractaires.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous mettrez bien les centres de référence de compétences.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Plus le registre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le registre et la RCP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Et pareil pour les arguments. Nous allons reprendre les mêmes arguments, mais en les rajoutant plus sur la notion de besoin médical pour que la place dans la strate soit définie en échec.

Et pour la réévaluation, parce que si l'on met un registre, pour suivre les patients, notamment en termes d'efficacité, sur les critères de saignements, peut-être une réévaluation dans un délai maximal de cinq ans, ce serait pas mal, si vous êtes d'accord avec cela.

M. le P^r CLANET.- Cela fait beaucoup V.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, parce qu'il n'en a pas énormément.

M. le P^r CLANET.- Oui, c'est vrai.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et il faut le temps que cela se mette en place. Cela peut prendre un peu de temps. De toute façon, quand on dit à cinq ans, cela veut dire qu'il faut sortir votre avis dans les cinq ans. Cela fait quatre ans, le dépôt, c'est dans quatre ans.

Est-ce que modulo toutes ces évolutions et la relecture par Etienne et le Président, vous validez l'adoption aujourd'hui ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui. Y a-t-il des objections à la valider ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai vu un message à passer tout à l'heure.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Elle s'interrogeait sur l'ISP, mais dans le cadre de l'audition, ils n'y sont pas revenus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK, c'est bon, donc pas d'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'audition, on n'en parle pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, mais c'était pour dire de checker que l'on ait bien tout vu. Y a-t-il des points pour toi qui nécessitent d'être clarifiés ou c'est bon ?

Le Chef de projet.- Oui, par rapport aux observations peut-être pas vraiment un point que je voulais valider avec vous. Il y en a deux. Notamment, ils reviennent vraiment sur le fait que l'on qualifie à l'efficacité de faible. Je voulais voir avec vous, vu les discussions et ce que vous avez entendu du Professeur GODEAU, c'est quelque chose que l'on a dit partout dans l'avis. Faut-il rester factuel, et mettre que c'est une efficacité avec une différence de 18 % ? Ou considérez-vous malgré tout que cela reste faible ? Vous confirmez le fait que c'est faible ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je n'ai pas de chiffres.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez mis un SMR faible, c'est vrai que nous allons pouvoir écrire que le rapport efficacité effets désirables au sein du SMR est considéré comme faible et qu'il devra être réévalué dans un délai de cinq ans. Voilà pour le SMR, et on alignera cela pour tout, si cela vous va.

M. le P^r CLANET.- Cela me paraît logique.

Le Chef de projet.- Très bien. Et une autre question, pour les effets indésirables, le professeur GODEAU est revenu dessus, ce n'est pas quelque chose qui les réfute. On avait indiqué que c'était susceptible d'impacter la qualité de vie des patients. Ils souhaiteraient, dans l'avis que l'on mette, que ce sont des choses qui peuvent être gérées en pratique clinique. Nous voulions vous proposer de refuser, mais je voulais voir avec vous, si vous vouliez atténuer un peu cette phrase ou maintenir le fait que c'était susceptible d'impacter la qualité de vie des patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il ne s'est pas engagé là-dessus. Il a dit qu'il ne savait pas encore.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il a dit qu'il fallait des données, ils ne savent pas.

un intervenant.- Il faut laisser comme c'est écrit.

Le Chef de projet.- C'est tout pour moi, merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

chromopathie, 12

pivotale, 6

chromopathies, 10

SMOK, 6

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