



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. DOPTELET – Inscription

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je fais entrer les gens du laboratoire et leurs experts. Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Les représentants du laboratoire rejoignent la séance.)

M. le Président.- Bonjour, messieurs-dames de Swedish Orphan Biovitrum. Merci de nous consacrer un peu de temps pour discuter de DOPTELET. Nous allons commencer par écouter notre chef de projet, ensuite nous vous laisserons la parole pour une quinzaine de minutes puis nous vous questionnerons pendant la même durée de quinze minutes. Nous entendons pas notre chef de projet.

M^{me} KONÉ, pour la HAS.- Je vais le faire.

Nous voyons DOPTELET. Vous avez rendu un projet d'avis le 16 décembre 2020 dans le cadre d'une première évaluation de l'avatrombopag, DOPTELET 50 milligrammes comprimés pelliculés. Vous avez émis un avis défavorable au remboursement dans le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée.

Vous avez considéré que ce produit n'avait pas de place dans la stratégie de prise en charge de cette maladie en l'état actuel des données, en considérant :

- l'absence de données démontrant que DOPTELET diminue les risques de saignements per ou post procédure malgré son efficacité démontrée pour augmenter les taux de plaquettes en comparaison au placebo ;
- les incertitudes sur le risque d'événements thromboemboliques liés à son utilisation, notamment le risque de thrombose de la veine porte ;
- les faibles effectifs évalués et la non-inclusion dans les études de certaines populations à risque, telles que les patients avec antécédents de thrombose ou ceux avec une vitesse de flux portal inférieure à 10 ;
- que les procédures invasives au décours desquelles a été évalué DOPTELET étaient très hétérogènes et majoritairement à faible risque hémorragique, ce qui ne correspond pas aux recommandations et questionne sur le bon usage du médicament en pratique courante ;
- l'absence de consensus, faute de preuves suffisantes sur la nécessité de corriger une thrombocytopénie sévère en vue de limiter le risque hémorragique avant une procédure invasive chez les patients ayant une maladie hépatique chronique, et notamment les recommandations en défaveur d'une transfusion de plaquettes prophylactiques systématique chez les patients cirrhotiques, qui ont représenté environ 75 % des patients évalués dans les études ;

et malgré un intérêt potentiel en termes organisationnels d'une administration par voie orale par rapport à la transfusion de plaquettes dans une population difficile à déterminer en l'état actuel des données et dans un contexte où ce médicament ne pourra pas être utilisé en urgence compte tenu du délai d'efficacité de plusieurs jours.

Voilà le rappel des arguments de la commission.

M. le Président.- Très bien, merci. Nous laissons maintenant la parole au laboratoire.

M^{me} BASTARD.- Monsieur le Président, Madame et Monsieur les vice-présidents, Mesdames et Messieurs, bonjour. Notre laboratoire Swedish Orphan Biovitrum est entendu ce jour pour l'audition de DOPTelet. Je ne vais pas rappeler l'indication qui a été rappelée tout à l'heure.

Pour cette audition, notre laboratoire est accompagné du Professeur Thabut qui est chef de service en hépato-gastro-entérologie de l'hôpital la Pitié Salpêtrière et du Professeur Kobeiter, chef de service de radiologie interventionnelle à l'hôpital Henri Mondor. Notre laboratoire est représenté par le Docteur Corinne Gandossi, qui fera la conclusion, et par moi-même, Valérie Bastard, Directeur accès marché.

Je suis sur la slide numéro trois. Pour rappel, nous avons déposé un dossier en juillet 2020, sollicitant un SMR important et une ASMR III. La commission a émis un premier avis le 16 décembre, avec un SMR insuffisant. Les objections de la commission ont été évoquées par Madame Koné. Nous allons tâcher de répondre point par point à ces objections. Je cède la parole au Docteur Thabut à cet effet, pour la slide numéro quatre.

M. le P^r THABUT.- Je suis le Professeur Dominique Thabut. Je suis hépatologue, spécialisée dans les maladies graves du foie à la Pitié Salpêtrière, qui est un centre où nous avons une unité de soins intensifs d'hépatogastro-entérologie et une unité de transplantation hépatique.

J'en suis à la diapositive sur les mécanismes de la thrombopénie chez les patients atteints de cirrhose. Il faut que vous sachiez que jusqu'à il y a 10 ans, on était persuadé que l'hypertension portale, et donc la splénomégalie, était responsable de façon très largement majoritaire de la thrombopénie chez les patients atteints de cirrhose.

Il y a des données qui nous ont fait revoir cette hypothèse, et notamment le fait que quand on diminuait l'hypertension portale très brutalement, soit en mettant un TIPS, donc une anastomose porto-cave par voie transjugulaire, qui décharge le flux porte, soit en faisant une anastomose chirurgicale, le taux de plaquettes ne remontait pas.

On s'est dit « mince, on enlève complètement l'hypertension portale et le taux de plaquettes remonte de façon très inconstante ou pas du tout, donc il doit y avoir autre chose ». Parallèlement, il y avait des études qui étaient faites sur la thrombopoïétine, qui est synthétisée par le foie, et il a été montré que les patients atteints de cirrhose avaient une sécrétion de thrombopoïétine très basse et que probablement, la thrombopénie du cirrhotique était plutôt d'origine centrale par défaut de thrombopoïétine.

La diapositive suivante est sur la prévalence de la thrombopénie. Est-ce que c'est quelque chose de fréquent ou pas ? Là, vous avez une série italienne sur 121 patients qui sont en

attente de transplantation hépatique, donc typiquement des patients qui ont une cirrhose grave. Vous avez à gauche la prévalence de la thrombopénie. Elle est de 84 %, mais quand elle est sévère, — et ici la définition était inférieure à 75 000 et nous pourrions en rediscuter — c'était la moitié des patients.

C'est donc quand même quelque chose qui est relativement fréquent et qui nous gêne dans notre pratique clinique. Quand vous regardez, tous ces malades avaient des gestes et sur les histogrammes à droite, vous voyez que finalement les saignements ne surviennent que chez des gens qui avaient une thrombopénie sévère. Je vous ai mis à droite le type de procédure, qui est le type de procédure classique que l'on rencontre. 64 % des procédures sont des procédures chez des patients qui ont une thrombopénie sévère, et environ 10 % des procédures sont en radiologie interventionnelle. Nous en reparlerons tout à l'heure.

Jusqu'à maintenant, que fait-on ? On transfuse des plaquettes. C'est le traitement de référence pour augmenter théoriquement le taux plaquettaire en amont de la procédure. Les limites, il y en a beaucoup. La première est d'abord que cela augmente de façon faible, transitoire et inconstante le taux de plaquettes chez les malades. Deuxièmement, c'est le risque d'effets indésirables liés au passage de produits dérivés du sang, donc des risques viraux, l'hépatite E par exemple, qui a été vue dans les PFC. Il y a également un risque d'allo-immunisation et un risque sur le volume. En fait, on transfuse beaucoup les plaquettes, cela a un volume et il y a un risque de surtransfuser et d'augmenter l'hypertension portale, qui est liée au volume efficace.

Il y a également des contraintes logistiques et organisationnelles. Il faut savoir qu'en France, la transfusion de plaquettes se fait en hospitalisation de jour ou conventionnelle, mais jamais en ville et avec une durée de vie limitée. Le circuit est un peu compliqué. Enfin, c'est une ressource rare avec donc un risque de pénurie et nous n'avons pas envie de gâcher des culots plaquettaires, donc quand nous les recevons nous les passons toujours.

Sur la diapositive suivante, nous en arrivons aux études sur l'avatrombopag. Ce sont deux études poolées qui avaient été demandées par la FDA, dont nous pouvons analyser les résultats ensemble. Vous connaissez ces études. Ce sont 435 patients, deux cohortes, avec des plaquettes inférieures à 40 000 ou entre 40 000 et 50 000, donc des thrombopénies toujours sévères. Une randomisation 2 sur 1, avec avatrombopag versus placebo, et la procédure qui survient entre J10 et J13 après la dernière dose, et les patients étaient surveillés jusqu'à J35.

Sur la diapositive suivante, c'est le message le plus important. Je veux insister dessus. Le critère de jugement principal n'était pas l'hémorragie, c'était la proportion de patients ne nécessitant pas de transfusion plaquettaire ni de procédure de secours liée à une hémorragie jusqu'à sept jours après l'intervention. C'était cela le critère de jugement principal.

Pourquoi ? C'est parce qu'un essai où l'on aurait dit « vous ne transfusez pas de plaquettes et on regarde les hémorragies avec avatrombopag versus placebo » n'était pas éthique. Ce n'était pas possible. Aucun clinicien n'aurait inclus dans cette étude. C'est une certitude. Ce n'était pas éthique. Par conséquent, quand nous n'avons rien, nous transfusions des plaquettes. Du coup, le critère de jugement principal était celui-là. On ne pouvait pas montrer, parce qu'il aurait fallu des effectifs beaucoup plus importants et que c'était une étude non

faisable, qu'il y avait une différence de risque hémorragique entre avatrombopag et placebo. C'était impossible à démontrer et ce n'était pas l'objectif. Il y a des critères secondaires d'efficacité et de tolérance. Je ne m'attarde pas.

Sur cette diapositive, vous avez les résultats de l'étude sur le critère de jugement principal, et ce sont des résultats qui sont positifs, avec une diminution significative du nombre de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion plaquettaire ni de procédure de secours, que ce soit à gauche ou à droite, sur la cohorte avec la thrombopénie la moins ou la plus sévère. Le critère de jugement principal dans cet essai était atteint.

Sur la diapositive suivante, vous avez le taux de plaquettes moyen par jour de visite. Les lignes continues sont les lignes sous avatrombopag, et le placebo ce sont les lignes en pointillé. Il faut retenir deux choses. D'abord, vous voyez qu'il y a une augmentation du taux de plaquettes qui dure un moment. C'est un effet durable sur quelques jours. Deuxièmement, l'augmentation n'est pas très importante puisque vous voyez que la médiane du taux de plaquettes était entre 80 et 90 et jamais au-dessus de 100, donc c'est une augmentation qui n'est pas très importante si on a une crainte sur les effets indésirables.

Justement, sur la diapositive suivante, voilà les effets indésirables. Il y a eu trois événements thromboemboliques dans l'étude, dont deux sous placebo et un seul sous avatrombopag, donc il n'y en a pas eu plus que sous placebo, il y en a même eu moins. C'est un patient qui a présenté une thrombose partielle de la veine porte à 14, et c'est un patient qui n'avait même pas monté tant que cela ses plaquettes.

Il y a de toute façon une minimisation du risque potentiel qui est prévue, avec une adaptation posologique à la numération plaquettaire du patient, une durée de traitement restreinte et des mises en garde spéciales.

En fait, je crois que ce qui est le plus important, c'est que ce serait une prescription réservée aux spécialistes hépato-gastro-entérologues et hématologues spécialistes de maladies du sang. Finalement, ce serait une prescription très contenue chez des gens spécialistes.

Je ne vais pas m'attarder sur cette diapositive parce que le Professeur Kobeiter y reviendra, et vous verrez qu'en radiologie interventionnelle on ne peut pas faire de geste si les plaquettes sont inférieures à 50 000.

Finalement, pour se demander quelle population cela représenterait, il y a une étude PMSI qui a été faite, une analyse transversale en 2018 chez les patients qui avaient une maladie hépatique chronique et un acte de procédure invasive, sur 200 000 patients. Ce sont des études PMSI avec toutes les limites qu'on leur connaît, mais quand vous regardez, finalement il y en a eu 6 007 qui ont eu une transfusion plaquettaire. C'est une analyse macro, mais finalement cela ne fait pas tant que cela.

Par contre, regardons en haut à droite de la diapositive, dans un service spécialisé où on conduit les malades à la transplantation. J'ai regardé rapidement en unité de soins intensifs, qui est une unité de 10 lits, combien nous avons eu de demandes de transfusions plaquettaires sur les 6 derniers mois, en dehors du contexte urgent, pour des gestes TIPS, PBH et ponction pleurale. Il y a eu très peu de ligatures. Finalement, nous en avons eu 17 sur

6 mois, mais c'est un cinquième du service, donc ce serait beaucoup plus si nous regardions tout le service. Je n'ai juste pas eu le temps de faire la requête, surtout avec le Covid. C'est donc quand même dans des unités très spécialisées.

Finalement, c'est ce que je voulais dire à la fin, les spécialités impliquées sont les hépato-gastro-entérologues, puisque ce ne sont pas les anesthésistes, les radiologues interventionnels ou les chirurgiens qui vont prescrire DOPTELET, mais l'hépatogastro-entérologue qui s'occupe de cirrhoses sévères. Ce sera donc un usage très restrictif, avec une prescription qui serait très contenue, dans le respect du bon usage.

Je laisse la parole au Professeur Kobeiter.

M. le P^r KOBEITER. - Merci beaucoup, Professeur Thabut. La Société française de radiologie, la partie intervention de cette société et la Société européenne de radiologie ont émis des recommandations qui peuvent nous être opposées. Parmi ces recommandations, pour certains gestes que je ne vais pas tous énumérer, mais ceux qui peuvent entrer dans le cadre des patients qui ont des cirrhoses, on ne fait pas de geste invasif chez les patients qui ont des plaquettes à moins de 50 000.

Parmi ces gestes, la majorité ne sont pas des gestes d'urgence. Ce sont des gestes qui sont programmés comme les TIPS, comme les thermoablations, comme les biopsies, les drainages, les embolisations portales et les chimiothérapies.

Il y a deux problèmes. Il y a des gestes qui sont forcément faits en hospitalisation, et dans tous les cas si les patients n'ont pas assez de plaquettes, ils vont être recusés, redécalsés et remis à un autre jour, ou il y a des patients que l'on ne peut pas faire en ambulatoire, même avec l'engouement actuel vers l'ambulatoire, parce qu'on ne peut pas faire de transfusions plaquettaires en ambulatoire. Les thermoablations, les chimiothérapies, les chimioembolisations, les traitements par radioembolisation, ce sont des patients que l'on ne fait qu'en hospitalisation parce qu'on est obligé de les transfuser. Le fait de les faire en ambulatoire permettrait éventuellement de réduire les taux d'hospitalisation, d'utiliser moins de ressources à l'hôpital, et puis les annulations et les reprogrammations sont des choses qui peuvent être très contraignantes.

La diapositive suivante vous montre le chapeau qui nous permet d'être un peu plus confortables en ambulatoire, parce qu'on peut faire beaucoup de ces patients en ambulatoire sans augmenter les coûts d'hospitalisation pour des gestes qui peuvent être assez rapides, comme une biopsie hépatique ou une radiofréquence.

Un effet dont nous n'avons pas beaucoup parlé est l'efficacité prolongée des taux de plaquettes, parce qu'on sait que ces patients vont souvent saigner secondairement, mais cet effet prolongé d'augmentation des plaquettes peut être préventif même s'il n'y a pas eu de preuve actuellement et les études pour les hémorragies sont un peu compliquées à faire.

Dans des grands centres, que ce soit à la Pitié Salpêtrière ou à Henri Mondor, nous avons des urgences qui viennent s'imbriquer dans des interventions programmées, et on est parfois obligé de décaler les patients de quelques heures, voire d'un ou deux jours. Le fait d'avoir

cette couverture sur trois ou quatre jours permet beaucoup plus facilement de décaler les patients sans avoir à recommander des culots plaquettaires pour ces patients.

Je vais passer la parole à Madame Gandossi.

M^{me} le Dr GANDOSSI.- Merci. Le besoin médical a été reconnu dans cinq pays d'Europe. De ce fait, DOPTLET y est enregistré et pris en charge. Son concurrent, lusutrombopag, ou MULTPLEO, est disponible au Royaume-Uni et en Italie.

En conclusion, et au regard des points que la commission de transparence a soulevés le 16 décembre, concernant l'absence de données démontrant que DOPTLET diminue le risque de saignements per ou post procédure, il a été rappelé que les études évaluant DOPTLET ont été conçues pour démontrer la diminution du nombre de transfusions plaquettaires.

Ces études ont mis en évidence une diminution importante et significative, comme l'a démontré Madame Thabut, sur la diminution des transfusions plaquettaires, ce qui est un critère médicalement pertinent.

Pour répondre à la question sur la réduction du risque de saignements, comme indiqué par Madame Thabut, il faudrait faire une étude difficile avec un grand nombre de patients étant donné la rareté de la condition, et elle ne serait probablement pas jugée acceptable pour des raisons éthiques.

Par ailleurs, la commission a émis des incertitudes sur la survenue d'événements indésirables de type thromboembolique. Pour mémoire, 1 seul patient sur les 435 traités par DOPTLET, et 2 sous placebo, ont présenté ce type d'événement. Ce patient a eu une thrombose partielle de la veine porte 13 jours après la prise de la dernière dose. C'est un patient de 71 ans qui n'avait pas d'antécédent de thrombose et qui avait, au jour de la procédure, un maximum de 77 gigas par litre de plaquettes, la procédure étant une ligature de varice œsophagienne.

Concernant la qualification des procédures invasives dans les études, 40 % d'entre elles étaient à risque modéré ou sévère, et les experts ont bien précisé dans leur démonstration que le risque hémorragique était évalué selon trois critères : le type de procédure bien entendu, le taux de plaquettes, mais également l'état général du patient, ce qui fait que le type de procédure n'est pas le seul élément à prendre en compte pour évaluer le risque hémorragique pour ces patients.

Comme le rappelait Monsieur Kobeiter, les recommandations en radiologie interventionnelle préconisent de ne pas faire de geste invasif lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000. Cela ne permet pas une prise en charge optimale des patients. Par ailleurs, la transfusion de plaquettes, quand elle est utilisée, est un geste complexe, non sans conséquence, qui nécessite la présence des médecins au moment de la transfusion, avec une efficacité limitée et qui présente des risques, comme l'a présenté Madame Thabut.

L'utilisation de DOPTLET, dans ce cas, pourrait sécuriser les gestes invasifs pour ces patients chroniques. Enfin, DOPTLET n'a pas vocation à être utilisé en urgence, c'est vrai, mais à réduire le nombre de transfusions plaquettaires lorsque les procédures sont programmées.

La prescription de DOPTLET sera encadrée, donc restreinte aux hépato-gastro-entérologues, qui eux-mêmes assurent le suivi quotidien de leurs patients atteints de pathologies hépatiques chroniques.

Comme vous l'avez indiqué dans votre avis, et comme le soulignait Monsieur Kobeiter, DOPTLET a un intérêt dans l'organisation et la planification des gestes invasifs afin de respecter les délais de prise en charge, de prendre les patients en urgence et de traiter ces patients avec ces pathologies chroniques graves.

M. le Président.- Avez-vous terminé ?

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Oui.

M. le Président.- Commentez la dernière slide. Si c'est la dernière, c'est bon.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Oui, c'est la dernière, et il n'y a que deux phrases.

M. le Président.- Allez-y.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Tous ces arguments nous amènent à demander à reconsidérer l'intérêt. Nous revendiquons un service médical rendu important et une ASMR de niveau IV. J'ai fini, je vous remercie.

M. le Président.- Très bien. Merci beaucoup. Vous allez probablement avoir des questions de la part des membres de la commission. Notre experte en interne, Françoise, a probablement des questions ou des commentaires.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai quelques commentaires à faire. D'abord, bonjour Dominique. Je suis tout à fait d'accord avec un certain nombre de choses que tu as dites, mais il y a quand même des choses qui me tracassent dans votre présentation.

Tout d'abord, nous jugeons sur les résultats des études. Or, les études que vous nous avez montrées ne portent pas du tout ou très peu sur les patients pour lesquels tu évoques la possibilité d'un avantage de ce traitement, parce que 23 % d'endoscopies sans geste associé, 37 % d'endoscopies avec un geste thérapeutique qui était en général une ligature, ce sont des gestes qui sont pratiqués couramment depuis bien longtemps et pour lesquels les gastro-entérologues qui les pratiquent ne font pas cela sous transfusion de plaquettes.

Par ailleurs, pour la chimioembolisation d'un CHC, à ma connaissance, mis à part pour les patients qui ont 20 000 plaquettes, nous n'avons pas non plus besoin de transfusions de plaquettes. Les études que vous montrez ne plaident donc pas pour la prise en compte de ce médicament.

Maintenant, si nous venons aux diapositives que vous avez montrées, nous allons peut-être reprendre la diapositive où tu sélectionnes les patients pour lesquels tu estimes que cela peut être utile et à ce moment-là je suis d'accord, mais où sont ces patients dans les études et comment est-ce qu'on peut extrapoler ? C'est une intuition que vous avez, mais comment peut-on extrapoler les résultats qui sont démontrés à ce groupe de patients ? Il n'y a pas un TIPS dans l'étude.

Les chimioembolisations, je vous l'ai dit, sont faites bien souvent sans avoir recours à des plaquettes et fort heureusement, sinon on en ferait plus que 17 dans ton unité. Il y a l'embolisation portale, etc.

Je pense que c'est intéressant, c'est important, mais pour le moment nous n'avons pas de preuve de la réalité du besoin chez ces patients, même si conceptuellement on peut tout à fait le penser.

Par ailleurs, sur la diapositive avec le chiffre de plaquettes, on voit 30 000 dans certaines recommandations, dans l'étude c'est 50 000 et toi tu mets 75 000. Quel est le bon chiffre de plaquettes ?

M. le P^r THABUT.- Bonjour, Françoise. Il y a plusieurs choses. Effectivement tes remarques sont pertinentes et je m'y attendais bien comme cela. En pratique, il y a plusieurs choses. D'abord, concernant la population ciblée, j'ai montré des malades en prétransplantation dans l'étude de Giannini. Là, la population des études avatrombopag, ce sont des patients qui sont majoritairement Child A et B.

Les procédures que l'on va faire chez ces patients sont des procédures de radiologie interventionnelle, et en effet, je n'ai pas un radiologue interventionnel qui me fait une chimioembolisation à moins de 50 000 plaquettes sans demander une transfusion de plaquettes. Nous sommes quand même coincés par cela et c'est la réalité. C'est la réalité de ce qu'a montré Hicham Kobeiter sur leurs recommandations. Ils ne peuvent pas le faire sans. Effectivement, on en a vu beaucoup, etc., mais maintenant, les recommandations, c'est cela et elles sont opposables. Actuellement, en 2021, c'est un vrai sujet. C'est un sujet qui nous bloque beaucoup.

M^{me} le D^r DEGOS.- Elles sont opposables chez les radiologues. Elles ne sont pas opposables par l'AFEF et par la SFAR, alors qu'est-ce que cela veut dire ?

M. le P^r KOBEITER.- Si je peux répondre, c'est celui qui fait le geste qui est responsable du geste, que ce soit la SFAR ou non.

M^{me} le D^r DEGOS.- Des recommandations de 2011 où on mélange un chiffre de plaquettes de malades en aplasie médullaire et un chiffre de plaquettes de cirrhotiques, ce n'est pas tout à fait pareil.

M. le P^r KOBEITER.- Laissez-moi répondre. Pour la chimioembolisation, il est clair qu'on peut éventuellement déborder, mais on peut déborder sur des plaquettes moins importantes, ce qui nous arrive pour éviter de transfuser les plaquettes. Comme l'a dit le Docteur Thabut, la transfusion de plaquettes n'est pas quelque chose qui est souvent très bien fait. Nous avons des systèmes de fermeture percutanée qui permettent de déborder sur ces indications, mais l'intérêt d'avoir plus de 50 000 plaquettes est de passer ces patients en ambulatoire alors qu'actuellement, aucun centre d'ambulatoire ne prendrait, même avec des systèmes de fermeture percutanée, un patient qui va avoir une chimioembolisation et qui a moins de 50 000 plaquettes.

Avec les réductions capacitaires qui évoluent actuellement, vous le savez autant que moi, notre administration nous fixe des limites et veut que nous passions à 50 % de notre activité en ambulatoire, mais lorsque l'on fait 200 chimioembolisations par an, ce n'est pas possible avec des patients qui ont 50 000 plaquettes en dehors d'une transfusion, et dès qu'on parle de transfusion plaquettaire, ce n'est pas en ambulatoire.

Je suis tout à fait d'accord que l'on peut aller faire des chimioembolisations, et c'est pareil pour les biopsies du foie, on peut toujours les faire à moins de 50 000 plaquettes, mais cela impose une hospitalisation. Moi, je ne ferais pas de biopsie d'une tumeur hépatique sur quelqu'un à moins de 50 000 plaquettes chez quelqu'un qui va sortir le jour même de l'hôpital.

Il y a deux choses. Il y a les gestes très invasifs où l'on a vraiment besoin de plus de 50 000, et il y a les gestes qui sont moins invasifs, et là c'est plutôt pour privilégier tout ce qui est ambulatoire, qui s'adapte beaucoup à la radiologie interventionnelle.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont des a priori qui ne sont pas démontrés.

M. le P^r THABUT.- Ça c'est une chose. Pour revenir à la population de patients, nous faisons de plus en plus de gestes de radiologie interventionnelle. Tu sais que le CHC est devenu la première indication de transplantation en France. C'est une pathologie à l'incidence croissante. Nous en prenons 1 000 par an en plus d'incidence. Heureusement que nous avons les radiologies interventionnelles qui ont beaucoup progressé sur la prise en charge avec ce qu'est la radiofréquence, la chimioembolisation, mais aussi la radioembolisation, etc. D'ailleurs, Beaujon est très pionnier là-dedans. Ce sont des procédures qu'on ne peut pas faire avec des plaquettes inférieures à 50 000, on ne passe aucun malade.

C'est pareil en ce qui concerne les ablations dentaires et tous ces malades en prétransplantation. Nous avons tous et je suis sûre que tu en as aussi, des malades qui sont morts d'une hémorragie dentaire simplement parce qu'ils avaient des plaquettes inférieures à 50 000.

Je voudrais revenir sur une chose, parce que je pense que je n'ai pas été assez claire dans ma diapositive. Nous avons 17 transfusions de plaquettes en unité de soins intensifs et nous avons 10 lits, mais nous avons 10 lits normalement, donc nous faisons très peu de programmés. Ce sont les TIPS si tu veux. Ce sont ces patients-là, les ponctions pleurales chez les malades qui ont des hydrothorax, mais dans le service qui est beaucoup plus gros que ces 10 lits, puisqu'il fait 70 lits, il y a bien sûr des hospitalisations réglées où il y a beaucoup plus de gestes que cela.

Je pense que je n'ai pas été claire, puisque tu m'as dit « vous n'en faites que 17 ». Nous en faisons beaucoup plus, mais j'ai voulu regarder en janvier combien nous en avons fait dans les six derniers mois pour des procédures programmées en unité de soins intensifs. C'est une vraie réalité que la radiologie interventionnelle nous pose de vrais sujets, parce que nous avons de plus en plus de procédures.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je conçois que vous ayez des problèmes, mais je suis vraiment d'avis que pour le moment, vous n'avez pas démontré, avec les résultats que vous montrez, la nécessité

de ce médicament. C'est potentiellement très intéressant, mais les études sont à poursuivre sur ce sujet.

M. le P^r THABUT.- Que voudrais-tu comme étude pour le montrer ? Quelle serait l'étude faisable ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Déjà que vous donniez vos chiffres, par exemple les saignements après ce traitement-là chez les patients qui ont eu un TIPS, qui ont eu des radioembolisations, qui ont eu des radiofréquences. Nous ne les avons pas.

M. le P^r THABUT.- Je vais laisser le laboratoire répondre.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Les événements hémorragiques dans cette étude étaient recueillis en termes d'événements indésirables.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'étude que vous avez présentée, il n'y a pas ou très peu de malades comme ceux dont parle Dominique Thabut, donc il ne faut pas en parler.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Il y en a.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas de TIPS, il n'y a pas de radiofréquences. Je crois qu'il y a deux ou trois radiofréquences, mais honnêtement ce ne sont pas les mêmes malades. Vous êtes d'accord, quand même.

M. le P^r THABUT.- Peux-tu détailler les procédures, Corinne, s'il te plaît ?

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Il y a 6 % des patients qui avaient eu une radiofréquence. Effectivement, c'était principalement des endoscopies des ligatures. Il y avait des biopsies, des chimioembolisations pour 12 %, des procédures dentaires pour 10 %, des TIPS pour 1 %, des radiofréquences pour 6 %, et des cathétérismes vasculaires.

Dans la deuxième étude, puisque les deux études étaient identiques, on avait 1 % de TIPS, 10 % de procédures dentaires, 10 % de radiofréquences, 13 % de chimioembolisations, 6 % de biopsies hépatiques. Après, il y a les coloscopies, endoscopies et parasynthèses.

M. le P^r THABUT.- C'est exactement l'évolution des choses sur les dernières années, avec beaucoup plus de gestes de radiologie interventionnelle, et les extractions dentaires qui sont un vrai sujet.

Je voulais juste dire une chose qui paraît évidente comme cela, mais plus les malades ont des plaquettes basses, plus ils ont une maladie grave, et plus ils ont des extractions dentaires à faire, et ça c'est de la clinique. Quand on connaît le pronostic de l'abcès dentaire chez le cirrhotique, on sait qu'il faut faire ces gestes.

Après, on peut transfuser des plaquettes. On n'aime pas cela, et tu sais pourquoi. Je l'ai détaillé et je peux le refaire, mais en pratique c'est cela ou un autre médicament, mais il n'y aura jamais rien du tout, même si nous ne sommes pas convaincus de l'efficacité de la transfusion plaquettaire, et même si sur un plan personnel je suis absolument persuadée que

cela augmente l'hypertension portale, mais je pense que Françoise est d'accord avec moi parce qu'elle vient d'une équipe de HCP, donc elle le sait.

M^{me} le D^r GANDOSSY.- Je voudrais rajouter, pour aller dans le sens du Professeur Thabut, qu'il faut avoir en tête que ces études ont été réalisées en 2014, donc cela fait déjà 7 ans. Au vu de l'évolution clinique et de prise en charge que vient de présenter le professeur Thabut, effectivement, ces chiffres-là sont des chiffres de prise en charge de ce type de pathologie d'il y a 7 ans, et je pense qu'il est important de l'avoir à l'esprit.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais c'est votre problème, ce n'est pas le mien.

M. le P^r THABUT.- Non, mais quand même, il y a beaucoup de malades de pathologie interventionnelle dans l'étude et d'extractions dentaires. Il y en a beaucoup.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord, mais il y a quand même les deux tiers des patients qui sont des malades qui ne justifient pas ce traitement. Je ne vous conteste pas l'incertitude et potentiel. Ce qui me gêne, c'est que ce n'est pas démontré.

M. le P^r KOBEITER.- Vous dites que deux tiers ne le justifient pas, donc il y en a un tiers qui le justifie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui mais ce n'est pas beaucoup, dans une étude.

M. le P^r KOBEITER.- Nous n'avons jamais dit qu'il y avait beaucoup de malades, mais à un certain moment, on est obligé d'avoir des quotas sur certaines choses, et en termes organisationnels et de prise en charge des patients, on est obligé de récuser des malades qui ont un nodule du foie, qui ont une lame d'ascite, et qui ont 45 000 plaquettes.

Personnellement cela fait 25 ans que je le fais, je fais de la chimioembolisation et de la radiologie interventionnelle, je ne ferais pas une biopsie du foie à 45 000 plaquettes, même si on peut m'affirmer ce qu'on veut et que cela ne va pas saigner, le jour où cela saignera, c'est moi qui reviendrai faire la chimioembolisation à 3 ou 4 heures du matin et souvent, ce sont des patients qui vont s'aggraver. Clairement, il y a des patients qui auront besoin d'avoir des taux de plaquettes un peu plus élevés pour que l'on puisse assurer une prise en charge dans de bonnes conditions.

M. le P^r THABUT.- Françoise, tu dis qu'il n'y en a pas beaucoup, mais c'est une étude de 435 malades. Il y en a 110 ou 120, ce n'est quand même pas mal, et quand tu vois l'effort qu'il faut faire pour refaire une étude, alors que nous avons le produit, que clairement la transfusion de plaquettes a beaucoup d'écueils et que nous savons qu'en hospitalisation nous sommes sur des secteurs très tendus, et nous le voyons bien actuellement avec l'hôpital public, parce que ces malades sont traités à l'hôpital public majoritairement qui ne pourra pas les accepter comme cela, c'est franchement se passer d'un produit qui est efficace, et qui a l'autorisation dans plein d'autres pays. Nous sommes très frustrés de cela.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'empêche que vous auriez dû creuser un peu plus ce groupe de patients. Voilà.

M. le P^r THABUT.- Oui. Ce que tu dis est totalement juste, mais maintenant nous en sommes là, nous sommes en 2021.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas ta faute, c'est la faute des gens qui développent le médicament.

M. le P^r THABUT.- Je ne t'ai pas dit cela, mais nous savons qu'il marche, donc si nous pouvons avancer, l'effort pour refaire alors que les autres pays l'ont est quelque chose de très frustrant. Après je comprends très bien la rigueur, j'entends très bien ce que tu dis, mais nous avons quand même plus de 100 patients. Regarde l'évolution. Pour le carcinome hépatocellulaire, on ne fait qu'il faille rebiopsier, c'est une tannée. Tous les CHC, à chaque ligne de traitement, parce qu'il y a des cholangiocarcinomes, parce qu'il faut refaire les immunophénotypes, etc., c'est un truc que nous ne faisons pas du tout il y a dix ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si, nous en faisons déjà.

M. le P^r THABUT.- À Beaujon, mais pas partout.

M. le Président.- Nous allons peut-être arrêter la discussion. Je propose de donner la parole à Bernard Guillot, qui a une question.

M. le P^r GUILLOT.- Oui. Je sortirai un petit peu de cette discussion-là. J'ai une préoccupation, parce que c'est un médicament qui est évidemment très facile à prendre. C'est un médicament par voie orale. Je voulais savoir comment vous prévoyez d'être vraiment certains que la prescription soit bien adaptée, qu'il n'y ait pas un mésusage en raison de la facilité d'utilisation de ce médicament et que finalement, il soit à terme utilisé chez des patients qui ont des thrombopénies même si le geste n'est pas vraiment à risque hémorragique, etc. C'est un sujet qui me préoccupe assez et je ne sais pas très bien comment vous avez prévu d'y répondre.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Aujourd'hui, dans nos responsabilités de laboratoire pharmaceutique, nous devons nous assurer que les traitements sont pris dans les bonnes indications. Nous devons nous assurer que tout usage non conforme soit remonté au laboratoire. Nous avons au sein du laboratoire un comité de bon usage régulier avec des rapports à l'ANSM quand nous constatons un nombre important de mésusages.

Dans nos obligations, tout est fait pour que le médicament soit pris dans le bon usage. C'est notre mission. Par ailleurs, il y a deux conditionnements et cinq jours de traitement, donc il y a des conditionnements adaptés en fonction du nombre de plaquettes, afin de ne pas donner la même posologie à tout le monde et éventuellement d'avoir des mésusages. Ces deux conditionnements adaptés et les cinq jours de traitement font que nous sommes confiants dans la responsabilisation des hépato-gastro-entérologues pour utiliser ce médicament.

De toute façon, dans les laboratoires et pour tous nos produits, nous avons des procédures en place qui nous sont demandées par l'ANSM pour nous assurer que ces médicaments sont pris dans le bon usage et remonter tous les cas de mésusages et d'effets indésirables.

M. le P^r THABUT.- Cela va être un usage relativement contraint quand même. Ce sont les hépato-gastro-entérologues qui ont ces malades qui vont avoir ces gestes.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Il n'y a pas d'anesthésistes, pas de radiologues, pas d'autres spécialités que, comme le disait le Professeur Thabut, des hépato-gastro-entérologues ou des médecins des maladies du sang, donc ce sont principalement des médecins hospitaliers.

M. le P^r GUILLOT.- Sur le volume cible de patients, avez-vous un calcul suffisamment précis pour pouvoir suivre cette prescription ?

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Je passe la parole à Valérie Bastard.

M^{me} BASTARD.- Dans l'étude PMSI, nous avons identifié que 6 800 patients avaient reçu une transfusion plaquettaire dans les 72 heures avant la procédure invasive. Il est probable qu'il y ait eu certains patients traités en urgence, donc nous nous attendons à ce que la population cible soit aux alentours de ces 6 800 patients. C'est une population qui est très restreinte. Après, c'est un produit qui sera disponible en ville, donc il est tout à fait possible de suivre les ventes et toute dérive d'un usage qui dépasserait cette population.

M. le P^r GUILLOT.- Ok.

M. le Président.- Très bien, merci. François Gueyffier, peux-tu éventuellement nous donner ton point de vue de méthodologiste sur les essais qui ont été mentionnés ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Les essais sont des essais de bonne méthodologie, il n'y a pas de problème, mais l'objet majeur de la discussion est la pertinence des critères. Ce sont des critères de pertinence très indirects, puisqu'il s'agit de la modification des pratiques et de la nécessité du recours aux transfusions de plaquettes. Cela rappelle un peu ce que l'on a en cardiologie avec la nécessité d'un recours à l'angioplastie, qui est parfois utilisée pour gonfler d'autres critères, comme AVC, infarctus, pour avoir plus d'effectifs, mais ce n'est pas un critère qui est directement pertinent. C'est un critère de modification des pratiques dont on suppose qu'il peut améliorer les choses, à la fois pour le patient ou pour le système, etc.

C'est vrai que pour ceux qui sont au cœur du système, c'est tout à fait légitime d'en attendre des améliorations, et ils en perçoivent les limites, les intérêts, l'avantage, etc. Par contre, sur le plan méthodologique strict, ce n'est pas un critère cliniquement pertinent sur lequel nous nous basons habituellement pour donner des accès au remboursement ou des décisions d'amélioration du service médical rendu.

Il y a trop d'hypothèses à faire pour dire que l'utilisation en pratique clinique de ce type de produit va améliorer les choses, à la fois pour le patient et à la fois pour le système. C'est très hypothétique, malgré la solidité de la définition, à cause de la nature des critères qui sont quand même de type intermédiaire.

Je conçois très bien qu'il soit difficile d'avoir une démonstration sur des critères lourds et qui soient directement pertinents. Il y a là une équation qui est très compliquée à résoudre et je comprends bien que vous ayez été confrontés à cela et que les résultats ne soient pas très satisfaisants. Vous avez fait des investissements, vous avez des résultats qui sont significatifs, mais il n'empêche que le résultat n'est pas directement pertinent pour la pratique et pour justifier une décision de notre part.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Si je peux me permettre, je voulais préciser que nous avons quand même des diminutions du nombre de transfusions de plaquettes. Nous avons quand même expliqué pourquoi le critère principal n'était pas le critère de saignement. La survenue de saignements était de l'ordre de 3 % dans les deux bras. Cela veut dire qu'en changeant une pratique, on constate un même saignement, ce qui veut dire que les patients ne prennent pas de risque supplémentaire. Cela signifie qu'il y a une diminution du nombre de transfusions de plaquettes des patients qui passent moins de temps à l'hôpital, un risque d'effets indésirables de la transfusion plaquettaire qui est quand même évité chez certains patients, comme l'a indiqué tout à l'heure le professeur Thabut.

Par conséquent, c'est un critère cliniquement non pertinent selon la décision, mais nous le prenons dans sa globalité, non pas que sur le type de procédure ou le type de patients, mais dans la prise en charge globale des patients qui ont des cirrhoses et qui doivent avoir des procédures une ou deux fois par an, il y a un intérêt à notre avis important à mettre ce médicament sur le marché pour faire en sorte que les patients aient leurs procédures à temps et ne soient pas décalés, pour que les patients puissent être pris à temps dans les services de radiologie interventionnelle.

Effectivement, il n'y a pas un critère comme dans les autres études. On ne diminue pas un symptôme, une maladie, mais il y a quand même un intérêt majeur à notre avis sur la prise en charge globale de ces patients, et c'est une notion que le Professeur Thabut a développée puisque le nombre de patients qui nécessitent des gestes de radiologie interventionnelle sont de plus en plus nombreux, que les services sont ce qu'ils sont, que les radiologues font ce qu'ils peuvent avec les emplois du temps et les planifications, et qu'il nous semble important de pouvoir proposer ce médicament à ce type de patients.

Après, bien entendu, nous sommes dans une discussion et nous entendons tous les arguments, mais le critère principal est largement atteint, quel que soit le type de procédure et leur sévérité.

M. le Président.- Je vais devoir vous interrompre, parce que nous avons dépassé le temps imparti, je suis désolé. Nous avons compris votre message. Nous vous remercions, parce que la suite de la discussion se passe entre nous, et nous allons ensuite voter. Merci de votre temps. Merci de vous déconnecter, bonne fin d'après-midi.

(Les représentants du laboratoire quittent la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Dominique Thabut a très bien défendu son bout de gras. En fait, elle a défini une population de patients pour laquelle il y a un intérêt conceptuel évident à avoir la possibilité de ce traitement plutôt que des transmissions de plaquettes, néanmoins elle n'a aucune donnée pour le démontrer.

Je me demande si un SMR conditionnel ne lui permettrait pas de mieux préciser ce travail et d'avancer si nous lui donnons une deadline assez proche, avec des résultats probants en termes d'événements hémorragiques, des gestes qui sont pratiqués, et de la durée d'hospitalisation, qui est une donnée à laquelle je suis quand même sensible. Le tableau a été assez noirci en ce qui concerne la gravité des gestes qui ont été faits, ou alors les radiologues ne sont pas des radiologues de très haut niveau.

Par ailleurs, je pense qu'étant donné la rareté de ces procédures, ce traitement doit être réservé aux centres de référence qui ont un service de réanimation hépatique ou qui prennent en charge ce type de patients très particulier auquel elle a fait allusion.

M. le Président.- Je suis content que tu proposes cela, parce que c'est tout à fait ce que j'allais suggérer, un SMR conditionnel. Je ne sais pas si cette position est partagée, mais cela me va bien.

M. le P^r NIAUDET.- Qu'attends-tu comme étude supplémentaire, Françoise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Que déjà elle donne des chiffres du nombre de malades, parce qu'elle a fait cela au doigt mouillé. Quand elle parle de faire des chimioembolisations, c'est absolument faux qu'on fait des chimioembolisations sous plaquettes. La plupart des patients qui ont des chimioembolisations ont entre 50 000 et 70 000 plaquettes, et il y a un switch ici qui est fait et qui n'est pas appuyé. Il faut que nous ayons des chiffres, et pour le moment nous n'avons rien. Ce sont des évaluations.

Le TIPS, c'est-à-dire le shunt porto-cave transhépatique, c'est vraiment chez des patients quand il y a moins de 50 000 plaquettes, et en général quand il y a moins de 30 000 plaquettes on ne fait pas ce geste. Tout cela est assez compliqué, donc je crois qu'il faut absolument leur demander un registre assez précis des patients auxquels elle va réserver ce traitement et que nous puissions évaluer, par exemple dans deux ans, l'intérêt réel de ce médicament, mais avec une définition assez précise de façon à ce qu'elle ne nous fasse pas des généralisations comme cela a été fait. Tant qu'il n'y a pas de chiffres, on ne peut pas parler.

M. le Président.- Ok. Hugues a des commentaires.

M. le D^r BLONDON.- Je crois que Serge avait demandé la parole avant moi.

M. le D^r KOUZAN.- Non, je parlerai après toi.

M. le D^r BLONDON.- J'ai deux commentaires. Pour ma part, je pense que l'intérêt, quoique difficile à démontrer formellement, fait assez peu de doute pour un certain nombre de gestes. Le seul problème, c'est finalement de cerner cette population cible. Il est clair que dans l'étude d'enregistrement, l'immense majorité des patients inclus étaient des patients qui ne nécessitaient pas la transfusion de plaquettes. Je pense aux endoscopies simples ou aux ponctions d'ascite habituelles, qui clairement ne doivent pas faire partie du champ.

Or, le vrai problème est que, comme l'ont dit Dominique Thabut et le radiologue, il y a certainement des gestes où ce traitement est certainement un plus, même si ce n'est effectivement pas formellement démontré. Le problème, si on le prend de façon conditionnelle, est de définir très clairement cette population qui va nécessiter ce médicament. Ce n'est pas simple.

Le deuxième point important, c'est que je ne partage pas votre opinion sur le fait qu'il doit être réservé à des centres de référence, parce que maintenant, que ce soit la radiofréquence ou la chimioembolisation, les gestes interventionnels en hépatologie sont faits dans des centres qui ne sont pas forcément identifiés comme des centres de référence, et je pense que si ce médicament est mis à disposition, il doit être mis à disposition de tous les gastro-

entérologues et hépatologues qui sont amenés à prescrire ce type de procédures interventionnelles. Merci.

M. le Président.- Oui, c'est vrai que ton dernier point sur la non-ultraspécialisation est tout à fait recevable. Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- Je vais dans le même sens que Hugues. Merci, Françoise, de l'ouverture que tu donnes, parce que nous avons bien vu depuis le début sur ce dossier qu'il y a manifestement une place pour ce produit dans des circonstances bien particulières et que nous manquons d'une démonstration pour cette population particulière.

Je pense que si nous ouvrons la porte, il faudra que nous disposions assez vite de données observationnelles robustes pour savoir si effectivement le produit est donné à bon escient et a apporté du coup les résultats que nous attendions, c'est-à-dire que l'on peut faire de l'ambulatoire, que l'on n'a plus fait de transfusions de plaquettes, que l'on n'a plus d'accidents, etc. Je pense donc que c'est une solution d'ouverture qui est très intéressante.

Pour ce qui est du deuxième point d'Hugues, c'est vrai qu'à force de réserver les médicaments uniquement aux centres de référence, cela paraît un peu bizarre. Je partage l'avis d'Hugues sur le fait que la chimioembolisation, la radiofréquence, etc., ne se font pas que dans les centres de référence, et heureusement. Je suis donc un peu pris entre deux feux, à savoir une vulgarisation du produit avec le risque de mésusage d'une part, et son encadrement d'autre part.

Le moins que l'on puisse dire est que la réponse du laboratoire sur l'encadrement était assez floue et assez vague et qu'il est resté dans les grands principes, donc j'ai quand même toujours cette inquiétude sur la façon dont on va contrôler cela. Un SMR conditionnel avec une étude observationnelle bien conduit me paraîtrait pouvoir répondre à la question. Après, je ne sais pas si cela doit être un registre, c'est à voir entre nous.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour répondre à Bernard, je pense que le registre, c'est sûr. Une étude observationnelle, c'est certain. Si nous voulons qu'elle soit faite correctement, il faut qu'elle soit faite dans un certain nombre de centres et les centres de référence sont là pour cela. Toutes les chimioembolisations n'ont pas besoin d'être faites sous plaquettes. Il y a des chimioembolisations à moins de 50 000 plaquettes, mais nous n'en connaissons pas la fréquence. Si dans deux ans nous trouvons qu'il y a vraiment un intérêt, à ce moment-là il me paraîtra justifié de l'étendre, mais pour le moment, étant donné ce que nous avons, je pense qu'il faut le laisser aux centres de référence.

M. le P^r GUILLOT.- D'accord, cela me paraît logique.

M. le Président.- Je suis désolé, Étienne, tu avais mis un commentaire, tu voulais peut-être le développer un peu. C'était sur le fait que le critère de jugement principal était décidé par l'investigateur.

M. le D^r LENGLINE.- Non, je n'avais pas de commentaire spécial, à part sur le fait qu'il y a une grande hétérogénéité parmi les cliniciens sur les indications supposées de transfusion de plaquettes. C'est la principale difficulté. Pour les extractions dentaires, si vous demandez à

quatre stomatologues combien de plaquettes ils veulent, ils vont vous donner quatre chiffres différents donc c'est très compliqué.

M^{me} le D^r DEGOS.- Surtout quand on travaille à la Pitié Salpêtrière où il y a le meilleur service d'odontologie de Paris et où on fait extraire les dents des gens qui ont 10 000 plaquettes. Je ne lui ai pas dit, mais là c'est un peu gros.

M. le D^r LENGLINE.- J'avoue que je ne suis pas convaincu et je pense que je ne modifierai pas forcément mon jugement par rapport à la première évaluation.

M. le Président.- Serge ?

M. le D^r KOUZAN.- Je vais modifier mon jugement, d'une part dans la mesure où je n'avais pas compris que le critère principal n'était pas les plaquettes mais les transfusions de plaquettes. D'autre part, en tant qu'ancien ponctionneur d'épanchements, je suis très sensible au fait que tout geste interventionnel nécessite d'avoir un environnement sécurisé, et le chiffre de 50 000 plaquettes me parle.

J'ai entendu le laboratoire dire que cela allait être prescrit en ville. Je terminerai donc en suggérant de réserver quand même le médicament à la prescription hospitalière pour éviter les dérives. Est-il envisageable que le jour où l'on déterminera le rendez-vous du geste invasif on fasse un tour par la pharmacie hospitalière pour avoir ce médicament ? Je ne sais pas, mais en tout cas je ne le mettrais pas en prescription en ville.

M. le Président.- Ok. Jean-Christophe ?

M. le P^r MERCIER.- J'approuve complètement ce qu'a dit Étienne. Lorsqu'on compare plusieurs cliniciens, les indications de transfusion sanguine plaquettaire sont extrêmement variables de l'un à l'autre. Nous l'avons bien vu en réanimation où quelque part, la politique transfusionnelle, qui était assez libérale, est devenue beaucoup plus restrictive avec possiblement une amélioration de la survie.

M. le Président.- Ok. Michel ?

M. le P^r CLANET.- Si nous mettons un SMR conditionnel, je pense effectivement que c'est soit le registre, soit l'étude observationnelle. Si on a la possibilité de mettre en place une étude observationnelle qui nous permet de mieux définir la population cible et d'avoir des résultats d'ici deux-trois ans, je crois que c'est ce qui est le mieux à proposer. La question est de savoir si on peut la monter et si on peut mettre tout cela en place. Sinon, le registre est une façon un peu plus détournée d'essayer d'avoir des informations, mais à ce moment-là il faut qu'il y ait une définition claire de la population cible, et c'est à nous de le faire.

M. le Président.- Pour le coup, je suis quand même assez de l'avis de François. Cela fait quand même partie de la façon de faire nos études post-inscription, et je trouve que le fait de relancer une étude randomisée me paraît faisable. Vu tout ce que nous avons fait comme critiques par rapport aux données dont nous disposons actuellement, je pense qu'il y a besoin d'une étude bien faite, sinon ils ne vont jamais s'en sortir.

M. le P^r MERCIER.- Si on le peut, oui.

M. le Président.- Oui, mais je pense qu'il faudrait vraiment qu'ils y arrivent. Cela me paraît être la seule façon de sortir de l'impasse. Il y a des critiques qui sont trop importantes pour ne pas déboucher sur une étude randomisée, à mon avis. Veux-tu réintervenir, Serge ?

M. le D^r KOUZAN.- Non.

M. le Président.- François, veux-tu commenter ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Je veux bien réintervenir, parce que je trouverais bizarre que l'on propose un registre là où nous avons une étude certes intéressante, mais qui est prévue de concept et avec un critère qui n'est pas cliniquement pertinent et qui n'est pas sur la population sur laquelle on s'attend à un bénéfice clinique. Je trouve que ça serait complètement insuffisant.

Pour valider l'idée que ce produit pourrait être utile sur des gens à risque de saigner, il faudrait faire une étude comparative randomisée chez des gens à risque de saigner et vérifier qu'on diminue les complications chez ces personnes. Là, on remplace un traitement préventif ou palliatif par un autre, et alors ? Que va-t-il se passer ? Quel va être le rapport bénéfice/risque ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Que veux-tu randomiser, François ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Sur la population cible.

M^{me} le D^r DEGOS.- La population, on peut la définir. C'est le boulot d'hépatologue, c'est faisable, en restreignant des malades hyper rares. C'est possible, mais que veux-tu randomiser ? Ce serait plaquettes versus aspirine ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Versus placebo.

M^{me} le D^r DEGOS.- Versus placebo, ils n'accepteront pas.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord. On n'accepte pas de ponctionner sous placebo. Ce n'est pas possible.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est deux choses l'une. Ou bien on prend des malades peu graves et dans ce cas on peut faire contre un placebo, ou bien on prend les malades graves, qui sont ceux qui en ont vraiment théoriquement besoin, on peut difficilement randomiser éthiquement. Je le comprends aisément. Randomiser contre les plaquettes ne sert pas à grand-chose.

M. le Président.- Pourquoi ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Quel serait le critère principal ?

M. le Président.- Ce n'est pas parce qu'ils ont eu des plaquettes qu'ils n'auront pas à nouveau besoin de plaquettes après le geste.

M. le P^r GUEYFFIER.- Et qu'ils auront moins de complications.

M. le Président.- Et qu'ils auront moins de complications.

M^{me} le D^r DEGOS.- On peut regarder cela avec le nombre de complications, par exemple, si vous voulez.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, mais c'est une étude de non-infériorité qui nécessite des effectifs très importants.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est pour cela qu'un registre bien tenu par des gens qui connaissent bien me paraîtrait déjà bien informatif.

M. le P^r DUFOUR.- Je crois que le problème, c'est de voir que cela demande moins de transfusions de plaquettes. Si on arrive déjà à démontrer cela, c'est un important.

M. le Président.- Oui, tout à fait, c'est le but.

M^{me} le D^r DEGOS.- Déjà, les gens ne sont pas d'accord sur les indications de transfusions de plaquettes, vous voyez.

M. le P^r DUFOUR.- Si on n'est d'accord sur rien, c'est compliqué de montrer quelque chose.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est vrai.

M. le D^r BLONDON.- Il y a quand même la recommandation des radiologues.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour la recommandation des radiologues, ils sont allés chercher un truc qui date de 2011 et qui n'est émis ni par l'AFEF ni par la SFAR. Moi je veux bien, mais on va avoir des soucis si on se base là-dessus.

M. le P^r DAUBERT.- Et qui tient plus du médicolégal que des indications cliniques.

M. le Président.- Notre chef de projet voulait faire une remarque, et Mathilde aussi.

Le Chef de Projet.- Oui, je voulais faire une remarque. Ils ont évoqué, et notamment le radiologue, des recommandations qui sont certes françaises et qui datent de 2012, où certaines interventions mériteraient un taux de plaquettes supérieur à 50 gigas sans quoi ils ne pouvaient pas les faire.

Néanmoins, des recommandations américaines parues plus récemment, fin 2019, ont été endossées par la fameuse société européenne de radiologie interventionnelle, la CIRSE. Ils ne les ont pas évoquées, mais ces recommandations suggèrent, en particulier chez le patient avec une maladie chronique hépatique, de baisser ce seuil plutôt de l'ordre de 20 ou 30.

M^{me} le D^r DEGOS.- Personne n'est d'accord sur le taux de plaquettes, parce que des plaquettes de cirrhotique ne sont pas des plaquettes de leucémique.

M. le Président.- C'est clair.

Le Chef de Projet.- Cela va dans le sens de ce que vous disiez, en fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si vous voulez sauver ce médicament, ce à quoi je suis prête à collaborer, c'est avec un registre tenu par des gens qui voient vraiment des maladies hépatiques graves.

Quand on a 50 000 plaquettes, généralement on a une cirrhose du foie qui est grave, et un certain nombre de gestes ne sont plus justifiés.

Si vous voulez, l'indication doit être pesée au cas par cas par des cliniciens qui ont l'habitude de ces patients. Un TIPS sur un malade qui a une cirrhose grave, cela ne sert absolument à rien. Il faut faire cela à des gens qui ont des cirrhoses Child A ou B. Tout cela est plurifactoriel, et il n'y a qu'eux qui puissent le faire. On ne peut pas randomiser à l'avance plaquette par plaquette.

M. le Président.- Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ayez en tête que quand vous avez demandé des études post-inscription de type essai clinique et que ces essais cliniques n'étaient pas conçus, vous avez eu un taux d'échec de 100 %. C'est ce qui vous a conduit à écrire dans votre doctrine en 2018 que ce n'est possible que si l'essai clinique a été conçu et qu'il est randomisé, et donc que si les patients ont déjà été randomisés ou si on est en fin de randomisation.

Sinon, l'accès au remboursement court-circuite complètement la possibilité de mettre en place un essai clinique. En plus, nous sommes ici dans un contexte où l'on a des difficultés techniques à faire une randomisation, si j'ai bien compris. C'est en tout cas ce qu'ont dit le laboratoire et les experts du laboratoire. Je voulais juste vous rappeler ces éléments de contexte pour votre décision.

M^{me} le D^r DEGOS.- Étienne a mis une référence.

M. le D^r LENGLINE.- Oui, c'était juste à l'appui de ce que je disais tout à l'heure. C'est une revue Cochrane sur le bénéfice des transfusions prophylactiques de plaquettes avant chirurgie, qui conclut à l'absence d'éléments pour suggérer un bénéfice des transfusions prophylactiques de plaquettes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, tu as raison.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai juste regardé l'abstract, mais par exemple dans ces études il y a aussi l'administration de thrombopoïétine.

M. le D^r LENGLINE.- Non, ce sont certains essais qui ont été inclus dans la revue. C'était les études du type que nous venons de voir, avec des bras plaquettes.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas vraiment plaquettes versus rien. C'est plaquettes versus autre chose.

M^{me} le D^r DEGOS.- De toute façon, ce n'est pas nous qui allons faire l'étude.

M. le Président.- Oui, je pense. Il faut que nous avançons aussi, si cela ne vous ennuie pas. Je suis désolé de faire le trouble-fête, mais il faudrait que nous passions au vote. Je vous rappelle que le Bureau était favorable à rester sur sa position. Une autre option s'est dessinée à travers Françoise et moi, puisque je la soutiens, d'un SMR conditionnel. Si vous êtes d'accord, nous pouvons voter sur ces deux options, à moins que Mathilde ait une autre proposition technique à nous faire.

M. le P^r MERCIER.- Le conditionnel veut dire que nous voulons quelque chose derrière, et il faut que nous soyons d'accord sur ce que nous voulons derrière.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut que ce soit quelque chose derrière par un nombre restreint de centres qui soient capables de tenir un registre et qu'il n'y ait pas trop de mésusages.

M. le P^r DUFOUR.- Que demandons-nous ? Pour voter sur le conditionnel, il faut le savoir et cela dépend de ce qu'on met derrière. Il faut savoir si c'est juste un registre et une étude des pratiques.

M. le Président.- Moi, je suis partisan d'un essai randomisé, mais visiblement cela n'emporte pas la conviction de toute la commission. Sur la faisabilité, je ne sais pas. Moi, je reste quand même sur une idée DOPTLET versus transfusion de plaquettes avec comme critère de jugement principal le besoin de plaquettes en fonction des manifestations hémorragiques, en sachant très bien ce qu'a dit Serge, que personne n'a les mêmes pratiques, mais le nombre écrêtera ces différences de pratiques comme dans beaucoup d'essais avec des critères de ce type. Moi, j'en reste là.

M. le P^r CLANET.- C'est une non-infériorité, je pense. Tu ne vas pas démontrer une supériorité. Cela va être compliqué.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela n'aura pas lieu.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce qu'il n'est pas important de définir exactement la population de patients qui devraient entrer dans cette étude ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Si, mais il faut prendre des patients qui justifient d'un geste selon les critères habituels, donc les cirrhoses graves vont sortir et ceux qui ont un TP bas vont sortir, avec un chiffre de plaquettes entre 20 000 et 50 000.

M. le P^r GUEYFFIER.- Le montage d'une étude bien faite ne peut pas se faire en quelques minutes entre nous. Il est complètement illusoire de proposer quelque chose de précis qui permettra de répondre correctement à leurs besoins.

Il faut dire que nous sommes insatisfaits, et la façon de le dire, je suis désolé, est de laisser un SMR insuffisant. L'idée de construire maintenant un protocole qui répondra plus ou moins bien à cela est illusoire. Je suis désolé. Ce n'est pas professionnel.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous creusez la piste de l'étude en vie réelle, c'est juste qu'il faut savoir ce que vous attendez. En effet, cela n'apportera pas un niveau de preuve qui vous permettra d'aller sur des ASMR énormes. Ce serait plus une étude de suivi observationnelle avec de l'efficacité en vie réelle, le nombre d'épisodes de saignement, des choses comme cela, qui vous conforterait dans l'intérêt potentiel de maintenir le remboursement dans trois ou quatre ans. C'est tout. Ce serait quelque chose sans grande ambition.

M. le P^r CLANET.- Le choix que nous avons à notre disposition à l'heure actuelle est de savoir si nous le mettons à disposition ou pas. Si nous le mettons à disposition, nous demandons un registre pour savoir si la population cible est suivie. Si nous trouvons que nous n'avons pas

assez pour le mettre à disposition, à ce moment-là c'est insuffisant et ils refont une étude. Il me semble qu'il n'y a pas d'autre alternative.

M. le D^r BLONDON.- À part que l'on peut restreindre la population.

M. le P^r CLANET.- Oui, en restreignant la population.

M. le Président.- Nous n'allons pas faire le design de l'étude maintenant, donc cela pénalise pas mal notre vote. Peut-être faut-il s'en tenir au maintien de l'avis précédent ou pas, et si toutefois vous n'êtes pas d'accord pour maintenir le SMR insuffisant, nous verrons. Voilà ! Qu'en penses-tu, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, ce serait maintien ou changement, et si vous changez c'est que vous êtes contre le SMR insuffisant, et dans ce cas nous verrons comment faire.

M. le Président.- Si nous mettons un SMR insuffisant, nous l'associons bien sûr à un souhait d'étude post-inscription ou de suivi en vie réel à définir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Malheureusement, ce n'est pas possible puisque comme son nom l'indique, une étude post-inscription veut dire que le médicament est inscrit au remboursement, et c'est d'ailleurs ce qui justifie que la puissance publique demande un suivi.

M. le Président.- Nous ne pouvons pas quand même leur donner un signal ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons écrire en recommandation que vous n'avez pas réussi à définir la place dans la stratégie, ce qui est d'ailleurs écrit dans l'avis aujourd'hui, et que vous les invitez à poursuivre le développement pour le réévaluer dès lors qu'il y aura de nouvelles données. Ce serait un signal d'encouragement, mais vous ne pouvez pas légitimement demander d'étude post-inscription.

M. le P^r GUILLOT.- Le SMR conditionnel n'est pas forcément important. Il peut être modéré ou faible. Nous ne sommes pas obligés de leur donner le maximum, loin de là.

M. le Président.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, mais il faudra toujours définir ce à quoi il est conditionnel.

M. le Président.- Oui, et c'est ce que nous ne sommes pas capables de définir maintenant. Je suis d'accord. Cette idée m'aurait plu, mais nous allons nous arrêter à un SMR conditionnel faible. C'est ce que tu sous-entends, cela m'irait bien, mais nous ne savons pas bien comment nous pourrions suggérer la suite, et comme le dit François, méthodologiquement ce n'est pas correct.

M. le D^r BLONDON.- SMR faible non conditionnel sur une population restreinte que l'on définirait.

M. le Président.- Oui, mais c'est pareil. Comment est-ce qu'on la définit et sur quelle base scientifique ? Nous n'avons pas les éléments pour le faire.

M. le D^r BLONDON.- C'est le point, effectivement.

M. le Président.- Moi, je pense qu'il faut quand même voter sur le maintien ou non de l'avis, et si une majorité d'entre vous ne souhaite pas maintenir l'avis, nous nous gratterons les méninges, je ne sais pas bien comment. Nous votons comme cela, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, comme cela nous verrons déjà ce qu'il en est à l'issue du vote.

M. le D^r BLONDON.- J'interviens juste, parce que je vois les choses sur l'aspect hépatologique pratique pour la prise en charge des patients, et je vois un peu les patients qui pourraient éventuellement ressortir de l'indication de ce produit.

Finalement, le nombre de gestes interventionnels que l'on peut être amené à faire chez les patients cirrhotiques pour lesquels on peut être amené à transfuser des plaquettes ou pour lesquels on a une inquiétude quant au taux de plaquettes pour la réalisation du geste, est quand même relativement limitatif. On peut le lister. Là encore c'est subjectif et ce ne sera pas démontré, mais c'est listable. Ce n'est pas une liste indéfinie de gestes.

M^{me} le D^r DEGOS.- À ce moment-là, nous pourrions prendre des gestes assez emblématiques comme les biopsies, les radiofréquences entre 30 000 et 50 000 plaquettes, des choses comme cela. Je pense que si nous avons un SMR suffisant, à ce moment-là le service post-inscription pourra discuter avec eux des modalités pratiques du registre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Néanmoins, c'est une demande de la CT. Nous accompagnons votre demande, mais nous n'allons pas pouvoir la créer à votre place.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous la créerons ensemble, mais ils seront les premiers à la suggérer. Elle n'est pas idiote. Vous l'avez repérée.

M. le Président.- C'est vrai. Nous votons pour ou contre le maintien de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote

Maintien de l'avis : 11 voix

Non-maintien de l'avis : 7 voix

(La commission s'exprime en faveur d'un maintien de son avis.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons 11 voix pour le maintien de l'avis, il y a donc bien maintien du SMR insuffisant et de l'avis dans son état. Néanmoins, si nous avons bien compris votre demande, vous souhaitez que nous ajoutions, dans la partie recommandations, le fait que vous encouragez le laboratoire à continuer le développement de ce médicament, notamment pour identifier la population qui serait la plus susceptible de bénéficier de l'intérêt de ce médicament. C'est cela ?

M. le Président.- Ce n'est pas que pour identifier la population. C'est aussi pour valider l'efficacité dans une ou des populations concernées.

M. le P^r GUEYFFIER.- Ce serait pour la valider sur des critères pertinents.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est bon pour cette phrase ?

Le Chef de Projet.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Avions-nous d'autres observations à passer ?

Le Chef de Projet.- Cela a été présenté par le laboratoire, donc non, il n'y a rien de plus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ok, il n'y a pas de point particulier en plus de cela. C'est bon pour nous.

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