



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 juin 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 – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Concernant Marion Malphettes, il n’y a pas de lien susceptible de la mettre en situation de conflit d’intérêts. Je la fais entrer.

(Marion Malphettes rejoint la séance.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bonjour, Marion. Merci de t’être libérée pour nous présenter ton expertise concernant le DOPTELET. Il s’agit d’une extension d’indication de DOPTELET, que nous avons déjà vu dans d’autres indications, dans le traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements, par exemple corticostéroïdes et immunoglobuline. Le chef de projet va nous présenter rapidement le dossier, et Étienne et toi allez discuter de ce dossier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. En préambule, je vais faire un point pratique sur la procédure d’examen. Sur ce dossier, il y a eu un retard dans la publication de l’appel à contributions des associations de patients sur le site de la HAS. C’est pourquoi, dans un souci d’équité sur le délai octroyé aux associations pour contribuer, nous vous proposons un examen du dossier en deux temps. Aujourd’hui, nous allons vous présenter le dossier et vous allez notamment écouter les experts. Nous vous proposons de ne voter qu’à la CT du 21 juillet, après prise en compte d’une éventuelle contribution de patients qui nous serait transmise d’ici là. C’est donc pour vous informer que le vote n’aura pas lieu aujourd’hui.

Sur le dossier, comme l’a dit Françoise, il s’agit de la demande d’inscription de DOPTELET, avatrombopag 20 milligrammes en comprimés pelliculés, sur les listes ville et collectivités dans l’extension d’indication du traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements, corticoïdes et immunoglobuline, par exemple. La présente demande d’inscription repose essentiellement sur une étude de phase 3 versus placebo, et le laboratoire a par ailleurs déposé une méta-analyse de comparaison indirecte.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important et une ASMR V dans l’indication de l’AMM. Il ne revendique pas d’ISP. Sur ce dossier, nous avons fait appel en externe à Marion Malphettes, en interne à Étienne Lengliné et à Sylvie Chevet, tous trois présents aujourd’hui et dont les rapports vous ont été transmis. À ce jour, nous n’avons pas reçu de contribution d’association de patients. Je vous propose de laisser la parole au Docteur Malphettes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C’est à toi, Marion.

Marion Malphettes.- Bonjour. Je commence par une brève introduction, parce que je ne sais pas si vous êtes tous familiers avec ce que l’on appelle le PTI, qui est donc la thrombopénie autoimmune primitive. C’est défini par une thrombopénie à moins de 100 000 plaquettes par millimètre cube, qui est liée à la présence d’auto-anticorps qui détruisent les plaquettes du sang et qui gênent la production médullaire par les mégacaryocytes. C’est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 25 cas pour 100 000 personnes. Les complications graves sont rares. Le risque annuel de saignements engageant le pronostic vital est inférieur à 1 %.

C'est vraiment très rare. Il y a, de façon moins attendue, un risque augmenté de thrombose chez ces patients, en dehors de tout traitement, estimé entre 1 % et 3 %, et plus particulièrement les thromboses artérielles. Sinon, ce que rapportent les patients, c'est que lorsqu'ils ont des poussées de thrombopénie, ils sont fatigués. Il y a une asthénie marquée et pour certains patients, cela génère de l'anxiété du fait de savoir que les plaquettes peuvent chuter sans préavis.

Ce qu'il faut bien comprendre, parce que dans le dossier c'est un peu mélangé, c'est que depuis quelques années, on a essayé de clarifier les choses et on a distingué plusieurs phases, notamment plus précisément et de façon très distincte la phase aiguë. La phase aiguë, ce sont les 3 premiers mois qui suivent le diagnostic. On distingue cette phase aiguë parce que cela peut-être post-viral, et il y a des chances de guérison spontanée qui sont importantes. C'est quasiment constant chez l'enfant et chez l'adulte cela reste possible. On se cantonne donc à des traitements uniquement des patients qui ont des thrombopénies profondes à moins de 20 000 plaquettes par millimètre cube. Ces traitements sont les corticoïdes ou les perfusions d'immunoglobuline, qui font remonter transitoirement les plaquettes en général pendant quelques semaines, que l'on peut éventuellement répéter si besoin pendant les 3 mois.

Il faut bien savoir que ces traitements ne modifient en rien l'histoire naturelle de la maladie. Cela permet juste d'attendre, sans que le patient ne pâtisse de complications hémorragiques, de savoir s'il va guérir spontanément. Il y a une période un peu grise entre 3 et 12 mois, mais ce qui nous intéresse, c'est ce que l'on appelle le PTI chronique, à partir de 12 mois après le diagnostic. À ce moment-là, 1 an après le diagnostic, on sait que les chances de guérison sont exceptionnelles et que l'on est donc face à une maladie chronique. À ce moment-là, on peut proposer des traitements de fond.

J'insiste sur cette séparation des périodes, parce qu'à plusieurs reprises, dans le dossier, ils parlent de « patients multitraités, réfractaires », et ils comptent les stratégies thérapeutiques de la phase aiguë alors qu'en fait, pour un certain nombre de patients, plus de la moitié, c'est un primotraitement de la phase chronique. C'est un traitement délivré assez précocement.

En gros, dans les PTI chroniques, on traite les patients quand ils ont moins de 30 000 plaquettes. En fait, l'objectif est de maintenir des plaquettes stables à plus de 30 000, ce qui permet en général au patient d'avoir une qualité de vie correcte. S'agissant des traitements disponibles actuellement pour traiter un PTI chronique, le plus ancien et qui est encore le plus fréquemment efficace, c'est la splénectomie, qui donne entre deux tiers et trois quarts de rémissions complètes selon les cas, avec les risques de thrombose et les risques d'infection fulminante qui justifient une prévention avec vaccination, etc.

Depuis 2017 ou 2019, en AMM, même en première ligne du PTI chronique, il y a deux agonistes du récepteur à la thrombopoïétine, qui se lient au récepteur à la thrombopoïétine et qui sont très efficaces, dans 70 % à 80 % des cas. Le traitement est suspensif. C'est-à-dire que quand on arrête les agonistes, les plaquettes rechutent. Les deux médicaments disponibles sont la romiplostim, qui est un peptide qui va se mettre dans le récepteur à la place de la thrombopoïétine, et l'eltrombopag, qui est une molécule qui va se fixer à la partie intracytoplasmique du récepteur et qui active la signalisation sous le récepteur. Les deux médicaments actuellement disponibles n'ont pas le même mécanisme d'action.

Le nouveau médicament, celui dont nous allons parler, l'avatrombopag, est le même type de molécule que l'eltrombopag. Ce n'est pas un peptide qui mime le ligand. C'est une molécule, qui n'est pas un peptide, qui va se fixer sur la partie transmembranaire du récepteur.

Que peut-on reprocher à ces médicaments ? Leur efficacité est suspensive. Il y a un risque augmenté de thrombose, qui s'ajoute au risque inhérent au PTI. Pour l'eltrombopag, il y a une toxicité hépatique et pour les deux, il y a des difficultés de gestion des doses, parce qu'on peut passer d'une semaine à l'autre de 1 000 plaquettes à 1 million de plaquettes. C'est une des difficultés en pratique de l'utilisation de ces médicaments.

Il y en a un, le romiplostim, qui est par voie sous-cutanée et hebdomadaire. L'eltrombopag est un comprimé, comme l'avatrombopag dont nous allons parler. L'absorption de l'eltrombopag est très modifiée par les aliments, donc il faut vraiment le prendre strictement à jeun. Dès que ce n'est pas fait, et parfois même lorsque c'est fait comme ça, l'absorption n'est pas toujours optimale et stable, ce qui explique parfois des échecs et des variations de doses efficaces.

Il y a également le rituximab, qui peut être utilisé en traitement de fond, qui n'est quand même pas très enthousiasmant parce qu'il n'y a que 20 % à 30 % de répondeurs à 5 ans.

Après, il y a plein de petits traitements qui n'ont pas l'AMM mais qui sont utilisés de façon très habituelle par les hématologues et les internistes, à savoir la dapsone et le danazol, à qui on prête une efficacité entre 30 et 50 % des cas. Il y a le PLAQUENIL, l'IMUREL, le CELLCEPT, plus récemment le fostamatinib, la ciclosporine, les inhibiteurs de mTOR. Il y a tout un éventail thérapeutique, et on fait en général du sur-mesure, au cas par cas, pour cette maladie qui est une maladie rare pour laquelle il n'y a pas beaucoup d'essais permettant de comparer les médicaments les uns aux autres.

Pour les patients qui sont en échec de ce qui se fait classiquement, donc la splénectomie, le rituximab, les deux agonistes de la TPO et souvent les autres, on peut proposer le fostamatinib ou d'associer un agoniste du récepteur de la TPO à un immunosuppresseur. Il y a des signaux qui montrent que cela peut potentialiser et que l'on peut avoir des réponses.

Nous en venons maintenant au médicament de l'étude, l'avatrombopag. C'est une petite molécule agoniste des récepteurs, active par voie orale, qui stimule la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes. Il y a une autre chose que nous savons et qui a déjà été démontrée dans plusieurs études. Il y a 75 % des patients pour lesquels on switch de l'un à l'autre pour lesquels, au moment du switch, on récupère une efficacité alors que nous n'en avions pas avec le précédent, probablement parce que ce n'est pas tout à fait le même mécanisme d'action. Les laboratoires essaient de positionner l'avatrombopag comme un troisième médicament qui pourrait offrir une troisième possibilité de switcher, puisque cela avait été démontré avec les deux premiers. Cependant, ils ne le démontrent pas puisqu'il n'y a pas d'essais randomisés ou d'essais comparatifs et pas de switch non plus avec l'avatrombopag. L'avatrombopag a un mécanisme d'action similaire à l'eltrombopag.

Comme nous vous le disions tout à l'heure, il y a eu pas mal de difficultés. Le produit est en développement depuis 2012 ou 2013. Il est passé par quatre laboratoires. L'étude principale est une étude pivot de phase 3 qui compare le médicament avec un placebo. Il y a aussi eu une petite étude de phase 2, et une étude complémentaire de phase 3 qui aurait été plus

intéressante et qui comparait l'avatrombopag et l'eltrombopag, mais qu'ils ont dû interrompre à cause de grosses difficultés de recrutement. D'une part, il y avait déjà sur le marché les deux autres agonistes, donc c'était plus difficile de recruter, et d'autre part, il a été démontré chez le rongeur une toxicité gastrique qu'ils ne détaillent pas et qui les a obligés à rajouter des endoscopies digestives et des prélèvements supplémentaires qui ont probablement eu un effet rebutant. Ils ont clos l'étude comparative avatrombopag versus eltrombopag, et ils ont tout misé sur l'étude comparative avatrombopag versus placebo.

Je n'ai pas été très enthousiasmée par cette étude. J'ai trouvé qu'elle était assez faible, de mauvaise qualité et vraiment pas du tout rigoureuse. Elle est mal présentée, il y a plein de fautes, il y a des coquilles, ils parlent des mégacaryocytes dans la moelle épinière, ils parlent de PTI, d'ITP, d'IPT. Ce n'est pas très rigoureux.

Ils décrivent bien les critères d'exclusion, et ils étaient assez stricts. Comme on sait que ces médicaments sont associés à un risque vasculaire, ils avaient exclu tout patient avec des antécédents cardiaques ou vasculaires, et même des patients avec plus de deux facteurs de risque cardiovasculaires. Ils avaient aussi, comme on le fait toujours dans ces maladies, exclu tous les PTI secondaires à des maladies sous-jacentes, de style LLM ou maladie auto-immune.

Ensuite, dans la section effets indésirables, ils racontent l'histoire des patients. Il y en a quatre qui ont un PTI secondaire avec une helicobacter pylori, une leucémie lymphoïde chronique, deux gammopathies monoclonales. Il y en a trois pour lesquels ils détaillent largement et sans aucune honte des antécédents cardiaques assez lourds, avec infarctus du myocarde, pontage veineux, trois accidents ischémiques transitoires, hypertension, angioplastie. Ça, c'est pour un. Je vous passe les détails, mais il y a trois patients qui étaient à l'évidence à exclure. Il y a même un quatrième patient qui avait eu une LMMC, qui en général fait partie des critères d'exclusion de ce type de médicament.

Habituellement, comme c'est un traitement d'une maladie chronique, on essaie plutôt de se mettre un peu à distance, après 6 mois de traitement. Ce qui est le plus reconnu comme critère de jugement, c'est plutôt ce que l'on appelle la réponse durable. On se positionne donc 6 mois après le traitement, donc le taux de plaquettes reste un bon critère d'évaluation de la maladie, mais 6 mois après le traitement. C'est recevable, mais s'agissant du critère de jugement principal, ils ont pris le nombre de semaines cumulées au cours desquelles les plaquettes étaient correctes sur la période des 6 mois en l'absence de traitement de recours. Pour ce qui est du schéma de l'étude, je ne sais pas si cela apporte grand-chose de comparer l'avatrombopag à un placebo alors que nous avons déjà à disposition deux agonistes.

Ils essaient de le vendre comme une absorption digestive plus stable, pendant l'alimentation. C'est vrai que ce serait plus stable, ce serait un plus, mais on n'a pas de comparaison. Peut-être que cela permettrait d'entraîner moins de variation du taux des plaquettes, peut-être moins de toxicité hépatique. Ils offrent 6 paliers de doses. Une des grosses difficultés de la gestion de ces patients, c'est de se retrouver entre 10 000 et 1 million de plaquettes. Avoir la possibilité d'avoir 6 paliers de doses différents, c'est peut-être mieux que l'eltrombopag, pour lequel on n'a que trois paliers de doses, avec donc des changements de doses plus brusques.

Il y a un autre point que je voulais discuter. Je vous ai fait le petit rappel sur le PTI aigu et le PTI chronique. Je trouve qu'ils n'indiquent pas vraiment sur quelle ligne positionner le

traitement. Ils avaient des patients avec un PTI chronique assez peu traité. Il y en avait 18 % qui avaient reçu du rituximab, et 37 % qui avaient reçu un agoniste du récepteur à la thrombopoïétine. Il n'y avait pas de patient ayant reçu des traitements immunosuppresseurs. Il y en avait un tiers qui avaient été splénectomisés. Il est donc positionné assez précocement. Pour un tiers des patients, il est positionné après un agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine, mais nous n'avons pas le détail de la réponse pour ces patients.

Ensuite, il y a des choses qui m'ont choquée. Par exemple, dans l'analyse des effets indésirables, il y a un patient qui a fait un infarctus et un accident ischémique transitoire. L'investigateur a considéré que c'était possiblement lié, ce que l'on peut recevoir. Le promoteur, quant à lui, a estimé que l'infarctus du myocarde et l'accident transitoire n'étaient pas liés à l'avatrombopag « en raison des antécédents importants de maladie coronarienne ». C'est bien, parce qu'en fait ils n'étaient pas à inclure.

Ils disent « et sachant que la numération plaquettaire n'avait pas augmenté au-delà de concentrations proches de la normale au moment des événements », alors que pour les autres agonistes, on sait très bien que le taux de plaquettes n'est pas du tout corrélé au risque de faire des accidents thrombotiques et que l'on peut faire des thromboses à moins de 20 000 plaquettes. C'est de la mauvaise foi qui n'emporte pas mon adhésion. Ils mettent aussi parfois la thrombopénie comme un effet indésirable.

Il y a aussi des éléments de forme. J'avais contacté le chef de projet et je lui avais demandé si cela valait le coup d'aller au-delà, parce que je trouve que la forme n'est pas très sérieuse. Si nous voulons quand même regarder les résultats, nous voyons qu'après 6 mois de traitement, le nombre de semaines cumulées avec une réponse plaquettaire supérieure à 50 000 a été de 12 semaines dans le groupe avatrombopag, versus 0 semaine dans le groupe placebo. Bon. Il y a 5 patients sur 15 qui ont pu interrompre un traitement concomitant, mais un traitement de recours a été nécessaire chez 23 % des patients du groupe. Cela nuance donc un peu.

Il y avait un critère secondaire, qui était le taux de réponse plaquettaire durable, défini par la proportion de patients. Là, on s'intéresse aux plaquettes à la fin du semestre de traitement. Ce taux de réponse plaquettaire a été de 34 % dans le groupe avatrombopag, donc un tiers de réponses durables. Ils montrent également des courbes. Nous n'avons pas les doses, donc nous ne savons pas si les médecins ont baissé les doses de traitement, mais ils insistent sur le fait que la réponse plaquettaire est plus faible et plus variable au-delà de la 38^e semaine de traitement, même ces données sont difficilement interprétables compte tenu du faible nombre de patients.

Dans les effets indésirables graves, il y a une myélofibrose à J202 et 4 complications thromboemboliques.

Concernant la demande, les patients réfractaires à tous les traitements déjà disponibles sont très rares. On s'en sort bien en ajoutant les traitements immunosuppresseurs aux deux agonistes déjà existants. Je ne suis pas sûre qu'il y ait une amélioration du service rendu.

Françoise Degos, la Vice-Présidente. - Merci, Marion. Étienne a un commentaire et ensuite nous écouterons Sylvie pour l'aspect méthodologique.

Étienne Lengliné, membre de la CT. - Je vais faire très rapidement. Vous avez eu mon rapport, il est totalement sur la même ligne que ce qui vient de vous être présenté. Nous avons un troisième agoniste du récepteur à la TPO alors que les deux autres, qui ont été de grands progrès thérapeutiques, ont des AMM depuis 10 ans.

À l'appui de la demande de remboursement, nous avons essentiellement une étude qui n'est pas recevable puisque c'est une étude versus placebo alors qu'il y avait des comparateurs possibles, notamment parce que l'on joue sur la confusion des lignes de traitement. C'est-à-dire qu'on fait comme si les corticoïdes et les immunoglobulines étaient des lignes de traitement du PTI chronique alors que ce sont des traitements soit d'urgence, soit de recours, soit du PTI à la phase initiale du diagnostic. Ce sont des patients, comme cela vient d'être rappelé, qui pour la plupart n'avaient pas reçu un autre agoniste du récepteur de la TPO, ni n'étaient splénectomisés, ni n'avaient eu du rituximab. Il y avait donc des comparateurs clairement possibles pour faire cette étude.

Je crois que toutes les autres critiques ont été faites. Le critère de jugement principal est un peu curieux. En tout cas, ce n'est pas le même que ceux qui ont été utilisés pour les autres médicaments du PTI chronique que nous avons vus. Ce nombre de semaines de traitement n'est pas très facile à interpréter notamment pour le comparer aux autres, parce que la plupart du temps nous avions plutôt le pourcentage de répondeurs à long terme, avec des plaquettes stables à long terme.

Comme toujours, les critères cliniques avec les hémorragies sont des critères très exploratoires, donc on ne peut rien en dire. En gros, il n'y a pas de place dans la stratégie qui puisse être déterminée par le dossier que nous avons. Nous ne savons pas s'il est non inférieur aux autres antagonistes de la R-TPO, donc pour moi c'est un SMR insuffisant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente. - Sylvie, commente-nous cette étude contre placebo et les inclusions à tort.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - La planche est déjà bien savonnée, donc je ne vais pas tellement en ajouter. Ils ont changé le calcul d'effectif en cours de route. Je crois qu'ils ont changé de critère de jugement. Ils sont passés d'un effectif à 100 calculé, et d'un coup c'est tombé à 45. Ils n'ont pas non plus dit que la randomisation était déséquilibrée en faveur du bras avatrombopag. Il y a tellement de déviations protocolaires qu'on ne sait pas trop à quoi est dû l'effet que l'on observe.

Enfin, encore une fois, plutôt que de faire un essai propre contre les comparateurs pertinents, le laboratoire produit des comparaisons indirectes, cette fois-ci via une méta-analyse en réseau contre eltrombopag et romiplostim notamment, pour soi-disant montrer un effet bénéfique de leur produit. Le côté positif, c'est que ce sont tous des essais contre placebo. On peut donc, par transitivité, avoir une estimation de l'effet comparatif à ces molécules, mais cela sous-entend là encore une homogénéité des populations incluses et des critères de jugement considérés. Je ne sais pas ce que pensent les experts cliniciens du fait que les âges varient de 40 ans à près de 60 ans, que le taux de plaquettes médian varie de 14 à 24 gigas par litre et que la maladie dure en médiane depuis 1,5 à 11 ans.

Enfin, les démonstrations concernent des critères qui sont, me semble-t-il, moins importants pour vous puisqu'il s'agit de l'incidence de tout accident hémorragique sans précision, ou de l'utilisation concomitante des autres traitements. Je n'ai rien à ajouter de favorable sur ce dossier.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien, merci. Il y a des commentaires et des questions. Nous allons essayer d'être brefs parce que les choses paraissent assez claires. Jean-Christophe Lega, veux-tu commenter rapidement le fait qu'il n'y ait pas de données de non-infériorité ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Pas forcément, je pense que cela a largement été dit. Est-ce que les associations de patients se sont un jour positionnées vis-à-vis de l'industriel ? On leur oppose cet argument qui ne sera jamais entendu, mais les associations n'auraient-elles pas plus de poids en disant « vous proposez des études qui ne nous aident pas et qui ne répondent pas à la problématique des patients » ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le problème, c'est que nous n'avons pas encore le résultat des contributions des associations de patients. C'est une question à laquelle nous pourrions répondre lorsqu'éventuellement nous les aurons. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je n'ai rien de plus à dire. Une molécule qui traîne pendant 10 ans, qui est rachetée par 4 laboratoires différents, cela positionne très bien le fait qu'elle est mal partie et mal développée.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien, Bernard Guillot ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- J'ai un commentaire et une question. Le commentaire concerne le fait que ce soit contre placebo. Nous avons vu encore il n'y a pas si longtemps, y compris dans des pathologies comme le rhumatisme psoriasique, des biothérapies qui se comparent à des placebos alors qu'il y a des tonnes de médicaments comparables et nous les avons quand même pris, donc je ne suis pas sûr que ce soit un motif pour ne pas prendre le produit. Les motifs sont dans les études qui sont présentées, qui sont effectivement assez erratiques. Ma question est celle-ci. Si vous ne l'avez pas, allez-vous être triste ? Vos patients vont-ils être tristes ?

Marion Marphettes.- Non.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Vous n'avez pas l'air très triste. Parfait.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Nous avons vu TAVLESSE il n'y a pas longtemps avec un contexte qui n'était pas si différent. On avait fini par lui trouver une place potentielle dans la stratégie en tout dernier recours. Il avait eu un SMR faible et une ASMR V.

Après, le contexte est quand même différent, d'une part sur la qualité de l'étude, parce qu'il n'y a pas que le problème du comparateur, et d'autre part parce que c'était quand même un médicament avec un mécanisme d'action différent. Ce n'était « pas un troisième agoniste du récepteur de la TPO qui agit de façon assez similaire à l'eltrombopag. Je ne crois pas qu'on s'attende à rattraper des patients qui seraient réfractaires à deux agonistes du récepteur R-

TPO avec un troisième. Tout cela est de toute façon très théorique, puisque ces patients ne sont pas dans l'essai. Je ne pense pas qu'il y ait de grosse attente.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je pense que les choses sont assez claires. Merci beaucoup de ton expertise, Marion. Merci d'être venue malgré les difficultés. À bientôt. Nous allons te demander de te déconnecter.

(Marion Malphettes quitte la séance.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un médicament de plus alors que nous avons déjà une stratégie thérapeutique qui est à peu près élaborée, un dossier faible à pas mal d'égards, contre placebo alors qu'il y a plusieurs comparateurs pertinents, des inclusions à tort, des problèmes méthodologiques à tous les niveaux du protocole, donc les choses sont à peu près claires. Je pense que nous pouvons assez facilement passer au vote.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, nous ne votons pas, Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Nous voterons le 21.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faudra se souvenir que nous voterons probablement un avis insuffisant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un dossier exemplaire dans le genre.