



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 septembre 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. Audition : DOPTELET 20 mg\* (avatrombopag (maléate de)) (CT-19219), SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM**

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** On passe à DOPTELET.

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Pour ce dossier, il n'y a pas de déport et je vais faire rentrer le laboratoire.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Bonjour Messieurs, dames de SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM. Merci de vous joindre à nous. On va parler de DOPTELET. On vous remercie d'avoir accepté le petit retard qu'on vous a imposé, désolé. On va commencer par présenter la synthèse du dossier par notre chef de projet, puis on vous laisse 15 minutes tout compris de temps de parole et ensuite, dix minutes de discussion avec nous.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Effectivement, vous recevez aujourd'hui en audition le laboratoire SOBI dans le cadre de leur demande d'inscription de la spécialité DOPTELET à base d'avatrombopag, qui se présente sous forme de comprimés pelliculés dans l'indication traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes très réfractaires aux autres traitements (corticostéroïdes et immunoglobuline). Ce dossier avait été examiné à la CT du 30 juin, ainsi qu'à la CT du 21 juillet où l'avis avait été adopté.

Pour rappel, après examen des données, vous aviez conclu un SMR insuffisant dans l'indication de l'AMM, avec notamment une absence de place dans la stratégie thérapeutique, motivé par les éléments suivants :

- L'absence de comparaison directe aux autres thérapies disponibles alors que celle-ci était réalisable dans un contexte où l'on dispose déjà de deux autres spécialités appartenant à la même classe thérapeutique des agonistes et des récepteurs à la TPO.
- La grande hétérogénéité de la population incluse dans l'étude *versus* placebo en termes de traitement antérieur du PTI, qui ne permet pas de disposer de données robustes chez les patients ayant épuisé toutes les options thérapeutiques, ni d'identifier une sous-population de patients pouvant tirer bénéfice d'un traitement par avatrombopag.
- La démonstration de son efficacité en comparaison placebo uniquement en termes de réponse biologique sur des critères dont la pertinence est discutable.
- Les incertitudes sur la quantité d'effets observés, compte tenu des très nombreuses déviations majeures au protocole au cours de l'étude.
- L'absence d'impact démontrée sur la survenue des hémorragies ou sur la qualité de vie.

Pour rappel, le dossier reposait essentiellement sur l'étude de non-infériorité que je viens d'évoquer *versus* placebo. Les laboratoires nous avaient également informés d'une étude de phase 3 comparative *versus* l'eltrombopag, étude qui avait été interrompue très

précocement en raison de problèmes de recrutement. De même, avait été déposée une méta-analyse de comparaison indirecte en comparaison CCP, mais dont les limites ne permettaient aucune conclusion robuste.

Dernier point de procédure pour vous informer que nous avons reçu une contribution d'une association de patients postérieurement à l'adoption de l'avis, à savoir le soir de la commission. Il y avait eu une erreur sur le délai de contribution laissé aux associations sur site de la HAS. Cette contribution vous a déjà été transmise par mail, il y a quelques semaines. On vous propose, comme habituellement, une restitution orale plutôt après l'audition du laboratoire au moment des discussions, pour qu'elle puisse être prise en compte.

Voilà pour les éléments que je voulais vous rappeler.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Merci à vous.

**M<sup>me</sup> BASTARD.-** Je vous remercie pour le résumé qui a été fait par l'évaluateur. Effectivement, notre laboratoire est aujourd'hui auditionné représenté par le Docteur Corinne Gandossi, Directrice médicale, et le Professeur Godeau, Centre de référence des cytopénies auto-immunes chez l'adulte à l'hôpital Henri-Mondor, CeReCAI, et moi-même, Valérie Bastard, Directeur Accès marché.

Vous avez bien résumé la situation. L'AMM a été obtenue en janvier 2021. Nous avons déposé un dossier en mars 2021 avec un SMR important et un ASMR V revendiquée. Notre laboratoire souhaite la révision de la position de la Commission de Transparence en date du 21 juillet pour les raisons qui vont vous être exposées par le Professeur Godeau, à commencer par le fait que cette molécule figure déjà dans les recommandations internationales et est également disponible dans plusieurs pays européens.

Docteur Godeau, je vous laisse la parole.

**M. le D<sup>r</sup> GODEAU.-** Bonjour à tous. Effectivement, j'ai accepté la sollicitation du laboratoire SOBI pour donner un éclairage du Centre de référence sur cette demande de commercialisation de ce produit, parce que je pense qu'il a un intérêt, comme je vais essayer de vous le démontrer. On pourra éventuellement, dans la discussion, répondre aux limites de l'étude en particulier aux critiques qui avaient été faites dans l'avis sur l'absence de comparaison directe, d'hétérogénéité des patients, de réponse biologique, etc.

Je vais plutôt me concentrer sur la stratégie thérapeutique actuelle. Il y a un consensus international auquel Marc Michel et moi-même avons participé. Vous voyez que, dans cette classification des médicaments, il y a des médicaments considérés comme ayant une preuve robuste, parce qu'ils ont été testés dans des études contrôlées, sauf pour le rituximab, mais le rituximab, les données de la littérature sont suffisamment importantes pour justifier une preuve robuste malgré l'absence d'étude contrôlée.

Dans les études contrôlées, il y a l'avatrombopag, de même que les deux autres agonistes du récepteur de la TPO. Il y a un certain nombre de molécules où l'on considère que les preuves

sont moins robustes, parce que ce sont uniquement des données rétrospectives ou des études ouvertes non contrôlées.

Il faut souligner que l'avatrombopag a donc obtenu une AMM aux Etats-Unis, une AMM européenne et qu'il est déjà commercialisé dans certains pays européens.

Sur cette diapositive, vous avez les différents traitements de seconde ligne utilisable au cours du PTI selon les données du PNDS qui datent de 2017. Il y a pas mal de molécules. Un certain nombre de ces molécules sont hors AMM. Il faut souligner que finalement, la multiplicité des molécules traduit l'absence de traitement véritablement curatif dans tous les cas, au cours de cette maladie. Et pour nous, avoir une multiplicité des molécules, c'est un plus dans un traitement qui doit être personnalisé. Il n'y a pas de règle rigide de traitement du PTI.

Le seul point sur lequel je voudrais insister sur cette diapositive, c'est la splénectomie qui arrive en dernière ligne, car très clairement, maintenant, la splénectomie est un traitement que nous réservons aux formes vraiment chroniques et réfractaires parce que, malgré son efficacité, c'est un traitement qui a des effets secondaires infectieux. Les études, en particulier les études de long terme qui ont été faites en Italie ou en France – nous sommes les deux seuls pays qui se sont intéressés aux complications à long terme de la splénectomie dans le PTI – ont bien montré que les patients splénectomisés sont exposés à un risque infectieux pendant toute la vie et, c'est nouveau, un risque de thrombose qui touche jusqu'à plus de 10 % des patients après dix ans d'évolution, que les patients soient ou non en succès de la splénectomie. Ceci explique pourquoi la splénectomie est un traitement de moins en moins pratiqué. Sur la gauche de cette diapositive, vous voyez l'utilisation de la splénectomie au cours des 20 dernières années dans différents pays. En France, il en est de même.

Aujourd'hui, on dispose en France de deux agonistes du récepteur de la TPO : le romiplostim et l'avatrombopag. Sur cette diapositive, ce qui nous intéresse, c'est ce qui se passe à M6, avec 80 % d'*overall response rate* au départ et 40 à 50 % de réponses durables pour ces deux molécules. Mais il est important de souligner que, malgré la remarquable efficacité de cette molécule, quand on regarde ce qui se passe dans les études pivotales à long terme ou dans la vraie vie, on se aperçoit qu'un nombre non négligeable de patients vont interrompre le traitement. Par exemple, 52 % des patients vont arrêter le romiplostim. Avec l'avatrombopag, il en est de même, 31 % d'arrêt après 18 mois de traitement. Ces arrêts peuvent être liés à une perte d'efficacité, même si habituellement, il est classique de dire qu'il n'y a pas d'épuisement de l'effet des agonistes. Il peut être lié à un problème de tolérance. Il peut être lié à un souhait du patient. C'est clair qu'entre un traitement injectable ou un traitement par voie orale, un traitement par voie orale qui doit être pris à heure fixe, il peut y avoir, de la part des patients, des souhaits qui ne sont pas forcément la même optique que celle du clinicien.

Sur une revue extensive de la littérature, près de 60 % des cas, ces *switchs* sont liés à un manque d'efficacité. Dans 20 à 30 % des cas, à un problème de tolérance. Ce qui est intéressant, c'est que lorsque l'on *switche* – les études françaises, espagnoles et américaines l'ont montré – on a une forte probabilité d'obtenir une réponse satisfaisante avec la molécule utilisée en *switch*. Cette efficacité est pratiquement de 100 % lorsque le *switch* est

fait pour un effet secondaire et de plus de 70 % lorsque c'est pour une inefficacité. Pourquoi cela marche quand on *switche* ? Vous savez que les agonistes du récepteur de la TPO vont stimuler différentes voies de stimulation et activer des voies de signalisation. On peut imaginer, même si cela n'a pas été prouvé *in vivo*, que les différents agonistes du récepteur de la TPO peuvent activer des voies de signalisation différentes.

Pourquoi, nous, en tant que cliniciens, il est intéressant d'avoir, à notre disposition, une molécule supplémentaire ? DOPTelet, l'avatrombopag est une *small molecule* qui agit sur la partie transmembranaire du récepteur, qui donc est très probablement extrêmement proche de l'avatrombopag. On peut tout à fait accepter le fait que l'étude pivotale a des limites, mais elle a le mérite d'exister. C'est quand même une étude contre placebo qui a montré son efficacité.

Ce qui est intéressant dans cette diapositive, c'est de voir qu'un certain nombre de patients inclus dans l'étude pivotale avaient reçu antérieurement des agonistes du récepteur de la TPO, donc ils étaient soit en échec, soit en insuffisance de réponse selon l'avis du patient. On s'aperçoit que, même si les patients ont été antérieurement traités ou non par un agoniste du récepteur de la TPO, l'étude pivotale a montré une réponse avec l'avatrombopag. Depuis cette publication, une étude a été présentée par le groupe de Cuker au dernier congrès de l'EHA. Sur plus de 40 malades qui ont été switchés de l'elotrombopag ou du romiplostim vers l'avatrombopag, un certain nombre de ces patients étaient résistants aux deux autres agonistes et dans cette situation, ils ont montré une réponse avec l'avatrombopag. Donc cette étude de Cuker présentée au dernier congrès de l'EHA confirme, si tant est que l'on avait des réserves, le fait que l'avatrombopag est un traitement véritablement efficace au cours du PTI.

Je laisse la parole au laboratoire SOBI pour la tolérance.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GANDOSSI.-** Bonjour. En termes de données de tolérance, le dernier PSUR dans cette *slide* date de novembre 2020. Nous avons depuis reçu un PSUR plus récent. Le nombre de patients traités par DOPTelet en post-marketing était, au mois de mai, de 686. Sur la période, aucun signal de tolérance n'a été rapporté et le bénéfice risque de l'avatrombopag est resté favorable dans les indications autorisées.

Les engagements que nous avons pour sécuriser la commercialisation de DOPTelet sont principalement faits par notre participation à la *past study* qui a été demandée dans le cadre du PGR *past study* dont on aura les résultats en Q4 2025 pour évaluer la *safety* des patients traités. Nous avons également pris l'initiative de proposer de travailler avec le registre Carmen, dont le Professeur Godeau vous dira quelques mots, afin d'évaluer, en vie réelle, le profil des patients qui seraient traités par DOPTelet, l'efficacité et la sécurité à long terme et également, pour conforter les données de *switch* dont vient de vous parler Monsieur Godeau sur les patients qui seraient résistants aux deux traitements existants déjà.

Monsieur Godeau, si vous voulez dire quelques mots sur le registre Carmen.

**M. le D<sup>r</sup> GODEAU.-** Le registre Carmen est un registre prospectif mis en place par le CeReCAI, à Toulouse, en collaboration avec nous, avec les sites constitutifs et un certain nombre de centres de référence de compétences de notre réseau CeReCAI qui, je rappelle, regroupe 27

équipes plus quatre sites constitutifs sur toute la France, y compris certains territoires d'outre-mer. L'intérêt de ce registre, c'est qu'on inclut tous les PTI incidents et on est actuellement à 1 100 malades inclus, avec un suivi des patients professionnalisé. Je pense que ce registre Carmen permettra, si l'avatrombopag est commercialisé, d'avoir un suivi d'efficacité et de tolérance qui nous permettra d'obtenir la confirmation que ce traitement est utile et *safe* au cours du PTI.

À titre personnel, je serai heureux que ce médicament puisse être commercialisé pour les raisons que j'ai exposées tout à l'heure. Même si cela ne relève pas directement de la commission, je pense qu'avoir plusieurs molécules à notre disposition, c'est peut-être un argument économique et possiblement une possibilité de diminuer les coûts. Je vous remercie.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GANDOSSI.**- Nous avons fini la présentation. Est-ce que vous avez des questions ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Très bien. Une question d'Étienne Lengline.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINE, pour la HAS.**- J'ai une remarque et une question. La remarque, c'est qu'on avait été dans la difficulté, dans le fond, à évaluer ce dossier parce que les dossiers fournis ne permettaient vraiment pas de positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique. J'en viens à ma question. Pour définir la place, notamment par rapport à l'eltrombopag, est-ce que vous prévoyez de refaire l'étude qui, certes, avait été un échec parce qu'elle n'avait pas inclus de malades, mais de refaire une étude *versus* l'eltrombopag ? On ne sait pas à quel moment ce médicament est utile dans la stratégie thérapeutique. Si c'est en échec d'eltrombopag, on n'a aucune donnée aujourd'hui pour donner un SMR à ce médicament. Si c'est un médicament qui va être sur la même place qu'eltrombopag, on n'a pas de données pour dire qu'il n'est pas inférieur. Il faut qu'il se compare face à face. Le SMRI avait été principalement expliqué par l'absence de détermination possible d'une place dans la stratégie. Je veux bien que ce soit dans les recommandations internationales, mais c'est un peu difficile.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GANDOSSI.**- Je laisserai le Professeur Godeau s'exprimer sur la mise en place du produit.

**M. le D<sup>r</sup> GODEAU.**- Je pense qu'il ne faut pas perdre de vue que l'on parle d'une maladie orpheline. D'abord, il n'y a, à ma connaissance, et je connais la littérature du PTI, aucune étude *face to face*. Que ce soit le rituximab, que ce soit l'eltrombopag, que ce soit le romiplostim, il n'y a pas d'étude *face to face*.

Deuxièmement, si on voulait montrer une étude de non-infériorité, il faudrait inclure un nombre considérable de patients. Je ne suis pas biostatisticien, mais je sais que, dans une étude de non-infériorité, on arrive assez rapidement à des essais thérapeutiques nécessitant l'inclusion de 100 ou 200 patients par bras. Je rappelle que c'est une maladie orpheline pour laquelle il y a environ 3 000 malades hospitalisés chaque année en France. On est une des rares équipes à avoir fait des essais prospectifs randomisés. Un essai prospectif randomisé, ce sont deux ou trois ans de travail. C'est le premier élément.

Deuxième élément, sur les données d'efficacité de l'eltrombopag en cas d'échec des autres agonistes, on ne peut pas en vouloir au laboratoire SOBI puisqu'à l'époque où le dossier d'enregistrement avait été déposé, l'étude de Cuker n'avait pas été présentée. L'étude de Cuker a été présentée en juin dernier à l'EHA. Je pense qu'elle est très probablement sous presse. Cette étude répond à votre interrogation. Certes, il n'y a pas 300 malades, mais encore une fois, on parle d'une maladie orpheline, on ne parle pas de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie.

Pour nous, honnêtement, je ne vois pas en quoi l'avatrombopag serait supérieur à l'eltrombopag. Je suis intimement persuadé, sur les données dont on dispose, qu'on va arriver sur une efficacité qui sera très probablement la même. En termes d'avoir plusieurs molécules à notre disposition, c'est un plus pour les patients. N'oublions pas que l'eltrombopag doit être pris à heure fixe, en dehors de toute alimentation, en dehors de tout produit calcique. Effectivement, c'est beaucoup plus prégnant aux États-Unis qu'en France où on a des règles diététiques qui ne sont pas les mêmes qu'aux États-Unis ou dans les pays anglo-saxons. C'est un plus.

Je pense que cette étude *face to face*, encore une fois, il n'y a pas d'étude qui se compare d'une molécule à l'autre. Et quand on voit les essais thérapeutiques actuels dans le PTI, c'est soit contre placebo, soit contre ce qu'on appelle un *standard of care* qui ne veut rien dire.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Sylvie Chevret.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** On met beaucoup de sujets, surtout si la différence dans ce que vous acceptez en non-infériorité est faible. J'avais plusieurs remarques sur le fait que cet essai avait soulevé aussi d'autres problèmes, indépendamment du comparateur qui était un placebo. Je dois avouer que vous n'avez pas mis en avant les nombreuses modifications du protocole qui ont eu lieu en cours d'étude. Le changement de critère de jugement a conduit à une baisse de l'effectif calculé du double au simple exactement, de 100 à 45. Il y a eu énormément d'écarts protocolaires, notamment sur les populations incluses, sur les critères d'inclusion et d'exclusion, puisque vous vous retrouvez avec une population en pair protocole extrêmement faible. Je voulais savoir ce que vous aviez comme opinion là-dessus. C'est si compliqué de conduire un essai bien fait dans cette maladie ?

**M. le D<sup>r</sup> GODEAU.-** Compliqué, non, Sylvie, puisque comme tu le sais, on a fait des essais tous les deux ensemble. Je ne suis pas le laboratoire SOBI et ce n'est pas moi qui ait conduit cet essai.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** C'est dommage.

**M. le D<sup>r</sup> GODEAU.-** Je ne sais pas si c'est dommage.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** On a été confronté à cela aussi. Je voulais dire que c'était intervenu dans le jugement final.

**M. le D<sup>r</sup> GODEAU.-** Si je fais un parallèle avec un autre traitement utilisé dans le PTI, qui sont les immunoglobulines intraveineuses, quand un laboratoire veut commercialiser une

nouvelle immunoglobuline intraveineuse dans le PTI, la preuve de concept, c'est 20 malades en ouvert, sans groupe contrôle.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Je ne remets pas en cause l'effectif en lui-même. C'est plus sur le fait que les modifications en cours d'étude sont toujours un peu problématiques, si elles sont mal justifiées. Le fait qu'il y ait eu une déviation protocolaire, notamment sur les critères d'inclusion, pose quand même problème sur le fait que (inaudible 03 :36 :31) est très imprécis.

**M. le Dr GODEAU.-** J'admets tout à fait les limites de cette étude soulignées par Sylvie Chevret. C'est clair que cette étude a des limites, le laboratoire SOBI ne dira pas le contraire. Je pense que par pragmatisme, on a une molécule qui, malgré les limites d'une étude, montre une efficacité par rapport à un placebo. On a des données supplémentaires de Cuker qui montrent qu'en cas d'inefficacité de l'eltrombopag et du romiplostin, l'eltrombopag peut être efficace. On a des données qui pourraient être obtenues assez facilement avec un délai de réponse assez rapide, avec un registre ouvert. Je pense que c'est une option.

**M<sup>me</sup> BASTARD.-** Je ne reviendrais pas sur les limites de l'étude non plus. Par contre, les critères de l'étude ont été modifiés pour pouvoir au moins terminer cette étude sachant que s'ils n'avaient pas été modifiés, compte tenu des difficultés de recrutement, on n'aurait eu aucune étude de terminée, que ce soit celle *versus* comparateur ou celle *versus* placebo.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Ce n'est pas très convaincant. Vous êtes en train de dire que vous avez choisi un critère qui soit suffisamment sur une référence attendue très grande, qui justifie qu'on passe de 100 à 50. Si on a besoin de deux fois moins d'effectifs, c'est que l'effet qu'on montre est forcément plus important, donc on montre un critère qui est potentiellement moins pertinent.

**M<sup>me</sup> BASTARD.-** Les critères ont été ajustés pour recruter un nombre de patients qui permettraient de terminer l'étude.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Je croyais que vous parliez du changement du critère de jugement.

**M<sup>me</sup> BASTARD.-** Non.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Je trouve que la conclusion de tout à l'heure sur le registre qui va nous conduire à avoir des éléments sur l'efficacité, la tolérance et la place du médicament est un peu problématique puisqu'on est en train de dire qu'on aura la réponse à ces questions dans le futur sur des données observationnelles. Le niveau de preuve actuel est quand même (inaudible 03 :39 :08). C'est pour prendre une décision eu égard à ce qu'on appelle l'*evidence base medicine*. Je ne suis pas sûre d'avoir compris ce que je fais dans cette commission.

**M. le Dr GODEAU.-** Je n'ai pas de commentaire supplémentaire à donner. J'ai exposé ma position. Ce produit est commercialisé dans d'autres pays européens qui ne sont pas connus pour être spécialement laxistes. J'entends tout à fait les réserves méthodologiques qui ont été soulevées par Sylvie. C'est à vous de prendre la décision. Je pense qu'il est inutile que je

réponde aux autres remarques qui avaient été faites dans le rapport sur la réponse biologique, les complications hémorragiques et l'absence de comparaison directe parce que là, c'est assez facile de répondre.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Merci. Il y a une question de Hugues.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON, pour la HAS.-** Je voulais revenir sur le fait que le critère d'évaluation principal était biologique et je voulais savoir si, pour les comparateurs, on avait des critères d'évaluation cliniques plus durs.

**M. le D<sup>r</sup> GODEAU.-** Dans les critères de comparaison, on peut se baser sur des complications hémorragiques. Le problème des complications hémorragiques, c'est qu'il faut prendre les complications hémorragiques graves, mais elles sont extrêmement rares, fort heureusement. C'était une des critiques qui justement avait été faite à une étude que l'on avait faite sur l'immunoglobuline *versus* bolus de solumédrol où les *reviewers* nous avaient dit : « Vous nous prouvez que les immunoglobulines sont supérieures au solumédrol pour le chiffre de plaquettes, mais vous ne montrez pas de supériorité en termes de complications hémorragiques. » Le problème, c'est que, si on se limite aux complications hémorragies graves, il faut alors des effectifs et des études qui regroupent plusieurs milliers de patients, ce qui est impossible à faire dans le PTI, en partant du principe que c'est une maladie orpheline. À ce moment-là, on peut se baser sur des scores hémorragiques. Le problème, c'est qu'il n'y a pas de score hémorragique internationalement reconnu. Nous utilisons un score hémorragique que nous avons publié en 2005 en France, mais il n'est pas internationalement reconnu. Sinon, se baser sur les complications hémorragiques, c'est extrêmement difficile. On considère que le chiffre de plaquettes est un bon marqueur de substitution quand on fait une étude sur le PTI.

Concernant la qualité de vie, là aussi, c'est très compliqué parce qu'il n'y a pas d'échelle de qualité de vie internationalement reconnue dans le cadre du PTI. Quand on prend le SF36, il n'est pas très bien adapté. J'observe que les deux agonistes du récepteur de la TPO, actuellement commercialisés, n'ont pas fait la preuve d'une amélioration de la qualité en se basant sur le SF36. Cela améliore certains symptômes et pas d'autres. La qualité de vie, c'est important, mais aujourd'hui, je reste persuadé que le meilleur marqueur pour tester un médicament dans le PTI, cela reste malheureusement le nombre de plaquettes.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** C'est understandable. Est-ce qu'il y a d'autres questions aussi ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GANDOSSI.-** Je voudrais faire un commentaire suite à la discussion qui a eu lieu. L'initiative que nous avons eu de (inaudible 03 :42 :56) nous semble pertinente puisque cela permet, au-delà de répondre aux questions auxquelles vous pensez que nous n'avons pas la réponse, de pouvoir suivre (inaudible 03 :43 :10) et, comme le disait Monsieur Godeau, d'évaluer ce qui se passe pour les patients qui ont eu l'eltrombopag ou romiplostim qui n'ont pas répondu ou qui ont eu une diminution de la réponse au traitement afin d'éviter que ces patients puissent aller soit vers des thérapies plus complexes, soit vers la chirurgie, type splénectomie dont on connaît aussi les limites.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Nous vous remercions pour ces échanges. Nous vous remercions de vous déconnecter pour que nous puissions discuter après cet entretien. Merci et bonne journée.

Jean-Christophe, nous allons faire la contribution patient. Ensuite, on reprend les questions.

**M. le D<sup>r</sup> THIERRY, pour la HAS.-** O'Cyto est une petite association née en 2014, non agréée, qui réunit 200 patients et aidants familles. Ils ont travaillé avec les patients et avec les médecins référents. Ils rappellent le fardeau de la maladie en commençant par rappeler l'errance diagnostic, la difficulté de trouver un bon traitement avec des périodes assez longues handicapantes, avec les poussées, l'inconfort hémorragique et les grosses fatigues. La vie est chamboulée avec l'arrêt parfois brutal de la pratique sportive. Leur contribution est limitée à la présentation d'une adaptation pour chaque cas unique, d'une attente importante dans les traitements les mieux adaptés et les moins envahissants. Ils citent aussi que cela peut aller jusqu'à l'abstinence totale thérapeutique, cela mérite d'être souligné. Ils disent que plus le choix de solutions thérapeutiques s'élargit et plus ils auront de chances de trouver ce qui leur convient le mieux.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Très bien. Jean-Christophe.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA, pour la HAS.-** Je voulais vous poser une question. Je ne voulais pas intervenir parce que j'avais un doute. Il s'agit d'une maladie rare, on ne peut pas le discuter, mais ce n'est pas une maladie orpheline au sens où on n'est plus, Dieu merci, face à une multiplicité des traitements qu'on a du mal à hiérarchiser.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** On a une confusion souvent entre maladie rare et maladie orpheline.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-président.-** Ce n'est pas un médicament orphelin.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Ce n'est pas une maladie orpheline non plus.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS, Vice-présidente.-** Il y a déjà 1 100 patients dans son registre.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Madame la chef de projet voulait rebondir.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Juste quelques précisions par rapport aux discussions avec le laboratoire. D'une part, Étienne, cela pourra mieux préciser sur la question sur les CCP et les critères d'évaluation. Effectivement, pour toutes les autres études que vous avez eues, cela a toujours été le critère principal sur la numération plaquettaire, mais ce n'était pas exprimé de la même façon. Ce qui avait été plus discuté par Étienne et Marion, entre autres, c'était plus l'interprétabilité du critère dans l'étude en question, qui était le nombre de semaines cumulées avec une numération supérieure à 50. Pour les comparateurs, cela a été plus régulièrement une réponse durable. D'ailleurs, la réponse plaquettaire durable, c'était le critère principal initialement prévu pour cette étude qui, finalement, est passé en critère exploratoire. En sachant que, dans l'avis, cela n'a pas été contesté par le laboratoire, c'est issu du rapport d'étude, le critère avait été modifié afin de pouvoir soumettre l'AMM au Japon, parce que cette étude, initialement, ne devait soutenir que le dossier au Japon, mais

vu qu'ils ont eu un souci avec l'étude comparative, ils ont dû réadapter le plan de développement.

Autre point, ils sont souvent revenus sur des données de l'étude de Cuker, à savoir le *switch*, c'est-à-dire des patients traités par avatrombopag après avoir été traités par un des deux autres, donc un *switch*. Comme l'a dit le Professeur Godeau, c'est en cours de publication, *a priori*. C'est une nouvelle donnée non versée. Ils avaient présenté les données dans le premier PowerPoint qu'ils nous avaient envoyé. On a demandé qu'ils les suppriment. Ils s'appuient beaucoup là-dessus. Vous n'aviez pas ces données en main quand vous avez examiné le dossier.

Voilà les précisions que je voulais apporter.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINE, pour la HAS.-** Je peux compléter sur ces données dont on n'a pas le droit de parler. En grande majorité, ce sont des patients qui ont fait un *switch* depuis romiplustim. Ce sont des données qui ne répondent pas à la question du positionnement.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** L'idée du Bureau était de ne rien changer, de garder un SMRI. C'est ce qui avait été voté initialement. On peut revoter sur le maintien ou non de l'avis précédent.

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

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Nous avons 18 voix pour le maintien des conclusions précédentes et deux contre.

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