

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.

DOPTELET 20 mg* (avatrombopag (maléate de)) (CT-19219) Autre passage SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM Inscription (CT)

Pierre Cochat, le Président.- On passe à DOPTELET, dont on a déjà parlé, mais il y a eu un retard de publication sur le site de la HAS pour l'appel à contributions des associations de patients. On l'a examiné en deux temps, et on le revoit aujourd'hui, mais je crois qu'il n'y a toujours pas d'avis d'association de patients. C'est cela ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est cela. Bonjour à tous. Effectivement, comme l'a dit Pierre, examen en deux temps. Lors de la CT du 30 juin, vous aviez déjà examiné ce dossier. DOPTELET, c'est l'avatrombopag, c'est un troisième agoniste des récepteurs de la TPO qui demandait l'inscription dans l'extension d'indication : traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements. Lors de la CT du 30, on vous avait présenté le dossier et vous aviez notamment écouté l'expert externe qui était Marion Malfaite, et les rapporteurs internes qui étaient Etienne Lengliné et Sylvie Chevret. Vous aviez alors débattu du dossier.

Comme l'a dit Pierre, à ce jour, nous n'avons pas reçu de contribution patients. Nous n'avons pas de nouveaux éléments à vous présenter par rapport à ceux sur lesquels vous aviez débattus le 30 juin.

En quelques mots, je vais vous rappeler le contenu du dossier, bien que vous ayez reçu de nouveau tous les documents, et notamment les rapports d'experts. La demande d'inscription reposait notamment sur une étude de phase III versus placebo. Le laboratoire avait également présenté une méta-analyse de comparaison indirecte. Pour la méta-analyse de comparaison indirecte, elle avait été expertisée par Sylvie Chevret. On n'avait pas pu en tirer de conclusion étant donné les limites méthodologiques.

S'agissant de l'étude de phase III versus placebo, c'était une étude qui avait inclus 49 patients ayant déjà reçu au moins un traitement du PTI. C'était un critère d'inclusion. Au total, 32 dans le groupe avatrombopag et 17 dans le groupe placebo. A six mois, il avait été montré une supériorité de avatrombopag, sous critère principal qui était le nombre cumulé de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était supérieure ou égale à 50 gigas en l'absence de traitement de secours. Il y avait une supériorité également versus placebo sur le premier critère hiérarchisé qui était la proportion de patients avec une numération plaquettaire supérieure ou égale à 50 gigas à J8.

S'agissant du profil de tolérance, rien de particulier vu qu'au cours des études cliniques il n'avait pas été mis en évidence d'effets indésirables qui n'avaient pas déjà été observés pour l'un ou l'autre des deux autres agonistes des récepteurs de la TPO dont on dispose déjà.

Pour rappel, les revendications du laboratoire pour ce dossier, c'est un SMR important, une ASMR V sans revendication d'ISP.

Je vous propose vu qu'Etienne est parmi nous qu'il vous rappelle ses principales conclusions sur le dossier.

M. Lengliné, membre de la CT.- Oui, si cela vous va. Je fais rapide parce qu'en effet, on avait déjà débattu. C'était un dossier qui posait un certain nombre de problèmes, parce qu'en gros, on est dans le PTI chronique, avec une stratégie thérapeutique qu'on avait rappelée : des PTI qui évoluent depuis au moins un an, et des stratégies thérapeutiques dans le PTI qui peuvent sembler complexes. Il y a un certain nombre de possibilités qui ne sont pas vraiment hiérarchisées et qui sont reprises dans le PNDS.

Notamment, il est assez bien établi que les traitements du PTI chronique font appel à la splénectomie qui est réalisée maintenant de plus en plus tardivement, éventuellement au Rituximab, et depuis un certain nombre d'années maintenant, aux agonistes du récepteur de la TPO pour lequel il y a deux médicaments qui sont utilisables et qui ont montré leur efficacité.

L'étude présentée pour ce dossier posait essentiellement problème du fait de sa méthodologie. C'est une étude de phase III qui a comparé l'avatrombopag, le médicament qui est à l'étude, versus un placebo, alors que les patients inclus ne nécessitaient d'avoir reçu qu'une ligne de traitement pour le PTI. Ce n'était pas forcément une ligne de traitement qui était considérée comme un traitement du PTI chronique. Ils considèrent que d'avoir reçu des corticostéroïdes ou des immunoglobulines, qui sont plutôt des traitements d'urgence qui ne sont pas considérés comme une ligne de traitement, pouvaient justifier d'être en « échec » d'un traitement. De ce fait, dans leur étude, les patients qui étaient inclus, il n'y en avait que 35 %...

Pierre Cochat, le Président.- On ne t'entend plus, Étienne. La connexion n'est pas bonne.

M. Lengliné, membre de la CT.- Oui, je sais. Seulement 19 % avaient reçu du Rituximab et seulement 37 % avaient déjà reçu un agoniste de récepteur de la TPO. C'est un problème parce que ce n'est pas tellement justifiable de randomiser ces populations versus un placebo, si toutefois ils justifiaient d'avoir un traitement.

Le critère de jugement principal n'était pas un critère très habituel parce que c'était, en gros, le nombre de semaines avec des plaquettes supérieures à 50 gigas, ce qui est un peu difficile à comparer avec les autres études, qui n'est pas utilisé d'habitude dans ce type d'études. Il y avait un certain nombre de déviations qui avaient été notées au protocole, notamment 22 % de patients pour lesquels, dans le groupe avatrombopag, il y a des problèmes sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

Eu égard à tout cela, la conclusion, c'était de dire que le dossier ne permettait pas de déterminer, en l'absence de comparaison avec un autre agoniste du récepteur de la TPO, la place dans la stratégie d'un éventuel troisième. On n'a pas la démonstration qu'il n'est pas inférieur aux deux précédents. De mon point de vue, cela rend assez difficile de donner un SMR suffisant à ce dossier.

Je ne pense pas qu'on va refaire tout le débat. Je crois que Marion Malfaite avait été aussi

auditionnée et avait noté les mêmes points d'inquiétude ou de réserve sur le dossier.

Je ne sais pas si Sylvie veut compléter.

Madame Chevret, membre de la CT.- Je crois que tu as tout dit. Ce qui était important, surtout, c'était le nombre de déviations protocolaires, qui étaient soit pré-randomisation, ce qui est un peu moins gênant puisque normalement ce n'est pas lié au groupe de traitement et post-randomisation, qui étaient assez nombreuses. C'est même pour cela qu'on m'avait demandé mon avis, d'ailleurs. Je crois qu'il ne restait plus que 10 patients qui avaient suivi le protocole tel qu'il était prévu.

Mais l'autre point fondamental, ce n'est pas tant ce qu'ils ont fait, puisque c'est un essai en double aveugle qui a des qualités. Mais le problème principal était lié au choix du comparateur. C'est ce que j'en ai déduit.

Sinon, pour les méta-analyses en réseau, ils n'ont que cet essai. C'est un nombre très faible, avec des populations incluses très hétérogènes en termes de durée de maladie, notamment. C'est une maladie qui est manifestement chronique, qui évolue au cours du temps avec des malades qui avaient des durées de maladie selon les études comparées qui variaient entre moins de deux ans à plus de dix ans. Il y avait des différences sur les valeurs des plaquettes également aux inclusions. Je n'ai rien d'autre à ajouter spécifiquement.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Le Bureau avait proposé un SMR insuffisant. Je propose qu'on vote pour suffisant, insuffisant. A moins que vous ayez des questions à Étienne ou à Sylvie ? OK, Sophie, on peut passer au vote.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

Un chef de projet pour la HAS.- Par rapport à l'adoption.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons l'adopter sur table.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons préciser un peu les arguments.

- C'est l'absence de comparaison directe aux autres thérapies disponibles, alors que c'était réalisable dans un contexte où on a déjà deux autres spécialités qui appartiennent à la même classe.
- L'absence de données robustes chez les patients qui avaient épuisé toutes les options thérapeutiques, cela ne permet pas non plus d'identifier une sous-population qui pourrait tirer le bénéfice de ce traitement.

- La démonstration sur un critère qui est discutable, avec des incertitudes sur la quantité des prix 0.25.07 observés.
- Enfin, l'absence d'impact qui est démontrée sur la survenue des hémorragies ou la qualité de vie.

Pierre Cochat, le Président.- Parfait.

Index

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

Marion Malfaite, 2, 3

prix, 5