



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 mai 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. ADAKVEO – Audition – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour à l'équipe NOVARTIS. Merci de vous être libérés pour cette audition. Nous allons procéder de la manière suivante. Notre chef de projet va présenter ADAKVEO. Ensuite, vous aurez quinze minutes de présentation avec votre expert, puis dix minutes d'échange avec la CT. Ensuite, nous reprendrons la main sans vous pour discuter et voter.

Jean-François Duco.- Très bien, merci.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Le laboratoire vient pour ADAKVEO suite à un avis conditionnel en date du 7 avril. Il s'agit d'ADAKVEO, à base de crizanlizumab en solution diluée pour perfusion, dans le cadre d'une demande aux seules collectivités. Il s'agit d'une AMM conditionnelle et d'un médicament réservé à l'usage hospitalier. L'indication d'AMM est la prévention des crises vaso-occlusives récurrentes chez des patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus.

ADAKVEO peut être administré en association avec de l'hydroxycarbamide ou en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat. La commission a rendu un SMR faible et conditionnel, qui est conditionné à la réévaluation d'ADAKVEO dans un délai maximal de 4 ans sur la base notamment des résultats d'une étude de phase 3, l'étude STAND, une étude versus placebo, et également des données issues d'un registre exhaustif qui recense tous les patients atteints de drépanocytose traités par ADAKVEO en France.

La commission avait également considéré qu'ADAKVEO n'apportait pas d'ASMR. Il s'agit donc d'une ASMR V. Pour cela elle avait pris en compte une efficacité modeste démontrée dans une étude de phase 2 versus placebo, en termes de réduction du taux annuel médian des crises vaso-occlusives, avec une réduction de seulement 1,35 crise par an avec ADAKVEO, efficacité évaluée dans une population hétérogène de patients, à la fois en termes de gravité de la maladie et de traitement par hydroxycarbamide à l'inclusion. Elle avait également estimé qu'il était impossible d'estimer la quantité d'effet d'ADAKVEO, d'une part en monothérapie, et d'autre part en association, en lien avec l'hétérogénéité de la population incluse.

Le profil de tolérance du crizanlizumab apparaît favorable, avec un recul limité à 1 an. Il n'y a pas de données d'efficacité versus le traitement de référence, l'hydroxycarbamide. La commission avait également estimé qu'ADAKVEO n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. Je vous laisse la parole.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. C'est à vous.

Jean-François Duco.- Monsieur le Président, Madame et Monsieur les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, bonjour. Je suis Jean-François Duco,

Directeur de l'accès au marché pour NOVARTIS en hématologie, et je suis aujourd'hui accompagné du Professeur Pablo Bartolucci, interniste au CHU Henri Mondor, présent en qualité d'expert externe, de Madame Nathalie Carpentier, responsable des projets scientifiques, de Madame Sandra Guedj, notre Directrice de l'accès au marché en oncologie, et de Madame Sandra Nizard, expert accès au marché, plus spécifiquement en charge de ce dossier.

Nous vous remercions de nous recevoir dans le cadre de cette audition pour ADAKVEO dans son indication dans la drépanocytose, et nous souhaitons plus spécifiquement revenir sur le positionnement du produit, qui se situe en seconde intention. C'est un positionnement où il n'existe pas d'alternative thérapeutique, ce qui nous amène à solliciter une amélioration du service médical rendu de niveau IV, donc mineure.

Pour la description du besoin médical, de la prise en charge et du positionnement du crizanlizumab, je vais maintenant laisser la parole au Professeur Pablo Bartolucci.

Pablo Bartolucci. - Bonjour Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Mesdames et Messieurs, je suis le Professeur Pablo Bartolucci, le responsable du centre de référence coordinateur des centres drépanocytaires majeurs, qui est également le centre coordinateur pour la filière de soins MCGRE.

Nous suivons environ 3 000 patients drépanocytaires, ce qui en fait le plus gros centre européen avec, pour les 2 ans qui viennent, 15 protocoles thérapeutiques qu'ils soient académiques ou industriels. Parmi ces protocoles industriels, je suis investigateur principal de l'étude STAND actuellement en cours et également de STEADFAST, toutes deux portant sur le crizanlizumab. J'ai plusieurs liens d'intérêt avec l'industriel pharmaceutique puisque j'aide ou j'essaie d'aider à la mise en place d'études plus adaptées et à mieux utiliser les traitements, qui jusqu'à présent étaient rares au cours de la drépanocytose, puisqu'en tout et pour tout il y a un médicament, l'hydroxyurée, donc le SIKLOS, qui a l'AMM dans cette maladie.

La drépanocytose est une maladie rare mais elle est la plus fréquente des maladies rares. Elle est même à la limite des maladies rares, puisqu'on est en train de passer sous le seuil de 1 pour 2 000. En région parisienne, nous ne sommes même clairement plus une maladie rare. Cette pathologie autosomique récessive touche des patients principalement homozygotes, mais il y a également des formes hétérozygotes composites. Elle présente une variabilité clinique importante d'un patient à l'autre. C'est une maladie qui associe à la fois une anémie hémolytique, mais également des épisodes vaso-occlusifs et des lésions vasculaires chroniques, qui sont en fait source d'atteintes d'organes. C'est d'ailleurs la maladie que je connais qui touche le plus d'organes, puisque quasiment aucun organe n'est épargné au cours de cette maladie.

Les atteintes aiguës et les atteintes chroniques vont contribuer à une diminution de l'espérance de vie, qui dans les pays développés demeure de 30 ans inférieure environ à la population générale, avec en plus une altération de la qualité de vie, un impact scolaire important et également socioprofessionnel, avec des arrêts de travail répétés, et en plus une population qui est dans des conditions socioéconomiques défavorisées.

La crise vaso-occlusive est la manifestation principale de la maladie. C'est en fait une crise douloureuse qui touche les os, et les patients la ressentent comme des épisodes de douleurs fracturaires ou de broiement osseux, sauf qu'en général quand on se fait une fracture c'est sur un seul os, et chez eux ces crises touchent plusieurs os à chaque fois. Ils ont donc un ressenti de cette douleur qui est terrible, avec des stress post-traumatiques et avec pour certains patients un ressenti de mort imminente, avec de l'angoisse, et pour certains patients de plus en plus des addictions aux antalgiques, notamment codéinés.

Les pédiatres sont confrontés au retard scolaire. En médecine adulte, nous sommes confrontés aux problèmes d'incompatibilité de travail ou d'arrêts répétés de travail, et les crises vaso-occlusives en sont principalement responsables. Ce sont 90 % des hospitalisations. Ces hospitalisations durent en moyenne 5 jours, et la complication que l'on redoute le plus au cours d'une crise vaso-occlusive est le syndrome thoracique aigu, c'est-à-dire une crise qui se produit principalement au niveau des poumons et qui peut conduire au décès. Nous savons qu'environ 20 % des crises vaso-occlusives vont se compliquer de cette atteinte, source principale de mortalité.

On connaît la plupart du temps les facteurs de risque, ou plutôt les facteurs déclenchant les crises vaso-occlusives comme le froid, le stress ou les infections, mais en fait ces facteurs déclenchants sont difficilement évitables dans la vie quotidienne. Dans un désir de normalité que vivent tous nos patients, on se rend compte qu'ils ont du mal à pouvoir éviter totalement ces facteurs déclenchants et même en les évitant de toute façon ces crises surviennent, en particulier chez des patients avec un phénotype particulièrement sévère. Jusqu'à présent, les crises vaso-occlusives sont donc la cible prioritaire thérapeutique.

Pour le moment, les traitements des crises vaso-occlusives sont assez décevants parce que nous sommes vraiment dans du symptomatique, c'est-à-dire l'hydratation, le traitement de la douleur par des antalgiques de palier 3, et dans les cas sévères on fait des échanges transfusionnels, c'est-à-dire que l'on remplace le sang des patients en hospitalisation. Ça, c'est pour le traitement de la crise, mais le mieux est de prévenir plutôt que guérir.

En termes de prévention, le seul traitement actuellement accessible est l'hydroxycarbamide, que l'on appelle également hydroxyurée, que l'on utilise maintenant depuis environ vingt ans, voire plus, dans la drépanocytose. Quand ce traitement ne suffit pas, nos alternatives sont celles des programmes d'échange transfusionnel, sauf que nous avons un certain nombre d'accidents transfusionnels, qui sont d'ailleurs assez propres à la drépanocytose et qui impactent la mortalité globale de nos patients. Nous avons également des surcharges en fer et des problèmes de voie d'abord.

En outre, nous avons des traitements curatifs. Actuellement, nous en avons principalement un qui est intéressant, qui est l'allogreffe à conditionnement atténué, mais pour cela il faut avoir un donneur génoidentique dans la fratrie, ce qui touche finalement une minorité de patients. Nous avons donc besoin d'alternatives pharmacologiques qui actuellement n'existent pas, et dans ce contexte le crizanlizumab est la première de ces alternatives en termes chronologiques.

À qui pourrait s'adresser le traitement par crizanlizumab ? Nous avons d'abord des patients qui sont en échappement, ou en tout cas insuffisamment contrôlés par l'hydroxyurée, en

termes de crises vaso-occlusives. Nous avons des patients, c'est une minorité mais nous en avons quand même tous, qui refusent catégoriquement le traitement et ce quelle que soit l'éducation thérapeutique que nous avons pu mettre en place ou les consultations explicatives. Nous le savons d'ailleurs même pour l'allogreffe, puisqu'on a retiré la condition de traitement par hydroxyurée de nos indications d'allogreffe, dans la mesure où nous savons que nous avons des patients qui de toute façon ne prendront pas le traitement, de la même manière que vous connaissez des patients qui ne seront jamais vaccinés pour le Covid sauf si vous les contraignez, et c'est de l'actualité récente.

Ce qu'il faut savoir, c'est que pour nous cette place du crizanlizumab est importante, principalement en association à l'hydroxyurée pour des patients en échappement ou en monothérapie pour des patients qui refusent le traitement ou qui éventuellement en auraient des effets indésirables, puisqu'il y a des effets indésirables à l'hydroxyurée. Pour une crise vaso-occlusive hospitalisée évitée, il faut savoir que l'on évite également des crises vaso-occlusives à domicile, et que les arrêts de travail ou l'absentéisme scolaire ne sont pas uniquement liés à l'hospitalisation, mais également à l'environnement avant et après l'hospitalisation et à des crises qui surviennent à domicile et qui conduisent à cet absentéisme.

Mon expérience professionnelle par rapport à cette molécule je ne l'ai pas en termes de pratique clinique courante puisque nous participons à deux protocoles thérapeutiques, et tous mes patients qui pourraient relever des indications sont dans les protocoles thérapeutiques. En revanche, nous animons des RCP nationales pour lesquelles nous proposons assez régulièrement le crizanlizumab comme alternative possible en deuxième intention. Je me réfère donc à l'étude SUSTAIN que vous connaissez parfaitement et que vous avez mentionnée. Ce que je remarque, d'un point de vue de clinicien et scientifique, c'est que cette étude était stratifiée, en termes de crises vaso-occlusives antérieures et en termes de traitement par hydroxyurée.

En fait, du fait d'avoir ou pas les patients sous hydroxyurée, on se rapproche de notre activité de la vraie vie de clinicien, c'est-à-dire d'avoir ces deux possibilités à peu près dans des pourcentages équivalents. Comme vous l'avez dit, cette étude a permis une réduction de 1,35 crise par an, ce qui en soi est un chiffre qui peut paraître hors contexte, mais dans le contexte cela représente 45 % de réduction. Or, 45 % de réduction des crises vaso-occlusives hospitalisées, c'est à peu près ce que l'on a évité avec le traitement princeps, c'est-à-dire l'hydroxyurée, dans l'étude publiée par Charach il y a vingt ans. Nous sommes à peu près dans des niveaux d'efficacité comparables.

De manière intéressante, si nous regardons ces chiffres de manière un peu différente, nous nous rendons compte que la médiane d'hospitalisation passerait de 3 à 1,6. Cela peut se voir également en délai jusqu'à la première crise, qui est également un critère classique au cours de la drépanocytose, et là c'est assez parlant parce que la première crise survient à 1,38 mois. Il faut imaginer un patient hospitalisé qui sort, qui ferait une première crise quasiment à 1,38 mois avec de nouveau 5 jours d'hospitalisation et d'arrêt de travail, alors que dans le bras traitement on est à 4 mois. Dans la vraie vie, pour nous et pour les patients, cela a un vrai impact en termes de traitement.

L'autre chose qui était dans les critères de jugement secondaires non hiérarchisés et exploratoires, c'est le pourcentage de patients sans crise. Mon objectif, dans les conseils que

je peux donner, c'est d'aller vers le 0 crise, c'est-à-dire 0 crise hospitalisée et 0 crise à domicile. Ce critère de jugement va probablement devenir important, mais nous voyons que nous passons de 8 % à 22 % dans le bras traité, ce qui là encore est non négligeable.

Le profil de tolérance du crizanlizumab était favorable. C'est-à-dire que nous avons eu finalement peu d'effets indésirables relevés. Ce sont principalement des effets digestifs mineurs et des arthralgies comme pour toute biothérapie, en général en début de traitement, et que l'on arrive parfaitement à différencier des crises vaso-occlusives, et qui en plus passent avec le temps.

Pour finir, je dirais que pour moi ce traitement présente une alternative de deuxième intention, et certainement pas en remplacement de l'hydroxyurée. Il est évidemment utilisé principalement avec le traitement, mais également éventuellement en monothérapie pour des patients totalement réfractaires à la prise de l'hydroxyurée, et nous en avons tous dans nos cohortes de patients.

Jean-François Duco.- Comme vient de le dire le Professeur Pablo Bartolucci, nous pouvons conclure que le crizanlizumab apporte un incrément d'efficacité cliniquement pertinent dans cette situation de seconde intention, et à ce stade de la prise en charge il n'existe aucune alternative thérapeutique médicamenteuse, ce qui fait d'ADAKVEO un traitement indispensable. Par ailleurs, la place de crizanlizumab en seconde intention est clairement définie, que ce soit en association chez les patients insuffisamment contrôlés sous hydroxyurée ou bien en monothérapie chez les patients qui sont éligibles mais qui ne peuvent pas recevoir d'hydroxyurée. Par conséquent, nous pensons qu'ADAKVEO mérite une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, dans la stratégie de traitement des patients qui correspondent à l'autorisation de mise sur le marché. Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes à disposition pour les questions.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Vous avez parfaitement respecté le temps. Y a-t-il des questions ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. J'ai deux questions à vous poser. Est-ce que la taille de l'effet thérapeutique a été la même - ou synergique - entre les groupes qui avaient de l'HYDREA et les groupes qui n'avaient pas d'HYDREA ? Je crois que 62 % des gens étaient sous HYDREA. C'est la première question.

Ensuite, dans le chaland des patients qui refusent l'HYDREA, quelles sont les causes de ces réticences ? Est-ce que la iatrogénie est significative ? Quand il n'y a pas de iatrogénie, quelle est la cause réelle de cette réticence ?

Pablo Bartolucci.- Merci, ce sont deux excellentes questions. Pour la taille de l'effet, malheureusement l'étude manque de puissance pour pouvoir répondre de manière claire, mais nous sommes sur des pourcentages comparables. Le seul sous-groupe qui se détachait, en termes de moindre efficacité, est un sous-groupe de patients qui présentaient énormément de crises, et qui étaient d'ailleurs sous hydroxyurée, mais encore une fois ce sont vraiment de petits effectifs. En plus, dans notre opinion, ce sous-groupe est un sous-groupe très particulier pour lequel nous nous posons même la question de douleurs qui seraient non

liées à des crises vaso-occlusives à proprement parler, et qui pourraient par exemple être liées à des phénomènes d'addiction.

Pour répondre à la question, je pense que la taille d'effet est similaire dans les groupes avec et sans traitement. Après, pour ce qui est des réticences au traitement par hydroxyurée, il y en a de différents types. Premièrement, on a mené une étude qui montre très clairement que la spermatogénèse sous hydroxyurée diminue chez l'homme. Tous les hommes le savent, donc il y a une réticence même si actuellement sur des études rétrospectives nous sommes plutôt rassurés sur le risque de stérilité. C'est quand même quelque chose que nous avons beaucoup de mal à expliquer aux patients, en particulier des hommes en âge de procréer.

La deuxième réticence, c'est souvent qu'ils regardent la notice et qu'ils voient que peut-être c'est une chimiothérapie. Nous avons beaucoup de mal à leur expliquer que ce n'est pas utilisé dans un contexte d'hématomaligne et que ce n'est pas une chimiothérapie. Nous nous posons nous-mêmes la question de l'incidence possible de myélodysplasies ou de cancers à distance. Les données à 20 ans sont plutôt rassurantes actuellement, mais nous ne les avons pas à plus. Vous savez par exemple que dans le cadre de la thérapie génique, il y a eu 2 cas de leucémies aiguës, et on s'est même posé la question d'un lien éventuel avec un traitement préalable par hydroxyurée parce qu'on sait que dans la population drépanocytaire, le risque et l'incidence des cancers sont plus importants qu'en population générale sans que l'on ne sache encore exactement pourquoi. Ce sont les raisons classiques.

Après, il y a les raisons telles que « je ne veux pas de médicament complémentaire, j'en ai déjà beaucoup, à quoi bon ? », « cela m'assèche la peau, j'ai les ongles qui se colorent, je perds les cheveux ». Ce sont un peu les effets classiques.

Enfin, il y a un tout petit dernier effet, qui est celui des ulcères de jambe. La drépanocytose donne des ulcères de jambe. Chez les personnes âgées avec un syndrome myéloprolifératif, on a également des ulcères. Finalement, on a dit que ce lien était faible. En tout cas, s'agissant du risque que les ulcères puissent être déclenchés par l'hydroxyurée, le rapport bénéfice/risque était en faveur de l'hydroxyurée, cela étant on n'en est pas toujours convaincu à l'échelle individuelle.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci. Nous avons ensuite une question de Bernard Guillot.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre présentation. J'ai deux questions. Une des contre-indications classiques de l'HYDREA est la femme enceinte ou allaitante. Vous avez une population jeune, bien entendu. Je voulais savoir si le crizanlizumab pouvait être délivré pendant la grossesse ou pendant l'allaitement, parce que cela couvrirait une période où vous ne pouvez pas traiter les patientes, mais je n'ai pas trouvé la réponse à cette question dans le dossier.

Deuxièmement, je suis un peu surpris de ce positionnement un peu ambigu entre l'add-on ou la monothérapie. Je suis un peu surpris que l'étude ait finalement inclus relativement peu de patients, alors que comme vous l'avez dit vous-mêmes c'est une maladie certes étiquetée dans les maladies rares, mais qui n'est quand même pas d'une rareté considérable. Je suis un peu surpris qu'il n'y ait pas eu un positionnement vraiment clair permettant de savoir si ce

médicament devait être donné en add-on systématique, ou au contraire, un essai chez les patients réfractaires ou intolérants ou ne voulant pas de l'HYDREA, qui aurait permis de le positionner beaucoup plus correctement que l'essai qui nous est présenté actuellement.

Pablo Bartolucci.- Je laisse l'équipe de NOVARTIS répondre.

Nathalie Carpentier.- Bonjour à tous. Pour votre question concernant la grossesse, aujourd'hui ce n'est pas une contre-indication. Il est recommandé de ne pas l'utiliser dans le RCP chez la femme enceinte. Néanmoins, il y a un programme de recueil de toutes données de femmes ayant été exposées au traitement pendant la grossesse, qui est mis en place par NOVARTIS et qui fait partie du risk management plan demandé par l'EMA. Ce recueil est en cours, avec toutes notifications. Les données précliniques suggèrent le risque de perte fœtale, mais il n'y a pas eu de données plus précises aujourd'hui chez la femme. Concernant la dernière question sur le positionnement, peut-être que vous souhaitez répondre à cette question sur les études, Monsieur Bartolucci.

Pablo Bartolucci.- Encore une fois c'est une excellente question, puis que nous-mêmes, entre nous, nous nous posons souvent la question dans nos propres études de savoir si nous devons être sur un groupe homogène de patients traités par hydroxyurée ou si nous devons nous rapprocher de la vraie vie, puisque nous pensons que dans la vraie vie nous serons de toute façon autour de 70 % à 80 % de patients traités par hydroxyurée.

J'aurais tendance à essayer de me rapprocher de la vraie vie pour un effet global, mais en même temps d'essayer d'avoir une puissance statistique suffisante pour faire une analyse de sous-groupe qui ici, du coup, n'a pas pu être faite compte tenu des effectifs dans chaque groupe. J'aurais tendance à dire que ce que nous recherchons, c'est un effet global. Dans un centre de référence ou de compétence on met tout en œuvre pour proposer un traitement par hydroxyurée en monothérapie ou bithérapie, mais nous savons pertinemment que certains patients, environ 20 % des homozygotes, y seront réfractaires. Dans ces cas-là, nous sommes toujours intéressés de savoir que d'autres traitements en monothérapie peuvent être efficaces.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci pour vos réponses.

Pierre Cochat, le Président.- Étienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Merci beaucoup pour la présentation. Ma question porte plutôt sur le positionnement dans la stratégie par rapport aux programmes d'échange transfusionnel. Vous avez dit que le positionnement serait plutôt après échec d'HYDREA. Dans votre excellente présentation, vous dites qu'en général on conseille plutôt de faire entrer les patients dans un programme d'échec transfusionnel, ce qui n'était pas permis dans cette étude. Est-ce que le comparateur du crizanlizumab n'aurait pas été plutôt le programme d'échange transfusionnel, puisque c'est ce qui a l'air d'être positionné au même stade de la prise en charge ?

Pablo Bartolucci.- C'est une excellente question. C'est ce que nous aurions fait il y a 20 ans. C'est d'ailleurs ce que nous faisons. Dans notre centre, nous n'avons quasiment plus aucun patient en programme d'échange transfusionnel, c'est-à-dire que nous avons moins de 10 %

de nos patients en programme d'échange transfusionnel pour des crises vaso-occlusives répétées. C'est-à-dire que les programmes d'échange transfusionnel sont essentiellement axés autour de la vasculopathie cérébrale ou des atteintes d'organes, avec une explosion de la demande qui pose d'ailleurs problème.

Pourquoi ne le faisons-nous plus ? C'est d'une part parce qu'il faut des voies d'abord. Si on n'a pas de voie d'abord, on se retrouve dans la situation d'échanges manuels qui aboutissent peu ou prou à de la surcharge au bout d'un an ou deux. Nous nous retrouvons donc à devoir mettre des chélateurs, et donc des médicaments supplémentaires avec des effets iatrogènes potentiels. La deuxième raison est que nous avons des difficultés d'approvisionnement en sang pour ces patients drépanocytaires, parce qu'ils ont des groupes relativement rares en population caucasienne, et on a cette fameuse complication qui s'appelle le DHCH, qui est catastrophique. C'est une défaillance multiviscérale en quasiment 48 heures, avec parfois des greffes hépatiques en super urgence. C'est vraiment une complication que nous redoutons et que nous essayons de prévenir au maximum.

La troisième raison est que lorsque nous partons sur un programme d'échange transfusionnel, nous privilégions pour ces raisons-là les érythraphérèses plutôt que les échanges manuels, puisque les érythraphérèses ne donnent pas de surcharge en fer et qu'elles ont un bien meilleur rendement. Le problème des érythraphérèses est qu'il faut des bonnes voies d'abord, et ces patients n'ont en général pas de bonne voie d'abord pour les brancher à la machine. Nous sommes donc obligés de mettre des fistules artérioveineuses ou de mettre des portacath d'un type spécial, qui sont les portacath VORTE. Dans ces cas-là, nous avons un risque iatrogène que nous pesons. Dans le cadre d'une vasculopathie cérébrale avec risque d'AVC nous courons ce risque, mais pour des crises vaso-occlusives, en 2021, nous sommes très clairement dans une optique thérapeutique médicamenteuse ou curative par allogreffe, ou peut-être demain par thérapie génique.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Le temps imparti est terminé. Je suis désolé.

Jean-François Duco.- Excusez-moi, j'ai vu qu'il y avait une question, notamment sur la collecte des données en vraie vie. Souhaitez-vous des précisions sur ce point ?

Pierre Cochat, le Président.- Très rapidement.

Michel Claret, le Vice-Président.- Oui. J'aimerais savoir si la possibilité d'un registre existe ou pas.

Jean-François Duco.- Je laisse la parole à Monsieur Bartolucci.

Pablo Bartolucci.- La possibilité d'un registre existe. Actuellement, elle n'est pas encore bien organisée. C'est-à-dire qu'il y a des dossiers patients qui existent, et en particulier il y en a un de la filière qui est en train de se construire, et il pourrait éventuellement être adossé à un registre thérapeutique, mais ce n'est actuellement pas effectif sur l'ensemble des centres.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci beaucoup. Nous allons vous demander de vous déconnecter. Merci pour votre présentation et la réponse à nos questions. Nous allons discuter et voter.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé, le temps tournait, j'ai dû interrompre. Je suis désolé, Michel. Nous avons discuté du registre en Bureau. Notre chef de projet peut éventuellement nous en dire deux mots. C'est un registre qui est essentiellement dans le service de Bartolucci. C'est cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. L'expert, Arnaud Hot, m'avait dit qu'il n'y avait pas de registre national. Il y a des choses locales.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je n'ai plus accès au tchat. Me permettez-vous de poser une question après les autres collègues ?

Pierre Cochat, le Président.- Vas-y maintenant, Jean-Christophe.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est gentil. C'est juste pour une évaluation et une discussion méthodologique. Nous sommes d'accord que c'est une phase 2, donc il y a probablement une surestimation de la taille d'effet. Je ne parle même pas du fait que les patients n'aient pas reçu le traitement standard. Je voulais aussi poser une question à nos collègues sur l'intervalle de confiance. J'ai bien vu que la p value était à 0,01, avec un intervalle de confiance qui allait jusqu'à 0. Est-ce que l'incertitude sur la quantité d'effet, parce qu'il n'y a pas assez d'effectif et de puissance, était discutée ?

Pierre Cochat, le Président.- Dans mon esprit, ce n'était pas le cas. Cela a-t-il été discuté ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Ce qui est sûr, c'est que l'expert signale une quantité d'effet modeste dans son rapport.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tout à fait. Cela a été pris en compte dans les éléments qui vous ont conduits à mettre un SMR faible. Je vous rappelle que là, le SMR est conditionnel et il est faible. Le laboratoire ne revient pas ici sur le niveau de SMR. Il revendique plutôt une augmentation de l'ASMR. Selon la doctrine, vu que c'est un SMR conditionnel, une ASMR V a été octroyée, mais le laboratoire revendique un passage à une ASMR IV.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a aussi une AMM conditionnelle.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tout à fait. Elle est conditionnée à une phase 3. S'agissant des éléments pour le SMR conditionnel, il est conditionné à la fourniture de l'étude de phase 3, comme demandé par l'AMM conditionnelle. Comme Michel l'a rappelé, vous aviez également demandé la mise en place d'un registre des patients traités en France. Ce point est discuté par le laboratoire, qui préférerait une étude observationnelle à la place du registre exhaustif.

Pierre Cochat, le Président.- Même si c'est en passe de devenir une maladie non rare, et c'est quand même très régional puisque c'est vrai sur Paris et ce n'est sûrement pas vrai ailleurs, je trouve dommage que dans une maladie comme la drépanocytose en France nous n'ayons pas un registre.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils sont bien contents de dire que c'est non rare pour ne pas faire le registre.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais c'est vrai que tu le sais mieux que moi, à Paris ce n'est plus tellement rare.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- En plus, il y en a un à Paris. C'est ce qui est le pire. Ce n'est pas l'excuse de Paris. Franchement, il faut qu'ils fassent un registre national. Il y a suffisamment de centres de référence et de compétence pour pouvoir le faire.

Pierre Cochat, le Président.- J'y suis très favorable, dans ce cadre. Cela semble indispensable.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La mucoviscidose a bien mieux travaillé.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je vais juste reprendre la parole. J'aurais aimé poser une question à l'expert, qui a beaucoup insisté sur le fait que les crises avaient un retentissement important sur la qualité de vie et que finalement, une grande partie de leur gravité était portée par les syndromes thoraciques aigus. Or, finalement, l'étude dont nous disposons ne montre ni une diminution du nombre de jours d'hospitalisation avec le traitement, ni une diminution de la survenue des syndromes thoraciques aigus.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La seule remarque que je voulais faire, c'est qu'effectivement les centres de mucoviscidose sont extrêmement bien organisés, même si nous avons appris de Pierre Foucaud qu'il y avait un peu de turbulences récemment, tandis que les centres de drépanocytose, qui sont aussi bien organisés, travaillent de manière solitaire et ne travaillent pas en réseau.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. Étienne, tu voulais intervenir ? Je ne comprends pas qui a écrit un message sur le calcul d'effectif.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'était pour répondre à Jean-Christophe sur l'explication du fait qu'il n'y ait que 200 patients inclus. Le calcul d'effectif pour le nombre de patients par groupe reposait sur une hypothèse. Ils ont fait un calcul d'effectif. Ils n'avaient pas inclus dans leur étude la possibilité de faire une étude de sous-groupe. C'est tout bête.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu as raison.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Cette méthodologie peut éclairer sur le calcul d'effectif, mais ils n'avaient pas prévu d'inclure 2 000 patients parce qu'ils avaient fait une hypothèse statistique d'une réduction de 40 % du nombre annuel de crises.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'entends ta remarque. Néanmoins, vu qu'il y avait 60 centres notamment aux États-Unis et qu'ils n'ont inclus que 150 patients en 2 ans, et vu le nombre de patients drépanocytaires, en particulier aux États-Unis ou dans la région parisienne, on aurait pu aller beaucoup plus vite. Il y avait donc probablement d'autres raisons. D'ailleurs, je remarque que le laboratoire qui était le sponsor de cette étude n'est pas NOVARTIS, mais un autre. Tout ceci s'intègre donc dans des rachats successifs.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Sur ce point, je suis d'accord.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ils ont fait cela en 2 ans, ils auraient dû faire cela en 2 mois.

Pierre Cochat, le Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je suis perplexe sur les évaluations des tailles d'effet, entre l'expert que nous avons entendu aujourd'hui et celui qui avait rendu son rapport. Par ailleurs, comme c'est une AMM conditionnelle, nous ne mettons qu'une ASMR V, si j'ai bien compris la doctrine.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je n'ai pas très bien compris leur argumentaire par rapport à ce que nous avons dit, puisque de toute façon comme cela a été exposé, les critères d'ASMR V dans un cadre conditionnel me semblent très clairs sur un plan méthodologique. Je voulais donc voir avec vous ce qui pourrait justifier un changement d'avis, puisque nous avons entendu des arguments plutôt d'ordre affectif, presque.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Nous ne sommes pas forcément partis sur un changement d'avis. Il y a une demande de changement d'avis et nous verrons sur quoi nous débouchons, mais a priori nous allons rester comme cela. Bernard Guillot ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, j'avais juste fait un commentaire dans le tchat.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec celui-ci, cela m'agace.

Au niveau du Bureau, nous rejoignons vos commentaires. Nous ne sommes pas convaincus par sa présentation. Il connaît bien la maladie mais l'essai n'a pas été très bien vendu, et nous proposons d'en rester à l'évaluation initiale, que je vais vous redonner. Il s'agissait d'un SMR conditionnel. Dans ce cas, effectivement, l'ASMR est forcément de niveau V. Si vous êtes d'accord, nous pouvons voter sur le maintien de l'avis initial. Par contre, je ne me rappelle pas de ce que nous avons dit pour l'ISP. Non, dans ce contexte il n'y a pas d'ISP, pardon.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons 22 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je voulais revenir sur la demande de registre et le fait que le laboratoire dise qu'il n'y a pas de registre national et que ce serait donc le registre d'Henri Mondor. Je souhaitais vraiment confirmer que vous souhaitez maintenir dans l'avis la mise en place du registre exhaustif des patients traités par ADAKVEO. C'était une observation du laboratoire, qui souhaitait le modifier par la mise en place d'une étude observationnelle de suivi en vie réelle des patients traités. Il voulait supprimer la notion de registre exhaustif.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis clairement favorable à un registre des patients traités par ADAKVEO. J'irais même plus loin avec un registre des patients drépanocytaires, mais cela dépasse nos prérogatives ici. Pour les patients traités, je suis favorable. Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais j'y suis favorable.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois qu'il faut mettre la pression. Même si nous savons très bien qu'il n'y aura peut-être pas un registre, cela va quand même peut-être aider à favoriser la mise en place. C'était le sens de ma question.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Quelque part, je trouve qu'au-delà de l'essai ADAKVEO, c'est aussi le rôle des centres de référence de faire cela. Je trouve que le fait qu'il ait fait un registre uniquement sur son centre c'est bien, il faut un début à tout et je ne critique pas, mais il est un peu dommage que ce soit limité à cela.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Les centres de référence ont plus de 10 ans maintenant. En 10 ans, c'est à peine acceptable que les centres de référence sur les maladies rares n'aient pas tous des registres dignes de ce nom.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait, je suis d'accord avec toi. Au départ, c'était quand même le sens de BaMaRa, la base de données. D'ailleurs, je ne sais même pas s'ils sont dans BaMaRa. On pourrait se dire que si déjà tous les patients drépanocytaires étaient dans BaMaRa ce serait bien, mais que si en plus il y avait un registre pour ADAKVEO, ce serait quand même un plus. Comme il l'a dit, il y a très peu de traitements dans cette maladie. Si on ne développe pas un registre pour les rares traitements qu'il y a, je trouve que ce n'est pas très cohérent.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est noté. Nous maintenons la demande et nous ajoutons même « un registre national des patients traités ».

Pierre Cochat, le Président.- Oui, un registre national.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous pourrions dire que ce registre national est une partie du registre des maladies drépanocytaires

Pierre Cochat, le Président.- Ce qu'il y a, Françoise, c'est que c'est quand même du boulot.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a pas eu des moyens, dans les centres de référence et de compétence ? Il faut être réglo. Les gens qui s'occupent de maladies fréquentes ont beaucoup moins de moyens que ceux qui s'occupent de maladies rares.

Pierre Cochat, le Président.- Pour avoir piloté un centre de référence pendant plusieurs années, je peux vous dire qu'on se sert en priorité de l'argent pour avoir du monde, et pas forcément pour avoir des registres, même s'ils sont très importants.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais ce monde est là aussi pour faire des registres.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est facile à dire, Françoise.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est très lourd et cela coûte très cher, un registre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense que ce n'est pas si simple que cela.

Pierre Cochat, le Président.- Un registre, c'est de la folie. La validation des données coûte extrêmement cher. Le créer c'est déjà cher, mais l'entretenir, c'est encore pire. Chaque fois qu'on veut un registre, il faut se méfier. Là, nous pouvons le faire parce que justement il y a potentiellement un industriel derrière, mais autrement, regarde ce qu'il en est, il y a peu de registres créés par les centres de référence parce que ce n'est pas viable. C'est extrêmement difficile. C'est pour cela que BaMaRa est quand même quelque chose de bien, parce que c'est un registre minimaliste mais c'est quand même un registre, donc ce n'est déjà pas mal.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si je puis me permettre, ce n'est pas un registre puisque ce n'est pas l'exhaustivité des patients. Il y a des patients suivis hors centres de compétence et de référence.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est sûr. Il y a plusieurs définitions du registre, Jean-Christophe, mais nous sommes d'accord. Disons que c'est un registre le plus exhaustif possible, mais bien sûr tous les patients ne sont pas traités dans les centres de référence ou de compétence.

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