



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 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. **REBLOZYL (β-thalassémie) – Examen – Extension d’indication**

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

(Arnaud Hot rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Arnaud. Merci de te joindre à vous et désolé pour l’attente que nous t’avons imposée.

Arnaud Hot.- Ce n’est pas grave.

Pierre Cochat, le Président.- Nous savons que tu es un peu pressé. Nous allons voir REBLOZYL avec deux experts, toi-même comme expert externe et Étienne Lenglé comme expert interne. Auparavant, le produit va nous être présenté par le chef de projet.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Très rapidement, pour laisser la place aux discussions, je vais juste rappeler les principaux résultats. Il s’agit de la demande d’inscription au remboursement de REBLOZYL, le luspatercept, 75 milligrammes, poudre pour solution injectable, dans son indication d’AMM qui est le traitement des patients adultes atteints d’une anémie dépendante des transfusions associée à une β-thalassémie.

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui se lie à des ligands endogènes spécifiques de la superfamille du facteur de croissance transformant β, qui entraîne la maturation érythrocytaire.

La demande d’inscription repose principalement sur les résultats de l’étude pivot BELIEVE, une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, comparative versus placebo, en add-on des traitements conventionnels, notamment les transfusions et les traitements aux chélateurs de fer. L’étude a été menée en double aveugle. Il y a eu au total 336 patients inclus et randomisés dans cette étude selon un ratio 2 : 1, dont 224 patients dans le groupe luspatercept et 112 dans le groupe placebo, la population ITT.

Les caractéristiques des patients, démographiques et cliniques, étaient comparables entre les groupes. Les patients inclus étaient bien atteints de β-thalassémie et dépendants des transfusions, une β-thalassémie majeure ou intermédiaire. Il y avait une médiane de plus de 6 unités de culots globulaires en transfusion sur les 12 semaines de sélection, des concentrations ferriques importantes, de nombreuses comorbidités.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une réponse érythrocytaire. Celle-ci était définie comme une réduction d’au moins 33 % du nombre moyen de culots de globules rouges par rapport à l’inclusion, et sur les semaines 13 à 24. À la date de l’analyse principale, après que les patients ont été suivis au moins 48 semaines, le pourcentage de patients avec une réponse érythrocytaire était de 21,4 % dans le groupe luspatercept par rapport à 4,5 % dans le groupe placebo, une différence statistiquement significative.

Il y avait 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont 3 critères qui étaient également des critères de réponse érythrocytaire avec une réduction de 33 % ou de 50 % jusqu'à la semaine 48, et il y avait également un critère de variation du nombre moyen de culots de globules rouges transfusés jusqu'à la semaine 24.

Tous ces résultats ont montré la supériorité du luspatercept par rapport au placebo. Il y avait d'autres critères de jugement secondaires, notamment l'effet du luspatercept sur l'indépendance transfusionnelle, la qualité de vie, l'utilisation de chélateurs de fer, ou encore la ferritinémie ou la concentration en fer hépatique et myocardique. Tous ces critères de jugement secondaires sont exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha.

En termes de tolérance, le profil de tolérance a été marqué principalement par des céphalées, des douleurs osseuses et lombaires, des infections des voies respiratoires, nausées et des arthralgies. On note plus d'événements indésirables graves, d'événements indésirables sévères, ayant entraîné l'arrêt du traitement ou une réduction de dose dans le groupe luspatercept. On note aussi des hyperuricémies, des événements thromboemboliques et des hypertensions. Un cas de leucémie aiguë myéloblastique a été rapporté dans le groupe luspatercept, mais il n'a pas été confirmé et il est de toute façon surveillé dans le PGR en tant que risque important potentiel. Il y a un cas de carcinome hépatocellulaire, qui n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Je laisse la parole à l'expert.

Pierre Cochat, le Président. - Arnaud, c'est à toi.

Arnaud Hot. - Bonjour à tous. Merci de m'avoir confié l'expertise de ce traitement que l'on attendait depuis un moment, puisqu'on avait découvert le GDF11, donc la cible du luspatercept, il y a huit ans. Ce sont des études françaises qui avaient permis de le mettre en évidence avec plusieurs papiers dans Nature.

L'idée est d'améliorer la dysérythropoïèse, qui est vraiment au centre de la pathologie de la thalassémie. Non seulement on a un besoin de transfusions du fait du déficit en chaînes de β -globines, pour la β -thalassémie, mais on a une dysérythropoïèse avec un avortement précoce des érythroblastes ce qui fait une dysérythropoïèse inefficace, et c'est ce qui donne, dans la thalassémie majeure, tous les signes dits de maladie de Cooley, avec les déformations osseuses, etc. C'est pour poser le décor.

C'est un traitement que nous attendions vraiment, dont on entend parler depuis maintenant 3 ans avec l'étude BELIEVE. Nous étions impatients de voir les résultats de cette étude, qui effectivement sont quand même décevants. Comme toutes les études portant sur les maladies rares, déjà elles sont faites en occident alors que ce sont des pathologies plutôt des pays du Maghreb et d'Asie du sud-est pour les thalassémies. On mélange tout pour avoir un effectif assez important pour démontrer quelque chose, et là on a mélangé notamment les thalassémiques majeurs et les thalassémiques intermédiaires. Cela pose problème puisque leur dépendance aux transfusions n'est pas la même. Un thalassémique majeur va être transfusé dès l'âge de 6 mois, alors que pour un thalassémique intermédiaire c'est plus tard dans la vie. C'est soit dans l'enfance, soit à l'âge adulte, qu'il va commencer à être dépendant des transfusions.

Il y a donc un gros mélange au niveau des populations de patients. C'est la première critique que l'on peut faire à l'étude, c'est-à-dire que parmi les 226 malades, on a mélangé les thalassémiques majeurs, qui ont une dysérythropoïèse vraiment très importante pour laquelle malheureusement même le fait de traiter le GDF11 ne va pas permettre d'améliorer cette dysérythropoïèse complètement.

Le deuxième élément est qu'ils se sont intéressés à la HbE, qui est une thalassémie intermédiaire essentiellement vue en Asie, une population encore particulière, et ils n'ont pas du tout parlé d'hémoglobine H ou d'autres pathologies. C'est déjà un choix de patients difficile.

Après, sur le principe thérapeutique, cela reste une très bonne idée pour épargner les transfusions. Je suis, sans doute comme vous, un peu déçu par les 20 % de patients qui ont une réduction d'au moins un tiers du volume de transfusion, mais ce qu'il faut comprendre dans la thalassémie c'est qu'une fois que l'on a décidé de transfuser un patient faute de donneur, faute de greffe de cellules souches pour les enfants, on est obligé de les transfuser à vie, notamment dans les thalassémies majeures. On n'a pas d'autre solution que de les transfuser. Cela pose, bien sûr, un problème de surcharge en fer qui va être à l'origine de toute la comorbidité.

On est déçu parce que quand on regarde dans les thalassémiques majeurs, mais c'est très difficile parce qu'il faut aller voir dans les appendices du New England, chez ces malades, le traitement ne fonctionne pas et on va gagner au mieux une poche sur 4 mois. Ce n'est pas énorme de gagner 1 à 2 poches sur un volume de 10 poches à environ 12 semaines, donc à 3 mois. Cela ne semble pas énorme, mais sur l'année cela fait quand même gagner entre 7 et 8 poches et là cela devient intéressant, parce qu'on a 250 milligrammes de fer par poche, donc on diminue quand même l'apport de fer de quasiment 2 grammes par an. On a donc quand même un petit bénéfice.

Le problème est que l'objectif principal n'est pas du tout de voir si l'on gagne sur la surcharge en fer. D'ailleurs ils ne peuvent pas le démontrer, puisqu'à 48 semaines, donc quasiment 1 an, on voit bien qu'ils n'ont pas d'effet sur la ferritine, qui n'est pas le meilleur reflet de la surcharge en fer globale mais surtout, ils n'ont pas d'effet sur la surcharge en fer au niveau du myocarde ni au niveau de l'IRM hépatique.

Cet objectif, qui à mon avis est vraiment l'objectif principal de diminuer la charge en fer, n'est pas atteint à 48 semaines. Là, il y a une étude observationnelle en cours sur ces patients qui va être menée jusqu'à 5 ans pour voir les effets sur la surcharge en fer. Les Anglais, qui ont participé à cette étude à Londres, disent bien que cela marche quand même. Ils ont l'impression, à 3 ans, d'avoir une réduction de la charge en fer plus intéressante, mais ce sont des données de couloirs, des bruits de couloirs, et nous n'avons pas de données fiables pour l'instant.

L'objectif de réduire les transfusions n'est donc pas flagrant chez les thalassémiques majeurs. Chez les thalassémiques intermédiaires, là cela devient plus intéressant mais on voit tout de suite que le sous-groupe n'est pas vraiment assez puissant, malheureusement, pour démontrer l'efficacité du médicament, malheureusement. Il y a d'autres études qui vont être

lancées, il y en a une en cours, où ils sont plus ciblés, mais cela va être une petite population de thalassémiques intermédiaires.

Mon opinion globale est que l'essai n'est quand même pas mal. Pour le critère de jugement, ils ont pris un critère de jugement le plus simple à mesurer et le plus parlant pour les médecins qui suivent des thalassémiques. Il n'est pas fantastique, parce que 20 % des patients, cela ne paraît pas énorme. Chez les thalassémiques intermédiaires cela paraît être un traitement intéressant, tellement intéressant que le laboratoire veut même développer une étude chez les non transfusodépendants. En fait, la surcharge en fer, dans les thalassémies, ce ne sont pas que les transfusions. C'est ce qu'il faut comprendre. La surcharge en fer a trois origines :

- la transfusion ;
- la dysérythropoïèse, puisque la lyse des érythroblastes libère aussi du fer ;
- le fait que les malades thalassémiques ont eu une adaptation génétique et épigénétique, donc ils ont une hyperabsorption du fer du fait de la baisse de l'hepcidine.

Il y a trois mécanismes, donc il faut essayer de jouer sur tous ces mécanismes, et c'est pour cela qu'ils s'attaquent aux non transfusodépendants, qui est une population plus nombreuse. Si j'avais quelque chose de précis à dire, mon avis est que c'est intéressant pour les thalassémiques intermédiaires. Je pense que quand on relèvera le PNDS des thalassémies, c'est ce qu'on mettra en première intention. C'est vraiment un traitement réservé aux thalassémiques intermédiaires transfusodépendants qui ne sont pas des malades qui ont des transfusions tous les mois. Ce sont des malades qui vont être transfusés tous les deux mois ou tous les trois mois, et là on peut même espérer l'indépendance transfusionnelle, qui n'a pas été obtenue dans l'essai, mais je pense que l'essai est un peu court pour voir cela. On peut espérer, chez les thalassémiques intermédiaires, une franche amélioration.

Qu'avons-nous comme traitement ? Dans la thalassémie majeure, si on ne greffe pas les malades dans l'enfance, on a pour seul traitement les transfusions. Chez les thalassémiques intermédiaires, une autre possibilité thérapeutique est la splénectomie, mais on ne la conseille plus à cause du risque de maladies thromboemboliques vraiment majoré par rapport à ceux qui n'ont pas eu de splénectomie et le risque de HTAP sur le long terme. On ne fait donc plus de splénectomie pour diminuer les transfusions chez les thalassémiques intermédiaires.

La troisième possibilité thérapeutique est l'HYDREA, et par exemple dans les études libanaises qui ont été publiées dans les années 1990, l'HYDREA réduit quand même les transfusions. On gagne 10 %, ce qui n'est pas énorme en réalité, mais on ne sait pas s'ils prennent bien le traitement, on avait du mal à mesurer l'observance de ce traitement chez les patients, en tout cas dans les études. Ce ne sont que des études rétrospectives ou des études observationnelles sans bras placebo, mais l'HYDREA est un traitement que nous utilisons au quotidien dans les thalassémies intermédiaires. Nous avons des patients qui se baladent à 9,5 grammes d'hémoglobine, qui ne sont jamais transfusés et qui ont environ 1 gramme d'HYDREA, et cela se passe très bien.

La population cible, qui ne ressort pas trop dans l'étude parce que les sous-groupes deviennent trop petits, c'est vraiment la thalassémie intermédiaire si on veut que cela

fonctionne et si on veut un jour viser l'indépendance transfusionnelle, ce qui à mon avis peut être atteint, mais pour l'instant il n'y a pas d'étude faute d'effectifs importants, surtout dans les pays occidentaux.

Voilà mon opinion. Je ne le réserverais pas du tout aux thalassémiques majeurs parce que le gain est vraiment faible par rapport à tout ce qu'on peut faire pour optimiser notamment la chélation chez ces malades et le problème auquel on est confronté, c'est-à-dire l'observance thérapeutique, ce dont bien sûr ne parlent pas les auteurs dans l'étude. On ne sait pas s'ils prenaient bien les chélateurs, etc. On peut imaginer que si les malades avaient eu luspatercept, ils ont pu se dire « je ne vais pas prendre mon chélateur, puisqu'on me diminue les transfusions », donc ils n'ont pas de résultat. Il y a toutes ces données qui ne sont pas précisées, qui ne sont pas évaluées, mais là c'est sûr qu'à 48 semaines, on ne peut pas dire que ce soit intéressant, en termes de surcharge en fer, chez les thalassémiques majeurs. Voilà mon opinion sur l'utilisation de ce traitement.

Je pense globalement que chez les thalassémiques intermédiaires, qui sont plus nombreux que les majeurs, les transfusodépendants représentent à peu près un quart. Je pense qu'on pourra imaginer une centaine de patients en France, pas beaucoup plus. À Lyon, qui est l'un des plus gros centres, nous avons 60 thalassémiques transfusés dont 15 intermédiaires. Vous voyez qu'en fait, ce n'est pas énorme. Si on imagine une quarantaine de centres en France, si on arrive à 100 patients ce sera le grand maximum.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup. Étienne ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Merci beaucoup. J'ai surtout expertisé le dossier du produit dans les syndromes myélodysplasiques dont nous parlerons tout à l'heure, mais j'ai aussi regardé ce dossier. Il y a une partie des remarques que je partage. Je me suis surtout posé la question de la pertinence du critère de jugement principal de l'étude. En fait, il y a une définition un peu arbitraire de ce critère de diminution de 33 % de la quantité de transfusion, dont je ne sais pas quelle est la base. Pourquoi a-t-il été déterminé comme cela ? Surtout, pour moi il ne correspond pas tellement à un critère qui a une pertinence clinique très robuste.

Il s'agit de diminuer un peu la quantité de transfusion. Je pense que pour les patients, ce qui est peut-être le plus important, ce sont des critères autour de la qualité de vie, autour de l'hémochromatose et du délai entre deux transfusions. Du coup, la définition un peu arbitraire de diminuer d'un tiers le volume de transfusion, n'est pas extrêmement cliniquement pertinente.

Ensuite, il y a la quantité d'effet qui pour le coup m'a vraiment déçu, puisqu'en effet il y a quand même 80 % des gens qui reçoivent le produit qui n'obtiennent même pas cette diminution faible du volume de transfusion reçu. Ce sont des patients qui sont transfusés en moyenne depuis 25 ans, puisqu'ils ont la trentaine au moment où ils sont inclus et ils ont été transfusés depuis l'âge de 6 ans. Même en prenant un critère à quasiment 1 an du début de l'essai, la différence avec le placebo en pourcentage de gens qui ont une diminution de plus de la moitié de leur besoin transfusionnel ne montre que 10 % de différence.

Quand on regarde globalement sur l'essai, la quantité d'effet me paraît assez faible. Peut-être qu'il y a eu un problème de définition de la population qui en bénéficie le plus, mais l'analyse

en sous-groupe présentée n'est pas assez puissante pour démontrer vraiment que le sous-groupe des thalassémies intermédiaires en bénéficie vraiment. L'odd ratio croise le 1, dans le forest plot de l'analyse en sous-groupe quand on fait cette analyse.

Je trouve que c'est un médicament vraiment intéressant, mais le dossier qui est présenté, pour moi, ne permet pas de donner un SMR suffisant au produit. Je suis peut-être un peu sévère, mais je trouve que l'on va quand même faire un traitement à une grande majorité de patients qui n'en bénéficieront pas.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Il y a plusieurs questions.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je suis d'accord avec Étienne. On a des suppositions, aucune preuve, et si on s'attache à la surcharge en fer il faut prolonger la surveillance de ces patients et faire correctement des dosages de fer par IRM fer de façon à y voir clair. Ce ne sont que des suppositions et ce n'est pas sur des suppositions que nous pouvons donner un SMR.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Surtout que comme cela a été bien dit, la surcharge en fer chez ces malades n'est pas liée qu'aux transfusions. Il y a le problème d'érythropoïèse.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais on ne peut jouer que sur celle-là, avec ce médicament.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Ce n'est pas sûr.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bref, de toute façon, elle n'est pas objectivée.

Arnaud Hot.- Il y a une étude à 5 ans, mais je pense que nous allons être déçus aussi à 5 ans parce que les malades ont une telle surcharge en fer sur la durée. Je fais plus confiance dans la chélation que dans la réduction de la transfusion, parce que les thalassémiques intermédiaires non transfusés on les chélate, par exemple, même s'ils ne sont pas transfusés, pour lutter contre la surcharge en fer. Je ne pense donc pas que ce soit vraiment spectaculaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est une question sur le problème de la surcharge en fer. Je pense que ces patients sont chélatés. Sont-ils chélatés de la même façon dans les deux groupes, en termes de médicaments et en termes de fréquence ? Avons-nous des données là-dessus ? C'est un élément important dans le jugement.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Quand on compare les patients du groupe expérimental et du groupe placebo, le pourcentage de patients qui reçoivent chacun des chélateurs est le même. Après, je ne suis pas sûr qu'ils aient été beaucoup plus loin sur la durée de chélation. L'essai excluait les patients pour lesquels une chélation avait été mise en place récemment, dans les derniers mois. Je crois qu'il ne fallait pas que la chélation ait été introduite dans les 24 semaines qui précédaient l'inclusion dans l'essai. Sinon, en termes de pourcentages entre les différents chélateurs, cela semble assez bien réparti entre les deux groupes donc il n'y a probablement pas de biais de ce côté-là.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, j'ai deux questions. Ce médicament pourrait-il avoir un effet différentiel en fonction de la durée d'évolution ? Ne serait-il pas plus efficient pour une durée d'évolution plus courte ? Par ailleurs, j'ai l'impression que c'est un médicament intellectuellement intéressant mais qui pour le moment ne donne pas de résultat médicalement pertinent. Est-ce que je me trompe ?

Arnaud Hot.- Pour répondre, il y a une étude en pédiatrie qui va être faite chez les enfants thalassémiques, donc ils traiteront précocement. Ensuite, effectivement, le concept intellectuel est génial mais c'est bien décevant en clinique.

Pierre Cochat, le Président.- Ok Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai deux questions. Premièrement, ne manque-t-il pas une comparaison à l'HYDREA ? Par ailleurs, les experts n'ont pas parlé de la balance bénéfice/risque. Dans ce qu'a présenté le chef de projet, on a quand même l'impression qu'il y a des effets indésirables observés et des effets indésirables putatifs, et notamment les myélodysplasies, qui sont relativement inquiétants.

Arnaud Hot.- À mon avis ils n'ont pas comparé avec l'HYDREA pour une raison simple, qui est que l'HYDREA n'a pas l'AMM et que comme ils voulaient une AMM, comme tous ces traitements dans des maladies rares, ils se comparent au placebo parce qu'aucun traitement n'a réellement l'AMM. Même si l'HYDREA est beaucoup utilisé chez les thalassémiques intermédiaires, il n'y a pas d'AMM définie dans cette indication. L'HYDREA est un médicament qui a été complètement abandonné par BMS il y a maintenant plus de dix ans. C'est l'histoire du SIKLOS pour la drépanocytose, par exemple, avec un coût quasiment fois 10 par mois. Le SIKLOS a eu l'AMM alors que l'HYDREA faisait aussi bien, puisque c'était le premier médicament dans la drépanocytose, mais BMS n'avait pas voulu développer ce traitement et développer une AMM.

Là, dans la thalassémie, qui est encore une maladie beaucoup plus rare que la drépanocytose, aucun effort n'a été fait par l'industrie pour développer des études pour développer une AMM. Cela fait que nous n'avons que des données observationnelles ou des données de registres ou des données d'études rétrospectives, qui permettent de dire que cela fonctionne, et la vraie vie. C'est pour cela à mon avis qu'ils n'ont pas voulu comparer à l'HYDREA.

Pour la deuxième question sur les effets secondaires, nous attendons l'étude à 5 ans pour voir si effectivement nous avons un risque de myélodysplasie. Il aurait d'ailleurs été intéressant de savoir si les malades avaient été traités par hydroxyurée auparavant dans les groupes, notamment chez les thalassémiques intermédiaires. C'est vrai qu'on ne parle pas des douleurs osseuses, par rapport à d'autres complications que l'on voit chez les thalassémiques intermédiaires, les risques d'alloimmunisation tardive. Ce sont des malades qui ne sont pas forcément transfusés tous les mois mais un peu à la demande pour certains, et là on a un risque d'alloimmunisation transfusionnelle. Par rapport à ce risque, le fait d'avoir des douleurs osseuses, qui sont l'effet secondaire décrit le plus fréquent, nous semble être un petit risque

par rapport aux vrais risques qu'ont ces patients qui ne sont pas toujours transfusés de façon régulière.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Il n'y avait pas une grande différence en pourcentage de survenue de ces effets secondaires, notamment de douleurs osseuses, entre le groupe traité et le groupe placebo. La toxicité semble quand même assez limitée, en dehors de risques potentiels qui justifieraient de suivre les patients plus longtemps. En tout cas, sur la période de l'étude, il n'y a pas une grande différence, en pourcentage, de la plupart des effets indésirables. Les douleurs dorsales sont à 27 % dans le groupe luspatercept contre 29 % dans le groupe placebo. C'est n'est pas très inquiétant.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'apporte juste un petit complément. Pour les douleurs osseuses, c'est quand même plus important dans le groupe luspatercept, puisqu'il y a 19 % des patients versus 8,3 %.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Oui, j'évoquais les douleurs dorsales.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il n'y a pas de données de qualité de vie.

Arnaud Hot.- Il n'y a aucune donnée de qualité de vie. C'est le début.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y en a dans l'étude mais elles sont exploratoires et quand on regarde un peu, il ne semble pas qu'il y ait de différence entre les groupes.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup, Arnaud. Nous te remercions pour ton temps et ton expertise. Maintenant, nous allons discuter et voter, donc merci de te déconnecter. Bonne journée, merci et au revoir.

Arnaud Hot.- Merci beaucoup. Bonne journée.

(Arnaud Hot quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Tout le monde a l'air d'être du même avis sur ce dossier. Au niveau du Bureau, nous avons fait les mêmes commentaires que vous. Nous étions très embêtés par la faible quantité d'effet. Nous proposons donc un SMR faible, une ASMR V, voire même un SMR insuffisant. Nous avons discuté les deux facettes. Là, je vous laisse voir, au vu de ce qu'ont dit les experts. Françoise a un commentaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Les experts ont tous les deux dit que c'était potentiellement intéressant mais que pour le moment nous n'avions aucune preuve. Par ailleurs, il faudrait insister sur le fait qu'un comparateur cliniquement pertinent peut ne pas avoir l'AMM et qu'il aurait été judicieux de le comparer à l'HYDREA parce qu'il existe, et l'expert nous l'a dit. Tout cela fait que pour moi, ce médicament mérite de poursuivre les études cliniques et ne devrait pas avoir un SMR.

Pierre Cochat, le Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, je balance entre SMR faible et SMR insuffisant. Les hématologues en ont-ils un besoin, ou la quantité d'effet est-elle finalement tellement anecdotique et mal ciblée pour le moment qu'un SMR insuffisant serait ok ?

Pierre Cochat, le Président.- Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je voulais simplement dire que si nous écoutons ce que nous a dit Arnaud Hot, il faudrait le retenir dans une sous-catégorie de patients, les thalassémiques intermédiaires, et nous n'avons pas de données pour le retenir dans cette catégorie, donc je ne vois pas sur quoi nous pourrions appuyer le fait de retenir ce médicament en dehors du fait que c'est un très joli médicament sur le plan conceptuel. Il ne démontre rien du tout, en tout cas dans cette population de β -thalassémiques. Pour moi, c'est insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- C'est trop tôt ou mal designé, mais en tout cas nous n'avons pas les éléments pour être très favorables. Je propose que nous passions au vote. Nous commençons par voter entre suffisant et insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons voix pour un SMR insuffisant, 16 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un SMR insuffisant.

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