



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 (SMD) – Examen – Extension d'indication

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

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous voyez la seconde indication examinée pour REBLOZYL, dans l'indication cette fois-ci de traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

Dans cette indication, la demande d'inscription repose sur les données issues de l'étude MEDALIST. Il s'agit d'une étude de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 229 patients et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du luspatercept en termes d'indépendance transfusionnelle en culots de globules rouges dans le traitement de l'anémie due à un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire, chez des patients avec sidéroblastes en couronne, dépendants des transfusions en CGR, qui étaient réfractaires, inéligibles ou intolérants aux agents stimulants de l'érythropoïèse.

Il est à noter que parmi les critères de non-inclusion de l'étude, les patients ne devaient pas avoir de SMD associé à une délétion 5q. Comme je vous l'ai dit, l'étude a randomisé 229 patients selon un ratio 2 : 1, soient 153 patients dans le groupe luspatercept et 76 patients dans le groupe placebo. Les patients étaient traités durant une phase initiale de 24 semaines, puis en cas d'inefficacité clinique et d'absence de progression du SMD à l'issue de cette période, pouvaient être traités durant une seconde phase d'extension de 24 semaines et plus.

À la date de l'analyse principale qui correspondait à un suivi médian de 14 mois dans chaque groupe, le pourcentage de patients ayant complété les 24 premières semaines de traitement était de 84 % dans le groupe luspatercept versus 90 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant complété les 48 semaines de traitement a été plus important dans le groupe luspatercept que placebo, puisqu'il était de 51 % versus 16 %.

Au cours de cette étude, la supériorité du luspatercept versus placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal, le pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en culots de globules rouges pendant au moins 8 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines, avec un taux de répondeurs de 37,9 % dans le groupe luspatercept versus 13,2 % dans le groupe placebo, ce qui correspond à une différence absolue de 24,6 %.

De plus, la supériorité du luspatercept a été démontrée versus placebo sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants, le pourcentage de patients avec indépendance transfusionnelle en culots de globules rouges supérieure ou égale à 12 semaines consécutives pendant la durée de traitement de 48 semaines, et le second critère, lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines.

Pour cette inscription dans le SMD, le laboratoire sollicite un remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients sans délétion 5q, ce qui correspond au critère de non-inclusion de l'étude, et il sollicite un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Pour cette évaluation, nous avons demandé à Étienne Lengliné d'être notre référence. Il y a également une contribution d'association de patients et d'utilisateurs, qui est l'association Connaître & combattre les myélodysplasies.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je suis désolé d'avoir envoyé mon rapport vraiment au dernier moment, mais ce n'est pas grave parce que je vais vous en faire le résumé. Nous sommes dans une population de patients qui n'est pas du tout la même que pour le dossier précédent.

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies myéloïdes assez hétérogènes. Cela correspond vraiment à un groupe de maladies hétérogènes, caractérisées par la survenue d'anomalies génétiques dans les cellules souches hématopoïétiques, qui peuvent survenir de novo ou de façon secondaire à une exposition, notamment à de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou certains produits chimiques, et qui se caractérisent par une hématopoïèse inefficace, et principalement des cytopénies au premier plan desquelles on voit des anémies et dans certaines situations un risque plus ou moins élevé, que l'on peut déterminer au moment du diagnostic, d'évolution vers une leucémie aiguë myéloïde.

En pratique courante, on a l'habitude de différencier les syndromes myélodysplasiques en :

- syndromes myélodysplasiques de faible risque, pour lesquels l'enjeu est essentiellement autour de la gestion des cytopénies et de l'anémie, avec un retentissement important sur la qualité de vie, puisque ce sont des patients dont la médiane d'âge est souvent autour de 70 ans avec souvent des comorbidités, et donc une anémie qui a un retentissement sur la qualité de vie, ce qui est assez bien documenté dans la littérature ;
- syndromes myélodysplasiques de haut risque, pour lesquels l'enjeu est plutôt d'essayer de retarder ou de limiter le risque de progression vers une leucémie aiguë myéloïde.

Là, on parle d'une catégorie de syndromes myélodysplasiques très particulière, à savoir les syndromes myélodysplasiques avec des sidéroblastes en couronne, dont on fait le diagnostic sur le myélogramme. De plus en plus, maintenant, on a déterminé que ce groupe de syndromes myélodysplasiques, qui correspond à environ 20 % des patients atteints de syndrome myélodysplasique, ont dans la moelle une mutation d'un gène qui s'appelle SF3B1, et qui est fortement associée à ce groupe clinico-biologique, qui sont souvent des syndromes myélodysplasiques de faible ou très faible risque, et qui ont cette mutation, qui code pour un facteur d'épissage, mais peu importe.

Finalement, l'autre entité que vous connaissez déjà, le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q, est une autre entité clinique. Cela ne se recoupe pas tellement. Il n'y a donc pas tellement de problème sur la restriction d'indication aux gens qui n'ont pas un syndrome myélodysplasique avec délétion 5q-.

Le besoin médical est lié à la qualité de vie et à la nécessité de transfuser ces patients en culots globulaires régulièrement, parce que finalement le seul traitement proposé à ces patients, ce sont des érythropoïétines recombinantes. C'est un traitement qui marche chez environ la moitié des patients, surtout les patients qui ont les taux d'érythropoïétine les plus bas au moment du diagnostic, avec la grosse limitation qu'en général, l'érythropoïétine recombinante marche pendant 18 mois, 2 ans, puis l'effet s'épuise, probablement en lien avec le fait que des mutations additionnelles arrivent. On ne sait pas très bien quel est le mécanisme de résistance à l'EPO, mais c'est un traitement qui ne marche pas sur le long terme.

En cas d'échec de l'EPO et de nécessité de transfuser régulièrement, il n'y a pas de traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité. Ce sont donc des patients qui sont en suivi transfusionnel régulier, avec tout l'impact organisationnel de faire des transfusions régulières chez des patients âgés qui doivent venir à l'hôpital, souvent en transport sanitaire. Dans ce contexte, l'impact est vraiment sur la qualité de vie, d'avoir une hémoglobine qui fluctue, et pas tellement sur le risque d'hémochromatose dont on a beaucoup discuté. Il est marginal ici, puisque ce sont des patients qui sont plus souvent âgés et qui ne vont pas vivre pendant des décennies avec leur myélodysplasie.

Nous avons parlé du médicament. L'étude clinique à l'appui de la demande est l'étude MEDALIST, qui est une étude internationale de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo. L'utilisation du placebo comme comparateur est justifiée du fait que ces patients n'auraient rien reçu en échec d'EPO, à part les transfusions, probablement. Il n'y a pas de comparateur robuste autre qui aurait pu être utilisé. Cet essai a donc inclus ces patients dans ce sous-groupe de syndromes myélodysplasiques de risque faible et très faible avec sidéroblastes en couronne et qui sont dépendants des transfusions et qui devaient, pour être inclus, être déjà réfractaires au traitement par EPO. Il y avait aussi marqué « inéligibles à l'EPO », mais je ne sais pas bien ce que cela veut dire, ou « intolérants à l'EPO, » et là je sais encore moins ce que cela veut dire parce qu'il est rarissime d'être intolérant à l'EPO.

Les doses d'EPO qui étaient mentionnées pour définir le caractère réfractaire ne sont pas les doses maximales d'EPO. Néanmoins, il n'y a pas énormément de données très solides dans la littérature pour justifier qu'ils auraient dû augmenter les doses d'EPO avant d'inclure les patients.

La dépendance aux transfusions régulières était plutôt bien définie. Ils garantissent que ce sont des patients qui doivent avoir un taux d'hémoglobine inférieur à 10 et recevoir des transfusions au moins régulières, au moins 2 fois dans une période de 4 mois. En pratique, dans la population d'inclusion, on voit que ce sont des patients qui sont transfusés de 2 culots toutes les 3 semaines en moyenne, ce que nous voyons en pratique clinique.

Les patients qui étaient très cytopéniques étaient exclus, mais ce n'était probablement de toute façon pas des syndromes myélodysplasiques de faible risque.

Il y a une randomisation avec un ratio de 2 : 1 pour lequel je n'ai pas trouvé la justification de cette randomisation non équilibrée. Il y a un enjeu sur le mode d'administration, avec des ampoules seulement de 25 et 75 milligrammes, avec probablement pour la plupart des patients la nécessité de faire de la sous-cutanée dans deux sites et de reconstituer, ce qui n'est

pas très pratique et nécessite l'intervention d'une infirmière. C'est vraiment différent avec l'EPO, que les patients peuvent faire eux-mêmes. C'est quelque chose qui pourrait être amélioré.

Le critère de jugement principal dans cette étude n'est pas le même que dans l'étude précédente. C'est l'obtention d'une indépendance transfusionnelle pendant au moins 8 semaines, ce qui est un peu plus cliniquement pertinent que juste la réduction de 33 % du nombre de transfusions. Néanmoins, on peut dire qu'il n'y avait pas de façon très explicite dans le protocole, des critères de transfusion en cours d'étude, et il n'y a aucun critère sur le seuil d'hémoglobine, ce qui aurait été à la fois plus objectif et probablement plus cliniquement pertinent du fait que l'enjeu est la qualité de vie des malades et que nous savons que la qualité de vie de ces malades est essentiellement liée à la quantité d'hémoglobine qu'ils ont et aux fluctuations du taux d'hémoglobine.

Néanmoins, l'indépendance transfusionnelle a quand même une pertinence clinique, comparée à la lourdeur du fardeau que constituent les transfusions régulières, avec des transports à l'hôpital chez des patients âgés et qui éventuellement vont avoir des comorbidités et de la toxicité des transfusions. Je considère que cela peut être un critère de jugement valable, acceptable et cliniquement pertinent.

La population d'inclusion correspond vraiment à ce que nous voyons en pratique.

En termes d'efficacité sur le critère de jugement principal, il y a 37 % des patients du groupe luspatercept, avec un intervalle de confiance entre 30 % et 46 %, qui sont indépendants des transfusions pendant 2 mois et un tiers des patients qui ont une indépendance transfusionnelle pendant plus de 3 mois dans les 11 premiers mois, avec une durée d'indépendance transfusionnelle, chez des patients répondeurs, de 30 mois dans le groupe luspatercept.

Les variations du taux d'hémoglobine, qu'il faut aller chercher dans le CSR, parce qu'elles ne sont pas présentées de façon très objective, sont réelles mais ne sont pas extrêmement importantes. J'ai mis dans le rapport les variations du taux d'hémoglobine en fonction des semaines de traitement. Si on fait une comparaison un peu sauvage, c'est beaucoup moins que l'effet du REFMID, que l'on a dans les syndromes 5q-, où les patients obtiennent carrément une augmentation de leur taux d'hémoglobine de 5 à 6 grammes. Là, on est plutôt sur 1 gramme ou 0,5 gramme d'hémoglobine pour les patients répondeurs.

J'étais un peu long, mais c'est parce que vous n'avez pas eu le temps de lire mon rapport, je suis désolé, c'est de ma faute.

En gros, il y a un besoin médical vraiment important. Les transfusions sont un lourd fardeau. Nous le verrons avec la contribution des patients, mais c'est souvent un peu sous-estimé par les médecins. Le fait de devoir aller toutes les 3 semaines à l'hôpital pour recevoir des transfusions a un impact important. L'indépendance transfusionnelle est obtenue chez un tiers des patients pendant une durée limitée, puisque comme pour l'EPO, l'effet s'épuise. Le gain en termes de quantité d'hémoglobine est faible. On regrette que les critères de qualité de vie ne soient qu'exploratifs, parce que c'est vraiment l'enjeu de la prise en charge de ces malades.

La comparaison versus le placebo était justifiée en l'absence d'alternative aux transfusions. J'étais plutôt favorable à un SMR important, une ASMR IV, comme demandé, parce que le bénéfice est quand même réel et le besoin médical est important.

Pierre Cochat, le Président.- Chez les patients sans délétion.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Oui, chez les patients sans délétion 5q-, mais en fait il n'y a pas d'overlap. Il y a très peu de patients qui ont une anémie réfractaire sidéroblastique avec une délétion 5q-. Ces patients n'existent quasiment pas. Ce sont des maladies différentes, le syndrome 5q- et les ARS, en fait.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Il y a quelques questions. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'abord, je voulais savoir comment tu expliques la discordance entre le fait que l'augmentation de l'hémoglobine est modeste mais qu'il y ait néanmoins une diminution des besoins transfusionnels. Est-ce à dire que les besoins ne sont pas conditionnés par l'hémoglobine mais par d'autres facteurs ? Par ailleurs, as-tu des idées sur la raison pour laquelle il y a une tachyphylaxie ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Concernant la première question, je pense que nous sommes sur un gain d'hémoglobine qui permet de les mettre juste au-dessus du seuil où l'on déclenche la transfusion. C'est probablement quelque chose comme cela, en sachant que les seuils transfusionnels utilisés sont adaptés à chaque malade. Il y a des patients qui ont un syndrome anémique dès lors qu'ils ont moins de 10 grammes et il y a des patients, surtout les plus jeunes, qui sont plutôt autour de 8 grammes, 8,5 grammes. Il est difficile de définir un seuil universel. En tout cas, le gain en termes de quantité d'hémoglobine est modeste mais il permet de les mettre au-dessus de leur seuil de transfusion.

Concernant l'épuisement de l'effet, ce sont des maladies qui sont protéiformes, qui évoluent au cours du temps, qui peuvent se transformer en LAM. Même si ici c'est un groupe de très faible risque, cela peut survenir quand même. Il y a une accumulation d'anomalies génétiques qui font que probablement les patients deviennent résistants, mais je ne pense pas que le mécanisme de résistance ait été bien étudié.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai une question. J'avais la notion, mais hors AMM, qu'un certain nombre de syndromes myélodysplasiques étaient mis sous azacitidine. Cela existe-t-il encore ? C'est fini ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- L'azacitidine est un traitement que l'on utilise pour les syndromes myélodysplasiques de haut risque parce que cela limite ou cela décale la survenue d'une leucémie aiguë myéloïde. L'utilisation d'azacitidine pour améliorer l'érythropoïèse des syndromes myélodysplasiques de faible risque, c'est assez théorique. Ce n'est pas fait en pratique. Les données ne sont pas robustes. C'est un traitement qui a beaucoup de contraintes.

Patrick Dufour, membre de la CT.- D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci pour ton rapport, Étienne. J'avais une question. On comprend bien qu'ils aient exclu les 5q, puisque dans leur protocole ils les avaient exclus donc ils n'ont pas de données, mais je ne comprends pas pourquoi l'AMM ne fait pas cette exclusion. Est-ce parce que je ne sais pas bien lire le libellé de l'AMM ? Par ailleurs, il y a un peu moins de décès dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Est-ce simplement l'effet du hasard, pour toi, ces 4 % de différence, ou [inaudible – coupure - 1:19:35] et éviter des complications ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Sur le libellé de l'AMM, je ne peux pas répondre mais pour moi c'est un problème assez théorique parce que nosologiquement, ce ne sont pas les mêmes maladies. Peut-être n'ont-ils pas estimé qu'il était justifié de le préciser. Je ne le sais pas.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il faudrait quand même voter du même.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Tout à fait. De toute façon, ses patients sont éligibles pour recevoir du légalidomide.

Concernant la mortalité, je pense que c'est assez complexe parce que ce sont quand même des sujets âgés, qui sont comorbides, qui ont un syndrome myélodysplasique transfusé. Je pense que mon interprétation est plutôt que les différences sont liées au hasard. C'est vrai que je ne suis pas revenu sur la toxicité du produit, mais en tout cas sur les données du dossier la toxicité n'a pas l'air majeure. On ne voit pas de signal inquiétant de pharmacovigilance. Ce sont des patients qui sont amenés à avoir le médicament beaucoup moins longtemps qu'un thalassémique, éventuellement.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Je donnerai la parole à Patrick, mais j'ai oublié la contribution de patients. Catherine ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci. C'est une contribution de Connaître & combattre les myélodysplasies, une association avec 400 adhérents, non agréée.

Sur la méthodologie, elle a collaboré à une étude menée par BVA et financée par Celgene qui a recueilli le point de vue respectif des hématologues, infirmières et patients. 41 de leurs adhérents ont participé à cette étude. Ensuite, ils ont ciblé les patients qui étaient dans l'essai MEDALIST dans le bras de luspatercept. Sur la maladie et le fardeau de la maladie, c'est une maladie qui a pour une conséquence une fatigue tenace qui résiste au repos. Courir devient impossible, avec des palpitations. Le cœur bat très vite. Il y a des douleurs aux muscles et aux jambes avec une progression de l'anémie. Il est difficile de se baisser. Ce sont des patients qui s'isolent, qui sont dans une léthargie. La maladie a un impact sur leur vie sociale et sur la vie de leur famille, avec des insomnies des dépressions. Les plus jeunes sont soumis à des greffes. Ils peuvent avoir accès à des greffes. Pour les plus âgés, ce sont des transfusions.

Sur l'indication sans délétion 5q, c'est l'EPO, nous en avons parlé et je ne vais pas le reprendre, mais il y a des impossibilités pour des patients à suivre ce traitement. Notamment, l'EPO doit

être gardé entre 2 et 8 degrés, ce qui pose un problème pour les patients. Cela marche pendant 18 mois à 2 ans, puis c'est la transfusion, avec tous les problèmes, notamment les risques de poussées de tension pendant la transfusion, les accidents de surcharge volémique, l'augmentation du risque de développer des anticorps irréguliers. Ces alloimmunisations conduisent souvent à une augmentation de la fréquence transfusionnelle, ce qui crée un problème de vie sociale, du fait d'aller à l'hôpital. Ensuite, l'accumulation de fer se dépose sur les organes, le cœur, le foie, le pancréas, avec des défaillances cardiaques, des cirrhoses et même du diabète. Le traitement par chélateur de fer s'impose après des transfusions de 20 culots globulaires ou lorsque les ferritines du patient atteignent 1 000 nanogrammes par millilitre.

Pour le sondage réalisé par BVA au niveau des professionnels de santé et des 41 patients, il y a l'anxiété qui ressort, avec le stress de l'évolution de leur maladie, la surcharge en fer, qui leur crée une inquiétude. Il y a le problème de logistique qui est contraignant pour aller à l'hôpital régulièrement et l'obligation, pour ceux qui sont dans une vie professionnelle, de prendre des RTT, des congés. Ils souhaiteraient être mieux informés par les hématologues sur leur maladie et l'évolution de leur maladie pour anticiper. C'est une revendication de l'association.

Il y a un recueil de données de patient dans le bras de MEDALIST qui a été traité par ce traitement, et qui note qu'il n'y a eu aucun effet secondaire. Il est resté à la dose maximale pendant près de 2 ans sans noter aucun effet secondaire. Il n'a eu aucune transfusion pendant 3 mois. C'est un soulagement. Les transfusions sont plus rares, pour certains, et la qualité de vie est améliorée, car ils n'ont aucun effet indésirable. C'est un patient qui était dans le bras actif de l'essai MEDALIST.

En conclusion, la maladie crée une fatigue physique intense, une baisse de mobilité, une gestion des comorbidités, une anxiété, du stress, de la dépression. La transfusion fréquente et la chélation sont un problème. La qualité de vie est très affectée.

Ensuite, sur les thérapeutiques actuelles, il y a une absence de traitement curatif. La greffe est réservée aux patients SMD de haut risque. L'EPO est une réponse qui n'est pas durable dans le temps et il y a l'effet immunosuppresseur des traitements utilisés après échec des transfusions.

Le médicament actuel répond aux besoins et attentes des patients. L'indépendance transfusionnelle n'est pas complète, mais l'espace de ces transfusions joue sur la qualité de vie des patients. Il y a l'amélioration de la qualité de vie, la facilité de l'emploi et les effets secondaires minimes. J'en ai terminé. Merci beaucoup.

Pierre Cochat, le Président. - Merci, Catherine. Patrick Niaudet avait une question.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Étienne a parlé des effets secondaires et cela vient d'être dit à l'instant, j'ai l'impression que là les effets secondaires sont très peu importants alors que chez les patients thalassémiques on décrivait des effets secondaires plus majeurs. Est-ce à cause de la durée du traitement ? Est-ce les doses ? Y a-t-il une explication à cela ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Mon interprétation était que chez les patients thalassémiques, une partie des effets secondaires rapportés sont des effets liés à la maladie plus qu'au traitement. Le recueil des effets secondaires est toujours très compliqué, parce qu'on a parfois des symptômes liés à la maladie ou à son évolution. Après, ce ne sont pas les mêmes populations. Je ne sais pas. Peut-être est-ce mieux toléré chez des sujets âgés. Je ne sais pas. Je n'ai pas d'explication claire.

Pierre Cochat, le Président.- Je voulais revenir avec toi sur cette histoire d'avec ou sans délétion, parce qu'au niveau du Bureau nous avons quand même fait une différence, au point de proposer un SMR insuffisant en miroir chez ceux qui avaient la délétion. Sinon, nous étions d'accord pour proposer un SMR important chez les patients sans délétion 5q, et un SMR IV ou V à discuter, y compris au vu de vos échanges. Nous voulions quand même garder un SMR insuffisant en miroir pour ceux qui ont la délétion. Qu'en penses-tu ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'est totalement logique.

Pierre Cochat, le Président.- C'est à la marge, mais nous sommes obligés de le faire.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Oui. Les patients étaient exclus de l'essai, il n'y a pas de problème sur ce point. Cela ne correspond pas à une situation réelle. Bien sûr, il faut mettre insuffisant chez les patients avec 5q.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Je vous propose de voter sur cette base, sauf s'il y a d'autres commentaires.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Nous n'avons pas discuté de l'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai, ils demandent un ISP.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Ils demandent un ISP. Nous sommes dans une situation de maladie rare, avec besoin médical partiellement couvert. Je n'ai pas le tableau en face de moi, mais je pense que pour qu'il y ait un ISP, il faut démontrer un impact supplémentaire sur la morbidité et une amélioration importante dans le parcours de soins ou de vie du patient. Tu me corrigeras.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est cela.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a donc pas d'ISP.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- L'impact supplémentaire sur la morbidité a une démonstration que je pense être pertinente. Après, tout est dans la définition du parcours de soins ou de vie. Il me semblait quand même que ne pas venir à l'hôpital faire des transfusions régulières pouvait être jugé comme un impact sur le parcours de vie.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. C'est d'ailleurs signalé par Catherine.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Après, je pense que c'est ouvert au débat et à la discussion.

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est vraiment noté sur la contribution d'associations de patients. La qualité de vie est améliorée, parce qu'ils n'ont pas de RTT ni de congés à poser pour aller à l'hôpital faire des transfusions.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je rappelle que seul un tiers des malades obtient une indépendance transfusionnelle.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais finalement les critères d'ISP ne tiennent pas compte du nombre de malades qui en bénéficient.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Bien sûr, mais il faut quand même que ce soit réel.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Pour l'ISP, nous serions dans les clous. Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est quand même un peu hors des clous, parce qu'avec un tiers et deux tiers, je trouve que c'est limite.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, je trouve que ce serait très généreux de donner un ISP.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, mais les autres diminuent le nombre de transfusions, donc il y a quand même un impact sur les patients. Il y a un tiers des patients qui sont complètement indépendants, mais si j'ai bien compris les autres voient une diminution du nombre.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Mathilde, tu voulais intervenir ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est vrai que là, il faut à la fois un impact supplémentaire sur la morbidité et une amélioration du parcours de soins. N'y a-t-il pas un impact supplémentaire sur la morbidité, du fait de réduire les transfusions ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce n'est pas démontré. On sait que cela peut avoir des conséquences, mais ils n'ont pas mesuré les conséquences des transfusions. Je trouve que c'est limite.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux vous donner les données chiffrées de l'étude, parce qu'il y a quand même eu une analyse post hoc sur le nombre d'hospitalisations pour transfusion entre les semaines 1 et 12 et les semaines 13 et 24. À l'inclusion, les patients avaient en moyenne 4 jours d'hospitalisation dans les 2 bras. C'était 4,5 jours dans le bras luspatercept et 4,8 jours dans le bras placebo. In fine, on a eu une variation, entre les semaines 1 et 12, de -1,5 visite à l'hôpital dans le groupe luspatercept et de -1,4 visite entre les semaines 13 et 24. Pour le groupe placebo, on avait une évolution de -0,3 visite et de 0 visite dans le groupe placebo. C'est donc une différence de l'ordre de -1,5 visite entre les deux groupes.

Patrick Dufour, membre de la CT.- À quoi étaient dues ces visites ? C'est des transfusions ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je regarde si j'ai des précisions. De toute façon, c'est du post hoc.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Si ce sont des transfusions, cela entre dans le cadre du parcours, et pas dans le cadre de la morbidité.

Pierre Cochat, le Président.- Je n'ai pas fait attention, c'est une réduction par mois ou par an ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ce sont des tranches de 12 semaines à chaque fois.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a donc 1 visite en moins par 12 semaines.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est cela, exactement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Au lieu de 3 visites on en fait 2.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est cela. Je vous dis, j'ai les raisons des hospitalisations, je vous le dis rapidement. Parmi les causes d'hospitalisation, nous avons principalement des événements indésirables. C'est la cause majeure, à 26 %. Ensuite, il y a différentes causes, notamment le non-respect du protocole. Pour les transfusions, c'était très peu. C'était 0,7 % dans le groupe luspatercept et 1,3 % dans le groupe placebo. C'était donc principalement des hospitalisations dans le cadre d'événements indésirables.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Dans les deux groupes, quels étaient les pourcentages d'hospitalisations pour événements indésirables ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était 26 % dans le groupe luspatercept et 25 % dans le groupe placebo, donc c'était plutôt équilibré.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, c'est la même chose.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a un petit commentaire de Sylvie qui dit que ce sont des moyennes. Oui, c'est sûr. Michel, tu as une remarque sur la diminution de la consommation de culots.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je voulais faire remarquer qu'il y avait une diminution de la consommation de culots aussi, ce qui n'est quand même pas négligeable.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste attirer votre attention sur le fait que si c'est une diminution de 1,5 visite en moyenne, tout le monde n'en a pas bénéficié.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Sur le nombre de culots, j'ai également rapporté le chiffre dans le document préparatoire. Ils avaient en moyenne 5 unités de culot par période de 8 semaines à chaque fois. Entre les semaines 9 et 24, nous avons par la suite 6 unités dans le groupe luspatercept versus 12 dans le groupe placebo. Puis, entre les semaines 33 et 48, nous avons 4 unités dans le groupe luspatercept et 7,5 unités dans le groupe placebo, soit une différence de 3 culots de globules rouges en nombre médian.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr que c'est discutable.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il y a quand même un besoin d'aligner. Vous avez quand même des arguments pour aller possiblement vers l'intérêt de santé publique, comme le fait d'écarter les culots et donc de pouvoir les utiliser pour d'autres personnes. Rien que cela, cela représente globalement un impact.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a aussi les visites. Même si ce n'est pas beaucoup et que ce sont des moyennes, cela entre en ligne de compte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Surtout, il n'y a pas de critère secondaire.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour REVLIMID, donc chez les patients qui ont la mutation, chez qui le traitement n'est donc pas utilisable, vous avez reconnu un ISP. Ça a donc une cohérence dans l'évaluation.

Claire Brotons, pour la HAS.- À l'époque il était qualifié de faible, mais aujourd'hui on ne le qualifie plus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La cohérence peut être faite, mais c'est un peu tiré par les cheveux.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'était avant la nouvelle doctrine, quand on faisait du faible, du fort, etc.

Pierre Cochat, le Président.- Je vous propose de voter sur l'ISP, le SMR et l'ASMR et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Monsieur Bonnet ne peut pas voter compte tenu du nombre de présents et de son statut. Nous avons 16 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 6 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important, 22 voix pour une ASMR IV chez les patients sans délétion. Nous avons 22 voix dans le reste de l'AMM.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie, un ISP, et un SMR insuffisant en miroir.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être pouvons-nous adopter les deux REBLOZYL sur table ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous avons un SMR insuffisant pour le premier.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour l'autre cela passe, mais pour le SMR insuffisant, nous pensons que ce n'est pas opportun, parce qu'il faut quand même bien le libeller. Pour le SMR insuffisant nous sommes sur de la pertinence clinique donc il y a un enjeu dans le libellé.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, donc nous l'adoptons sur table dans les patients sans délétion 5q.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Comme nous sommes en adoption sur table, pour que ce soit clair, la maladie est grave, le rapport efficacité/effets indésirables sera important chez les

patients sans délétion, et donc insuffisant en rapport efficacité/effets indésirables chez ceux qui ont la mutation. Pour la place dans la stratégie, nous le positionnerons après échec des EPO chez les bas risques ou en cas d'inéligibilité, et donc en première intention dans cette situation-là. Nous allons argumenter l'ISP notamment au regard de l'économie des culots, de la réduction des hospitalisations et de l'économie transfusionnelle, même si c'est en moyenne. Nous argumenterons notamment sur le tiers de patients en indépendance transfusionnelle pendant 11 mois. Il y a enfin l'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, pour que vous ayez les éléments d'adoption sur table.

Pierre Cochat, le Président.- Faisons-nous des propositions de suivi ? Étienne, y a-t-il des registres pour ces pathologies ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Ils sont encore suivis dans le cadre de l'essai, qui ne doit pas être terminé.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ils suivent la tolérance dans le cadre de l'essai clinique.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, donc pour le moment nous ne mettons rien en ce sens.

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