



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1 décembre 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. Examen inscription : INREBIC (fédratinib (dichlorhydrate de) monohydraté) (CT-19443) BRISTOL-MYERS SQUIBB)

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe au dossier suivant, INREBIC, avec uniquement des experts internes.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour INREBIC, il n'y a pas de déport.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité INREBIC qui est le fédratinib 400 mg en gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans son indication d'AMM, le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase ou qui ont été traités par ruxolitinib, le JAKAVI.

Le fédratinib est un nouvel inhibiteur JAK inhibant la voie de signalisation des kinases JAK2 et FLT3 qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de la myélofibrose.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM.

- Pour la première sous-indication chez les patients naïfs, le laboratoire demande le remboursement uniquement chez les patients ayant un score IPSS intermédiaire-2 ou élevé.
- Le laboratoire sollicite le remboursement dans tout le périmètre de la deuxième sous-indication, chez les patients qui ont été traités par le JAKAVI.

Dans cette demande d'inscription, le laboratoire revendique :

- chez les patients de score IPSS intermédiaire-2 ou élevé et naïfs d'inhibiteur de Janus kinase. Il revendique un service médical rendu important, une ASMR V dans la stratégie et pas d'ISP ;
- chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV dans la stratégie et un ISP.

Il est à noter que la commission a examiné une autre spécialité dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose qui est le JAKAVI ruxolitinib. Il s'agit du premier inhibiteur de Janus kinase qui a obtenu l'AMM dans cette indication.

Elle a accordé à JAKAVI dans les avis du 9 janvier 2013 et du 6 juillet 2016, un service médical rendu important et une ASMR III dans la prise en charge des patients atteints d'un myélofibrose primitif ou secondaire.

Dans ce dossier, les données d'efficacité et de tolérance d'INREBIC fédératinib, dans l'indication évaluée aujourd'hui, repose principalement sur deux études :

- L'étude JAKARTA, une étude de phase III de supériorité randomisée en double aveugle et contrôlée versus placebo. Elle a comparé l'efficacité et la tolérance de fédératinib 400 mg, la posologie de l'AMM, et fédératinib 500 mg, la posologie hors AMM, par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints d'un myélofibrose, de scores IPSS intermédiaire-2 ou élevé et naïf d'un inhibiteur de Janus kinase.
- L'étude JAKARTA-2, étude de phase II, non randomisée, mono-bras, en ouvert a évalué l'efficacité et la tolérance du fédératinib dans le traitement des patients atteints de myélofibrose et précédemment traités par le JAKAVI.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux comparaisons indirectes dans ce dossier.

Je laisse maintenant la parole à nos experts pour se prononcer sur les résultats de ces études.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- La myélofibrose est une maladie maligne de la moelle osseuse.

Médiane d'âge de 67 ans, rare avec 520 cas d'incidence par an en France, elle peut être primitive ou bien secondaire à une maladie de Vaquez ou une thrombocytemie essentielle. Dans cette maladie, on retrouve une mutation de JAK2 dans 50 %. Depuis, on sait aussi que les autres patients, presque tous sauf 10 %, ont une mutation de gène MPL ou de la calréticuline. Nous avons quelques triples cytes négatifs, graves en général, qui représentent 10 %. On classe la maladie en gravité suivant l'âge, le nombre de cytopénies, l'existence d'une hyperleucocytose et du pourcentage de plastes dans le sang ou la moelle osseuse et les signes généraux.

Cliniquement, ce sont des patients qui ont une splénomégalie, parfois considérable. Elle peut occuper jusqu'à l'abdomen jusqu'à la fosse iliaque gauche, même droite. C'est une maladie qui se caractérise par des signes inflammatoires généraux, ce que l'on ne voit pas d'habitude dans les autres hémopathies malignes, que l'on verrait plutôt dans des cancers avancés et qui peuvent aller jusqu'à la cachexie. C'est très débilitant pour le patient. L'évolution est constamment défavorable et dans les formes de risques intermédiaire-2 ou élevés, la survie est de deux à quatre ans. Que ce soit les mutations de JAK2 qui sont en cause, de MPL ou de la calréticuline, cela aboutit à la même cascade de signalisation à l'intérieur de la cellule. Même mécanisme d'action que le gène de ces mutations.

Il existe énormément de traitements historiques, surtout l'HIDREA qui est toujours très utilisé, les androgènes pour améliorer l'anémie qui est constante dans cette maladie, les corticoïdes pour les signes d'inflammation généraux. Idem pour les imides qui ont une petite activité, l'interférent alpha qui n'a pas d'AMM, mais qui est assez efficace dans cette maladie. Par contre, il n'y a pas ce qu'on appelle le traitement de référence. On ne peut pas dire qu'il faut absolument randomiser contre un traitement de référence. Comme cela a été dit, le ruxolitinib qui est un antigène-2, donc un traitement ciblé, a été autorisé à partir de 2013 et après deux études randomisées tout à fait semblables aux études utilisées pour le fédératinib : COMFORT1, ruxolitinib contre placebo ; COMFORT2, une étude en ouvert. L'objectif était les

mêmes que les études fédératinib. C'est une réduction de 35 % de la splénomégalie comme objectif principal et l'objectif secondaire, c'est une réduction de plus de 50 % des signes généraux puisque ce sont des signes très débilitants. Il n'y a pas d'action sur la maladie elle-même, c'est plutôt sur les conséquences. Les effets indésirables du ruxolitinib c'était surtout l'anémie qui pose toujours des problèmes dans le maniement de ce médicament sans autre grand effet secondaire. Il n'y a pas eu de nouveau médicament depuis l'AMM de ruxolitinib, ce qui fait qu'on a un besoin médical non couvert thérapeutiquement couvert si on a une résistance ou bien une rechute après ruxolitinib.

Le fédératinib est un nouvel inhibiteur de JAK2 qui est proposé. Deux études : JAKARTA1 et JAKARTA2.

JAKARTA1

L'objectif principal était la réduction du volume splénique de plus de 35 % avec à peu près une réponse chez un peu plus d'un tiers des patients avec fédératinib 400 mg, la dose pour laquelle il y a eu l'AMM. Il y a une différence très importante contre placebo, puisque dans le groupe placebo, il n'y avait quasiment pas de réduction et même une augmentation de la taille de la rate.

JAKARTA2

Etude en ouvert. De nouveau, on note une réduction de la taille de la splénomégalie chez 36 % des patients avec la dose de 400 mg. C'est significatif. Les effets secondaires, essentiellement des effets digestifs gastro-intestinaux, qui ne sont pas très importants en grade et des effets hématologiques. On retrouve l'anémie. Dans les effets de grade 3 ou 4 : effets hématologiques 34 %. L'anémie vient en premier, suivie par la thrombopénie. Il y a aussi des effets cardiovasculaires, c'est-à-dire des insuffisances cardiaques chez ces patients, mais on sait que ce sont des patients très fragiles souvent avec des insuffisances cardiaques augmentées par le fait que le volume plasmatique entraîné par l'énorme splénomégalie peut devenir majeur.

Dans ces études, il y a eu un problème de développement très important du médicament puisque, lors de l'étude JAKARTA1, ont été mises en évidence quatre suspicions d'encéphalopathie de Wernicke chez 4 patients tous traités dans le bras 500 mg. Par la suite, les études JAKARTA1 et JAKARTA2 ont été arrêtées. Tous les dossiers susceptibles d'encéphalopathie ont été revus, puis des neurologues ont revu tous les dossiers et finalement, il a été retenu un cas très vraisemblable d'encéphalopathie de Wernicke et les autres cas d'encéphalopathie chez des patients très fatigués avec des diarrhées, des dénutritions, etc., essentiellement dans le bras fédératinib. Finalement, la FDA, après revue de tous les dossiers, a permis la reprise des essais, mais se sont écoulées plusieurs années dans le développement de ce médicament.

Sur le plan méthodologique, je laisserai Sylvie dire les choses. La seule chose qui m'a un peu choquée, ce sont les *wash-outs* présents dans les deux études, JAKARTA1 et JAKARTA2. Il y a un *wash-out* quasiment de 28 jours à chaque fois. Or on sait que ces patients ont des signes généraux très importants. La splénomégalie importante, c'étaient les critères d'inclusion. L'arrêt de tout médicament que l'on peut considérer comme palliatif – quand même avec un petit effet – conduit inévitablement à une aggravation de la maladie. D'ailleurs, dans les

résultats, c'est très bien écrit. Dans les résultats JAKARTA1, tous les patients du groupe placebo ont vu s'aggraver leur trouble de façon importante pendant l'étude, ce qui fait que cela peut augmenter l'effet bénéfique qu'on voit dans le bras traitement.

Si l'on veut comparer fédératinib au ruxolitinib, on ne peut pas puisqu'il n'y a pas eu d'étude directe. Il y a eu des études indirectes avec les problèmes méthodologiques que cela peut poser.

Dans les études indirectes dont Sylvie va reparler, une seule petite chose que je voudrais vous dire : la méta-analyse pour comparer JAKARTA1 contre COMFORT1 et COMFORT2 a été ajustée sur le statut mutationnel de JAK2. J'insiste là-dessus parce que je vous ai montrés au départ. Qu'on ait le JAK2 muté ou non muté, c'est-à-dire finalement, MPL muté ou non muté (son 6-00:24:43) muté, on aboutit à la même signalisation oncogénique. Avoir fait une méta-analyse en ajustant sur les résultats de JAK2 ne me paraît pas forcément fondé sur le plan scientifique.

Si l'on parle de la tolérance entre fédératinib et ruxolitinib et que l'on regarde les résultats des différentes études, il y a à peu près la même tolérance. L'effet indésirable que l'on voudrait éviter avec le ruxolitinib, la gestion de l'anémie qui est aggravée par les anti-JAK, se retrouve de la même façon et dans les mêmes proportions. C'est indiqué sur ce tableau 48 du rapport du laboratoire. on a les mêmes problèmes d'anémie. Pour moi, on ne gagne pas en tolérance avec le fédératinib.

On revient à l'indication et la demande du laboratoire. Pour moi, il faudrait séparer les patients naïfs de traitement en première ligne, pour classer le SMR et l'ASMR chez les patients en rechute. J'aurais tendance à proposer plus d'avantages pour ce traitement chez les patients en rechute que chez les patients en première ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Étienne.

M. le Dr LENGLINE, pour la HAS.- Désolé, je pensais réussir à vous faire un rapport écrit, mais j'ai été pris par le temps. Je complète rapidement ce qui a été dit. En effet, c'est une maladie assez rare. Les critères diagnostiques sont maintenant bien établis, notamment par l'OMS, avec des scores pronostics qui ont été évalués sur des cohortes rétrospectives, principalement pronostics de la survie globale. Quand on parle des patients intermédiaires 2 ou haut risque, ce sont des scores basés essentiellement sur l'âge, le pourcentage de blast dans le sang et la présence d'une anémie, qui sont pronostics de la survie.

Ces patients-là, en dehors d'un problème de limitation de la vie, ont un problème de qualité de vie souvent très significativement altéré, avec beaucoup de symptômes, qui peuvent être liés soit à l'importance de la splénomégalie ou des signes généraux comme de la fièvre, des sueurs nocturnes, un prurit, des douleurs, une perte de poids importante. Ce sont des patients qui vont globalement assez mal.

Le pronostic, en tout cas l'histoire de cette maladie a été changée par l'arrivée du ruxolitinib. Comme cela a été rappelé, deux études ont été menées : COMFORT1 entre 2009 et 2010, publiée en 2012 et COMFORT2 entre juillet 2009 et janvier 2010, également publiée en 2012. Encore une fois, on est dans une problématique dont on est assez coutumier en hématologie,

c'est la concomitance de développement. En effet, ce qu'on souhaiterait, c'est d'avoir une comparaison entre le fédératinib qu'on examine aujourd'hui et le traitement largement utilisé, le JAKAVI.

COMFORT1, c'était en double insu versus placebo et COMFORT2, c'était en ouvert versus le choix de l'investigateur qui à l'époque, cela fait partie de la discussion du dossier actuel, était 50 % d'INRIA, un tiers de patients qui n'avaient pas de traitement et 16 % qui avaient des corticoïdes.

Dans l'étude COMFORT2, 0 % des patients obtenaient dans le bras, meilleur choix possible de l'investigateur, l'obtention du critère de jugement principal qui était le même que dans l'étude que l'on examine aujourd'hui, c'est-à-dire une réduction de 35 % du volume de la rate. Il y avait également un critère sur les symptômes de la maladie comme dans cette étude-là, bien que dans l'étude JAKARTA, elle n'était pas prévue dans le plan d'analyse statistique avec (inaudible fin son 6).

Je ne reviens pas sur les études. Pour moi, l'étude JAKARTA, c'est quasiment un copier-coller de l'étude COMFORT1 qui a été faite en même temps. Cela me semble justifié d'avoir fait une étude contre placebo puisque les traitements standards n'ont pas montré, de façon robuste, qu'ils apportaient vraiment quelque chose dans cette maladie-là.

Le critère d'évaluation peut être critiquable. La réduction du volume, pourquoi on a fait 35 % et pas 50 %, 25 %. C'est éventuellement critiquable, mais ce sont des patients pour lesquels on observe une amélioration très nette des scores de symptômes et la réduction de la splénomégalie a l'air d'être similaire de ce que l'on voit dans les études avec JAKAVI.

Sur la question des patients en échec de ruxolitinib, c'est JAKARTA2, la deuxième population d'indications du traitement. On a examiné une étude en ouvert mono-bras non comparative, ce qui rend assez compliqué de déterminer la quantité d'effets du traitement. Et surtout, l'une des grosses limites de cette étude, c'est la définition qui a été prise de comme critère d'échec de ruxolitinib. Les patients pouvaient être inclus dans cette étude s'ils avaient reçu plus de 14 jours de ruxolitinib et qu'ils avaient toujours une splénomégalie. Depuis, des efforts ont été faits par certains groupes pour mieux définir ce que pouvait être un échec de ruxolitinib, notamment le groupe canadien. Il y a aussi un papier français.

Actuellement, on considère qu'une réponse sous-optimale ou un échec de réponse au ruxolitinib nécessite, d'une part, un traitement plus long de 15 jours, et d'autre part, parfois des adaptations de posologie qui n'étaient pas demandées pour rentrer dans cet essai, ce qui me semble être une vraie fragilité de cette étude JAKARTA2.

Après, sur l'enjeu de tolérance, il y a eu cette alerte de possible augmentation d'encéphalopathies de Wernicke. Elles ont été revues au cas par cas. Dans certains cas, l'apparition de l'encéphale avait pu être éventuellement mise sur le compte de la cachexie et d'une carence en B1, possiblement en lien avec la maladie. Néanmoins, il semble y avoir quelques données biologiques qui rapportent que le ruxolitinib peut inhiber le transporteur de la vitamine B1. C'est donc recommandé maintenant de suivre les taux de vitamine B1 et d'administrer de la thiamine à ces patients. C'est probablement une toxicité qui doit être gérable et bien connue des cliniciens.

Pour résumer, j'étais plutôt favorable à donner un SMR important ou modéré si on considère le risque de toxicité et une ASMR V dans la stratégie incluant ruxolitinib puisque cela a l'air de donner des résultats comparables. Je ne serai pas pour valoriser le produit en deuxième ligne compte tenu des fragilités de l'étude JAKARTA2.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais ajouter quelque chose qui a compliqué l'évaluation. Il me semble que vous n'en avez pas parlé. Le promoteur a changé et j'ai eu du mal à comprendre au début parce qu'on nous donne des rapports d'études qui ont été interrompues. C'est le cas de l'encéphalopathie de Wernicke. J'ai compris que deux avaient été retenus par les experts. Ils ont arrêté l'étude en cours. Du coup, les données ne sont pas complètes puisqu'il y a eu une interruption complète du schéma des deux études en cours de route. Cela a des répercussions sur les analyses, notamment la deuxième étude. Au départ, il avait prévu une analyse en per protocole, puis ils ont fait une analyse en intention de traiter.

Ce que je voulais ajouter par rapport à ce qui a été dit, qui était très complet, ce qui me gêne dans ces protocoles de laboratoire, c'est qu'ils randomisent deux doses contre placebo. Vous ne le dites pas, mais à chaque fois, ils font un peu le pari, est-ce qu'il y a une dose un, une dose deux qui va marcher. Ils ont retenu la dose de 400 mg manifestement, donc ils vont un peu à la pêche. On peut ne pas le leur reprocher, après tout, c'est de bonne guerre.

Ce qui m'a gêné, c'était le critère de jugement. J'ai bien compris ce qu'a dit Sylvie sur cette maladie, sur le fait qu'on n'attend pas un effet sur la maladie elle-même, ce qui explique pourquoi la PFS et la survie ne sont pas définies comme des critères de jugement principaux, même si cela me gêne dans une maladie aussi grave et mortelle qu'on ne vise que, certes, c'est très important, mais ce n'est pas la même chose que d'améliorer la survie. En l'occurrence, on a réussi à m'envoyer les résultats d'une présentation orale qui a été faite à l'EHA qui ne montre pas de bénéfices en survie du tout. Les deux courbes sont très proches.

La deuxième étude est non-randomisée en ouvert avec des modifications du plan d'analyse statistique. Elle prévoyait une analyse per protocole avec une imputation des données manquantes par une méthode LOCF, c'est-à-dire qu'on prend la dernière mesure disponible et on la considère pour la mesure de la taille de la rate, ce qui peut être problématique parce que cela sous-entend des hypothèses assez fortes. Le deuxième laboratoire a corrigé tout cela, donc il nous présente les résultats d'une population en intention de traiter et sans imputation des données manquantes. Nous voyons, de façon intéressante, l'effet sur le pourcentage de réponse puisque l'on passe de 48 % en per protocole à 41 % d'efficacité sur la population.

J'avais remarqué aussi que le critère d'inclusion sur la résistance au ruxolitinib était à l'évaluation locale à la discrétion de chaque investigateur. Il y avait une grande hétérogénéité sur les doses de traitement puisque les doses initiales variaient de 10 à 50 mg, les durées de traitement variaient de 0,1 mois à 62,4 mois et la dose totale qui varie de 80 mg à 50 g. Je me suis dit aussi que la population incluse dans ce deuxième essai était extrêmement hétérogène.

On peut ajouter le fait que des analyses en sous-groupe sont définies a posteriori et qu'elles n'ont pas de grande valeur.

Enfin, deux comparaisons indirectes ont été faites chez les patients atteints de myélofibrose, soit naïfs de traitement par inhibiteur. Ils ont comparé les résultats de l'étude JAKARTA à COMFORT1 et COMFORT2, puis une comparaison indirecte sur des patients qui ont reçu un traitement par ruxolitinib. Ils utilisent une comparaison indirecte puisqu'ils ne disposent, pour les études COMFORT, que de données agrégées. Vous avez dû le retenir à force de le répéter, ces méthodes supposent que l'on prend en compte tous les effets pronostics et les modificateurs d'effets potentiels. Je suis d'accord avec Étienne qui a mis en avant les facteurs pronostics connus dans cette maladie. Ils ne prennent en compte que le statut mutationnel JAK2, qu'a critiqué tout à l'heure Sylvie, pour la première étude, ou que l'ECOG et la dépendance transfusionnelle dont vous n'avez pas parlé sur la deuxième étude. Ils montrent un bénéfice de JAKARTA par rapport à COMFORT1 et COMFORT2 de l'ordre de 10 à 15% sur le critère de jugement principal.

Effectivement, ces études indirectes, comme d'habitude, sont sujettes à beaucoup d'hypothèses non vérifiées. Globalement, je m'aligne sur ce qu'ont dit les deux experts précédents. Le niveau de preuve sur les malades déjà traités par JAKARTA ne me semblait pas à la hauteur d'un SMR IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel a un commentaire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- À la suite de la discussion que nous avons eue au sein du bureau hier matin, je n'ai pas revu les cas d'encéphalopathie de Gayet Wernicke cas par cas, mais je suis allé voir dans l'EPAR ce qu'il en était dit et j'ai trouvé que l'analyse proposée est relativement légère. Elle a peut-être été faite en fonction des données qu'ils avaient sur le tableau clinique d'encéphalopathie de Wernicke. Il n'y a pas d'explication satisfaisante clairement, d'une part.

Deuxièmement, ils disent que c'est résolutif, mais pour certains patients, on a des troubles de la mémoire persistants ou des troubles neurocognitifs persistants. Je trouve que comme résolutif, c'est un petit peu surprenant.

Troisième point, je suis surpris également qu'il y ait, semble-t-il, un effet dose puisque c'est vu chez les patients qui avaient 500 mg et il n'y en a que chez les patients traités. Je me range auprès de ce qu'a dit Étienne. Il y a très certainement un facteur peut-être en relation avec un effet métabolique sur le métabolisme de la vitamine B1. Il est donc absolument indispensable, que si ce médicament est administré, le soit avec une supplémentation en vitamine B1.

M. le Pr COCHAT, Président.- Indépendamment du statut en vitamine B1, tu le ferais en systématique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il me semble qu'il y a peut-être quelque chose dans le cadre du mécanisme d'un mécanisme toxique direct du médicament. Cela n'a pas été complètement résolu.

M. le Dr LENGLINE, pour la HAS.- C'est ce que je disais. Il y a des données biologiques. Il y a au moins une étude qui montre qu'il y a probablement une inhibition du transporteur de thiamine humain qui s'appelle Hthtr2, inhibée par le fédératinib, qui inhibe l'absorption de la

thiamine au niveau digestif. Cela ne me semble pas survenir à la dose recommandée par l'AMM.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- C'est pour cela qu'ils ont tous été supplémentés.

M^{me} le Pr CASTAIGNE.- Il y a deux études en cours avec le fédératinib où il y a systématiquement une supplémentation en thiamine et ce qui est évalué dans ces deux études, c'est toujours ce risque d'encéphalopathie, entre autres.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je dois avouer que je n'ai pas très bien compris la stratégie du laboratoire. C'est un autre laboratoire qui a changé et, tout d'un coup, ils ont fait le pari qu'on pouvait quand même utiliser ce médicament. C'est ça ?

M^{me} le Pr CASTAIGNE.- Les études avaient été faites par Sanofi. Ensuite, ils ont abandonné le médicament après l'histoire de l'arrêt par la FDA. Cela a été repris par une petite boîte qui a commencé à développer et, finalement, tout a été récupéré par CELGENE qui a dû penser que le médicament avait quand même une efficacité.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Sans refaire d'études. Ils ne font que recycler ces vieilles études.

M^{me} le Pr CASTAIGNE.- Jusqu'ici, ils n'ont que recyclé, mais maintenant, deux études exploratoires sont en cours, pour voir surtout les effets secondaires et la tolérance en rapport justement avec le problème d'encéphalopathie. La première étude rajoute un autre médicament pour essayer d'atténuer le risque d'anémie. C'est le gros problème de tolérance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues avait une question.

M. le Dr BLONDON, pour la HAS.- On s'adresse manifestement à une pathologie gravissime, mortelle et débilante. On a des études qui, sauf erreur de ma part, ne démontrent pas d'amélioration sur l'espérance de vie, non plus sur la qualité de vie. Par ailleurs, elles montrent des effets indésirables potentiels, l'encéphalopathie de Wernicke notamment. Par ailleurs, il existe un comparateur qui, certes, a eu un développement concomitant, mais qui semble tout de même un médicament de référence. Du coup, je vois mal le positionnement de ce médicament en termes de stratégie thérapeutique et je suis un peu étonné que vous lui donniez un SMR suffisant.

M^{me} le Pr CASTAIGNE.- Est-ce que je peux donner mon avis, Étienne ? Je comprends, mais peut-être qu'on n'a pas été assez clair. Pour moi, c'est un médicament actif quand on regarde les deux études, même s'il y a tous ces problèmes méthodologiques et indépendamment du problème de l'encéphalopathie, c'est un médicament qui agit. La rate régresse et les signes généraux qui sont quand même pour la qualité de vie, si tu les atténues, régressent aussi chez un tiers des patients, 30 à 40 % suivant les chiffres. C'est donc un médicament qui agit. Après, est-ce qu'il agit mieux que le ruxolitinib ? Personnellement, à mon avis, non. Ils sont très comparables dans leurs réponses quand tu regardes toutes les études. La seule chose intéressante, quand les patients sont vraiment en rechute ou réfractaires au ruxolitinib, il y a de nouveau une action du fédératinib. Pour moi, en deuxième ligne, c'est un médicament qui

a quand même un intérêt. Maintenant, le dossier est faible à cause de tous les problèmes qu'on a vus et il est affaibli encore par l'encéphalopathie.

C'est vrai que c'est un dossier difficile, mais je pense que c'est un médicament qui n'est pas très loin du ruxolitinib et en deuxième ligne, il peut avoir un intérêt.

M. le Pr COCHAT, Président.- Une question pour les deux cliniciens. Ce sont des produits qui agissent sur la réduction de splénomégalie, on est d'accord. C'est important en termes de qualité de vie, mais quelle est la corrélation que l'on pourrait faire de manière accélérée entre l'évolution de cette splénomégalie dans un sens ou dans un autre, et la survie, si c'est possible, ou les autres signes que la splénomégalie.

M^{me} le Pr CASTAIGNE.- Dans les études ruxolitinib qui ont plus de recul et avec des réserves méthodologiques, ils ont regardé à cinq ans ce qui s'était passé pour les patients traités dans COMFORT1 et COMFORT2. Ils les ont poolés avec toutes les réserves méthodologiques. Ils ont démontré à la fin une différence en termes de survie. Déjà, dans COMFORT1, tu avais 0,04 pour la survie globale. Normalement, il doit y avoir une corrélation. Elle n'est pas énorme et pas facile à montrer parce qu'on est sur des réponses chez environ 30 % des patients. Cela montre bien qu'on ne couvre pas tout le spectre de la maladie. On ne fait pas régresser la myélofibrose. Il y a cela aussi qui nous montre que l'on n'agit pas profondément sur la maladie, mais en partie. Et quand même, ces malades sont très, très gênés par la grosse rate.

M. le Pr COCHAT, Président.- Étienne.

M. le Dr LENGLINE, pour la HAS.- Je peux compléter. Il y a quand même une amélioration en dehors de l'aspect splénomégalie, un des problèmes rencontrés assez important pour les patients. Il y a quand même une amélioration de tous les symptômes dont se plaignent les malades. Un score de symptômes a été validé prospectivement, le score MSA. Il montre une amélioration de ce score sous traitement de la même ampleur que ce qui a été observé sur le ruxolitinib. Ce sont des patients qui reviennent sous ruxolitinib. Ils sont très nettement améliorés sur leurs symptômes. Quand on les revoit trois semaines après, ils vont vraiment mieux. Le besoin médical est essentiellement sur les symptômes et la splénomégalie. Ce sont des patients qui vont mal, qui ont une altération de leur qualité de vie et de leur état général importante. En effet, sur l'aspect fibrose, il y a eu des démonstrations de réduction de fibroses sur ruxolitinib. Dans l'essai, il n'y avait pas de biopsie auto-modulaire prévue dans cette étude.

Un intervenant.- Ce n'est pas le ruxolitinib qu'on évalue aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'était juste pour vous mentionner qu'une étude de phase 3 est en cours chez les patients résistants au JAKAVI, dans la population particulièrement intéressante, versus meilleur traitement disponible. Cela pourrait apporter les réponses à nos questions dans la deuxième sous-population dans laquelle on n'a qu'une étude mono-bras actuellement.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En termes de décès, il y a plus de décès dans le bras 500 mg que dans le bras placebo et le bras 400. Je n'ai pas bien compris. Le laboratoire demande un SMR et une ASMR pour la dose de 400 mg ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je pense qu'ils ont eu l'AMM à 400 mg.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est cela.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est cela qui m'étonne par rapport à ce que vous dites sur l'effet du médicament. Comment vous expliquez qu'en augmentant la dose, la survie diminue ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Il y a probablement un enjeu de toxicité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Probablement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dans les cas de suspicion de Wernicke, est-ce qu'il y a eu des dosages de thiamine ? Parce qu'il y a eu une réévaluation des dossiers où cela a été remis en cause. Est-ce qu'il y avait des dosages de thiamine chez les patients ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Pas pour tous les malades, mais pour certains.

M. le Pr COCHAT, Président.- Et c'est fiable ? Parce que les dosages vitaminiques, dans ce contexte, ce n'est pas d'une fiabilité à toutes épreuves.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- J'aurais bien aimé aussi avoir des IRM parce qu'il y a des images dans les Gayet Wernicke très évocatrices. Je n'ai pas revu les dossiers dans le détail.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela a plus de valeur et de pertinence que les dosages de vitamines.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Quand on lit le rapport du laboratoire, il n'y a pas tellement de détails sur les cas d'encéphalopathies de Wernicke ou je n'ai peut-être pas su chercher les documents. Par contre, cela a été revu. Ils ont recherché tous les dossiers où il y avait des signes des effets secondaires qui pouvaient être en rapport avec l'encéphalopathie. Après, ils ont fait revoir les dossiers par des neurologues indépendants, mais je n'ai pas vu le détail.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai lu qu'il y en avait quatre dans l'étude JAKARTA à la dose de 500 mg, un dans l'essai JAKARTA 2 à la dose de 400 mg et trois autres dans d'autres études de phase 1 et phase 2 dans des indications de la myélofibrose, de la thrombocythémie essentielle et de la polycythémie avec un dosage de 500 mg. J'avais compris que seuls deux avaient été retenus par les experts, selon le promoteur, comme étant en lien avec le médicament et la dose 500 mg.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- La question étant de savoir quelles sont les données qu'ils avaient pour caractériser cela. Dans l'EPAR, il y a deux paragraphes. On sent bien qu'il y a de l'incertitude par rapport à cela.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est le différentiel entre un laboratoire qui arrête tout à cause de ces cas et l'autre qui obtient une AMM en nous expliquant que ces cas n'étaient pas liés au traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Étienne a fait la remarque, je crois. On avait aussi l'impression qu'on aurait peut-être pu proposer des adaptations de posologie, comme tu l'as dit, Étienne. C'est quelque chose qui n'a jamais été envisagé par le laboratoire.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Non, c'était pour discuter la pertinence du critère échec du ruxolitinib dans la deuxième indication, où ils veulent se positionner après le ruxolitinib.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu parlais de l'adaptation de posologie du ruxolitinib.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- C'est vrai que ce sont des médicaments, comme l'HYDREA et d'autres, dont on est parfois obligé de diminuer la posologie pour des raisons de tolérance hématologique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Finalement, vous en auriez besoin, essentiellement après le ruxolitinib, dans une situation où les données que nous avons sont pratiquement nuls, sauf de l'extrapolation.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- On n'a pas de données comparatives. Pour les patients réellement en échec de ruxolitinib, il n'y a pas du tout stratégie bien définie. On n'a rien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues avait une remarque.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- En deux mots, on peut discuter de la physiopathologie et de l'encéphalopathie, c'est sans doute important sur le plan physiopathologique, mais pour l'étude et pour les patients, c'est important simplement de noter qu'il y a des effets secondaires graves neurologiques, quel que soit leur intitulé exact ou leur mécanisme physiopathologique exact.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- À forte dose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, à forte dose.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur les encéphalopathies, c'est pour faire un petit point. Dans le plan de gestion de risque que le laboratoire nous a fournis, on a quelques informations. Huit cas ont été rapportés, tous sous fédératinib 500 mg et dans les huit, un a été confirmé par cinq experts indépendants sur des bases d'imagerie neurologiques. Ils en ont un aussi pour lequel les doses de thiamine étaient évaluables, mais normales. Un a été confirmé, un a été étiqueté comme encéphalopathie hépatique. Il en reste six autres suspects mais non confirmés et qui ont conduit à garder ce risque comme un risque important identifié du PGR. C'était pour un petit point.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important. Je propose que l'on vote. Le Bureau proposait les deux cas de figure : chez les patients naïfs d'un autre inhibiteur de JAK et ceux qui ont déjà été traités par l'inhibiteur ruxolitinib. Pour ceux qui étaient naïfs de ruxolitinib, un SMR modéré, une ASMR V. Pourquoi un SMR modéré ? À cause justement de ce signal de tolérance. Et une ASMR V dans la stratégie incluant le JAKAVI, donc ruxolitinib. Et chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib, la même chose, SMR modéré, ASMR V dans la stratégie. Par contre, je pense qu'il faut séparer les deux votes. Sarah, tu es d'accord ?

M^{me} KELLEY.- Oui, tout à fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Elisabeth, on peut démarrer.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il me semble que le laboratoire demandait un ISP.

M. le Pr COCHAT, Président.- On en a discuté au Bureau et on avait dit pas d'ISP.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote ISP. On vote dans la première sous-population, ceux qui sont naïfs de JAK, ensuite ceux qui ont été traités au ruxolitinib, donc trois votes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Dans chaque sous-population, il y a SMR et ASMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant l'ISP, nous avons 21 voix pour et une abstention.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'ISP est revendiqué uniquement pour les patients précédemment traités. C'est juste pour information.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant l'ISP, nous avons 21 voix pour une absence d'ISP.

Concernant la sous-population naïve d'inhibiteurs de JAK, nous avons 16 voix pour un SMR modéré, 4 voix pour un SMR faible et 1 voix pour un SMR insuffisant.

Concernant l'ASMR, nous avons 20 voix pour une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, sachant que Monsieur Blondon n'a pas voté pour l'ASMR puisqu'il a voté un SMR insuffisant.

Pour la deuxième sous-population, les patients qui ont été traités par ruxolitinib, nous avons 16 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR faible et 21 pour une ASMR V.

C'est une absence d'ISP. Pour la première sous-population, c'est un SMR modéré et une ASMR V. Dans la deuxième sous-population, c'est un SMR modéré et une ASMR V.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci de préciser que la commission souhaite disposer des résultats de l'étude comparative chez les patients distants à JAKAVI, pas forcément de réévaluer, mais au moins de disposer des résultats.