



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 février 2022

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 : EVRENZO (anémie symptomatique associée à une MRC) (roxadustat) (CT-19516) ASTELLAS PHARMA

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à EVRENZO et on va faire rentrer notre collègue Michel Rebibou.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport dans ce dossier. Concernant les liens de Monsieur Jean-Michel Rebibou, il n'y a pas de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur Rebibou, merci d'être là. Comme d'habitude, on va faire présenter le projet par notre chef de projet. Ensuite, je vous donnerai la parole pour une dizaine de minutes pour présenter le dossier, puis nous demanderons à Sylvie Chevret, notre rapporteur interne, de nous donner son commentaire.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'inscription d'EVRENZO, roxadustat, sous forme de comprimés pelliculés des laboratoires Astellas qui demandent l'inscription sur les deux listes, assurances sociales et collectivités, dans l'indication AMM, qui est le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique.

Pour cette demande, les revendications du laboratoire sont un SMR important dans le périmètre de l'AMM, une ASMR V par rapport à l'agent stimulant érythropoïèse, ainsi qu'un ISP. Sur ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Rebibou et en interne, celle de Sylvie Chevret.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur Rebibou, vous avez la parole.

M. le P^r REBIBOU.- Ce médicament vient se positionner dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique en face de médicaments qui existent depuis maintenant près d'une trentaine d'années, qui sont les érythropoïétines sachant que les érythropoïétines étaient des médicaments extraordinaires qui ont réellement révolutionné la vie des patients en dialyse, notamment ceux qui avaient les anémies les plus sévères qui étaient transfusées jusqu'à deux culots globulaires toutes les trois semaines, avec toutes les complications de surcharge en fer que cela implique.

Dans le débat sur les anémies et sur les érythropoïétines, il reste un point intéressant pour le dossier d'aujourd'hui, c'est que fort logiquement, les érythropoïétines ont été introduites avec un objectif de corriger l'anémie des patients, puis peu à peu, de se demander s'il n'y avait pas un intérêt à ramener les patients à un chiffre d'hémoglobine qui rentre dans les normes, soit aux alentours de 13 grammes d'hémoglobine. Toutes les études qui ont tenté de montrer un bénéfice pour les patients ont été un échec et ont plutôt montré que traiter l'anémie pour ramener un chiffre dans la fourchette considérée comme normale était dangereux pour les patients, avec une augmentation des AVC et parfois des débats sur le rôle de l'érythropoïétine dans les cancers.

L'EPO était un médicament important avec 55 % des patients qui, lorsqu'ils ont une insuffisance rénale finale sévère, nécessitent un traitement par érythropoïétine. Certains patients sont résistants à l'érythropoïétine, probablement très difficile à expliquer puisque c'est fonction du nombre de pathologies et du syndrome inflammatoire, et être résistant à l'érythropoïétine est un facteur de risque de décès chez les insuffisants rénaux.

Le roxadustat est un médicament qui va faire monter l'hémoglobine avec un mécanisme différent puisqu'il va interférer dans le métabolisme d'un médiateur qui s'appelle HIF, un médiateur stimulé par l'hypoxie et qui va lui-même stimuler l'érythropoïèse. Ce qui est intéressant, c'est que HIF sera moins dégradé en présence du roxadustat et va stimuler toute la chaîne de l'érythropoïèse, c'est-à-dire la sécrétion des érythropoïétines, mais aussi le récepteur de l'érythropoïétine et modifier le métabolisme du fer, ce qui est très intéressant, en faisant baisser l'hepcidine qui a plutôt tendance à limiter l'absorption du fer, à gêner son relargage, et en augmentant l'absorption du fer. Cela permet à la fois de faire monter l'hémoglobine et probablement de rendre plus simple un des problèmes de l'utilisation des érythropoïétines chez les insuffisants rénaux, c'est la nécessité d'apporter du fer en quantité importante, souvent en intraveineux, avec des objectifs qui ont varié avec les années, tout un tas de discussions sur le fer intraveineux, son pouvoir oxydatif, le risque d'accumulation et le bénéfice à l'utiliser, sachant qu'on a tendance à considérer que le fer intraveineux est un agent oxydant, mais jamais une étude n'a réussi à montrer qu'il avait un effet cardiovasculaire délétère quelconque à l'utilisation du fer intraveineux chez les insuffisants rénaux.

Les études sur le roxadustat ont été faites chez deux catégories de patients : des patients en insuffisance rénale du stade 3 à 5, c'est-à-dire avec un début de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/minutes jusqu'à celui de la dialyse. Le médicament a l'avantage d'être utilisé per os et administré suivant un peu sa pharmacocinétique et probablement beaucoup une comparaison avec l'utilisation des érythropoïétines trois fois par semaine avec une dose fixée par le poids du malade ou par un tableau de comparaison entre le médicament et les érythropoïétines dans les études qui ont été faites contre EP.

Les trois principales études ont été faites contre un placebo et une étude est faite contre une érythropoïétine. Globalement, le médicament s'avère efficace et (inaudible coupure son après-midi 02 :14 :44) contre l'érythropoïétine. Le médicament n'est pas inférieur et il n'y a pas de différence majeure quant à la tolérance, même s'il y a quelques alertes sur des phénomènes infectieux ou des événements sur les abords vasculaires de dialyse sur lesquels il y a plus d'interventions ou plus de thromboses suivant les études.

Chez les patients non dialysés, l'analyse des événements indésirables est un peu compliquée dans toutes ces études, mais en dehors de ce que j'ai pu vous mentionner, il n'y a pas d'événements cardiovasculaires extrêmement inquiétants. Les événements infectieux sont pulmonaires et urinaires, avec quelques doutes physiologiques sur le fait que HIF peut avoir des métabolites qui vont interférer avec la réponse lymphocytaire adaptative, donc l'hypothèse d'événements infectieux n'est pas un petit substratum physiologique et immunologique.

Chez les patients dialysés, dans la demande d'AMM, il y a une autre étude dans une glande chinoise, quatre études complexes dans l'analyse puisqu'il y a des études faites chez les patients dits stabilisés. Ce sont toutes des études randomisées contre une érythropoïétine qui

est le traitement de référence. Certaines sont faites chez des patients stables, une est faite chez des patients incidents et une est faite à la fois chez les patients incidents et stables, avec des objectifs qui sont le contrôle du chiffre d'hémoglobines, des objectifs secondaires sur les transfusions, le fer, le HDL, le cholestérol et la stabilité de l'hémoglobine. Globalement, avec ces différents points qui ne sont pas les mêmes pour la FDA et pour l'Europe, les deux médicaments s'avèrent parfaitement comparables. Dans le traitement de l'anémie, le médicament est efficace. Il corrige l'anémie avec une stabilité équivalente à celle de l'érythropoïétine avec un maniement probablement aussi complexe que l'érythropoïétine avec la nécessité de surveiller attentivement la vitesse de montée, etc.

Les bénéfices qui apparaissent dans ces études sont l'utilisation du fer qui est diminuée chez les patients qui reçoivent le roxadustat et sur l'hepcidine qui augmente. Le LDL cholestérol baisserait chez les patients qui reçoivent du roxadustat sans qu'on ait de substratum cardiovasculaire pour dire que cela sert à quelque chose. Dans l'une de ces études, un bénéfice particulier statistiquement significatif sur 300 patients à peu près qui est le fait que des patients qui ont une CRP élevée, en général des patients que l'on considère comme plus résistants à l'érythropoïétine que les autres, répondraient mieux au roxadustat qu'à l'érythropoïétine, donc peut-être un bénéfice pour certains patients dialysés.

En termes d'effets indésirables, quand on regarde les tableaux des effets indésirables, il est extrêmement difficile d'en tirer une analyse fiable. Toujours un doute sur des infections, des thromboses profondes et un doute sur des problèmes de fistules artérioveineuses. On ne sait jamais très bien sur ce qui est souligné, s'ils le signalent par prudence ou si c'est significatif.

L'étude de l'AMM française et européenne donne une étude poolée pour laquelle j'ai eu vraiment beaucoup de mal à comprendre comment c'était fait et qui est surtout très compliqué. Dans l'AMM française, j'avoue que je ne comprends pas très bien le texte. Dans l'AMM européenne, c'est ce que j'ai traduit, il existe un surrisque de mortalité et d'accidents cardiovasculaires chez les patients traités dans les groupes dialysés. On reviendra sur les restrictions. Et ce que j'ai plus de mal à comprendre, c'est qu'il existe d'autres méta-analyses, publiés parfois dans des grands journaux, ne les rapportent pas cela, mais dont l'utilisation en non-infériorité est extrêmement discutée dans la presse néphrologique.

C'est troublant parce qu'il n'y a pas de différence dans les études randomisées à l'initiation. Il y a eu une des études en dialyse où ce sont des patients vierges et il n'y a pas de différence. Une des explications du laboratoire serait que dans la mesure où les études sont faites chez des patients stables, on arrête l'érythropoïétine à des patients stables sous un médicament et on met un nouveau médicament, donc on crée probablement une période d'instabilité du chiffre d'hémoglobine qui pourrait expliquer ce phénomène.

C'est troublant. Je ne sais pas trop bien quoi en penser, si ce n'est qu'on rejoint toute l'angoisse qu'il y avait autour du traitement de l'anémie avec ces médicaments et avec le PEO sur le surrisque d'événements cardiovasculaires. C'est ce qui a justifié la demande par la FTA d'études supplémentaires, ce qui fait que les médicaments n'ont pas été mis sur le marché pour l'instant aux États-Unis.

Toutes les études sont plutôt encourageantes sur le fait que cela fonctionne bien et que cela fait un traitement supplémentaire pour le traitement de l'anémie avec peut-être un bénéfice

sur les patients les plus difficiles en dialyse qui ont un syndrome inflammatoire. Mais le syndrome inflammatoire, c'est quelque chose qui touche 20 % des dialysés. On peut imaginer qu'un certain nombre de patients auront de meilleurs résultats avec ce médicament s'il est utilisé et si on se sort de ce problème de risque cardiovasculaire accentué.

Les bénéfices du médicament, c'est le métabolisme du fer, peut-être le cholestérol et ce bénéfice sur les patients qui ont une CRP supérieure à la normale. Il y a aussi des avantages logistiques évidents par rapport à d'autres médicaments : l'utilisation per os et la diminution de consommation de fer, qui est un médicament allergisant, qui ne peut être fait qu'en hospitalisation, ce qui pose donc un certain nombre de problèmes de logistique et d'utilisation dans des centres de dialyse dits médicalisés ou d'autodialyse où il n'y a pas de médecin en permanence.

Les questionnements sont ceux que j'ai observés tout à l'heure avec deux réflexions à distance :

- Le roxadustat est un médicament qui active un nombre de gènes considérables, je crois plusieurs centaines, il y a donc un potentiel d'effets secondaires à long terme que l'on ne connaît pas.
- Il active le VEGF, ce qui a priori pouvait être délétère dans certaines situations.
- Il y a des études dans la rétinopathie diabétique plutôt rassurantes.
- Il y avait une étude où ils ont regardé les patients qui avaient eu des cancers du rein.
- Dans les documents, je n'ai pas trouvé de contre-indication, ce qui me choque un peu, ou de remarques pour les patients traités par anti-VEGF.
- Le dernier questionnement, c'est l'observance. Quand on est insuffisant rénal, on reçoit un nombre de pilules considérables. On peut considérer que les patients ne se rendent pas tout à fait compte de l'importance de ce traitement et de son suivi.

Pour la population cible, j'ai essayé d'analyser le raisonnement du laboratoire pour arriver à 28 000 ou 31 000 patients. J'avoue que je n'ai pas tout à fait saisi leur démarche qui était un peu complexe :

- Il y a 50 000 dialysés en France, dont une vingtaine de pourcents, ne sont pas parfaitement équilibrés sous érythropoïétine. Par contre, on n'a aucune idée du nombre de patients qui ne sont pas équilibrés par érythropoïétines, mais ils n'ont pas de raison de l'être (hématologie ou saignements) et ils ne seront pas plus corrigés par un autre médicament.
- Il y a 11 000 nouveaux dialysés par an. Il y a probablement une quarantaine de pourcents qui arrivent traités par une EPO. On peut penser qu'à terme, 5 000 ou 6 000 patients vont arriver traités par un inhibiteur de l'HIF.

Le laboratoire dit qu'il n'y a, *a priori*, pas de raison de changer les patients qui sont équilibrés sous EPO. On ne devrait en théorie changer que les patients qui ne répondent pas bien à l'EPO, les érythroblastopénies sont exceptionnels, et un certain nombre de patients inflammatoires.

Si on se met à la place d'un néphrologue, actuellement, des patients sont dialysés dans des centres d'autodialyse, donc ils dialysent à distance d'un centre hospitalier sans médecin. Ces patients qui sont sous érythropoïétines, qui ont déjà trois dialyses par semaine, doivent de temps en temps aller dans un hôpital qui peut se situer à 50 ou 100 km de là où ils habitent

pour recevoir une injection de fer pour compléter leur traitement par EPO. En sachant qu'avec ce médicament, ils risquent d'en avoir moins besoin. Pour des raisons logistiques, si le médicament s'avère à peu près toléré et efficace dans la vraie, pas mal de patients en dialyse seront changés, non pas pour des raisons médicales, mais pour des raisons logistiques.

Je pense que c'est un médicament important qui traite une pathologie importante et qui est parfaitement efficace. Le fait de dire que le service médical rendu est élevé me paraît assez évident, d'autant plus que la pathologie est grave. Pour l'instant, il y a peu d'arguments pour considérer qu'il est différent de celui de l'érythropoïétine.

Je vous remercie de votre attention.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'était une présentation très claire. Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un dossier lourd, complexe, compliqué. Parfois, on n'a pas beaucoup d'études, mais là, on en a presque trop.

Comme cela vient d'être dit, il y a deux catégories de patients, il y a deux types d'essais :

- Il y a des essais conduits chez les patients non dialysés. On a quatre études soit contre placebo, donc des études comparatives, soit contre EPO, donc des études de non-infériorité.
- Chez les dialysés, c'est le contraire. Elles sont toutes contre EPO, de non-infériorité études et en ouverture.

On m'a surtout présenté les dossiers sur les données poolées. Toutes les données de tous ces essais, que ce soit les dialysés que les non-dialysés, ont été analysées conjointement, comme des méta-analyses sur données individuelles puisque c'est le laboratoire qui a conduit toutes ces études, sans que l'hétérogénéité ait été prise en compte par des effets autres que des ajustements des modèles sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. On n'a pas trop de détails supplémentaires sur la prise en compte des données en cluster alors qu'il y a des différences de traitement comparateur, de dose de traitement et de durée de traitement.

Les marges de non-infériorité, pareillement, ne sont pas les mêmes entre les essais. Cela m'a étonné. Je ne sais pas si pour vous, c'est la même chose. Une non-infériorité d'hémoglobine à - 0,75, à - 0,50 ou à 15 % sur un taux de réponse attendu de 80 %.

Peu importe, je trouve qu'il faut surtout se centrer sur la tolérance cardiovasculaire. Et là encore, plusieurs analyses ont été faites compliquant complètement la clarté de mes propos. Ils ont étudié des risques de survenue de masse, ces fameux événements cardiovasculaires, mais ils sont analysés de différentes façons. Les événements pris en compte dans l'analyse ne sont pas toujours les mêmes selon le sous-groupe des dialysés : stables, non-stables ou les non-dialysés. Ils vont arrêter la prise en compte des événements après l'arrêt du traitement à 7 jours pour les dialysés stables et à 28 jours pour les non-dialysés, sans qu'il n'y ait une réelle justification. Plus la période sera courte post-arrêt de traitement, plus le nombre d'événements comptabilisés sera faible. Moins on sera puissant, moins on aura de différences significatives. Il n'y a pas de justification claire sur la définition de ce seuil de retenue de comptabilisation d'événements indésirables.

Cela dit, à chaque fois, il y a un surrisque, même dans la situation la plus favorable pour eux. On censure les événements après l'arrêt du traitement, il y a une augmentation de risque instantané rapportée de de l'ordre de 1,2 et cela peut aller jusqu'à 1,6 si on prend en compte les événements jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement. Pour moi, la problématique la plus importante, c'est la minimisation par le laboratoire de ces événements et de leur imputabilité au traitement en disant que cela confirme l'absence de preuve d'une augmentation du risque en termes de tolérance cardiovasculaire ou de mortalité par rapport à un ASE chez les patients atteints d'une MRC. Honnêtement, je trouve que cette affirmation me semble excessivement optimiste. Je ne sais pas ce qu'en pense le Professeur Rebibou.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Professeur Rebibou.

M. le P^r REBIBOU.- Je ne suis pas expert en statistique, c'est là que cela se complique un tout petit peu. Je suis d'accord sur l'in vraisemblable complexité des analyses et sur le fait qu'ils changent leur fusil des pôles suivant les fois. Ensuite, sur les mêmes données, il y a plusieurs analyses publiées, donc cela rend les choses extrêmement compliquées.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- La définition des sous-groupes aussi diffère. C'était une autre de mes questions. Chez les dialysés, ce qui m'a frappé, c'est que le facteur de stratification de la randomisation où la définition était supérieure à trois mois, les inclus dans certains essais. Et là, ils sont passés à quatre mois comme seuil de définition de la stabilité. Je me suis demandé si cela avait une pertinence clinique pour vous, si cela avait un sens de passer de plus de quatre mois, alors qu'ils ont été randomisés comme ayant été dialysés depuis plus de trois mois seulement. En quoi ce changement se justifiait cliniquement ?

M. le P^r REBIBOU.- Le problème, dans l'article dont vous parlez, c'est qu'il a parfois des patients incidents et des patients considérés comme stables. Le déplacement de limites, si j'ai bien compris, c'est pour différencier les stables des incidents. Tous les patients sont inclus.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Non, les incidents, selon les endroits, c'est moins de trois mois ou plus de trois mois. Après, ils travaillent sur les plus de quatre mois. Je me suis demandé s'il n'y avait pas des biais de classement. Quelle était pour vous la définition de la stabilité d'une dialyse ?

M. le P^r REBIBOU.- Pour nous, en général, quand on fait des études en dialyse, on prend les patients à dialyser à trois ou six mois, sinon on essaye de travailler sur des patients incidents, mais il n'y a pas une définition claire. On ne peut pas dire qu'il y ait une stabilité à un, deux mois. Un patient dialysé depuis deux mois, s'il est dialysé pour une insuffisance rénale chronique qui a évolué très lentement, il est parfaitement stable. Après, quand ce sont des gens qui ont eu des maladies plus brutales, on peut considérer que dans les premiers mois, ils ne sont pas très stables, donc on a besoin de quatre ou six mois pour considérer qu'ils sont stables. Dire que c'est quatre, cinq ou six mois, ce n'est pas possible.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui m'étonnait, c'est qu'ils ont changé le seuil sur certains essais où ils n'ont pris que des sous-groupes de malades qui ont potentiellement différé entre bras de randomisation, puisque la randomisation n'était pas stratifiée sur cela. Cela ajoute à la complexité et au flou ambiant.

M. le P^r REBIBOU.- Globalement, de ces études, j'ai à peu près zéro doute sur le fait que le médicament soit actif et correctement actif. Il y a eu un moment où ils disent qu'il est supérieur à l'érythropoïétine, je n'y crois absolument pas. Chez les dialysés, ils ont fait des abaques de correspondance entre l'érythropoïétine injectée et la dose de médicaments administrés, donc la supériorité n'a pas de sens. C'est juste que l'abaque est faux. Honnêtement sur la méthodologie, j'ai été au fond de mes connaissances limitées et j'avoue qu'à chaque fois, c'est compliqué et extraordinairement complexe avec des analyses en 15 fois dont on ne sait pas très bien si c'est de l'obsession pour être sûr de ne rien laisser passer ou si, au contraire, c'est une façon de nous rendre impossible, une analyse correcte des choses. Moyennant quoi, j'étais obligé de dire que quand on regardait le côté randomisé contre placebo, on n'avait pas beaucoup d'angoisse.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- L'avantage d'une méta-analyse, c'est de regrouper des données pour évaluer des risques d'intolérance relativement faibles. Cela a une pertinence statistique. Le fait que cela augmente la signification statistique quand on a le pool des études plutôt que les études individuelles, cela me semble cohérent parce que les estimations ne sont pas non plus différentes. C'est juste que l'intervalle de confiance sera plus étroit. De ce point de vue-là, c'est assez cohérent de mon point de vue. Ce qui m'a frappé, c'est que leur conclusion est en contradiction avec les résultats qu'ils nous montrent. C'est excessif de dire qu'on a démontré qu'il n'y a pas d'augmentation de risque cardiovasculaire sur ces données.

M. le P^r REBIBOU.- C'est ce que j'ai essayé de vous dire tout à l'heure, c'est que les conclusions ne sont pas les mêmes dans la demande française et dans la demande européenne. Dans mes diapositives, j'ai traduit ce qui était dans le dossier européen et ce qui est dans le dossier français, je n'ai déjà pas compris le sens des phrases et je n'ai pas compris le sens du tableau qui, à mon avis, est faux. J'ai cru qu'il était à l'envers parce qu'il me semble assez symétrique à ce qu'il y a dans le dossier européen.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y a des phrases qui sont de mauvaises réductions de l'anglais, ce qui fait que moi-même, je ne comprends pas ce qu'ils veulent dire non plus.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On va passer aux questions. Nous avons très bien compris la difficulté de l'interprétation, en particulier les effets indésirables.

Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- la transition est toute faite. On a une molécule qui serait d'un inférieur par rapport à son comparateur habituel avec un doute, vous êtes d'accord avec moi, sur la tolérance, sur la *safety*. Dans mes souvenirs, les règles d'adjudication, c'est que le doute est plutôt en faveur de la tolérance. Si on a un doute, on impute. Ce n'est pas l'inverse. Pour rejoindre ce que disait Sylvie, qu'on ne fasse pas un raisonnement abscons pour dire ce n'est pas la propriété intrinsèque de la molécule, mais une variation dans le switch et cela passe très bien. Je ne sais pas quel est votre avis. Est-ce qu'il ne faudrait pas une étude complémentaire avant d'exposer beaucoup de patients à cette molécule ? C'est l'AMM, j'ai bien compris, mais finalement, cela se fait en substitution au traitement comparateur. Est-ce que l'indication de ce médicament ne serait pas chez nos répondeurs à l'EPO ?

M. le P^r REBIBOU.- On peut discuter de beaucoup de choses. Je ne suis pas méthodologiste.

Je serai assez pour dire une étude supplémentaire permettrait de répondre, correctement randomisée, etc. C'était la demande de la FDA. La seule restriction à ce raisonnement, c'est que ces points d'alerte ne sont que sur les études poolées. Cela veut dire qu'il faudrait que l'étude supplémentaire, si je ne dis pas de bêtises, soit absolument énorme. Ensuite, le réserver à tel ou tel type de patients dans un premier temps pourrait paraître raisonnable. Ensuite, je ne sais pas dans quelle mesure, une fois que c'est marqué réservé, c'est appliqué et dans quelle mesure, on va faire que le médicament ne soit pas donné à des gens qui vont sinon recevoir des injections chez eux plutôt que de leur donner un médicament per os. Une fois que le médicament est sur le marché avec une restriction, je ne sais pas bien quel est le suivi de ces restrictions. C'est ce que j'avais essayé d'indiquer. Le suivi cardiovasculaire de ce médicament, soit par une étude supplémentaire, soit par un suivi, comme il a été fait pour d'autres médicaments, pour tous les gens inclus, me paraît raisonnable.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Merci. Bonjour Jean-Michel. Merci pour ton exposé. Je suis d'accord qu'il n'y a pas de doute que c'est un médicament efficace, au moins aussi efficace que les EPO. Tout le problème, ce sont les effets secondaires potentiels. Ma question, c'est : Est-ce qu'une corrélation a été faite entre ces événements cardiovasculaires et le niveau de d'hémoglobine chez ces patients-là ? Est-ce qu'il y a une corrélation à laquelle on pourrait s'attendre d'une certaine façon ? Les événements cardiovasculaires seraient plus importants si le niveau d'hémoglobine dépasse un certain seuil comme tu en parlais au début, avec un niveau normal vers 11, 14 grammes d'hémoglobine.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai oublié de demander à Monsieur Rebibou. Le risque a l'air plus faible chez les sujets non-dialysés que chez les dialysés. Je me suis demandé si c'était en lien avec leur valeur d'hémoglobine différente. Qu'est-ce qui peut expliquer que le surrisque cardiovasculaire soit mis en évidence chez les patients dialysés que les non-dialysés ? Vous avez une idée

M. le P^r REBIBOU.- Deux choses. Monsieur Niaudet, théoriquement, les études ont été dimensionnées pour que les différences d'hémoglobines entre les deux groupes n'existent pas. Il n'y a pas de différences majeures dans les chiffres d'hémoglobine entre les groupes traités par EPO et les groupes traités par roxadustat. À *priori*, le laboratoire a eu beaucoup peur de cela et ils ont vérifié, de façon très attentive, qu'ils n'auraient pas des montées explosives d'hémoglobine qui s'avéreraient délétères et engendreraient des accidents cardiovasculaires.

Ensuite, la réponse sur le risque cardiovasculaire. Oui, plus on avance dans l'insuffisance rénale chronique, plus on a un risque cardiovasculaire élevé et relativement fit. Il n'est pas très surprenant que chez les dialysés, il soit plus élevé que chez des non-dialysés. Cela rentre dans l'argumentation du laboratoire qui dit : « On a déstabilisé des patients fragiles en introduisant, en arrêtant l'érythropoïétine et en mettant un autre médicament. C'est l'une des explications possibles pour ce surrisque cardiovasculaire chez les dialysés ».

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Pourtant, on a fait cela dans les deux bras. C'est pour cela que je n'ai pas compris.

M. le P^r REBIBOU.- Il y a un bras qui reste sous érythropoïétines. Chez les dialysés, un bras reste érythropoïétines. Dans certaines études, il va changer avec des équivalences d'érythropoïétines, mais ils restent sous érythropoïétines avec des équivalences de doses utilisées depuis des années. Ces patients sont moins déstabilisés que ceux qui passent avec roxadustat sur un autre médicament. En tous les cas, c'est ce qu'ils disent parce que je n'ai pas vu le résultat. C'est difficile de l'objectiver, mais c'est leur explication.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Dans l'étude comparative, ce sont tous des patients qui étaient initialement sous EPO et qui ont été convertis ?

M. le P^r REBIBOU.- Il y a les deux choses. Chez les dialysés, il y a quatre études. Les quatre études sont contre EPO, une étude d'initiation de traitement et trois études toutes la partie sur des patients stables, donc switchés.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- On est d'accord. Donc là, il pourrait y avoir des variations.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- J'avais la même question que Patrick sur le niveau d'hémoglobine. Du coup, j'en pose une autre. C'est de savoir si l'incidence des tumeurs malignes était différente dans les deux groupes. Est-ce qu'on a une idée là-dessus ?

M. le P^r REBIBOU.- De tête, je ne le vois pas. J'ai honnêtement du mal à vous répondre. Dans l'océan de données, j'ai vu des résultats spécifiques sur le cancer du rein. J'ai vu qu'ils l'avaient analysé et j'ai vu un commentaire dessus. Je ne suis pas tout à fait sûr d'avoir vu un item tumeur maligne d'apparition de novo dans les analyses. Je dirais que je n'ai pas vu cet item.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Moins plus.

M. le P^r REBIBOU.- C'était une des restrictions que je disais. Je trouve assez étonnant qu'ils n'aient pas mis au moins une restriction pour les patients traités par anti-VEGF en disant : « On ne sait pas ce qu'on fait ».

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous avons discuté avec Pierre Cochat hier pendant le bureau de ce médicament. Je voulais vous poser la question que nous avons et que vous avez déjà soulevée. Ne faut-il pas ne pas prendre ce médicament chez les patients dialysés stables sous EPO ? Et par conséquent, si on les convertit, ce sont ceux qui semblent avoir le risque cardiovasculaire le plus élevé, donc de ne pas permettre l'indication dans notre façon d'évaluer les choses et de les éliminer du périmètre de l'indication. Qu'est-ce que vous en pensez ?

M. le P^r REBIBOU.- Je pense que ce serait raisonnable. C'est parce que cela paraissait raisonnable que je vous ai donné l'indication que je n'avais pas tout à l'heure, mais je l'ai eue car je m'en suis rendu compte aujourd'hui et j'ai donné deux coups de téléphone. Quelle peut être l'attitude des néphrologues qui ont un centre de dialyse à 100 km du centre hospitalier, où les gens font 100 km pour avoir une perfusion de fer et la possibilité de l'éviter en donnant un autre médicament. Il y aura une tentation majeure sur quelque chose de très difficile. Si vous faites un peu de med, la douzième ligne sur roxadustat, dans un grand journal, il y a une analyse où il n'y a pas d'augmentation du risque cardiovasculaire. Je n'arrive pas. Je ne suis

pas statisticien. Je ne suis pas capable de dire pourquoi il y en a qui donnent un résultat et d'autres non. Mais dire que pour l'instant, il n'est pas logique et potentiellement dangereux de changer ce traitement me paraît une attitude déjà raisonnable. C'est la cible sur laquelle on a une augmentation de risque, donc c'est normal de dire qu'on ne le fait pas.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de votre éclairage qui nous a nettement éclairés. On va maintenant réfléchir ensemble et voter. On va vous demander de vous déconnecter et de vous remercier.

M. le P^r REBIBOU.- Merci de votre confiance. Au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Au revoir. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- Page 85 du rapport du SEM, il est noté : « Patients non-dialysés, données versus placebo. Les résultats ont été en défaveur du roxadustat avec des HR supérieurs à, aussi bien pour les MACE, les MACE +, ainsi que la mortalité totale. Après, il y a des hazard ratios qui sont produits et qui n'ont pas l'air d'être en concordance avec cette phrase, mais j'ai bien lu que dans cette population-là versus placebo chez les patients non-dialysés, la mortalité totale augmente.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour vous répondre, vous êtes bien sur les patients non-dialysés versus placebo. Je vais revérifier. C'est dans le DP page 72. Deux analyses ont été faites. Dans l'analyse sous traitement, le résultat est significatif pour les MACE, uniquement dans une des deux analyses sous traitement, +28 jours. Une analyse en ITT a été faite pour vérifier la cohérence des résultats parce qu'il y a eu une grande différence d'exposition dans les deux traitements. Et là, par contre, aucun des résultats n'était significatif, mais toujours avec des bornes inférieures de l'intervalle de confiance assez proche de 1, toujours supérieur à 0,90. Il n'y a qu'un résultat significatif sur les MACE et dans une des deux analyses uniquement.

M. le Pr LEGA.- Vous parlez de situations ponctuelles. Je comprends.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Patrick, tu nous confirmeras sans doute ce que nous disait Pierre également hier, c'est que maintenant, vous avez appris à utiliser l'EPO. Si l'on augmente très vite l'hématocrite, il y a un risque d'accident vasculaire plus important.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Le fait de monter rapidement est mauvais, il faut y aller doucement. Dans notre pratique, la cible, ce sont plutôt des hémoglobines vers 11 gr.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Hugues, tu voulais poser une autre question ?

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Une question plutôt pour Virginie, parce que l'expert a évoqué à deux reprises l'épargne en perfusion de fer injectable. Est-ce que c'est quelque chose de démontré ou c'est un bénéfice putatif sur le mécanisme d'action ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans les études, chez les patients dialysés, c'était un critère qui est sorti dans la séquence hiérarchique. Je n'ai pas les chiffres. Versus ASE, cela a été démontré dans trois études sur les quatre de patients dialysés. C'était un critère. Cela a été démontré.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Merci, c'est clair.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Patrick.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Ils ont des besoins moindres, mais cela n'empêche pas qu'ils ont quand même besoin d'une perfusion de temps en temps.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela a diminué la fréquence.

Une chef de projet, pour la HAS.- Exactement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Francis.

M. le P^r BONNET.- À ce stade, on ne sait pas s'il y a une augmentation du risque de thrombose et si d'ailleurs cette augmentation du risque de thrombose est liée au fait qu'on ne sait pas trop bien manier le médicament par rapport à l'expérience que nous avons par rapport à l'érythropoïétine ou s'il y a un effet spécifique. Je crois que nous n'allons pas pouvoir conclure sur ce point-là. On a l'impression que l'efficacité est comparable à celle de l'érythropoïétine, c'est sûr. Mais il y aura un point d'interrogation majeur sur le risque cardiovasculaire peut-être lié au fait que dans le maniement de la molécule, les praticiens sont moins confortables avec ou dans l'essai, ils ont été moins confortables avec. Je suis très dubitatif, sachant en plus que la FDA n'a pas donné d'approbation pour la molécule.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je trouve que l'explication pose question parce que cela veut dire que dans la vraie vie, de toute façon, les malades qui en bénéficieront passeront de l'EPO à cette drogue. De toute façon, on va le retrouver dans la vraie vie.

M. le P^r BONNET.- Absolument. Mais il y a un autre point aussi, c'est qu'il y a un risque d'hyperkaliémie, si j'ai bien compris, qui se rajoute là-dessus, comme la cerise sur le gâteau, qui a l'air un peu plus spécifique, si je puis dire. Cela fait beaucoup.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il faut peut-être simplifier notre réponse sur l'existence d'une dialyse.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Comme nous avons réfléchi hier sur le sujet, nous pensions qu'il fallait mettre en SMR suffisant, mais en restreignant le périmètre à tous les patients non-dialysés et chez les dialysés qui n'étaient pas stables. Par contre, éviter la conversion chez les dialysés stables chez qui apparaissait le risque de façon la plus importante. Je ne sais pas si je suis clair dans ce que j'ai dit.

M. le P^r BONNET.- C'est raisonnable.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On proposait après une ASMR V et on avait évoqué la possibilité d'un SMR important, mais dans cette population restreinte.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Plutôt que non stable, est-ce qu'on ne pourrait pas dire « incident » ? Je trouve cela plus clair de penser que ce sont des nouveaux dialysés plutôt que de dire qu'ils ne sont pas stables, alors que la définition de stabilité varie manifestement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il existerait éventuellement des patients dialysés sous EPO non stables justifiant de ce traitement ? Ils ne sont pas incidents et pourtant, ils n'ont pas de stabilité. Je ne sais pas, je n'ai pas de compétences. Patrick ?

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Je réfléchis.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Dans cet essai, cela n'existe pas. Ce qu'ils appellent stable est lié au fait qu'ils sont dialysés depuis plus d'un certain temps, c'est tout. Sinon, ils ne sont pas dans l'essai, s'ils n'étaient pas stables depuis plus de trois mois.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Il y avait la population de ceux qui avaient un syndrome inflammatoire important avec une CRP. Jean-Michel Rebibou avait l'air de dire qu'ils étaient potentiellement des patients qui pouvaient en bénéficier.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Est-ce que ce ne sont pas ces patients qui sont les plus à risque aussi avec les syndromes inflammatoires ?

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Il faudrait voir. Je ne sais pas si on peut répondre à cette question dans les études. Pour des patients incidents qui arrivent en dialyse et qui ne sont pas sous EPO, est-ce qu'on limiterait cette indication ? On préférerait les mettre sous EPO *a priori*, c'est bien cela ?

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Est-ce qu'on est en droit de les exposer à un risque cardiovasculaire potentiel supérieur quand on a un comparateur dans l'efficacité bien établi ?

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Est-ce qu'on a une réponse à la question du surrisque cardiovasculaire chez ces patients-là ? Les études ont démontré le surrisque chez des patients qui sont switchés.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ce sont les patients qui sont switchés. C'est la seule chose que l'on a vraiment de claire.

M. le P^r BONNET.- J'entends bien ce qui est dit, mais les facteurs de risque augmentés ne sont pas clairs. Il faudrait faire une analyse en facteur de risque pour voir si, sous traitement par ce nouveau produit, il y aurait des éléments qui rajoutent au risque. En l'absence de cette analyse, à ce stade de l'information telle qu'on l'a aujourd'hui, on peut faire des supputations, mais c'est vraiment difficile de considérer que pour une efficacité comparable, on est en droit de privilégier ce médicament.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour préciser sur ce point, dans le RCP, des analyses ont été faites sur pas mal de critères. Ce qui est mentionné dans le RCP, parmi les facteurs de risques identifiés pour le risque cardiovasculaire et de mortalité, l'absence de réponse au traitement est citée. Le RCP mentionne qu'au-delà de 24 semaines sans réponse, il faut changer. Il ne faut pas aller au-delà. L'autre facteur de risque cité, c'est le changement de traitement chez les patients dialysés stables sous traitement par ASE. Voilà les facteurs de risque. Ils disent « notamment ». Ils ne vont pas au-delà.

M. le P^r BONNET.- Ce dernier peut être simplement lié au fait qu'on n'arrive pas à manier. Le switch n'est pas bon. Le shift n'est pas bon et on n'arrive pas à manier correctement le

nouveau médicament.

Une chef de projet, pour la HAS.- D'ailleurs, dans le RCP, pour cette sous-population, vu les résultats de sécurité et de tolérance, il est mentionné que le changement de traitement chez les dialysés dits stables ne doit être envisagé qu'en présence d'une raison clinique valable sans précision.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il faut qu'on colle au RCP. C'est ce que je proposerai. Vous voulez que l'on vote suffisant/insuffisant dans ce périmètre, c'est-à-dire on pour les non-dialysés, et pour les dialysés, les patients en conversion ne rentrent pas dans le périmètre. On verra ensuite comment le formuler.

M. le Pr LEGA.- J'avais compris que chez les non-dialysés, il y avait aussi une augmentation du risque significatif des MACE et une augmentation non-significative de la mortalité toute cause versus placebo. Je suis le seul à l'avoir compris ?

M. le Dr BLONDON, pour la HAS.- J'ai compris pareil.

M. le Pr LEGA.- Je ne sais pas quel est votre avis, mais imaginez que cette drogue puisse être utilisée librement. Je n'ai jamais vu cela. C'est quand même fou, on va induire des MACE.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur ce dernier point, le RCP considère que chez les patients non-dialysés, c'est la conclusion qui en est tirée, vu que il y avait eu deux analyses qui n'étaient pas totalement concordantes, uniquement en termes de significativité. Le RCP mentionne que seuls les patients qui seraient en pratique éligibles à un traitement par ASE doivent se voir prescrire ce traitement, chez les non-dialysés. En sachant que la seule étude conduite chez les non-dialysés versus ASE, les résultats étaient (inaudible son après-midi – 0300 : 27) sur les trois critères. Dans la seule étude versus ASE, l'étude DOLOMITES, c'était non significatif. Dans l'analyse poolée qui a poolé ces patients avec les patients incidents, cela a confirmé qu'il n'y avait pas de risque. Ils ont considéré que chez les patients incidents ou non-dialysés, il n'y avait pas de risque. Il n'y avait pas de surrisque. Ce sont les données versus placebo qui alertent davantage.

M. le Pr LEGA.- C'est versus placebo, mais on peut aussi considérer ces résultats. Ce n'est pas rien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'on n'a pas suffisamment d'arguments pour qu'on le réserve uniquement aux patients qui ne répondent pas à l'ASE et de le mettre en deuxième ligne. Je crois que nous n'avons pas d'éléments suffisants.

M. le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui est compliqué en y réfléchissant, c'est que la définition même des événements n'est pas la même dans le sous-groupe. En le relisant, je m'aperçois que chez les non-dialysés, ils ont fait les événements sous traitement. Après, ils ont mis les non-dialysés avec les cas incidents et ils ont dit : « On va jusqu'à 28 jours ». Et chez les dialysés stables, ils se sont arrêtés à sept jours. On n'a jamais exactement la même définition des événements selon les analyses produites, ce qui fait que cela complique l'interprétation de l'effet en fonction du sous-groupe, puisque ce n'est pas le même critère qui est utilisé. Je ne sais pas si je me fais comprendre.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est clair. Je vous propose d'en rester à ce que je vous ai dit, c'est-à-dire les non-dialysés d'une part, chez les dialysés incidents et de ne pas le permettre chez les dialysés en conversion. Je vous propose de voter suffisant/insuffisant. Ils ne demandent pas d'ISP ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Si, ils demandent un ISP.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas de raison d'avoir un ISP. Commençons par suffisant/insuffisant dans le périmètre que je vous ai proposé.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est-à-dire tout le périmètre, sauf les patients dialysés qui font un switch de l'érythropoïétine à roxadustat, c'est cela ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Que je comprenne bien, on vote suffisant/insuffisant ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si on est suffisant, on aura un insuffisant en miroir. D'accord ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Non, si c'est insuffisant, il faudra faire le SMR et l'ASMR.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On fera ISP, SMR, ASMR et vote en miroir. C'est clair, Elisabeth ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On ne peut pas faire directement ISP, SMR et l'ASMR ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il faut faire suffisant/insuffisant d'abord.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 10 voix pour un SMR suffisant et 11 voix pour un SMR insuffisant.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est un SMR insuffisant, donc le deuxième vote n'a pas lieu.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- C'est quand même très surprenant comme décision. J'ai beaucoup de mal à comprendre la justification d'un SMR insuffisant alors que c'est vraiment un produit important, intéressant potentiellement. Le fait de le refuser, je suis très, très surpris.

M. le P^r MERCIER.- Patrick, il y a des incertitudes sur les complications, non ?

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Il y a des incertitudes, mais de dire que c'est insuffisant, il faut continuer à étudier. Il ne faut pas priver des patients qui peuvent vraiment en avoir besoin. Cela veut dire qu'on les empêche d'avoir accès à ce traitement. D'autre part, chez les patients non-dialysés, il n'y a rien de démontré comme alerte. Je ne comprends pas cette décision. Cela me surprend beaucoup.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je partage ton sentiment.

M. le P^r MERCIER.- Ils feront appel et on reverra complètement le dossier. Il y a quand même une hypothèque.

M. le P^r BONNET.- Le rapport nous a beaucoup perturbés. Sur l'efficacité, c'est le doute de chacun, on peut concevoir que c'est efficace. Il y a un traitement qui s'appelle l'érythropoïétine. Je partage l'idée que de toute façon, ils vont revenir immédiatement devant nous pour nous donner un peu plus d'explications.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dont acte.

M^{me} BROTONS.- Dans tous les cas, on n'était que dans une partie de l'indication. Il faut voter le miroir puisqu'on n'a voté que dans un périmètre de l'indication.

Un intervenant.- Je vois mal comment on pourrait dire OK pour le miroir.

M^{me} BROTONS.- Il faut quand même le voter.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Votons le miroir de toute façon.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant miroir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas étonnant.

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