



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 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. Audition d'inscription : EVRENZO (anémie symptomatique associée à une MRC) (CT-19516) ASTELLAS PHARMA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à EVRENZO.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous n'avons pas de déport et je vais faire rentrer quatre personnes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs, Mesdames d'Astellas. On va revoir le dossier EVRENZO qui va d'abord nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour nous faire votre présentation, puis nous aurons dix minutes d'échanges avec vous.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous recevez le laboratoire Astellas en audition suite à l'avis de la Commission du 16 février dernier portant sur la demande d'inscription d'EVRENZO comprimé, une spécialité à base de roxadustat, indiquée dans le traitement des patients adultes présentant une maladie symptomatique associée à une maladie rénale chronique. Pour rappel, la commission avait conclu à un SMR insuffisant pour une prise en charge dans l'entièreté de l'AMM. En interne, on avait sollicité Madame Chevret et en externe, la professeure Rubio était intervenue. Pour rappel, le dossier reposait sur huit études cliniques de phase III randomisées comparatives, quatre avaient été conduites chez des patients non-dialysés et quatre chez des patients dialysés.

Brièvement, pour vous rappeler l'argumentaire de la Commission, elle avait conclu à l'absence de place dans la stratégie thérapeutique.

- Compte tenu de son profil de tolérance, notamment en comparaison aux ASE, de la survenue plus fréquente d'événements indésirables ou graves, notamment de thrombose de la fistule artérioveineuse et d'arrêt de traitement, notamment en raison d'un événement indésirable.
- Considérant également une augmentation de la mortalité statistiquement significative observée chez les patients dialysés en conversion d'un traitement par ASE.
- Considérant également les incertitudes sur l'existence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité chez les patients non-dialysés.
- Dans un contexte où seule la non-infériorité de l'efficacité par rapport aux ASE avait été démontrée sur la correction et/ou le maintien du taux d'hémoglobine à court terme.

Je vous propose de passer la parole au laboratoire.

M^{me} WILMET.- Merci. Bonjour à tous. Autour de moi, nos deux experts, le Professeur Choukroun et le Professeur Lobbedez. Pour Astellas, le Docteur Redouane Taama et moi-même, Élodie Wilmet.

Comme vous venez de le rappeler, EVRENZO est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique. Dans sa première évaluation en date du 16 février 2022, la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable au remboursement pour l'ensemble de la population. Aujourd'hui, Astellas sollicite le

remboursement chez les patients non-dialysés et incidents en dialyse.

Nous avons construit cette audition à l'aide nos experts. Ce sont les avis et les témoignages cliniques de nos experts. Pour ce faire, je passe la parole au Professeur Choukroun.

M. le Pr CHOUKROUN.- Merci. Sur cette diapositive, vous avez mes liens d'intérêt. Mon activité est centrée principalement sur la néphrologie clinique et la transplantation rénale, avec en expertise des travaux de recherche autour des complications de la maladie rénale, y compris l'anémie.

Ce sont les études conduites pour évaluer l'efficacité et la *safety* du roxadustat. Vous avez des études réalisées chez des patients non-dialysés, pré-dialysés, essentiellement versus placebo, et une étude versus un comparateur actif, un agent stimulant l'érythropoïèse, l'étude DOLOMITES. Nous allons nous intéresser aux patients incidents en dialyse, c'est-à-dire les patients qui initient la dialyse depuis moins de quatre mois. Pour évaluer l'efficacité et surtout la *safety*, nous allons analyser les patients inclus dans l'étude HIMALAYA et une partie des patients inclus dans l'étude ROCKIES et SIERRAS, la partie des patients incidents. Pour ces analyses, les patients ont été traités par roxadustat et le bras comparateur était un agent stimulant, l'érythropoïèse.

Le traitement par roxadustat a démontré son efficacité chez les patients non-dialysés et les patients dialysés incidents avec une non-infériorité du roxadustat par rapport à la darbépoétine alpha et une supériorité par rapport au placebo, ceci sur un critère classique dans ce type d'études, la correction de l'anémie chez les patients qui ne sont pas traités et le maintien d'un taux d'hémoglobine dans l'année chez les patients traités, ceci dans tous les groupes de patients. L'avantage du traitement par roxadustat est également un moindre recours au fer intraveineux chez ces patients, fer intraveineux fréquemment utilisé chez des patients insuffisants rénaux chroniques.

On va s'intéresser, dans un premier temps, à l'analyse de sécurité cardiovasculaire chez des patients non-dialysés versus placebo, à partir des études encadrées, c'est-à-dire ALPS, OLYMPUS et ANDES.

Cette diapositive vous montre les résultats. Les critères utilisés sont des critères classiques composites cardiovasculaires :

- Le MACE, événement cardiovasculaire majeur, comprenant l'AVC, l'infarctus du myocarde et décès toutes causes.
- MACE + avec en plus les hospitalisations pour angor instable et insuffisance cardiaque.
- Mortalités toutes causes.

Deux analyses ont été réalisées, une analyse en traitement, sous traitement OT-28. Les événements ont été collectés jusqu'à 28 jours après l'administration du dernier médicament, placebo ou roxadustat ou en intention de traiter, ITT. Ce sont les courbes en rouge. Il y a eu énormément de sorties d'études dans le bras placebo. Environ 60 % des patients sont sortis d'études. Ceci n'est pas une surprise puisque sous placebo, les patients ont aggravé leur anémie notamment et les patients avec (inaudible son 1 – 02'55'45) ont dû sortir puisqu'ils ont été traités par les investigateurs, quel que soit le traitement, pour leur anémie.

La marge de non-infériorité, puisqu'il s'agissait d'une étude de non-infériorité, n'a pas été dépassée, ni dans l'analyse OT-28, ni en intention de traiter. Ceci confirme l'absence de surrisques cardiovasculaires par rapport au placebo du roxadustat dans une population de patients non-dialysés.

On va s'intéresser maintenant aux patients non-dialysés et incidents en dialyse, mais en comparant le roxadustat à un traitement actif, un agent stimulant, l'érythropoïèse. Je vous rappelle la population :

- l'étude DOLOMITES, en bleu, roxadustat, en rouge, ASE ;
- l'étude HIMALAYAS ;
- une partie des patients inclus dans l'étude ROCKIES et l'étude SIERRAS CIRA.

Ce qui totalise environ 1 100 patients dans les deux groupes, un peu plus sous ASE que sur roxadustat.

La diapositive suivante vous montre les résultats sur le même format que précédemment. Sur une analyse en traitement à sept jours où les événements ont été collectés jusqu'à sept jours après la dernière administration, sur les trois critères utilisés MACE, MACE + et mortalité toutes causes, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. L'odd ratio est un petit peu en faveur du roxadustat. Quel que soit l'événement considéré, le roxadustat fait aussi bien qu'un agent stimulant l'érythropoïèse. De mon point de vue, c'est ce qui est le plus important chez les patients non-dialysés et les patients dialysés incidents.

Pour résumer, le roxadustat est efficace pour corriger et maintenir l'hémoglobine dans la cible et non-inférieur aux ASE, avec un moindre recours au fer intraveineux. Les études de sécurité montrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque cardiovasculaire ou de mortalité avec le roxadustat par rapport à un ASE chez les patients non-dialysés et chez les patients dialysés incidents.

Je passe la parole à Thierry Lobbedez qui va compléter cette présentation.

M. le P^r LOBBEDEV. - Bonjour à tous et à toutes. Je suis néphrologue. Je travaille au CHU de Caen. Je suis principalement des patients atteints d'une maladie rénale chronique au stade avancé et des patients traités par dialyse en général, et en particulier des patients traités par dialyse à domicile. Je suis actuellement vice-président de la commission dialyse de notre société savante.

Ce que l'on sait, c'est que la maladie rénale chronique est responsable d'une anémie dont la prévalence et la sévérité augmentent avec la gravité de la maladie. On sait que cette anémie est fréquente, multifactorielle et principalement, mais pas seulement, due à un déficit de synthèse d'érythropoïétine. L'anémie est associée au risque de décès et a un impact négatif sur la qualité de vie des patients.

Pour ce qui est du traitement, on utilise surtout le fer injectable. Ce fer injectable doit être administré en hospitalisation de jour, puisqu'il n'est désormais plus possible d'administrer ce traitement au domicile des patients. Sinon, on utilise l'érythropoïétine avec une attitude très prudente selon les recommandations, notamment les recommandations KDIGO. Le traitement est prudent dans son initiation puisqu'on attend une hémoglobine inférieure à 10

gr avant de discuter d'initier ce traitement. Le traitement est aussi prudent dans la réponse au traitement parce qu'on évite une réponse trop rapide. On a des cibles plutôt basses et la valeur maximale, qui est de 13 g/l, n'est pas du tout celle que l'on observe dans une population normale, donc une attitude prudente sur la correction de l'anémie.

Il y a quand même un certain nombre de problèmes concernant le traitement de l'anémie des patients atteints d'une MRC. Ce traitement érythropoïétine se fait par voie injectable :

- Soit il est réalisé par le patient, ce qui nécessite de le former et augmente le fardeau de la maladie. C'est une injection douloureuse et forcément, à force de répéter ces injections, ça a un impact négatif. Il y a un calendrier assez précis des injections. Il y a, malgré tout, des problèmes d'observance dans les injections.
- Soit l'injection est réalisée par une infirmière à domicile, ce qui entraîne une certaine dépendance du patient vis-à-vis de l'infirmière.

Ce traitement implique des conditions de délivrance particulières. Il est délivré par les pharmacies de ville et doit être transporté jusqu'au domicile du patient dans un compartiment à 4 degrés. Lorsqu'il y a un changement de dose, le produit n'est pas repris, donc il y a une perte de produits. Il y a aussi des problèmes liés au stockage à domicile, parce qu'il faut stocker à 4 degrés dans un lieu dédié, forcément le réfrigérateur du patient. Il y a aussi les problèmes de pertes. Très souvent, on doit utiliser le fer injectable en cas de traitement par érythropoïétine parce qu'on a une augmentation de la consommation du fer et doit forcément se faire en perfusion intraveineuse, donc la réduction des besoins en fer est importante parce qu'elle permet de préserver le capital veineux des patients. Vous savez qu'un patient qui va être traité par dialyse a besoin d'un capital veineux correct pour avoir des fistules artérioveineuses de bonne qualité.

D'autre part, réduire les injections de fer permet de réduire le recours à l'hospitalisation de jour, donc le fardeau propre à cette maladie. Je rappelle que le fer injectable ne peut malheureusement pas se faire au domicile du patient. Et pour les patients qui débutent la dialyse, principalement les patients traités par dialyse à domicile, on est à la recherche de tout ce qui peut diminuer la contrainte du patient et favoriser l'autonomie, ceci d'une façon générale. Réduire les injections et les conditions de stockage fait partie des objectifs.

Pourquoi ce médicament ? Clairement, le problème, ce n'est pas le médicament. Le problème, ce sont les cibles d'hémoglobines et l'utilisation. Ce médicament sera utilisé avec les mêmes précautions d'emploi que les érythropoïétines. L'autre point, c'est que son administration est très simple puisque c'est une voie orale. Ce sont trois comprimés par semaine. Il n'y a pas de conditions de délivrance ou de stockage particulières puisque ce sont de simples comprimés, donc c'est totalement différent de l'érythropoïétine. Enfin, la réduction attendue des besoins en fer injectable aura vraiment un impact majeur sur la prise en charge des patientes en termes de qualité de vie et de prise en charge au long cours, puisqu'on a besoin impérativement de préserver le réseau veineux de ces patients.

Ce qui est intéressant dans ce médicament, c'est qu'il y a un effet sur le métabolisme du fer puisque cela diminue la synthèse d'hepcidine. Cela augmente la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse et son transport vers la moelle osseuse. Cela permet une érythropoïèse complète et coordonnée. En tant que clinicien suivant des malades atteints de cette maladie,

je vois un intérêt très clair à ce traitement.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} WILMET.- Compte tenu de l'ensemble de ces éléments :

- le besoin médical partiellement couvert ;
- l'intérêt pour les patients et l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins du fait de l'administration par voie orale, du moindre recours au fer IV ;
- l'efficacité démontrée non-inférieure aux érythropoïétines ;
- la tolérance comparable à ces mêmes érythropoïétines chez les patients non-dialysés et les patients dialysés incidents.

Le laboratoire Astellas sollicite pour EVRENZO :

- un service médical rendu important ;
- une absence d'amélioration du service médical rendu, ASMR V, par rapport à ces agents stimulant l'érythropoïèse dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique,
- dans les sous populations de l'AMM, correspondant aux patients non-dialysés et aux patients dialysés incidents, c'est-à-dire inférieurs à 4 mois, soit environ 23 300 patients potentiels.

Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci pour le respect parfait du timing. Il y a quelques questions.

Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Bonjour et merci. J'avais une question puisque vos analyses ont été réalisées sur des données d'essai indépendant qui ont été regroupées. Je voulais savoir comment vous aviez pris en compte l'hétérogénéité sous-jacente à ces essais, notamment comment vous aviez ajusté puisque sur les cas incidents, vous avez inclus des sous-groupes d'études randomisés, potentiellement avec des groupes déséquilibrés. Comment cela a été pris en compte dans l'analyse. Je n'ai pas compris comment vous aviez pris en compte ces sources d'hétérogénéité.

M^{me} WILMET.- Merci pour la question. Je vais passer la parole au Professeur Lobbedez.

M. le P^r LOBBEDEV.- Je ne suis pas du tout méthodologique, mais j'ai bien noté que ce ne sont pas simplement des données poolées qui ont été analysées. Ce qui a été utilisé, c'est une méthode de méta-analyse avec l'introduction de variance dans le modèle, ce qui permet de pénaliser l'effet du traitement.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui était dommage, c'est que ce n'était pas du tout rapporté comme tel dans le dossier. J'avais un doute sur la façon dont cela avait été analysé.

M. le P^r LOBBEDEV.- Dans l'article que j'ai relu, j'ai vu que c'était une méthodologie méta-analyse qui avait été utilisée, ce qui est pénalisant pour les résultats.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Une question de Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- J'ai une question pour Monsieur Choukroun sur des sorties d'études. Vous avez bien insisté sur le nombre considérable de sorties d'études dans les groupes placebo chez les patients non-dialysés et dialysés incidents, plus de 50 %. Dans les tableaux, on voit que le taux était très élevé dans les groupes traités, puisqu'il est de 38 % quasiment. Comment expliquer un taux de sortie aussi élevé avec un produit qui semble efficace sur l'objectif de correction de l'anémie et qui est beaucoup plus simple à prendre que les ASE ?

M. le P^r CHOUKROUN.- Il y a effectivement pas mal de sorties d'études, mais ceci s'explique. Pour le groupe placebo, les patients ont progressé dans la maladie rénale. Certains ont aggravé leur anémie et les investigateurs ont jugé nécessaire, à juste titre, d'introduire un traitement spécifique de l'anémie, par exemple un ASE. C'est forcément une sortie d'étude. C'est un exemple. Pour les patients traités par roxadustat, dans les deux groupes, il y a des patients qui se sont aggravés aussi sur le plan rénal et qui ont progressé jusqu'au stade de dialyse, voire ont été transplantés puisqu'on était chez des patients non-dialysés. Là aussi, ces patients-là ont arrêté l'étude puisqu'ils n'étaient plus dans la catégorie des patients non-dialysés. Ce sont des exemples de sorties d'études assez classiques dans ce type d'études. Je n'ai pas eu tout le détail des différentes sorties d'études individuellement ou dans les trois études versus placebo, mais ce sont des exemples de sorties d'études dans ce type d'études cliniques et d'analyses. C'est la progression de la maladie et l'aggravation de la maladie qui étaient attendues.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais une question pour toi, Gabriel. Un des points qui a été soulevé, surtout par la Commission de la Transparence, c'était la tolérance. Vous n'avez, ni toi, ni Monsieur Lobbedez, reparlé des accidents de thrombose de fistule. Est-ce que dans les différents effets, on a des explications ? Est-ce que c'étaient des remontées trop rapides d'hématocrites ? C'est une vraie difficulté, d'autant que même si on parle de patients au stade de pré-dialyse, ils ont souvent leur fistule à ce stade-là, pas tous, mais beaucoup l'ont. Cela reste une vraie préoccupation.

M. le P^r LOBBEDEV.- Je vais me permettre de dire un petit mot parce que j'ai aussi revu cette partie. C'est inhérent au design de l'étude puisqu'on compare un produit efficace, le roxadustat, à un placebo. Mécaniquement, les patients les plus sévères dans le groupe placebo vont quitter le groupe placebo pour avoir un traitement, donc ne vont rester dans le groupe traité qu'une proportion plus importantes de patients plus graves. C'est un premier point. Cela pénalise le bras roxadustat. C'est inhérent au design de l'étude. Comment faire ? Les seules solutions sont les analyses de sensibilité. Plusieurs analyses de sensibilité ont été faites, des analyses stratifiées, des analyses où on a exclu les sujets les plus graves et des analyses en intention de traiter. Et quand on fait ces analyses de sensibilité, on ne retrouve pas cette impression de surrisque.

Enfin, un dernier paramètre qui m'a un petit peu interrogé en tant que clinicien. Je me suis dit : D'habitude, ces malades qui sont en état inflammatoire, on n'arrive pas à leur faire monter leur taux d'hémoglobine. Ou alors cela monte de façon insuffisante. Le roxadustat a quand même un effet indépendant de l'état inflammatoire. La question, pour moi, ce n'est pas tellement de me dire : « Le roxadustat induit des thromboses », c'est de me dire : « Quel est le taux d'hémoglobine cible des patients ayant une inflammation ? ». C'est l'effet (coupure son 1 – 03'12'07) de l'hématocrite. Cela ouvre la porte à d'autres réflexions pour lesquelles

on n'a pas encore la réponse, ni dans la littérature, ni en l'état des connaissances médicales sur : Quels sont les bons hématocrites d'un sujet qui a un syndrome inflammatoire ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je partage. Est-ce qu'il y a d'autres commentaires ou questions ? A priori, pas. Merci beaucoup. Merci de vous déconnecter et bonne fin de journée.

M. le Pr LEGA.- J'avais une remarque, Pierre, que j'aurai pu faire en présence du laboratoire. Ils sont auditionnés dans deux populations, les non-dialysés et les patients en conversion de traitement après une dialyse supérieure à 4 mois. Il y a une augmentation de 20 à 40 % de la mortalité globale. Cela questionne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'ai pas bien compris. Tu peux reformuler.

M. le Pr LEGA.- Dans les études de tolérance, on est d'accord. Les analyses ont montré une augmentation de la mortalité globale de 20 à 40 % dans deux sous-populations. Ce n'est pas fréquent qu'on nous montre des molécules qui montrent une augmentation de la mortalité globale. Je voulais le signaler.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce qu'il a montré avec les études sur le MACE, au début.

M. le Pr LEGA.- Oui. Il y avait les MACE, les MACE + et la mortalité globale, mais je parle de la mortalité globale dans le document.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'il y a une interférence avec l'état des patients. Je ne sais pas si la chef de projet a des données-là-dessus, mais c'est quand même une période où il y a un taux de mortalité, même en l'absence d'érythropoïétine ou d'apparenté, qui est extrêmement important.

Une chef de projet, pour la HAS.- Si vous le souhaitez, je peux vous remonter les résultats par groupe, si cela peut vous aider.

Avant cela, par rapport à votre commentaire au laboratoire, pour le surrisque de fistules, le laboratoire a focalisé sur les études versus placebo, mais c'est quelque chose qui a été observé dans toutes les études, même versus ASE. La discussion n'a pas porté dessus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils n'ont répondu que partiellement.

M. le Pr LEGA.- Ce sont des hazard ratio, donc c'est comparé à un groupe contrôle de sujets à hauts risques.

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai repris celui du laboratoire. Il y a eu plusieurs analyses pour le risque cardiovasculaire et mortalité totale signifiées sous ACM. Pour les patients non-dialysés, pour rappel, il y avait quatre études, dont trois versus placebo. C'est l'analyse poolée que je vous présente versus les trois études versus placebo. Deux analyses avaient été conduites sous traitement +28 et suite à la discussion avec l'EMA, avait été rajoutée l'analyse en ITT. Ce qui avait été soulevé par la Commission, c'était pour les effets MACE. On avait des hazard ratio supérieurs dans tous les cas avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance > 1 en ce qui concerne les MACE dans une des deux analyses, l'analyse OT-28.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- L'analyse OT-28, c'est celle qui est pondérée. Ils pondèrent la participation des individus, ce qui fait que cela favorise quand même le groupe traité. Ce qui me gênait, c'est que cela allait systématiquement les favoriser.

Une chef de projet, pour la HAS.- En sachant que si on regarde étude par étude, si on prend l'étude OLYMPUS seule, quoique les patients étaient différents, la borne inférieure de l'intervalle de confiance était > 1 pour les trois critères. C'étaient les patients non-dialysés versus placebo. Ensuite, chez les patients non-dialysés, il y a l'étude versus un agent stimulant de l'érythropoïèse. Et là, il n'y a pas eu de surrisque observé. Ensuite, il y a l'analyse présentée par le laboratoire. Il avait été considéré comme pertinent de regrouper, pour les patients non-dialysés et les patients dialysés incidents, avec une dialyse inférieure à 4 mois. C'est dans ce périmètre que le laboratoire souhaite également avoir le remboursement. Là, ils ont groupé les patients issus de quatre études. Les données ne mettent pas en évidence de surrisque dans cette population, ni cardiovasculaire, ni de mortalité toutes causes. C'est confirmé dans l'étude HIMALAYAS prise isolément, la seule étude qui avait inclus uniquement des patients dialysés incidents.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je suis désolée, mais il ne présente pas cela comme une méta-analyse parce qu'on n'a jamais les effets spécifiques ni le test du fait que c'était homogène ou pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas clair. Enfin, la dernière analyse. Le laboratoire ne l'a pas présenté parce qu'il ne revendique pas l'inscription dans cette sous-population. Ce sont les patients dialysés stables en conversion d'un ASE versus maintien de l'agent stimulant l'érythropoïèse. De fait, les résultats étaient en défaveur, en particulier pour la mortalité totale, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance > 1 . Voilà les données poolées dont on dispose.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'on a des données sur le type de mortalité ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Quand vous dites type, c'est la cause de la mortalité ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

Une chef de projet, pour la HAS.- On doit peut-être les avoir dans les CSR, mais je n'ai pas le détail en tête.

M. le P^r COCHAT, Président.- La population pour laquelle ils revendiquent la révision de notre évaluation, la surmortalité ne sort pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans l'analyse poolée, cela ne sort pas. Et versus ASE non plus dans l'analyse seule, c'était l'étude DOLOMITES pour les non-dialysés. Non-dialysés versus placebo, par contre, c'est plus contrasté. Cela sort sur les événements MACE et dans une seule étude pour la mortalité sur les trois versus placebo.

M. le P^r COCHAT, Président.- Quant aux accidents de thrombose de fistule, *a priori*, dans ces situations de correction de l'anémie, c'est toujours la correction de l'anémie qui augmente la viscosité et qui augmente le risque de thrombose. C'est bien connu avec tous les ASE. Je ne vois pas par quel mécanisme, ce serait différent avec EVRENZO.

Une chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, une augmentation est observée dans les études.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais il n'a pas répondu à ma question parce que ce qui influence beaucoup, c'est la vitesse d'augmentation de l'hématocrite. Il n'a pas répondu sur ce point-là.

Une chef de projet, pour la HAS.- Un point avait été soulevé aussi dans les discussions. On l'avait mentionné dans la vie. Il y avait davantage de patients qui avaient des hémoglobines au-dessus de 12, 13 gr.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne sait pas si ce sont ceux-là qui ont le plus de (inaudible son 1 – 03'21'00) que les autres. Cela aurait pu être intéressant. Il y a à la fois le chiffre d'hémoglobines et d'hématocrite et la rapidité de l'augmentation. Les avantages, c'est la voie orale trois fois par semaine. La réduction des apports en fer, c'est important aussi parce que le fer est fait en intraveineux, mais cela altère profondément le réseau veineux dont on aura besoin juste après pour faire la fistule ou pour refaire la fistule.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- C'était la même question que vous venez juste d'aborder. Est-ce qu'on a des données précises entre le niveau des accidents cardiovasculaires et le niveau d'hémoglobine ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est la même chose que pour les fistules, je suis d'accord avec toi.

Une chef de projet, pour la HAS.- Non je n'ai pas d'éléments à vous apporter.

M. le D^r KOUZAN.- Dans toute cette problématique, je vois la même chose pour les stimulants de l'hématopoïèse dans les traitements anticancéreux. On est dans des courbes en U. Il y a un moment où il y a un bénéfice et si on augmente le niveau d'hémoglobine, on perd ce bénéfice et on rentre dans des iatrogénies. On est bien d'accord ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Une question toujours sur la *safety*. Dire qu'il existe un signal sur l'augmentation du risque de *safety* sévère, cela vous paraît factuel ? Je regardais dans les effets indésirables. Numériquement, c'est différent. Il n'y a pas de test statistique à faire. Je suis mal ? Je vois ténopathie, infections.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je sais que c'est un risque important identifié. Il faut que je vérifie. Je ne suis pas certaine qu'il y ait eu un surrisque dans les études comparatives. J'ai un petit doute.

M. le P^r MERCIER.- J'ai le sentiment que pour une praticabilité qu'on peut parfaitement comprendre, on est prêt à abandonner la sécurité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, sûrement pas.

M. le P^r MERCIER.- Sur la mortalité toute cause, il y a une molécule qui augmente, dans une population difficilement identifiable, le risque de décès ou d'événements cardiovasculaires, cela me tricote un peu.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur le sepsis, pour vous répondre. J'avais retiré la donnée. Chez les patients dialysés, le sepsis a été observé. C'était une incidence comparable chez 3,4 % des patients du groupe roxadustat et idem dans le groupe ASE. C'était poolé. Ce que je vous cite est issu du RCP.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une dernière question de Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je voulais savoir si l'indication s'adressait à un besoin non couvert ou à un besoin couvert. Est-ce que c'est réservé aux patients qui seraient en échec des ASE ou pas spécifiquement ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non. L'AMM est large.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense que ceux qui sont en échec des ASE seront en échec aussi d'EVRENZO. Ce sont plutôt les problèmes de tolérance.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est un besoin couvert.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est un besoin couvert.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Avec comme avantage, comme le disait Jean-Christophe, une prise plus facile, mais un gros point d'interrogation sur la tolérance. Ou je me trompe ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui mais la mortalité dans la population qu'ils ont recadrée n'est pas accrue. C'est ce que j'ai compris.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Dans ce cas-là, cela veut dire qu'il y a une augmentation de la mortalité qui est bien connue aussi avec les ASE par rapport au placebo. C'est vrai ce que je dis ou ce n'est pas vrai ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, tout à fait, pour les mêmes raisons, pour des histoires de thrombose. C'est bien cela, le problème. La vraie crainte en dialyse, c'est l'augmentation de l'hématocrite. C'est à l'origine des thromboses de fistule et de tous les accidents cardiovasculaires. C'est pour cela que je demandais si l'on connaissait les causes de décès pour voir si c'était bien corroboré par cela.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Au fond, quel est le bénéfice ? C'est complètement naïf comme question. Quel est le bénéfice de la correction de l'anémie dans ce cas-là, si on sait que les médicaments correcteurs, de façon systématique, augmentent la mortalité ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est la qualité de vie. C'est considérable, la qualité de vie. Tout un tas de paramètres ont été corrélés. Autrefois, on les transfusait et actuellement, on les transfuse le moins possible pour éviter l'immunisation, la fabrication d'allo-anticorps qui

empêcheraient de les greffer par la suite. On veut à tout prix éviter les transfusions. L'idéal est de corriger leur anémie, mais pas trop. Il y a beaucoup de débats sur le chiffre auquel on doit commencer. Il l'a dit, on démarre quand il passe en dessous de 10 gr. L'objectif est de les amener jusqu'à 12 g. À 12 gr, ils sont très bien. En général, on n'a pas d'effets secondaires de type thrombose à ce stade-là. Malheureusement, sous traitement, il y a une réponse individuelle qui fait que certains vont répondre plus vite que d'autres ou avoir une réponse plus exubérante que d'autres avec une augmentation dangereuse d'hématocrite. Dès qu'on est entre 12 et 14, quel que soit l'âge d'ailleurs, on le voit même chez l'enfant, il y a des risques de thrombose. C'est un excellent médicament qui améliore considérablement leur qualité de vie, les performances intellectuelles, scolaires, tout ce que tu veux, mais il comporte des risques quand on dépasse 12,5 gr.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Il y avait eu la même chose en cancérologie avec les érythropoïétines. Il y avait un essai qui visait 14 comme cible et il y avait une majoration de la mortalité.

M. le P^r COCHAT, Président.- En plus, chez l'insuffisant rénal, il y a des altérations endothéliales qui n'arrangent pas les choses, liées à des dépôts calciques. Cela augmente le risque de thrombose.

Jean-Christophe Lega.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'était pour une confirmation. Les essais contrôlés randomisés par rapport aux agonistes de l'EPO ont montré une surmortalité. Ou est-ce que tu voulais dire que les patients avec une hémoglobine trop haute avaient un risque connu de surmortalité ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, pour moi, c'est cela. Les patients qui ont une hémoglobine trop haute ont un risque de surmortalité, c'est certain, avec toutes les ESA. Ce qui n'est pas clair pour moi, c'est la surmortalité entre les deux.

Claude.

M. le P^r DAUBERT.- Juste une petite question. Si on autorise le produit chez les dialysés incidents, est-ce que la prescription ne va pas se poursuivre ensuite ad vitam aeternam ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Après, une fois qu'ils ne seront plus incidents ?

M. le P^r DAUBERT.- Voilà.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un vrai problème. Je ne sais pas comment cela peut être cadré. Une fois qu'on aura démarré le traitement chez les dialysés incidents et qu'on aura donné un SMR peut-être suffisant dans cette population, est-ce que cela pourrait continuer après ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On avait dit, Pierre, que la difficulté et les risques de surrisque étaient particulièrement représentés chez les malades qui étaient en conversion.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce qui ressortait d'ailleurs.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Parce que le fait de changer d'un médicament à l'autre faisait que l'on déséquilibrait et le risque était plus élevé. Cela avait été un des points de discussion, si je me souviens bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si je me souviens bien, le changement était dans l'autre sens. Ce que dit Jean Claude, c'est qu'il faudrait les remettre sous ASE. Or, les données qu'on avait, c'étaient des patients sous ASE qui avaient été switchés sous EVRENZO.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Chez lesquels on avait le risque plus important avec EVRENZO, alors qu'ils étaient équilibrés de l'autre côté.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vois que Jean-Christophe reste sur sa faim. Pourquoi créer une surmortalité dans cette population ? C'est cela que tu veux dire. C'est vraiment toute la difficulté. L'objectif, c'est de les ramener entre 10 et 12. Actuellement, il ne faut pas exagérer, on y arrive. Le secret est dans l'augmentation progressive des posologies, puis on fait des surveillances tous les quinze jours, tous les mois. L'hématocrite n'augmente pas très vite non plus. On fait une sorte de titrage chez les patients pour éviter ce genre de choses. Dans mes dernières années d'exercice, je n'ai jamais vu d'hématocrites qui dépassaient 12 ou 13 dans cette population. On peut très bien y arriver. La notion de titration va très bien dans ce genre de traitement.

M. le P^r LEGA.- Pierre, tu es d'accord, dans les essais, ils ont dû le faire, les collègues. Ce sont des centres experts qui ont été inclus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'ai pas cette information justement. C'est ce que je voulais absolument avoir. On ne l'a pas. Je lui ai posé la question. On ne l'a pas. Peut-être qu'elle est quelque part, mais on n'a pas l'information. J'aurais aimé avoir cette information.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans le RCP, il n'y a pas de limitation de durée. C'est vraiment le prescripteur qui décide.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on revote dans le cadre sollicité par le laboratoire, c'est-à-dire les patients non-dialysés et les patients dialysés incidents, c'est-à-dire dialysé depuis moins de quatre mois. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR V. On avait donné un SMRI dans l'ensemble des indications. Je propose qu'on revote maintien ou non. Si non-maintien, on ne revotera que pour cette population des non-dialysés et dialysés incidents.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Si on revote, il faudra faire un miroir.

M. le P^r COCHAT, Président.- On verra à ce moment-là.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Nous avons 6 voix pour le maintien, 11 voix contre le maintien et 1 abstention. Il faut que l'on revote.

M. le P^r COCHAT, Président.- On revote le SMR et l'ASMR. Il n'y a pas de demande d'ISP, et miroir pour ceux qui sortent de l'indication des non-dialysés ou des dialysés incidents.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que je peux poser une question avant, parce que je suis chiffonné par la remarque de Jean-Claude sur les dialysés incidents ? Au bout de quatre mois, ils deviennent des dialysés non-incidents et rien sur le plan épidémiologique ne me semble dire qu'ils n'auront pas le surrisque. Est-ce qu'il ne faudrait pas sous-catégoriser, ces dialysés incidents ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Si, parce que c'est bien défini, c'est moins de quatre mois de dialyse. C'est précisé. Le surrisque dont on parlait suite à l'échange que l'on vient d'avoir avec Michel, c'était dans l'autre sens de changement. On n'a pas de données dans ce sens-là.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si on considère que c'est le déséquilibre qui est à l'origine, on aura le fait de passer de l'un à l'autre, quel que soit le médicament. Cela risque de créer également le surrisque. Je pense que les dialysés incidents équilibrés, on n'a pas trop intérêt à y toucher.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si on considère que c'est le passage de l'un à l'autre, à ce moment-là, on prend des risques.

M. le D^r KOUZAN.- Donc, il faut les sortir de l'indication.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ou les laisser avec leurs médicaments si ce sont des dialysés incidents et qu'ils sont équilibrés.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un problème réglementaire. On parle de l'instauration du traitement. Si un patient est instauré dans les quatre premiers mois de dialyse, est-ce que c'est un problème de le voir continuer ou pas ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si on le change après, on a un surrisque possible.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne le sait pas non plus. Ce n'est pas démontré. C'est une hypothèse. Par contre, je suis d'accord avec le fait de dire que c'est le changement de produit qui fait que l'équilibre de l'hématocrite est perturbé et que c'est cela qui va amener un risque. Il n'y a pas de raison de penser que de passer d'une ASE vers EVRENZO aurait un risque inférieur à l'autre sens. Je suis d'accord. L'idée est de les maintenir sous ce traitement, mais nous n'avons pas de données. C'est embêtant parce qu'on n'a pas de données.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce qu'on ne peut pas faire deux votes différents ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Les pré-dialysés et les dialysés incidents ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour autant, est-ce qu'on votera ? Admettons qu'on vote favorablement pour les non encore dialysés, il n'y a pas beaucoup d'arguments pour ne pas inclure aussi les dialysés récents.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le problème va se poser, les non-dialysés s'ils deviennent

dialysés, si on interdit le médicament chez les dialysés, est-ce qu'on va changer de médicament et on prend le risque ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'il faut raisonner en instauration, peut-être qu'on peut s'en sortir comme ça, l'instauration de traitement concernant les non encore dialysés et les dialysés incidents. La suite, on n'a pas de données, donc on peut considérer qu'elle est à la responsabilité ou à l'initiative du prescripteur.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je ne comprends pas bien ces questionnements. On parle des critères d'inclusion dans les études. Les patients, une fois qu'ils sont dialysés dans les études ou qu'ils continuaient leur dialyse, il n'y avait pas d'arrêt de traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'arrêt.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'étaient les critères d'entrée dans l'étude, les critères d'instauration du traitement. Il n'y a pas vraiment de sujet, je trouve.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'AMM, c'est chez les dialysés et les non dialysés. Cela englobe tout.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'AMM inclut tout, y compris les dialysés de plus de quatre mois, mais nous limiterions notre avis sur une instauration de traitement chez des non-dialysés ou chez des dialysés de moins de quatre mois.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On ne va pas se mettre à faire des recommandations sur le moment où il faut l'arrêter. C'est cela que je veux dire. On n'a pas de données.

M. le P^r COCHAT, Président.- Et un miroir chez les plus de quatre mois.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Dans le périmètre restreint :

- Concernant le SMR, 8 voix pour un SMR important, 6 voix pour un SMR modéré, 2 voix pour un SMR insuffisant et 2 abstentions.
- Concernant l'ASMR, 16 voix pour une ASMR V et 2 abstentions.
- 17 voix pour un SMR insuffisant en miroir et 1 abstention.

Dans le périmètre restreint, c'est un SMR important et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je me demande s'il ne faut pas qu'on le remette au vote.

M^{me} KELLEY.- On peut le remettre aux voix si on pense que cela peut changer quelque chose, par rapport au SMR notamment, parce qu'on a trois modalités différentes de réponses. On a insuffisant, 2 voix, 6 voix, modéré, 8 voix, important. Si l'on pense qu'en remettant en voix les deux motions les plus importantes, modérées et importantes, si on pense que cela peut changer le vote, le président peut toujours remettre aux voix. sa prise d'empathie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela ne peut pas, parce qu'il y a la voix du président.

M^{me} KELLEY.- Qui compte double en cas d'égalité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- En cas d'égalité, c'est 8/8.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela ferait 9/8. On est juste à la limite, donc ce n'est pas la peine.

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