

Décision n°2022.0188/DC/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation de la demande d'accès précoce de la spécialité OXBRYTA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 juin 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité OXBRYTA ;

Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité OXBRYTA, reçue le 14 mars 2022 ;

Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 mars 2022 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 juin 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament OXBRYTA, dans l'indication « Traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée »

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication constitue une maladie grave, rare et invalidante. Une étude française publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en France. L'anémie hémolytique chronique est associée à une variété de symptômes incluant fatigue excessive, fièvre, tachycardie fonctionnelle, vertiges et confusion et des atteintes d'organes, ces facteurs impactant fortement la sphère relationnelle et familiale ainsi que les activités scolaires et professionnelles. En cas d'hémolyse, les produits de l'hémolyse endommagent le système vasculaire, ce qui est associé à un risque accru de développer des complications cliniques spécifiques. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.
- Dans la sous-population de patients ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par l'hydroxyurée/hydroxycarbamide et nécessitant des apports transfusionnels réguliers, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, dans la mesure où l'on ne dispose d'aucun médicament spécifiquement autorisé ou ayant une efficacité bien établie dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère chronique du patient drépanocytaire, et que les transfusions simples et les échanges transfusionnels, pouvant être considérés comme des soins de support, ne sont pas considérés comme des traitements appropriés suffisants au regard de l'apport potentiel d'OXBRYTA.

- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge en étant le premier médicament spécifiquement autorisé dans l'indication considérée et que les résultats d'efficacité disponibles suggèrent une amélioration significative de l'hémoglobine et des paramètres de l'hémolyse. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement a été jugé adapté par la Commission adapté.
- Néanmoins, la Commission souligne qu'il n'a pas été démontré une réduction des complications de la drépanocytose ni un moindre recours aux transfusions sous OXBRYTA dans l'étude HOPE d'une durée de 72 semaines. On peut ainsi regretter que le critère principal de jugement ait été un critère biologique (taux de réponse définie par une augmentation > 1 g/dL du taux d'hémoglobine) dont la pertinence d'utilisation comme critère de substitution en place d'un critère clinique n'est à ce jour pas validée. Au regard de ces éléments, et bien qu'il ait été considéré qu'il n'existait pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée puisque l'intérêt clinique du produit est à ce jour non démontré.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur les trois premiers points.

En revanche, sur le dernier point, le collège considère que, dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié et où ce traitement est présumé innovant dans la prise en charge d'une maladie grave, rare et invalidante, sa mise en œuvre ne peut pas être différée.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

OXBRYTA 500 mg, comprimé pelliculé

Flacon de 90 comprimés

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « En association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC), traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 juin 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique Le Guludec
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Voxelotor
OXBRYTA 500 mg****comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022**

- Drépanocytose
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : en association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC), traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.	Conclusions de la Commission	15
6.	Recommandation de la Commission	Erreur ! Signet non défini.
7.	Informations administratives et réglementaires	17

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'OXBRYTA, comprimés pelliculés (voxelotor) dans l'indication « traitement de **l'anémie hémolytique sévère** causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament OXBRYTA (voxelotor) a obtenu une AMM dans l'indication « traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée » le 14 février 2022.

Le périmètre de la demande d'accès précoce est donc plus restreint que l'AMM en ciblant le traitement des patients ayant une anémie hémolytique **sévère**.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹.

En France, 21 ATU nominatives ont été délivrées à partir de mars 2021. **Une ATU de cohorte a été octroyée au voxelotor le 30 juin 2021 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM et différente de celle de la présente demande à savoir le « *Traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de drépanocytose qui sont insuffisamment améliorés sous l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou présentant une intolérance à l'HU/HC. VOXELOTOR peut être administré seul ou en association avec l'hydroxyurée (HU)/de l'hydroxycarbamide.* »**

L'Agence européenne du médicament (EMA) l'a inclus dans son programme PRIME et lui a confirmé son statut de médicament orphelin en février 2022.

OXBRYTA (voxelotor) a obtenu une AMM aux Etats-Unis dans le « traitement de la drépanocytose chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus » en 2019. L'agence américaine (FDA) a accordé au médicament le statut de « Breakthrough Therapy » et il a bénéficié du programme « Accelerated Approval ».

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement de **l'anémie hémolytique sévère** causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée ».

Le périmètre de l'indication sollicitée est plus restreint que celui de l'indication AMM : seule l'anémie hémolytique **sévère est concernée par la demande d'accès précoce.**

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement de l'anémie hémolytique **non sévère** causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée ».

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la drépanocytose.

Posologie

La dose recommandée d'OXBRYTA est de 1 500 mg (trois comprimés pelliculés de 500 mg) par voie orale une fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi le jour suivant.

Population pédiatrique

La dose recommandée d'OXBRYTA chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans est la même que chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité d'OXBRYTA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible ».

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'OXBRYTA (voxelotor) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter^{2,3,4}

Epidémiologie⁵

La drépanocytose est une maladie orpheline qui touchait 2,6 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne en 2017 (EHA, 2019). Il s'agit de la maladie génétique la plus répandue en France et au Royaume-Uni, et sa fréquence augmente régulièrement dans de nombreux autres pays d'Europe centrale et du Sud (Colombatti, 2016 ; Thalassaemia International Federation, 2013). Environ 50 % des personnes atteintes de drépanocytose sont âgées de moins de 18 ans (d'après les données épidémiologiques des États-Unis), et les manifestations cliniques se produisent dans toutes les tranches d'âge pédiatriques, y compris chez les enfants de moins d'un an (Brousseau, 2010 ; Ansa, 2012).

Une étude française⁶ publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en France.

² HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

³ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

⁴ Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremier J, Ribeil J-A, Bartolucci P, Lionnet F, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. Rev Med Interne. 2015 Mai 11;36(5 Suppl 1):5S3-84.

⁵ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. OXBRYTA. 16 December 2021.

⁶ Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. PloS One. 2021;16:e0253986.

En l'absence de définition consensuelle de l'anémie hémolytique « sévère », on ne dispose pas de données épidémiologiques précises permettant de quantifier la part des patients drépanocytaires concernés.

Présentation clinique

Elle associe trois grandes catégories de manifestations cliniques, liées :

- à l'anémie hémolytique chronique ;
- aux phénomènes vaso-occlusifs ;
- à la susceptibilité à l'infection.

La morbidité, la fréquence des crises, le degré d'anémie et les systèmes d'organes concernés varient considérablement d'un individu à l'autre.

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales : homozygoties S/S, hétérozygoties composites S/C et S/ β^0 ou S/ β^+ +thalassémies. Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/ β^0 +thalassémies. Le syndrome drépanocytaire majeur se traduit par une anémie hémolytique chronique, des phénomènes vaso-occlusifs responsables de douleurs intenses et une grande susceptibilité aux infections. Il peut entraîner un retard scolaire et une souffrance psychologique importante chez les enfants qui en sont atteints.

Les sujets hétérozygotes AS, porteurs d'un trait drépanocytaire, sont en règle générale asymptomatiques.

L'anémie hémolytique chronique est associée à une variété de symptômes incluant fatigue excessive, fièvre, tachycardie fonctionnelle, vertiges et confusion et des atteintes d'organes, ces facteurs impactant fortement la sphère relationnelle et familiale ainsi que les activités scolaires et professionnelles. En cas d'hémolyse, les produits de l'hémolyse endommagent le système vasculaire, ce qui est associé à un risque accru de développer des complications cliniques spécifiques telles que vasculopathie pulmonaire et systémique, avec notamment l'hypertension pulmonaire, les ulcères de jambe, le priapisme, l'insuffisance rénale chronique et l'ischémie des grosses artères et l'accident vasculaire cérébral ischémique à grande artère.

Le syndrome thoracique aigu représente chez l'adulte drépanocytaire la première cause de mortalité aiguë, la deuxième complication aiguë la plus fréquente.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

L'amélioration de l'espérance de vie obtenue dans les pays développés durant ces 20 dernières années (notamment la presque disparition de la mortalité infantile qui permet en France à plus de 95 % des enfants drépanocytaires d'atteindre l'âge adulte) a été surtout le fait de mesures simples, rigoureusement appliquées par les pédiatres : mise en place du dépistage néonatal, de la prophylaxie anti-infectieuse (vaccination antipneumococcique et prophylaxie orale par pénicilline V), du traitement par hydroxyurée, indications mieux ciblées de la transfusion.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique^{7,8,9,10}

Aucun médicament n'est à ce jour autorisé spécifiquement dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires. Les médicaments spécifiquement autorisés dans la prise en charge de la drépanocytose le sont uniquement dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVOs) : hydroxyurée/hydroxycarbamide (SIKLOS et XROMI) et crizanlizumab (ADAKVEO).

La prise en charge de l'anémie hémolytique repose actuellement sur :

– **Des transfusions simples ou des échanges transfusionnels dans le cas d'une anémie chronique symptomatique ou mal tolérée.**

D'après les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015⁹, les indications de la transfusion ou de l'échange transfusionnel sont notamment l'anémie avec hémoglobinémie inférieure à 6 g/dL mal tolérée.

Selon les recommandations de bonne pratique HAS/ANSM sur la transfusion sanguine¹⁰, il n'est pas recommandé de mettre en œuvre des transfusions simples ou des échanges transfusionnels chez les patients drépanocytaires adultes ayant une anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9 g/dL) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène. Chez l'enfant drépanocytaire, les transfusions simples sont indiquées dans les cas d'anémies mal tolérées.

– **L'hydroxyurée/hydroxycarbamide hors AMM :**

Selon les PNDS de la HAS de 2014, l'hydroxycarbamide peut être proposé en cas d'anémie:

- chez l'enfant et l'adolescent : en cas d'anémie sévère (Hb < 6 g/dL ou < 7 g/dL avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle)
- chez l'adulte : en cas d'anémie chronique profonde après avoir éliminé une cause curable d'aggravation et dans le cas où l'anémie est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale notamment rénale ou cardiaque.

D'après les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015:

- L'existence d'une anémie profonde chronique ne fait pas partie des indications de l'AMM, mais elle peut justifier un traitement par l'hydroxyurée, après avoir éliminé une cause curable d'aggravation de l'anémie, d'autant plus si celle-ci est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale de la drépanocytose (rénale, cardiaque notamment).

A noter qu'en 2021, postérieurement à la publication des PNDS, la demande d'extension d'AMM de SIKLOS (hydroxycarbamide) dans le traitement de l'anémie hémolytique a été évaluée par le CHMP. Celui-ci a conclu que l'utilisation de l'hydroxycarbamide ne pouvait être recommandé

⁷ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

⁸ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

⁹ Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, Lionnet F, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. Rev Med Interne. 2015 Mai 11;36(5 Suppl 1):5S3-84.

¹⁰ Haute Autorité de Santé, Agence National de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé. Recommandations de bonnes pratiques : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf

dans cette indication, eu égard aux données cliniques ne permettant pas de suffisamment documenter son rapport bénéfice/risque^{11,12}.

– **L'érythropoïétine (EPO) hors-AMM :**

L'EPO n'est pas citée comme une option thérapeutique dans le PNDS de l'enfant et l'adolescent.

Selon le PNDS de l'adulte, les EPO sont utilisées sur avis des centres de référence et de compétence dans certaines situations hors-AMM, notamment :

- Aggravation d'anémie chronique sans installation d'une insuffisance rénale évidente,
- Anémies chroniques, en association avec l'hydroxycarbamide.

Les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015 précisent que : il n'y a pas eu d'étude contrôlée sur l'érythropoïétine dans cette indication ; l'EPO peut permettre une remontée de l'hémoglobine dans les anémies associées à une atteinte rénale ; les indications de l'EPO au long cours sont peu nombreuses.

Enfin, le seul traitement curatif actuellement est la greffe de moelle osseuse. Elle est réservée aux formes les plus sévères de la maladie, notamment chez l'enfant, et reste exceptionnelle chez l'adulte.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OXBRYTA (voxelotor) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement est indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée.

¹¹ EMA. Rapport d'évaluation de l'AMM européenne (EPAR) de SIKLOS (hydroxycarbamide) du 22/07/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/siklos-h-c-000689-ii-0047-epar-assessment-report-variation_ar.pdf

¹² EMA. Outcome of assessment on use of Siklos in the treatment of severe chronic anaemia in sickle cell syndrome. 23/07/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-outcome-assessment-use-siklos-treatment-severe-chronic-anaemia-sickle-cell_en.pdf

4.2.2.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose à ce jour d'une AMM dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires.

Certains médicaments sont actuellement utilisés **hors AMM** en pratique courante dans cette indication :

- Médicaments à base d'hydroxycarbamide/hydroxyurée : bien que cités par les recommandations et largement utilisés en pratique dans cette indication, ces médicaments ne sont pas considérés comme des CCP faute d'une efficacité établie dans cette indication et de l'absence d'AMM octroyée par l'EMA à SIKLOS (hydroxycarbamide) en juillet 2021 dans cette indication^{11,12} (faute de données suffisantes pour étayer le bénéfice/risque) ;
- Érythropoïétines : compte tenu de la place restreinte des érythropoïétines et d'une efficacité non établie dans cette indication, celles-ci ne sont pas considérées comme des CCP.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les transfusions simples et les échanges transfusionnels sont une option thérapeutique non médicamenteuse dans la prise en charge de l'anémie hémolytique sévère.

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques, traitement curatif réservé à un nombre très restreint de patients, ne sont pas retenues comme un CCP.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à OXBRYTA (voxelotor), non médicamenteux, au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce : les transfusions simples et les échanges transfusionnels.

4.2.3 Traitements appropriés

Les transfusions simples et les échanges transfusionnels, qui peuvent être considérés comme des soins de support, ne sont pas considérés comme des traitements appropriés suffisants au regard de l'apport potentiel du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, dans la sous-population de patients ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers.

4.3 Mise en œuvre du traitement

La Commission souligne qu'il n'a pas été démontré une réduction des complications de la drépanocytose ni un moindre recours aux transfusions sous voxelotor 1 500 mg dans l'étude HOPE d'une durée de 72 semaines.

Au regard de ces éléments, la Commission considère que la mise en œuvre du traitement peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

OXBRYTA (voxelotor) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

A noter que le libellé de l'AMM d'OXBRYTA (voxelotor) est plus large que l'indication considérée (« traitement de l'anémie hémolytique chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association à l'hydroxyurée »).

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

L'existence d'une anémie chronique profonde symptomatique justifie la mise en place d'un traitement dont le choix relève d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. Sa prise en charge repose actuellement sur des transfusions simples ou des échanges transfusionnels, et sur des médicaments utilisés hors AMM dont l'efficacité et la tolérance dans cette indication ne sont pas établis (essentiellement l'hydroxycarbamide/hydroxyurée, plus rarement l'EPO).

OXBRYTA (voxelotor) est le seul médicament spécifiquement indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires qui a obtenu une AMM en Europe. Il s'agit du premier inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S (HbS). Il est administré par voie orale.

OXBRYTA (voxelotor) constitue une nouvelle modalité de prise en charge de l'anémie hémolytique sévère, susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers.

4.5.2 Données disponibles

La demande d'accès précoce d'OBRYTA (voxelotor) comprimés dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose repose essentiellement sur les résultats d'une étude de phase III (HOPE), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo.

Les données issues de l'ATU de cohorte ont également été déposées (1^{er} rapport semestriel ; données au 13/03/2022).

4.5.2.1 Efficacité

Etude clinique de phase III HOPE

Dans l'étude HOPE, 274 patients ont été randomisés pour recevoir voxelotor 1 500 mg (N = 90), voxelotor 900 mg (N = 92) ou le placebo (N = 92), en une administration orale quotidienne, en plus des traitements habituels qui pouvaient inclure l'hydroxyurée/hydroxycarbamide, les antalgiques, la L-glutamine et les transfusions sanguines. La posologie retenue par l'AMM étant celle de 1 500 mg/jour, seuls les résultats relatifs à celle-ci seront présentés ci-après.

Population incluse

Parmi les critères d'inclusion figuraient un taux d'Hb $\geq 5,5$ g/dL et $\leq 10,5$ g/dL, et avoir présenté 1 à 10 crises vaso-occlusives (CVO) au cours des 12 mois précédant l'inclusion.

L'âge médian des patients inclus était de 24 ans (12 à 65 ans), avec 46 patients (17 %) âgés entre 12 à moins de 18 ans (14 dans le groupe voxelotor 1 500 mg et 17 dans le groupe placebo). Le génotype de la drépanocytose était majoritairement SS (75,2%) ou S β 0 (15,3%). Le taux moyen d'Hb à l'inclusion était de 8,6 g/dL, avec moins de 8% des patients qui présentaient une Hb < 7 g/dL. La majorité des patients inclus avaient rapporté un faible nombre de crises vaso-occlusives dans l'année précédant l'inclusion (près de 40% des patients 1 seule CVO, seulement 11 à 13% au moins 5). Les scores sur l'échelle de sévérité de la maladie SCDSM suggèrent que les patients étaient peu symptomatiques à

l'inclusion. **Au total, la population incluse est une population assez hétérogène, non représentative d'une population avec anémie hémolytique sévère.**

La majorité des patients (65%) recevaient un traitement par hydroxyurée à l'inclusion (initiation en cours d'étude non autorisée, mais les patients sous dose stable depuis au moins 90 jours pouvaient poursuivre à dose stable pendant toute l'étude)

Environ 30% des patients des 2 groupes ont arrêté prématurément l'étude, principalement en raison d'un événement indésirable dans le groupe voxelotor 1 500 mg (12,2% versus 6,5% dans le groupe placebo) et du retrait du consentement dans le groupe placebo (10,9 % versus 6,7% dans le groupe voxelotor 1 500 mg).

Résultats

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse définie comme une augmentation > 1 g/dL d'Hb depuis l'inclusion. A 24 semaines (moyenne des valeurs S20-S24), il a été observé un taux de réponse supérieur dans le groupe voxelotor 1 500 mg que dans le groupe placebo : 51,1 % (n=46/90) versus 6,5 % (n=6/92), soit une différence absolue de 45,0 % (IC95% [33,4 % ; 56,7 %], $p < 0,001$). L'augmentation de l'Hb maximale a été observée à partir de la semaine 2.

Il manque des tests d'interaction pour conclure à une éventuelle hétérogénéité de l'effet traitement, notamment selon les antécédents de CVO ou l'utilisation concomitante d'hydroxyurée.

La proportion de patients avec un taux d'Hb ≥ 10 g/dL à la semaine 24 était de 41,1 % dans le groupe voxelotor 1 500 mg et 8,7 % dans le groupe placebo. D'éventuelles complications liées à une hyperviscosité sanguine chez ces patients avec une concentration en hémoglobine élevée ne peut être exclue. Néanmoins aucun signal en ce sens n'a été identifié dans l'étude.

Compte tenu de la validité interne de l'étude, médiocre en termes de contrôle des risques de biais, les résultats sur les critères secondaires ne peuvent néanmoins être considérés qu'à titre exploratoire, et ceux sur le critère de jugement principal sont également peu robustes. On peut en effet supposer que le schéma de l'étude a été « adapté » aux observations réalisées lors de la seconde analyse intermédiaire, du fait nombreux changements substantiels apportés au protocole après avoir eu connaissance des résultats (population d'analyse et taille de l'essai, définition du critère principal, modification de l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés). On peut notamment souligner que l'étude avait initialement comme objectifs de démontrer une amélioration de l'anémie de même qu'un bénéfice du voxelotor sur des critères cliniques, mais qu'à la suite de l'amendement 4 il s'agissait alors d'améliorer les taux d'hémoglobine (et non plus l'anémie) et de démontrer un bénéfice sur les paramètres biologiques de l'hémolyse. L'incidence des CVOs, la qualité de vie, l'incidence des STA et le recours aux transfusions ont notamment été relégués au rang de critères exploratoires.

Les résultats des critères secondaires hiérarchisés à 24 semaines suggèrent une supériorité du voxelotor 1500 mg sur certains critères biologiques d'hémolyse (variation du taux de réticulocytes et de la bilirubine non conjuguée), mais pas sur le taux de LDH.

Il n'est à ce jour pas formellement démontré qu'une augmentation d'Hb de 1g/dL se traduise par un bénéfice clinique, et aucun bénéfice du traitement n'a été démontré sur les critères d'évaluation cliniques reflétant la sévérité de la maladie ou le bien-être des patients, notamment sur les complications à long terme de la drépanocytose (nombre de VOC, symptômes de la maladie, qualité de vie, recours aux transfusions sanguines et utilisation d'opioïdes).

Il existe par ailleurs des incertitudes quant aux bénéfices cliniques attendus de l'augmentation du taux d'Hb compte tenu du mécanisme d'action du voxelotor. Il n'est pas clair si l'augmentation de l'Hb stabilisée (l'effet pharmacodynamique qui explique l'augmentation de l'Hb totale observée) se traduit par une meilleure oxygénation des tissus, puisque l'Hb stabilisée par le voxelotor peut libérer l'oxygène

moins facilement. L'EMA indique dans ses rapports « qu'on ne sait pas encore clairement dans quelle mesure le voxelotor améliorera les symptômes cliniques et la qualité de vie à long terme, étant donné que l'action du médicament peut également réduire la capacité de l'hémoglobine à libérer de l'oxygène dans les tissus de l'organisme », préoccupations corroborées par les données précliniques. De même, on peut s'interroger sur un éventuel risque d'hypoxie tissulaire à long terme sous voxelotor. Aucun signal de tolérance clinique en relation avec une hypoxie tissulaire n'a néanmoins été identifié à ce jour au cours du développement clinique.

Les données disponibles à 72 semaines suggèrent le maintien des taux d'Hb mais doivent être interprétées avec prudence du fait de leur caractère exploratoire et qu'elles ne portent que sur un nombre limité de patients (60% des patients inclus).

Qualité de vie

Dans l'étude HOPE, la qualité de vie a été évaluée uniquement de manière descriptive et à titre exploratoire, notamment à l'aide du questionnaire SCDSM (sévérité de la maladie) et de l'échelle CGIC (évaluation de l'impression globale clinique). Le pourcentage de données manquantes à 24 semaines était d'environ 30% pour le questionnaire SCDSM, et seule une partie des patients a été évaluée à partir de l'échelle CGIC qui a été introduite assez tardivement dans l'étude. Compte tenu de ces éléments, et du fait que l'étude ait été conduite en ouvert, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

Données issues de l'ATU de cohorte

Au 13 mars 2022 (premier rapport de synthèse semestriel), 55 patients ont été traités par voxelotor dans l'ATU de cohorte (12 centres), parmi lesquels 4 ont interrompu le traitement (3 en raison d'un événement indésirable (EI), 1 en raison d'un EI et d'un manque d'efficacité). Pour rappel, cette ATU de cohorte a été octroyée au voxelotor dans une indication différente de celle faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Au moment de la demande d'accès au traitement, les taux moyens d'hémoglobine étaient de 7,21 g/dL (médiane 6,85 g/dl ; min : 5,4 g/dl ; max : 10,9 g/dl) chez les patients naïfs de voxelotor (n=33/44 patients), le nombre moyen de VOC au cours des 12 derniers mois était de 1,4 (min : 0 ; max 8).

Compte tenu du nombre important de données manquantes (5 fiches de suivi à 3 mois, soit 36% des fiches attendues et 9% des patients inclus), les données d'efficacité ne seront pas détaillées.

4.5.2.2 Tolérance

Etude clinique de phase III HOPE

La durée médiane d'exposition au traitement a été similaire dans les groupes voxelotor 1500 mg et placebo (71,9 semaines).

Les EI considérés comme « non liés à la drépanocytose », les plus fréquents dans le groupe voxelotor 1500 mg, avec une incidence plus élevée que dans le groupe placebo, ont été céphalées (31,8% vs 25,3%), diarrhée (22,7% vs 11%), douleur abdominale (22,7%), nausées (19,3% vs 9,9%) et rash (14,8% vs 11,0%). Tous ces événements sont listés comme effets indésirables très fréquents dans le RCP. La plupart de ces événements étaient de sévérité légère/modérée (Grade 1 et Grade 2). Trois de ces EI ont été graves et considérés comme liés au voxelotor 1 500 mg : céphalées (n=1 ; 1,1 %), hypersensibilité médicamenteuse (n=1 ; 1,1 %) et embolie pulmonaire (n=1 ; 1,1%).

Parmi les EI considérés comme « reliés à la drépanocytose », il a été rapporté davantage de syndrome thoracique aigu (STA) sous voxelotor 1 500 mg que sous placebo (13,6% versus 6,6%), de même que

davantage de priapismes (12,9% versus 2,4% des hommes). A l'exception d'un cas, tous les STA ont été qualifiés d'EI graves. A noter que les antécédents d'au moins un épisode de STA et de priapisme dans l'année précédant l'inclusion étaient plus fréquents dans les groupes voxelotor 1500 mg que dans le groupe placebo.

Des modifications de la posologie (réduction de dose ou interruption du traitement) en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 13,6 % des patients recevant le voxelotor.

Le profil de sécurité de voxelotor chez les adolescents était généralement comparable à celui des adultes. Dans les groupes de dose de voxelotor 1500 mg comparés au placebo, les sujets pédiatriques ont eu une incidence plus élevée d'arthralgie, et les adultes ont eu une incidence plus élevée de céphalées, de diarrhée et d'éruption cutanée. Aucun sujet ≥ 65 ans n'a été inclus dans les études sur voxelotor, ce qui est également mentionné dans le RCP.

Données issues de l'ATU de cohorte

Dix-sept cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période couverte par ce rapport (n=55) et notamment :

- 5 cas graves, pour un total de 6 EI graves inattendus : DRESS syndrome, éruption cutanée toxique, anémie arégénérative sévère, fracture de la hanche, hospitalisation, chirurgie. Aucun EI grave attendu n'a été signalé ni aucun cas fatal ;
- 3 patients ont arrêté définitivement le voxelotor en raison d'un EI : 1 cas de DRESS syndrome, 1 cas d'éruption cutanée toxique, 1 cas de troubles gastro-intestinaux ;
- 4 cas ont conduit à l'arrêt temporaire du voxelotor.

Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR ne mentionne aucun « risque important identifié » ni « risque important potentiel ». Les informations considérées comme manquantes sont : sécurité à long terme, sécurité pendant la grossesse et l'allaitement, sécurité chez les patients drépanocytaires en insuffisance rénale terminale requérant une dialyse, potentiel d'interaction médicamenteuse entre le voxelotor et les substrats OATP1B1, OAT3 et MATE1, et potentiel d'interaction médicamenteuse entre le voxelotor et les substrats CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, sécurité chez les patients immunodéprimés (y compris les patients atteints du VIH).

4.5.3 Plan de développement

Parmi les études prévues ou en cours (cf. tableau ci-après), l'étude de suivi en ouvert de l'étude HOPE (étude GBT440-034) concerne l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GBT440-034 (034OLE), NCT03573882	Etude en ouvert évaluant l'innocuité à long terme et l'effet thérapeutique de voxelotor chez les patients atteints de drépanocytose ayant terminé le traitement dans l'étude GBT440-031	EN COURS Date estimée : fin 2024
GBT440-007, (HOPEKids), Partie Bc (Phase 2a) NCT02850406	Etude en ouvert, simple dose et multidose chez des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints de drépanocytose	Date estimée fin d'étude : décembre 2022
ESCR C006 NCT04581356	Etude pilote en ouvert, simple bras évaluant l'effet du voxelotor 1500mg par jour pendant 8 semaines sur la capacité d'exercice chez 10 patients atteints de drépanocytose âgés de 12 ans et plus	Etude terminée. Les données ont été présentées au congrès de l'ASH2021

		(abstract); Le rapport final de l'étude est en cours
APHP20075, (HEMOPROVE), NCT05199766 (Hôpital Henri Mondor)	Etude de phase 2 ouvert, simple bras, évaluant l'effet du voxelotor 1500 mg par jour pendant 48 semaines sur la réduction de l'hémolyse intravasculaire chez 30 patients atteints de drépanocytose	Date estimée : fin 1er semestre 2024
STUDY00002483, (VoxSCAN), NCT05018728	Etude de phase 2 ouvert, simple bras, évaluant l'effet du voxelotor 1500 mg par jour pendant 12 semaines sur le flux cérébral chez 10 patients pédiatriques (4-17 ans) atteints de drépanocytose	Date estimée : second semestre 2022
GBT440-038, NCT04188509	Etude d'extension en ouvert, étude sur l'administration orale du voxelotor chez les patients pédiatriques atteints de drépanocytose ayant participé aux essais cliniques sur le voxelotor	Date estimée 2026
GBT440-039 (Active), NCT04400487	Etude de phase 4, multicentrique, en ouvert sur l'évaluation des effets du traitement par voxelotor 1500 mg par jour pendant 24 semaines sur l'activité physique de 25 adolescents ou adultes atteints de drépanocytose	Date estimée : 1er semestre 2023
2020-0047, NCT04335721	Etude pilote monocentrique en ouvert, randomisée (1 :1) comparative vs. prise en charge standard évaluant l'intérêt du voxelotor 1500mg par jour pendant 48 semaines chez 12 patients atteints de drépanocytose et à haut risque de progression de maladie rénale chronique	Date estimée : 2ème semestre 2024
GBT440-043, NCT05228821	Etude de phase 4, multicentrique randomisée, versus placebo évaluant le voxelotor à la dose de 1500 mg par jour sur les paramètres hémodynamiques cérébraux chez 150 patients âgés entre 12 et 30 ans atteints de drépanocytose pendant 12 semaines	Date estimée : 1er semestre 2025
GBT440-044, NCT05228834	Étude de phase 4 multicentrique randomisée versus placebo évaluant voxelotor à la dose de 1500 mg par jour pendant 12 semaines sur la neurocognition chez 80 patients âgés de 8 à 18 ans atteints de drépanocytose.	Date estimée : 2ème semestre 2024

4.5.4 Conclusion

Au total, compte tenu :

- Du taux de réponse, définie comme une augmentation de l'hémoglobine > 1 g/dL après 24 semaines, de 51,1% chez les patients traités par voxelotor 1 500 mg versus 6,5% chez les patients traités par placebo dans le cadre de l'étude HOPE,
- De son mode d'administration par voie orale qui serait susceptible d'apporter un changement substantiel en termes de parcours de soins si un bénéfice en matière d'épargne transfusionnelle était avéré, bien que cela ne soit pas encore le cas au regard des données disponibles,
- Du plan de développement jugé adapté par la Commission,
- Du besoin insuffisamment couvert.

Et malgré :

- Des incertitudes sur les risques liés au mécanisme d'action (hypoxie tissulaire à long terme, CVO à l'interruption du traitement) et sur le risque de complications liées à l'hyperviscosité sanguine en cas d'augmentation trop importante de l'hémoglobine,
- La qualité méthodologique médiocre de l'étude HOPE et les caractéristiques des patients inclus qui ne reflètent pas une population avec anémie hémolytique sévère.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de parcours de soin (voie orale), en association à l'HU/HC, chez les

patients de plus de 12 ans ayant une anémie hémolytique sévère malgré un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers.

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Au regard des critères satisfaits, OXBRYTA (voxelotor) est susceptible d'être innovant, en association à l'HU/HC, dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Une étude française publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en France. L'anémie hémolytique chronique est associée à une variété de symptômes incluant fatigue excessive, fièvre, tachycardie fonctionnelle, vertiges, confusion ainsi que des atteintes d'organes. Ces symptômes impactent fortement la sphère relationnelle et familiale ainsi que les activités scolaires et professionnelles. En cas d'hémolyse, les produits de l'hémolyse endommagent le système vasculaire, ce qui est associé à un risque accru de développer des complications cliniques spécifiques. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.
- ➔ Dans la sous-population de patients ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers, il n'existe pas de traitement approprié, dans la mesure où l'on ne dispose d'aucun médicament spécifiquement autorisé ou ayant une efficacité bien établie dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère du patient drépanocytaire, et que les transfusions simples et les échanges transfusionnels, pouvant être considérés comme des soins de support, ne sont pas considérés comme des traitements appropriés suffisants au regard de l'apport potentiel d'OXBRYTA (voxelotor).
- ➔ OXBRYTA (voxelotor) est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge en étant le premier médicament spécifiquement autorisé dans l'indication considérée, et que les résultats d'efficacité disponibles suggèrent une amélioration significative de l'hémoglobine et des paramètres de l'hémolyse. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement a été jugé adapté.
- ➔ La Commission souligne qu'il n'a pas été démontré une réduction des complications de la drépanocytose ni un moindre recours aux transfusions sous voxelotor 1 500 mg dans l'étude HOPE

d'une durée de 72 semaines. Au regard de ces éléments, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce d'OXBRYTA (voxelotor) dans l'indication « en association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC), traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels réguliers ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 25/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 15/06/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite) : Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques SOS GLOBI
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	OXBRYTA 500 mg, comprimé pelliculé Flacon de 90 comprimés (CIP : 34009 302 471 5 0)
Demandeur	Laboratoire titulaire : Global Blood Therapeutics Laboratoire exploitant : Pharma Blue
AMM	Date pour l'indication concernée (AMM centralisée) : 14 février 2022 Désignation de médicament orphelin : 18 novembre 2016 Note : indication de l'AMM plus large que celle sollicitée pour la présente demande d'accès précoce post-AMM : « OXBRYTA est indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée »
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang, en pédiatrie ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	B06AX03 B Sang et organes hématopoïétiques B06 Autres médicaments utilisés en hématologie B06A Autres médicaments utilisés en hématologie B06AX Autres médicaments utilisés en hématologie B06AX03 Autres médicaments utilisés en hématologie

OXBRYTA 500 mg, 15 juin 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr