



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 juin 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.

Seul l'avis d

atoire

1. Examen d'inscription : OXBRYTA 500 mg (voxélotor) (CT-19784) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS FRANCE SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à OXBRYTA. Arnaud Hot, bonjour. Merci de t'être libérés. On va voir OXBRYTA qui nous sera présenté par notre chef de projet, puis on aura ton rapport, un rapport écrit seulement d'une experte pédiatre, Alexandra Gauthier-Vasserot et l'expertise méthodologique du Professeur Sylvie Chevret. Il y a aussi une contribution d'association.

M^{me} KELLEY.- Dans l'attente, il n'y a pas de déport sur ce dossier. Nous avons deux experts : Madame Alexandre Gauthier-Vasserot avec un rapport écrit et Monsieur Arnaud Hot qui est présent avec un rapport écrit. Ils ont été sollicités pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de leurs liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer les intéressés en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner deux demandes pour le médicament OXBRYTA.

La première, c'est la demande de droit commun, une demande d'inscription pour cette spécialité à base de voxélotor des laboratoires Global Blood Therapeutics. L'indication de l'AMM de ce traitement, c'est le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients à partir de 12 ans atteints de drépanocytose, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée. A noter que le laboratoire demande un remboursement dans un périmètre restreint de cette AMM, c'est-à-dire uniquement l'anémie hémolytique sévère. Il revendique un SMR important, une ASMR IV et la reconnaissance d'un ISP.

Quelques éléments de contexte. C'est un médicament qui a un statut de médicament orphelin. Il est disponible jusqu'à maintenant dans le cadre d'une ATU de cohorte, dans une indication légèrement différente de l'AMM, à savoir le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients de plus de 12 ans, insuffisamment améliorés sous hydroxyurée/hydroxycarbamide ou présentant une intolérance à ces traitements. L'ATU avait octroyé seule ou en association avec l'hydroxyurée et l'hydroxycarbamide. Il faut savoir que le voxélotor est un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S, ce qui augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et inhibe la falciformation des globules rouges. C'est un médicament qui se prend par voie orale à raison d'une prise quotidienne de 1 500 mg en trois comprimés.

La demande repose essentiellement sur une étude de phase III versus placebo randomisée en double aveugle, l'étude HOPE :

- Cette étude a inclus 274 patients dans trois bras car initialement, elle avait également pour objectif de sélectionner la dose efficace.
- Les trois bras : voxélotor 1 500, voxélotor 900 et le placebo, en sachant que je ne présenterai que les résultats relatifs au voxélotor 1500 mg puisque c'est la dose qui a été retenue par l'AMM.
- Les patients inclus avaient entre 12 et 65 ans, avec une médiane de 24 ans et 17 % des patients, soit 46 patients au total, avaient moins de 18 ans.

- L'hémoglobine à l'inclusion était en moyenne de 8,6 gr/dl chez l'ensemble des patients, en notant qu'un peu moins de 8 % des patients avait une hémoglobine inférieure à 7.
- On notera également que 60 % des patients étaient traités par hydroxyurée à l'inclusion, sachant que le protocole demandait que cette dose reste stable au cours de l'étude.

S'agissant des principaux résultats, le critère principal de jugement était un taux de réponse à la semaine 24, taux de réponse défini par une augmentation d'au moins 1 gr/dl de l'hémoglobine entre l'inclusion et la moyenne des valeurs entre la semaine 20 et 24. Sur ce critère, la supériorité du voxélotor a été démontrée, avec une différence absolue entre les groupes de 45 % sur le taux de réponse.

S'agissant des critères secondaires, la supériorité du voxélotor a également été démontrée à la 24^e semaine sur la variation moyenne de l'hémoglobine de façon absolue, tant sur les paramètres d'hémolyse que sur la bilirubine non conjuguée et les réticulocytes à la semaine 24. C'étaient des critères hiérarchiques.

D'autres critères ont été évalués à titre exploratoire, notamment la qualité de vie, l'évolution des symptômes, l'incidence des crises vaso-occlusives ou le recours aux transfusions et aux opioïdes. Les résultats suggèrent des résultats similaires dans les deux groupes. On a aussi à disposition des données à 72 semaines qui suggèrent un maintien de l'efficacité du voxélotor sur le critère principal.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquents sous voxélotor étaient à type de céphalées et troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales). On a aussi noté une incidence plus élevée de syndromes thoraciques aigus et de priapisme. Il y avait un déséquilibre du même ordre entre les groupes en termes d'antécédents à l'inclusion de ces deux types d'événements. Ces événements sont survenus majoritairement chez des patients avec antécédents. Il y a eu quelques réactions d'hypersensibilité grave, mais peu fréquentes. Globalement, le profil de tolérance est apparu comparable chez les adolescents et chez les adultes.

Voici quelques points de discussion qui pourront être abordés avec notre expert et Sylvie Chevret :

- La validité interne de l'étude est médiocre liée à de nombreux amendements au protocole, notamment un amendement majeur venu impacter différents éléments de l'étude et qui est survenu après la réalisation de la deuxième analyse intermédiaire, dont le laboratoire avait connaissance des résultats.
- La pertinence du critère principal de jugement biologique.
- L'absence de bénéfices sur un critère clinique.
- Des incertitudes liées aux mécanismes d'action de ce médicament.
- Le risque d'hypoxie tissulaire à long terme. Néanmoins, aucun signal n'a été identifié dans les études cliniques.
- Il est mentionné qu'on ne sait pas encore clairement dans quelle mesure le voxélotor améliorera les symptômes cliniques et la qualité de vie à long terme, étant donné que l'action du médicament peut également réduire la capacité d'hémoglobine à libérer de l'oxygène dans les tissus de l'organisme.
- Les données sont également limitées à long terme. On nous a fourni un rapport intermédiaire, mais d'une étude de suivi en ouvert où seuls 50 patients avaient été traités

pendant 144 semaines cumulées.

- Le pourcentage de patients avec une hémoglobine relativement élevée ≥ 10 gr/dl est nettement supérieur dans le groupe voxélotor par rapport au placebo.

Je vous propose de laisser la parole au Professeur Hot.

M. le P^r HOT.- Bonjour à tous. Les biais méthodologiques, on en reparlera, mais ils sont liés au fait que quand la molécule est sortie initialement, elle était présentée comme un traitement qui allait réduire les crises vaso-occlusives. L'objectif initial n'était pas du tout d'avoir une augmentation du taux d'hémoglobine. Cela explique la différence en termes d'hémoglobine de base chez les patients. On part avec des patients qui ont plus de 10 gr. Ce n'est déjà pas fréquent dans la population de drépanocytaires. Pour des raisons rhéologiques, on ne laisse jamais les malades à 11, 12 gr. Ce sont des malades qui vivent entre 8,5 et 9,5 gr. Cela se passe très bien. C'est aussi la raison pour laquelle on a beaucoup de syndromes thoraciques et des priapismes. C'est dû à des phénomènes d'hyperviscosité.

Le médicament, à sa sortie, quand il a été présenté à un congrès mondial il y a maintenant quelques années sur la drépanocytose, c'est pour nous dire qu'il y a un médicament qui va réduire les crises. On est en train de faire un essai et l'objectif est de réduire la fréquence des crises parce que c'est ce qui pourrait l'avis des malades entre l'âge de 20 et 35 ans.

Pour rappel, il y a deux phénotypes très clairs dans la drépanocytose /

- Un phénotype dit hémolytique, celui qui intéresse l'OXBRYTA. Ce sont les malades qui vont faire une lithiase vésiculaire à 11, 12 ans. Ils ont très rapidement des complications comme le HTAP vers l'âge de 35, 40 ans et des complications plutôt sur le versant hémolytique.
- Un phénotype dit plutôt vaso-occlusif. Ce sont des malades qui vont faire des accidents vaso-occlusifs, des syndromes thoraciques, des priapismes.

Le choix de la population d'avoir mis des malades de plus de 10 gr n'est pas très stratégique parce qu'ils se retrouvent avec des malades qui arrivent à plus de 12 gr d'hémoglobine. Ce n'est pas la panacée. Même les gens qui ont une vraie drépanocytose bien contrôlée parce qu'ils ont des anomalies génétiques, des gènes correcteurs modifiés, ils n'auront pas 12 gr d'hémoglobine.

En 2022, il y a eu un papier du registre américain des drépanocytaires. Ils ont beaucoup de malades sous voxélotor, plus qu'une cinquantaine. C'est intéressant de voir ce qu'il se passe à long terme parce qu'il y a un effet réducteur sur les crises vaso-occlusives et on corrige l'hémoglobine.

Dans la vraie vie, 14 malades sont traités par voxélotor. On retrouve à peu près ce qui est dans l'étude, c'est-à-dire 7 malades qui ont bien répondu, donc ils n'ont plus du tout besoin de transfusion. On a traité que des malades qui avaient moins de 8 gr d'hémoglobine, voire moins de 7 gr.

Il y a une population de malades qui, malgré la prise d'hydroxycarbamide, ne voit pas augmenter le taux d'hémoglobine. Ils ont une bonne réponse en termes d'hémoglobine fœtale, puisque c'est le but de l'HYDREA et de l'hydroxycarbamide d'avoir un taux

d'hémoglobine fœtale qui se rapproche de 20 à 25 %. Malgré cela, ces malades restent à 6 gr, 6,5 gr d'hémoglobine. Ce sont ceux qui répondent le mieux. On a une malade qui, au bout d'un an, est quasiment à 11,5 gr, 12 gr d'hémoglobine. Il y a une bonne réponse du médicament, mais on est à peu près entre 50 et 60 % si on admet que de passer de 7 à 7,5, c'est répondre au traitement. Ces malades représentent une petite niche. Ce sont des malades qui ont un phénotype très hémolytique et qui reste anémique. On a l'impression que cela les améliore et qu'on gagne en hémoglobine. À six mois de traitement, on arrive à plus de points. On les ramène à 8 gr, 8,5 gr d'hémoglobine. Ils ont une meilleure qualité de vie. Ils n'ont plus de transfusion. C'est très important dans la drépanocytose, d'épargner au maximum la transfusion.

Tous les malades qu'on a traités et de nombreux malades du registre amérain (janvier, février 2022) ont tous été traités en bithérapie. Sauf cas exceptionnel de malades qui seraient allergiques à l'hydroxycarbamide, on ne peut pas admettre que ce soit en monothérapie. Il faut les mettre en biothérapie. On ne fera jamais mieux que hydroxycarbamide pour améliorer leur qualité de vie, diminuer la fréquence des crises et, dans de nombreux cas, corriger l'anémie.

On a un problème avec ce médicament, c'est le dosage. On a dû ramener certains malades à 1 gr parce qu'à 1,5 gr, on a l'impression qu'ils répondent trop bien.

Voilà ce que l'on peut dire pour le médicament et l'expérience que nous en avons.

En Europe, on a quasiment la plus grosse. Les Italiens avaient publié une étude observationnelle sur huit malades, il y a quelques mois. Nous avons l'impression que cela fonctionne. Ceux chez qui cela fonctionne, cela fonctionne très bien.

Il y a la question de l'affinité de l'oxygène. Je ne suis pas sûr que ce soit un problème parce que les malades, quand vous avez 25 % d'hémoglobine fœtale, je ne suis pas sûr que l'hémoglobine fœtale soit une bonne hémoglobine de transport de l'oxygène et que cela le délivre bien l'oxygène. Avec plusieurs années de recul, on n'a pas de complications ou de phénomènes d'hypoxie. Je ne pense pas que ce soit le réel problème. Comme l'objectif est d'augmenter le taux d'hémoglobine fœtal, qui n'est pas la meilleure hémoglobine chez l'humain, mais ils ont une telle amélioration de leur qualité de vie. On ne voit rien apparaître chez des malades traités depuis maintenant plus de dix ans sous HYDREA ou SIKLOS.

Je ne pense pas que ce soit une question très importante et qui pose problème. On l'avait déjà dit avec LENDARI, L-glutamine, et le crizanlizumab. L'avenir, c'est de combiner les traitements. C'est d'ajouter des médicaments à hydroxycarbamide ou à l'HYDREA pour gagner sur cette maladie. Les crises sont spectaculaires, mais ce n'est pas ce qui détruit les malades. Cela les détruit sur le plan psychosocial. C'est source de handicap. Ce sont toutes les complications sur le long terme. Ce qu'on voit apparaître maintenant chez les patients qui ont plus de 40, 45 ans, ce sont des AVC et des complications de l'hémolyse chronique, c'est-à-dire le HTAP. C'est devenu une cause de mortalité très importante parce que le HTAP de la drépanocytose n'est pas classé dans les HTAP qu'on classe habituellement aux différentes classes mécanistiques. Les traitements de la HTAP ne marchent pas chez ces malades. On a tout intérêt à avoir des médicaments qui nous aident, chez ceux qui ont le profil le plus hémolytique, à diminuer l'hémolyse pour améliorer leur survie sur le long terme.

En ce qui concerne l'accès précoce, on pourra en parler. Au vu des résultats de l'étude HOPE et de ce qui se passe en vie réelle, personnellement, je ne suis pas certain qu'inclure de nouveaux malades ne puisse pas attendre quelques mois pour que l'on discute les prix avec le CEPS. Si on regarde un médicament comme l'hydroxycarbamide ou l'HYDREA, ce n'est pas la révolution.

Voilà ce que je peux vous dire, mais je pense qu'on gagnera à l'ajouter. Les effets sur le plus long terme à un an seront encore plus intéressants que ce qui est décrit dans l'étude. Il faudrait que le laboratoire revoie l'adaptation de la posologie parce que chez certains, on est déjà en train de diminuer les doses parce qu'on n'a pas envie de les voir à (inaudible son 1 – 00'25'23).

M. le Pr COCHAT, Président.- On te remercie. On prendra les questions après. La cheffe de projet va nous lire le rapport d'Alexandra Gauthier-Vasserot.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je reprends les principaux points.

Dans l'analyse critique des études, elle décrit les données. Elle évoque le critère de jugement principal. Pour elle, l'augmentation de 1gr/dl d'hémoglobine est un critère cliniquement pertinent, qui peut nettement améliorer la qualité de vie des patients. En pédiatrie, un gain de 1 gr/l peut être particulièrement bénéfique pour la croissance staturo-pondérale, le développement pubertaire et/ou les apprentissages scolaires. Sur ce dernier point, les troubles de la concentration et de la fatigabilité à l'école dues à l'anémie chronique sont des points où nous sommes particulièrement vigilants.

Concernant l'apport du médicament, elle précise que l'arsenal thérapeutique actuel pour les patients atteints de drépanocytose est relativement faible.

Sur le versant hémolytique, nous avons très peu d'armes. En pédiatrie, en cas d'anémie chronique symptomatique, il est courant de proposer de débiter une intensification thérapeutique par hydroxycarbamide, prescription hors AMM. Par symptôme, nous retenons toutes conséquences sur la croissance staturo-pondérale, sur les apprentissages scolaires ou la fatigue quotidienne exprimée.

Lorsqu'il y a une indication ou une intolérance à l'hydroxyurée et en l'absence d'autres arguments orientant dans la mise en place d'un programme transfusionnel ou d'un programme d'échanges transfusionnels, nous n'avons pas de thérapeutique à disposition. Ainsi, en France, il n'y a actuellement aucune thérapeutique autorisée pour le traitement au long cours de l'anémie hémolytique chronique du patient atteint de drépanocytose.

Ce besoin médical essentiel, notamment en pédiatrie pour garantir une croissance staturo-pondérale, un développement pubertaire et des apprentissages corrects, est actuellement non couvert par les thérapeutiques à notre disposition.

Le développement d'un médicament ciblant l'anémie hémolytique chronique de la pathologie drépanocytaire est donc hautement attendu et le voxélotor a toute sa place.

Nous avons vu plus haut les avantages en termes de développement dans la population pédiatrique et le gain potentiel en termes de qualité de vie d'une augmentation de 1gr/dl du taux d'hémoglobine de base. La sécurité du voxélotor apparaît tout à fait acceptable.

Les événements indésirables gastro-intestinaux légers à modérés, spontanément résolutifs et gérables, nécessitent rarement l'arrêt du traitement.

Tous les patients atteints de drépanocytose présentant une anémie hémolytique sévère sont susceptibles de tirer bénéfice de ce traitement. L'extrapolation des résultats dans les conditions réelles d'utilisation pose tout d'abord la question déjà soulevée de l'intérêt clinique réel de ce gain d'un point d'hémoglobine. Il existe des arguments intéressants et des études préliminaires d'amélioration de la qualité de vie des patients sous voxélotor, mais il n'y a pas de preuves publiées dans la littérature.

Une autre question se pose qui, à la connaissance du professeur Gauthier n'est pas élucidée à ce jour, c'est la question du transfert de l'oxygène une fois la création du complexe voxélotor-hémoglobine et de la réversibilité d'actions du produit à l'arrêt du traitement. En effet, les crises vaso-occlusives sont provoquées par la masse de globules rouges et non d'hémoglobines. Si le traitement augmente le nombre de globules rouges, mais que l'effet sur le transport d'oxygène est réversible, il y a un risque majeur de crise vaso-occlusive en cas d'interruption temporaire du traitement. Une faible adhésion thérapeutique avec interruption temporaire d'une thérapeutique n'est pas rare chez les patients atteints de drépanocytose, notamment dans nos populations d'adolescents jeunes adultes, et est un paramètre à prendre en compte.

L'impact sur la morbi-mortalité, notamment la prévention des complications d'organes à long terme, n'est pas connu. Cependant, les études fondamentales et précliniques mettent de plus en plus en évidence la toxicité de l'hémolyse et (inaudible son 3 – 00'03'12) pour l'endothélium vasculaire, définissant la drépanocytose comme une maladie endothéliale diffuse. Dans ces conditions, réduire l'hémolyse est un axe prometteur pour prévenir les complications d'organes à long terme et réduire la morbi-mortalité globale des patients atteints de drépanocytose.

Concernant la population cible, la définition de l'anémie hémolytique sévère n'est actuellement pas consensuelle. La prescription se fera donc au jugement et à l'expérience du prescripteur. En pratique, il s'agit de la population dont le rapport bénéfice-risque semble plus équilibré, notamment concernant la question qui reste non élucidée à ce jour. La prescription préalable d'hydroxyurée n'est pas un frein, ce qui correspond à la réalité du terrain, puisque cette thérapeutique aura probablement été proposée en amont aux patients les plus sévères.

Pour conclure, le voxélotor se positionne sur un besoin médical non couvert jusqu'à présent, à savoir le traitement de l'anémie hémolytique chronique sévère chez le patient atteint de drépanocytose. Actuellement, aucun autre traitement n'est autorisé dans cette indication, alors même que les preuves de l'impact de l'hémolyse dans la physiopathologie de la drépanocytose, une maladie endothéliale diffuse, s'accumulent dans la littérature.

Devant l'absence de consensus sur la définition de l'anémie hémolytique sévère, le spécialiste prescripteur sera juge de sa prescription.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevret sur la méthodologie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sur le plan méthodologique, comme l'a déjà dit le premier

expert, énormément de modifications du protocole sont intervenues après les deux premières analyses intermédiaires concernant des changements sur le schéma de l'étude, sur l'objectif, sur la définition de la population d'études, sur les critères de jugement. Ils ont conduit à une évaluation de la validité interne de ces études relativement médiocre puisqu'il semble que ces modifications ont été drivées par les résultats.

Sur le critère principal, qui lui aussi a été modifié en introduisant les valeurs de l'hémoglobine mesurée à la semaine 20 en plus de la semaine 24 sans justification, on peut souligner son caractère de critères possiblement intermédiaires biologiques sans démonstration qu'un effet sur ce critère conduise à un effet sur les crises vaso-occlusives. D'ailleurs, elles ne sont pas retrouvées dans l'essai. J'ai noté enfin l'hétérogénéité des patients en termes d'hémoglobine à l'inclusion et l'absence de thèses d'interaction sur la possible hétérogénéité d'effet de ce médicament en fonction de l'hémoglobine à l'inclusion ou en fonction de la prise d'hydroxyurée à l'inclusion. Il semble que les pourcentages réponses sont potentiellement différents.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY.- C'est une contribution d'une fédération qui s'appelle SOS GLOBI représentant une vingtaine d'associations de malades drépanocytaires et thalassémiques :

- L'impact de la maladie est très important, à la fois au niveau fonctionnel, social, relationnel, familial, intime et psychologique.
- Les crises vaso-occlusives décrivent une maladie de la douleur avec de nombreuses conséquences.
- Ils citent une insuffisance de prise en charge et une conséquence importante avec un taux de dépression important dans la population. Cette maladie diminue l'espérance de vie d'une vingtaine d'années.
- Elle a un impact important aussi bien chez les enfants que chez les adultes, puisqu'elle désorganise complètement la vie personnelle, familiale et professionnelle.

Sur les traitements connus, ils citent :

- L'hydroxyurée et la transfusion avec les limites de l'un et l'autre, c'est-à-dire souvent des échappements et des gens réfractaires.
- Les chélateurs de fer dans le sang, ainsi que le crizanlizumab, traitement nouvellement autorisé en France, qui permet de réduire les crises et qui est administré une fois par mois, avec une limite qui est le capital veineux.

La greffe de cellules souches est citée, mais seulement 25 % des patients disposent d'un donneur HLA à identique pour eux. Ils citent les travaux en cours sur la greffe haplo-identiques.

Il y a le panel des autres traitements disponibles, soient les antidouleurs, l'acide folique, les antibiothérapies, la vitamine D, donc un impact très important, ce qui fait qu'il y a une attente d'un complément de l'arsenal thérapeutique, notamment avec le voxélotor à l'horizon. Simplement, quelques patients sous protocole sous ATU avec une excellente réponse. Ils citent une patiente qui a vu son hémoglobine augmenter.

Dans les effets secondaires, ils citent des nausées, des maux de tête, des vertiges, de la fièvre,

de l'asthénie et des diarrhées. Ils parlent du risque de viscosité.

Pour résumer, sur les 30 000 patients en France concernés, ils espèrent obtenir un traitement supplémentaire qui puisse soulager les complications.

M. le P^r COCHAT, Président.- Arnaud, pour préciser, on a les deux dossiers en droit commun et en accès précoce. On coupe habituellement les deux discussions. Je propose que l'on discute d'abord du droit commun, donc de l'évaluation du SMR et de l'ASMR. Ensuite, je pense qu'on votera pendant que tu te déconnecteras, puis on te resolicitiera quelques minutes plus tard pour que l'on reprenne une éventuelle discussion complémentaire sur l'accès précoce.

Pour ce qui concerne le droit commun, est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?
Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Ce qui est frappant dans ce dossier, en dehors des critiques méthodologiques que j'entends bien faites par Sylvie et qui mettent quelques doutes sur la façon dont cet essai a été mené, il y a un vrai problème. Actuellement le critère est celui d'un critère biologique. On remonte l'hémoglobine de 1 gr/dl. Est-ce que ceci se traduit par des conséquences cliniques ? Notre expert pédiatre n'est pas là. J'aurais voulu lui poser la question de savoir si on avait noté une amélioration de la courbe de croissance. Chez les patients qui ont été mis sous traitement – puisqu'il y a un petit collectif peut-être le plus important dans le monde traité à Lyon – est-ce qu'on a vu les critères d'hypertension artérielle pulmonaire, sachant qu'il y a une dissociation entre l'estimation échographique de la HTAP et la vraie mesure qui est invasive mais pas sans danger ? Cela montre une dissociation dans les mesures entre les mesures non invasives et les mesures invasives.

En d'autres termes, est-ce qu'il y a une traduction clinique parce que remonter l'hémoglobine d'un point, les critères de transfusion d'une anémie chronique ne sont pas si évidents que cela. Cela a été dit dans le rapport de notre ami pédiatre, c'est le retard de croissance, les difficultés scolaires et l'asthénie supérieure à quinze jours par mois qui font décider une transfusion et non pas le chiffre absolu de l'hémoglobine. Je me pose des questions sur ce qu'on a évalué.

M. le P^r HOT.- Très clairement. Pour l'instant, les patients que nous avons traités sont ceux qui nous posaient le plus de problèmes, c'est-à-dire les non-répondeurs en termes du taux d'hémoglobine. Ce sont des malades à qui on met de l'EPO et qui restent à 6 gr. On leur met de l'EPO alors qu'ils ont déjà 300 000 réticulocytes. On gagne très peu sur la régénération. Ce sont quelques malades qui représentent une faible partie de la population des patients, moins de 10 %. Ils ne répondent pas en termes d'hémoglobine à hydroxyurée tellement ils hémolysent. On l'a fait chez ces malades et honnêtement, il y en a quatre pour qui il n'y a plus de transfusion. C'est hyper important. Ils vont globalement bien. On n'a pas fait des échelles de qualité de vie. On ne l'a pas regardé de façon très chiffrée, ni fait de mesures précises, mais on les améliore et surtout, on diminue les transfusions.

Pour la HTAP, on la voit apparaître chez des patients qui ont plus de 40 ans. On n'a pas ce problème d'HTAP et de risque de survenue. Il faudrait tous les traiter par voxélor, faire un groupe placebo et regarder sur le très long terme pour voir si on diminue la fréquence de la HTAP. La HTAP est un problème émergent que l'on est en train de voir apparaître chez les

adultes qui survivent plus longtemps. En moyenne, un drépanocytaire vit entre 60 et 65 ans dans les formes plutôt SC que les formes homozygotes ou bêta-thalassémique. Pour le moment, c'est un problème émergent.

Très clairement, si on diminue les transfusions, on diminue le risque de surcharge en fer et pour nous, c'est un problème majeur parce qu'on diminue les complications liées aux chélateurs, comme l'insuffisance rénale chronique qui peut survenir avec certains chélateurs. On améliore considérablement la qualité de vie. Et en diminuant les transfusions, on diminue un problème majeur dans la drépanocytose, qui est la disponibilité des produits sanguins labiles. Il y a peu de donneurs chez les Africains. Ils n'ont pas une culture du don de sang, on a toujours du mal à avoir du sang compatible le plus proche de 100 %. Quand on n'a pas une compatibilité suffisamment bonne, on a un risque d'hémolyse retardée qui est un problème très grave parce qu'on les met à 2,5 gr, 3 gr d'hémoglobine. On n'a quasiment pas de solution thérapeutique, à part les inhibiteurs du C5 ou le rituximab. Nous sommes très embêtés chez ces malades que nous transfusons de façon itérative, avec des accidents transfusionnels très graves.

Tout ce qui peut permettre d'épargner les transfusions, c'est le apport supplémentaire. Après, pour le long terme, je pense qu'il faut attendre les registres de traitement et voir sur plus long terme chez les patients pour voir si on y gagne véritablement. Chez ceux qui répondent très bien, on améliore les choses, ne serait-ce que par diminuer les besoins transfusionnels. Pour nous, c'est un gain énorme, en tout cas chez les adultes. Sur la qualité de vie, il faudrait qu'on regarde précisément. Pour nous, diminuer les besoins transfusionnels, c'est important.

Le plus gros reproche qu'on peut faire à ce laboratoire, c'est qu'il est parti pour diminuer la fréquence des crises et prévenir les crises et l'étude a changé quasiment d'objectif en cours de route. C'est pour cela qu'au niveau méthodologique, ce n'est pas super. L'objectif d'un gramme ne veut quasiment rien dire. Quand vous partez de 10 gr pour une drépanocytose et pas à 11 gr, au contraire, cela les aggrave. Leur population est mal choisie. Quand on regarde les populations de patients, cette niche de prescription, on a l'impression que ce sera très intéressant sur le long terme, avis plus en bithérapie en association avec l'HYDREA qu'en monothérapie.

M. le P^r COGNAT, Président.- Albert Trinh-Duc.

M. le P^r TRINH-DUC.- Merci. Est-ce qu'il faut entendre dans vos propos que l'indication proposée n'est pas la bonne ou qu'elle est beaucoup trop large ? Il semblerait aussi que dans les pratiques, vos collègues soient de votre avis. Une cinquantaine de ATU ont été autorisés depuis un an maintenant pour entre 5 000 et 10 000 patients attendus dans le cadre de l'indication. Cela veut dire qu'ils sont dans une réflexion plus sur le long terme sur l'effet putatif, sur l'aggravation de la pression artérielle pulmonaire et pas du tout sur les signes cliniques. Les crises drépanocytaires sont des crises vaso-occlusives et la gestion des morphiniques puisqu'ils en prennent de manière très régulière. Or, dans l'essai, cela ne ressort absolument pas. Qu'est-ce que vous proposeriez en termes d'indication réduite ? Certes, ils ont bien marqué que c'était l'anémie hémolytique sévère, mais manifestement, ce n'est pas suffisant, pour encadrer la prescription.

M. le P^r HOT.- Si je rédigeais l'indication, je dirais anémie hémolytique sévère ne répondant pas à un traitement bien conduit par hydroxycarbamide ou HYDREA et nécessitant un apport transfusionnel. C'est chez ces malades qu'on le fait pour l'instant. C'est chez ces malades qu'on envisage de le prescrire le plus.

M. le Dr TRINH-DUC.- Est-ce qu'on peut quantifier à peu près le nombre de transfusions qui seraient indicatrices de sévérité ? Est-ce que c'est une, deux, trois transfusions par an, pour qualifier la sévérité ?

M. le P^r HOT.- On a quelques malades qui restent à 6 gr d'hémoglobine. Le seuil théorique est de 7 gr, mais cela nous arrive de les laisser quand même à 6 gr. Si vous avez des malades qui restent à 6, 6,5 gr d'hémoglobine malgré l'hydroxycarbamide et un bon taux d'hémoglobine fœtal, à Lyon, on fait beaucoup d'échanges automatisés, donc si on leur fait des échanges érythrocytaires, ce sera une transfusion tous les deux mois, soit six à sept transfusions par an.

M. le P^r COCHAT, Président.- Francis Bonnet.

M. le P^r BONNET.- Dans le prolongement, est-ce qu'il faut faire un warning sur les patients qui ont des syndromes thoraciques et des syndromes inclusifs fréquents ? J'ai cru comprendre qu'il y avait un risque accru.

D'autre part, vous avez mentionné une interrogation sur les effets à long terme. Est-ce que c'est une vraie préoccupation ? Qu'est-ce qu'il faut en penser ? Est-ce que vous pouvez développer là-dessus ?

M. le P^r HOT.- Les gens qui ont un phénotype très vaso-occlusif qui font des crises à répétition, qui ont entre 8 et 9 gr d'hémoglobine, je ne suis pas certain que le voxélor apporte quelque chose. D'après les études, on n'a pas l'impression de gagner quelque chose sur la diminution des crises, même si dans le registre américain, à un an, on a l'impression de gagner en nombre de crises vaso-occlusives. C'est difficile parce qu'ils évoquent aussi ce qu'on appelle des crissettes qui seront gérées à domicile avec le Tramadol et la codéine sans nécessité d'hospitalisation. C'est difficile de savoir si cela a véritablement un effet bénéfique sur les crises vaso-occlusives.

Pour répondre à votre question sur le long terme, chez les vaso-occlusives, quand ils ont 8, 9 gr d'hémoglobine, je ne suis pas sûr que ce soit un gain supplémentaire, en tout cas pas pour le moment.

Sur le long terme, je ne pense pas qu'il y aura de problème avec le transport et l'affinité de l'oxygène. Je ne suis pas certain que ce soit une question sur le très long terme. Plus on réduit les paramètres d'hémolyse chez ces malades – c'est une supputation, ce n'est pas du tout encore démontré – plus on diminuera le risque de complications à très long terme, le HTAP en est une. Cela pourrait être intéressant, mais je ne le mettrai pas en monothérapie et je ne le mettrai pas chez les malades avec des crises vaso-occlusives tous les deux mois. Tous les mois, beaucoup sont hospitalisés pour crise vaso-occlusives. Je ne leur mettrai pas ce traitement s'ils ont 8 ou 9 gr d'hémoglobine.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon, une dernière question sur le droit

commun.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Bonjour. Dans la suite des deux questions précédentes, est-ce qu'il faut définir un seuil d'hémoglobine au-delà duquel le traitement ne doit pas être prescrit du fait du risque d'hyperviscosité.

M. le P^r HOT.- Chez les malades qui ont plus de 10 gr, cela ne sert strictement à rien.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est même contre-indiqué.

M. le P^r HOT.- Ce ne serait pas utile et ce serait même dangereux. C'est contre-indiqué. Ce n'est pas la population. C'est pour cela qu'on reste sur une petite niche de patients. C'est pour cela que les gens ne se sont pas précipités sur l'ATU de cohorte parce que cela concerne peu de patients.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Il faut peut-être le préciser dans l'avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait. Arnaud, on te fait sortir un petit moment. On finit de discuter, on vote et on te recontacte. Merci.

Serge, tu as une question ou un commentaire ?

M. le D^r KOUZAN.- Je repose la question pour l'accès précoce. Il semble que ce médicament diminue la polymérisation de l'hémoglobine. C'est un médicament qui a une visée « physiopathologique ». Comment explique-t-on, si le mécanisme est à l'intimité de la physiopathologie de la maladie, cette dissociation entre apparemment l'absence d'effets majeurs sur les crises vaso-occlusives et néanmoins des effets sur les besoins transfusionnels et l'hémolyse ? Voilà la question que je voulais poser, mais j'aurais peut-être l'opportunité de le faire tout à l'heure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est pertinent, à moins qu'Étienne ait éventuellement une réponse.

M. le D^r KOUZAN.- On interrogera l'expert.

M. le P^r COCHAT, Président.- On interrogera l'expert, mais c'est vrai que c'est pertinent comme question.

Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires à propos du droit commun ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je peux apporter quelques éléments de contexte. Plusieurs choses ont été évoquées, notamment l'épargne transfusionnelle. Dans les données à 72 semaines, l'étude HOPE montre un recours aux transfusions totalement similaires dans les deux bras. Il n'y a pas de présomption de gain d'un moindre recours.

Pour la question de l'adaptation de posologie évoquée par le Professeur Hot qui semblerait nécessaire chez certains patients, ce n'est pas prévu par le RCP et l'ANSM m'a informé que cela ne l'est pas parce que cela n'a pas été évalué dans l'étude, tout simplement.

Il y a un autre élément de contexte, si jamais cela peut vous éclairer sur la prise en charge,

concernant l'hydroxyurée qui est largement utilisé à l'heure actuelle, comme le précisait le Professeur Hot, notamment pour l'anémie hémolytique.

Le SIKLOS a fait une demande d'extension d'AMM dans cette indication du traitement de l'anémie hémolytique du patient drépanocytaire en juillet dernier. Elle a été refusée sur le motif que les données présentées n'étaient pas suffisantes, non pas qu'elles étaient négatives, mais trop peu de données pour conclure à un bénéfice-risque favorable. On n'a pas retenu ce traitement comme un CCP dans l'avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- Si l'épargne transfusion n'est pas sortie, c'est justement parce que, comme le disait Sylvie, que la moitié avait 10 gr d'hémoglobine, donc il n'y avait pas la puissance suffisante pour le montrer. Ce n'est pas illogique qu'on retrouve cela.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y avait une petite confusion. Le taux moyen à l'inclusion est à peu près identique au taux médian, soit 8,6 gr. Ce que vous voyez sur la diapositive, à la semaine 24 après traitement, 40 % des patients ont atteint 10 gr sous traitement, mais je ne sais pas quelle était la proportion de patients avec plus de 10 gr à l'inclusion. La moyenne à l'inclusion était de 8,6 gr.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- La seule chose que l'on voit sur quand ils ont fait un *forest plot*, c'est que très peu ont moins de 7 gr. Seuls 7 malades dans chaque groupe sur les 92 inclus ont moins de 7 gr et la plupart ont plus de 7 gr.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour préciser et commenter les indications de transfusion dans la drépanocytose. Beaucoup de patients, comme l'a dit l'expert, sont dans des programmes d'échanges transfusionnels qui sont plutôt dans l'indication et la prévention des crises vaso-occlusives chez les patients mal contrôlés par l'hydroxyurée. L'indication de la transfusion n'est pas forcément l'anémie. D'ailleurs, ce sont des échanges transfusionnels, donc on leur retire de l'HBS pour leur donner de l'HBA. Ce n'est pas si simple que cela de montrer un bénéfice en termes d'épargne transfusionnelle puisque l'indication majeure de ces programmes d'échanges, c'est plutôt l'absence de contrôle des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques, des priapismes et des vasculopathies cérébrales qui seraient mal contrôlées par l'HYDREA.

Pour revenir sur l'effet de l'HYDREA sur l'anémie, dans les études publiées, malgré le refus d'approuver le traitement, la quantité d'effets est à peu près similaire. C'est à peu près 1 gr, 1,5 gr de plus d'hémoglobines avec l'HYDREA, ce qui est assez faible. Ce n'est pas un traitement ultra-efficace sur l'amélioration de l'anémie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que pour le vote, on restreigne l'indication comme le suggéraient le Professeur Hot et un vote en miroir, mais limiter aux formes sévères, résistantes ou répondant insuffisamment au traitement par HYDREA ou hydroxycarbamide. Et que l'on mentionne aussi dans l'avis, comme le suggérait Hugues, un maximum à ne pas

dépasser pour l'administration. Est-ce que le seuil de 10 gr est le seuil critique ? Je ne sais pas si on a de l'évidence là-dessus, mais je pense qu'il faut aussi mentionner cette limite supérieure.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur le taux cible, pas sur le taux à l'inclusion.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

Une chef de projet, pour la HAS.- Celui que le professeur Hot a repris dans les différentes recommandations, c'est de ne pas dépasser 10, 11 gr.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il ne faudra pas mettre 10 ou 11 dans l'avis. Je serais plutôt de l'avis de 10 gr, compte tenu de ce qu'a dit aussi l'experte pédiatre.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Pour une fois, j'aurais très envie d'avoir l'avis du bureau parce que franchement, j'hésite entre un SMR insuffisant, compte tenu des réserves qui ont été énoncées, sur lesquelles je n'insiste pas et sur le fait qu'il y aurait un petit nombre de malades qui pourraient en bénéficier parce qu'on pourrait éviter quelques transfusions, et un SMR faible. Franchement, j'aimerais avoir l'avis du bureau parce que je suis très hésitant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Joker, Jean-Christophe parce que le bureau attendait l'avis des experts.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On avait les mêmes interrogations. On avait même proposé de voter un SMR suffisant ou insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avant de voter, est-ce que vous êtes d'accord sur le fait de faire cette limitation aux formes les plus sévères à définir plus précisément ? Ce sont ceux qui sont résistants ou qui ne répondent pas suffisamment au traitement par HYDREA, ce qui veut dire que c'est un traitement en *add-on* par rapport au traitement par HYDREA et hydroxycarbamide.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En même temps, cela représente les deux tiers des malades inclus parce que les deux tiers étaient sous HYDREA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait. Je vais plus loin parce qu'il faudrait qu'ils soient déjà sous HYDREA.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Cela m'avait posé un problème sur le choix d'un schéma contre placebo. Je me demandais si c'était éthique de ne pas traiter ces enfants. On s'aperçoit que tous les traitements étaient autorisés. D'ailleurs, je trouve que c'est mal décrit par la suite, on en parlait avec la chef de projet. Si c'est en *add-on*, comme il n'y a pas eu de contrôle de la répartition de ces différents traitements entre les deux bras, on peut se demander ce qu'on est en train de mesurer. On ne peut pas isoler l'effet propre de ce médicament puisqu'il est associé à des traitements pour lesquels la stratification du tirage au sort concernait l'hydroxyurée. Sinon, c'était l'âge ou la région géographique, mais pas les traitements, ni leur dose, ni pourquoi on a décidé d'en mettre un autre. Notamment, le niveau d'hémoglobine, au

départ, n'était pas un facteur de stratification du tirage au sort.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert, un dernier commentaire, il faut qu'on avance.

M. le Dr TRINH-DUC.- Pourquoi est-ce que le fait que l'HYDREA n'ait pas l'AMM, cela l'interdit son positionnement de comparateur cliniquement pertinent ? On cherche à augmenter le taux d'hémoglobine, donc on aurait pu très bien faire un essai comparé avec l'HYDREA.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est une discussion qu'on a eue en interne. Vu le positionnement de l'EMA, cela semble compliqué. Ils disent clairement qu'ils ne peuvent pas recommander ce traitement dans le traitement de l'anémie hémolytique, donc il est difficile d'aller au-delà.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Encore une fois, l'HYDREA est prescrit essentiellement en prévention des CVO. C'est l'indication anémie qui a été retoquée.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voter en maintenance ces deux niveaux de vote, donc un vote en miroir, mais pour la situation des formes résistantes ou ne répondant pas suffisamment à l'HYDREA, je propose qu'on commence par voter suffisant, insuffisant, puis on verra.

M^{me} KELLEY.- On va d'abord faire un premier vote, soit suffisant, insuffisant, donc on se demandait dans quel libellé je vous propose de le faire. Dans le libellé de l'AMM ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je l'aurais fait d'emblée dans l'indication restreinte. Je pense qu'on sera forcément insuffisant en dehors de la restriction.

M^{me} KELLEY.- Si c'est insuffisant qui l'emporte, il faudra revoter insuffisant dans le reste de l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est mieux quand même de voter en deux fois.

M^{me} KELLEY.- Dans l'indication restreinte. Est-ce que cette indication est claire pour tout le monde ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Traitement de l'anémie hémolytique sévère ne répondant pas à un traitement bien conduit par l'hydroxyurée ou l'hydroxycarbamide et nécessitant un traitement transfusionnel.

M. le Dr TRINH-DUC.- On peut parler de la fréquence des transfusions aussi.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est trop détaillé.

Une chef de projet, pour la HAS.- On pourra l'évoquer dans la stratégie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si on le fait pour les transfusions, cela veut dire aussi qu'il faut le faire pour la durée de l'hydroxyurée, les doses, etc. Il faut le laisser à la main du prescripteur. Il faut simplement cadrer les choses.

Un intervenant.- Est-ce qu'il faut un antécédent vaso-occlusif ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour le coup, on n'est pas du tout dans cette indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas dans l'indication. On vote suffisant, insuffisant dans le cadre de cette restriction.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 18 votants pour ce vote :

- 13 voix pour un SMR suffisant dans cette indication restreinte ;
- 5 voix pour un SMR insuffisant.

On refait un tour pour le SMR, l'ASMR, ISP et SMRI miroir dans le reste de l'indication. La revendication, c'était un SMR important et une ASMR IV.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 18 votants :

- 13 voix pour un SMR modéré ;
- 15 voix pour un SMR faible.

Dans l'indication restreinte :

- 16 voix pour une ASMR V ;
- 2 voix pour une ASMR IV ;
- 18 voix pour une absence de ISP ;
- 18 voix pour un SMR insuffisant.

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