



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 juillet 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. OXBRYTA – Audition – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous les faisons entrer.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Je précise qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier.

(Philippe Gredy, Laure Joseph, Ousmane Alfa Cissé et Frédéric Galacteros rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS France. Merci de nous rejoindre pour que nous puissions rediscuter d'OXBRYTA. Le dossier va d'abord être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons quinze minutes précises pour nous présenter vos données et nous nous accorderons dix minutes d'échange avec vous après.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire dans le cadre d'une audition concernant l'avis OXBRYTA, un avis d'inscription qui a été adopté lors de la commission du 29 juin dernier. Je fais quelques rappels généraux. Le voxelotor 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.

À l'issue de l'examen, la commission a conclu à un SMR faible dans un périmètre restreint, à savoir uniquement dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère en association à l'hydroxyurée chez les patients ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par hydroxyurée et nécessitant des apports transfusionnels réguliers. Dans ce périmètre, la commission avait considéré qu'il n'y avait pas d'ISP et avait conclu à une ASMR V dans la stratégie, avec un SMR insuffisant en miroir. Pour rappel, un accès précoce a été octroyé pour OXBRYTA dans le périmètre du SMR faible.

Je fais quelques brefs rappels sur les données qui étaient disponibles. Pour rappel, la principale étude qui a été conduite, l'étude pivot, est l'étude HOPE versus placebo, qui avait inclus 274 patients, avec un groupe notamment voxelotor 1 500 milligrammes avec 90 patients, qui est la posologie retenue par l'AMM, et un groupe placebo avec 92 patients. Le taux moyen d'hémoglobine à l'inclusion était de 8,6 grammes par décilitre, et environ deux tiers des patients étaient traités par hydroxyurée à l'inclusion.

Les principaux résultats sont les suivants. Sur le critère principal, qui pour rappel était le taux de réponse défini par une augmentation de l'hémoglobine supérieure à 1 gramme par décilitre entre l'inclusion et la moyenne des semaines S20 et S24, la supériorité du voxelotor a été observée avec un taux de 51,1 % de répondeurs dans le groupe voxelotor 1 500 milligrammes versus 6,5 % dans le groupe placebo.

Le protocole prévoyait également des critères secondaires hiérarchisés, qui étaient en majorité des marqueurs de l'hémolyse. Là encore, la supériorité du voxelotor a été démontrée sur la variation du taux de réticulocytes et de bilirubine non conjuguée à 24 semaines, mais elle n'a pas été démontrée sur la variation de la LDH.

Dans cette étude, la qualité de vie avait été évaluée à titre exploratoire. Il n'y a donc pas de conclusion possible sur ce critère. Le profil de tolérance était globalement marqué par des céphalées, des troubles gastrointestinaux et des rashes.

Je vous propose juste un rappel des principaux points qui avaient été discutés par la commission pour ce dossier. D'une part, avaient été discutées la validité interne de l'étude, la pertinence du critère de jugement principal qui était biologique, l'absence de démonstration d'un bénéfice sur des critères cliniques et sur la qualité de vie, les incertitudes liées au mécanisme du voxelotor, et également des incertitudes sur le risque d'hyperviscosité sanguine et de complications associées en cas d'augmentation trop importante de l'hémoglobine. Il avait également été soulevé le fait que la population incluse était peu représentative de patients avec une anémie hémolytique sévère, qu'il n'y ait pas de schéma de réduction de dose évalué et validé par l'AMM, dans un contexte de besoin suffisamment couvert.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Nous vous donnons la parole.

Philippe Gredy. - Bonjour à tous. Je suis Philippe Gredy, Directeur général de GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS pour la France. Nous sommes un laboratoire exclusivement concentré sur la drépanocytose et qui présente au remboursement son premier médicament, voxelotor, dont le nom commercial est OXBRYTA.

Je suis accompagné par le Docteur Cissé, qui est notre Directeur médical, ainsi que par deux experts de la filière qui prend en charge la drépanocytose en France, à savoir le Professeur Frédéric Galacteros, qui est responsable du centre de référence des centres drépanocytaires majeurs, et le Docteur Joseph, du centre de référence de Necker. Ils partageront leur expérience clinique.

Comme souligné par l'évaluatrice, vous nous avez accordé un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et l'objet de cette audition est d'apporter des précisions sur le développement de voxelotor et de préciser la place de voxelotor dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, Président. - Nous avons des problèmes. Je ne sais pas si c'est vous, mais nous vous entendons de manière très hachée.

Philippe Gredy. - Je recommence. Nous voulons donc préciser la place de voxelotor dans la stratégie thérapeutique de l'anémie hémolytique sévère, avec un retentissement clinique et/ou organique, au-delà de la biologie, et ce quels que soient les traitements en cours.

Nous sollicitons, dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, un SMR modéré et une absence d'ASMR — donc une ASMR V — dans la stratégie thérapeutique en association avec l'hydroxyurée, et un SMR important et une ASMR mineure, de niveau IV, dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients intolérants ou non éligibles à l'hydroxyurée, qui pour nous avait été oubliée dans la première évaluation.

Je fais un bref rappel sur la physiopathologie de la drépanocytose. Le voxelotor inhibe la polymérisation de l'hémoglobine S. Cette polymérisation est la première étape de la pathologie qui conduit à l'hémolyse, qui est elle-même à l'origine de l'anémie et de la vasculopathie, qui impacte au long cours les organes cibles, ce qui diminue l'espérance de vie des patients de 20 à 30 ans.

Notre étude pivotale HOPE avait comme objectif primaire de montrer une réduction de l'anémie et de l'hémolyse, ce qu'elle a démontré. Elle n'avait pas d'autre objectif primaire, ni sur les crises vaso-occlusives, ni sur les atteintes d'organes au long cours, car pour atteindre cet objectif il aurait fallu une étude beaucoup plus longue, ce qui aurait retardé la mise à disposition du médicament aux patients.

La commission a posé des questions sur l'impact de voxelotor sur la libération de l'oxygène, sur la viscosité sanguine, sur les crises vaso-occlusives. Ces points vont vous être décrits par le Professeur Galacteros, à qui je cède la parole.

Frédéric Galacteros.- Bonjour. J'ai déjà été présenté par Philippe Gady. Vous avez ici mes liens d'intérêt, qui correspondent à des comités scientifiques actifs ou anciens dans le domaine de la pathologie du globule rouge.

Il est très intéressant de comprendre que le voxelotor se recombine à l'hémoglobine et crée un composant qui est moins disponible pour relâcher de l'oxygène. Néanmoins, le fonctionnement est très particulier. En fait, on a un modèle qui n'existe pas dans les modèles naturels et dans lequel l'hémoglobine qui n'est pas recombinaison fonctionne parfaitement normalement. De façon intimement logique compte tenu de cet état de chose, on ne peut pas observer d'effet délétère du voxelotor chez les sujets sains comme chez les sujets drépanocytaires en matière de capacité d'exercice, de degré de dyspnée d'effort, mais également dans des paramètres plus objectifs comme le débit cardiaque ou la production de lactate.

On aurait pu s'attendre, compte tenu de la diminution de l'hémolyse, à une augmentation de l'EPO. Cela n'a pas été observé, à aucun niveau de taux d'hémoglobine ni de taux de voxelotor utilisé en thérapeutique. Il s'agit en fait d'une situation assez logique, puisqu'on est en steady state et finalement les taux d'érythropoïétine ne sont pas très différents, avant et après, dans le groupe placebo comme dans le groupe traité. Ils sont quand même augmentés en moyenne, naturellement.

Concernant la viscosité sanguine, le facteur principal de la viscosité sanguine dans la drépanocytose est bien sûr le nombre de globules rouges, mais surtout leur capacité de déformabilité. Cette déformabilité est essentiellement liée au nombre de cellules falciformes et de cellules de densité anormalement élevée. On voit dans le diagramme à gauche qu'il y a une assez forte diminution des globules rouges falciformes, ce qui est logique compte tenu du mode d'action du produit.

Ceci se traduit, à droite, par une augmentation de la déformabilité, qui est un facteur essentiel de la microperfusion dans cette maladie. De même, dans les conditions de désoxygénation, qui sont artificielles, il y a une réduction de la viscosité sanguine. La viscosité sanguine est quelque chose qui peut se mesurer et nous pourrions éventuellement en parler.

En ce qui concerne les crises vaso-occlusives, j'ai évoqué ce risque d'emblée moi-même pour ce nouveau produit, et ce n'est finalement pas ce qui est observé puisqu'on a une tendance à une diminution du nombre de crises vaso-occlusives sur la période de 72 semaines, qui est indexé pour une large part sur la dose utilisée chez les patients, mais également sur le taux d'hémoglobine, les deux choses étant naturellement liées. Ce problème reste évidemment une éventuelle préoccupation, mais dans les faits tels que nous en disposons, nous n'avons pas observé cela et peut-être que le Docteur Laure Joseph pourra rebondir sur cette question.

Laure Joseph.- Bonjour à tous. Je suis Laure Joseph, médecin hématologue à l'hôpital Necker. Je suis référente des patients adultes au sein du centre de référence de la drépanocytose. Vous voyez ici mes liens d'intérêt, en lien avec l'expertise clinique.

Je vous présente ici l'expérience de notre centre auprès d'adultes drépanocytaires homozygotes SS ou S-bêta 0. Ce sont les patients qui ont bénéficié de l'ATU de voxelotor. Vous voyez ici les caractéristiques de ces patients. Sur le plan biologique, c'étaient des patients qui avaient une hémoglobine basse, inférieure à 8 grammes, qui ont été inclus en priorité pour cette ATU, qui avaient un retentissement clinique de cette anémie et/ou organique, et pour lesquels le besoin médical n'était pas couvert.

S'agissant de la répartition des patients, ils étaient pour 60 % traités par hydroxyurée concomitamment avec le voxelotor, en sachant que c'est assez représentatif de ce que nous avons dans la cohorte française, où nous avons aussi entre 50 % et 75 % des patients traités par hydroxyurée selon les centres où ils sont suivis, avec une tendance des centres de référence à mettre plus facilement l'hydroxyurée aux patients. 40 % des patients ont donc eu le voxelotor seul, soit pour des raisons d'intolérance à l'hydroxyurée, avec des cytopénies ou une intolérance clinique autre au traitement, soit du fait d'une inefficacité du traitement par hydroxyurée.

Il est à noter, et c'est important, que seuls 15 % des patients qui ont été inclus au sein de cette ATU dans notre centre nécessitaient des transfusions régulières pour anémie sévère dans l'année qui précédait la mise en place de l'ATU. Il faut savoir qu'aujourd'hui, à Necker, nous avons 130 patients transfusés et que parmi tous ces patients transfusés, on estime que 3 % ont une indication de programme transfusionnel pour anémie, mais jamais seule pour une anémie ayant un retentissement clinique et/ou organique. Nous avons donc très peu de patients qui ont cette indication de programme transfusionnel simplement pour cette anémie qui est toujours associée à un retentissement clinique et/ou organique.

L'observance du traitement était très bonne. Nous avons pu observer une bonne adhésion des patients. Concernant l'efficacité clinique et biologique observée du traitement, nous avons observé cette efficacité chez les patients qui avaient l'hydroxyurée ou qui ne l'avaient pas. Pour ces patients, j'ai mis quelques exemples. On avait une amélioration de la qualité de vie ressentie, avec surtout une diminution de la fatigabilité, qui est quelque chose qui impacte vraiment la qualité de vie des patients drépanocytaires au quotidien. Cela a permis une reprise d'activité professionnelle pour une patiente, le passage à temps plein pour une autre, une reprise d'activité sportive pour certains et une diminution des épisodes douloureux en fin de journée, qui sont des événements vaso-occlusifs à bas bruit, mais qui impactent énormément la qualité de vie des patients et les empêchent d'avoir une vie normale.

Le taux d'hémoglobine était augmenté entre 0,7 et 2 grammes chez les patients traités au sein de cette cohorte, avec une absence de différence, même si évidemment on ne peut pas faire de statistique sur ce nombre de patients, entre les patients qui avaient l'hydroxyurée et ceux qui ne l'avaient pas. Il n'y avait pas de différence entre ces deux groupes.

Nous n'avons pas observé de récurrence d'ulcère ou de priapisme chez les patients qui avaient eu des antécédents d'ulcère ou de priapisme avant la mise sous voxelotor. Je sais que dans certains centres il a été observé des améliorations cliniques des ulcères sous ce traitement.

Nous n'avons pas eu, même si nous avons vu le taux d'hémoglobine augmenter chez les patients, d'augmentation du nombre d'événements vaso-occlusifs, et en particulier il n'y a pas eu de crise vaso-occlusive hospitalisée ni de syndrome thoracique aigu, probablement en lien avec cette augmentation d'hémoglobine mais avec des globules rouges de mauvaise qualité du fait de l'action du voxelotor.

Philippe Gredy.- Professeur Galacteros et Docteur Joseph, merci beaucoup de ces précisions et de votre expérience. Je voulais revenir sur l'indication de remboursement qui a été proposée par la commission et qui à notre sens pose deux problèmes.

Le premier est de préconiser l'utilisation en première ligne d'un médicament, l'hydroxyurée, dans une indication qui lui a été refusée par l'EMA. Ce n'est pas qu'il n'a pas l'indication, c'est qu'elle lui a été refusée alors que nous l'avons obtenue.

Le deuxième est qu'en excluant du remboursement les patients intolérants ou non éligibles à l'hydroxyurée, et qui par définition ne sont plus sous hydroxyurée, on les prive du seul choix de médicament disponible dans l'anémie hémolytique. Pour exemple, dans la population de l'ATU de cohorte, qui compte aujourd'hui 95 patients, on exclurait 37 patients en faisant cela. Le Docteur Joseph vous a aussi dit l'impact délétère que cela aurait dans sa pratique, puisque 40 % de ses patients seraient désormais exclus de l'accès à OXBRYTA.

C'est pourquoi GBT sollicite un remboursement uniquement 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 association à l'hydroxyurée, mais également en monothérapie chez les patients intolérants ou non éligibles à l'hydroxyurée.

En termes de SMR, compte tenu :

- du besoin médical pour ces patients qui ne peuvent pas bénéficier d'hydroxyurée et pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique raisonnable ;
- de l'absence d'effet délétère du voxelotor sur la libération tissulaire d'oxygène, comme vous l'a présenté le Professeur Galacteros ;
- de l'absence de surrisque de crise vaso-occlusive et de problème de viscosité ;
- du rapport efficacité/effets indésirables favorable ;
- de la place d'OXBRYTA dans la stratégie thérapeutique, qui est le seul traitement approuvé dans cette anémie hémolytique ;

nous sollicitons un SMR modéré en association avec l'hydroxyurée et un SMR important en monothérapie chez les patients intolérants ou non éligibles à l'hydroxyurée.

En termes de population, la population cible de l'anémie hémolytique sévère représente un quart des patients drépanocytaires de plus de 12 ans environ, puisqu'il n'y a pas de statistique extrêmement claire. Ces patients peuvent être répartis en deux sous-populations. La première pourrait être estimée entre 2 200 et 2 500 patients en monothérapie, pour ceux qui sont intolérants ou non éligibles à l'hydroxyurée. La deuxième pourrait être estimée entre 3 300 et 3 700 patients pour ceux qui sont en association avec l'hydroxyurée.

En conclusion, s'agissant de l'ASMR, considérant :

- la démonstration de l'amélioration de l'anémie hémolytique ;
- le profil de sécurité favorable ;
- l'absence de comparateur cliniquement pertinent ;
- le fait que les transfusions simples et les échanges transfusionnels ne sont que des soins de support ;
- le fait que le plan de développement de voxelotor a été jugé adapté par la commission ;
- le fait que voxelotor répond à un besoin insuffisamment couvert ;

nous sollicitons une absence d'ASMR, donc de niveau V dans la stratégie thérapeutique en association avec l'hydroxyurée, et une ASMR mineure, donc de niveau IV, dans la stratégie thérapeutique en monothérapie.

Je vous remercie de votre attention. Nous sommes ouverts aux questions.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Merci notamment pour le respect parfait du timing. Y a-t-il des questions ou des commentaires parmi les membres de la commission ?
Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Je voulais faire référence à la publication dans le Lancet Haematology de 2021. J'ai été frappé par le fait que le critère principal était l'amélioration ou la diminution de l'hémolyse, avec un gain de 1 à 2 points d'hémoglobine, et que pourtant le nombre de patients transfusés était absolument identique, à 33 % si mes souvenirs sont exacts, entre le groupe traité à 1 500 milligrammes, le groupe traité à 450 milligrammes et le groupe placebo. Comment peut-on expliquer ce contraste entre une amélioration de l'hémoglobine et le fait que ces patients sont transfusés avec le même pourcentage entre les trois groupes ? Avez-vous une explication ?

Frédéric Galacteros. - Si je peux me permettre de prendre la parole, que ce soit pour l'hydroxyurée ou pour les transfusions, je pense que nous sommes dans un paysage thérapeutique qui est ce qu'il est et que les indications de transfusion dans la drépanocytose, en règle générale, sont rarement l'anémie. C'est plutôt l'effet néfaste rhéologique de la drépanocytose sur certains organes, en particulier un effet cardiaque, rénal ou cérébral, donc

plutôt l'aspect vasculaire. C'est un élément de réponse et peut-être que finalement, l'augmentation du taux d'hémoglobine, qui est logique puisque le produit joue aussi bien sur les globules rouges du donneur que du receveur, n'a pas été prise en compte sur le versant transfusionnel.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Jean-Christophe, à nouveau ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pardonnez-moi, j'ai une deuxième question. Comment peut-on expliquer l'effet sur l'hémolyse, qui est réel, et l'absence d'effet sur la qualité de vie d'une part et sur le nombre de crises vaso-occlusives d'autre part ? Est-ce parce que le nombre de patients n'était pas suffisant dans les trois groupes ou est-ce qu'au contraire il y a véritablement une dissociation entre un effet vasculaire (sickling des globules rouges, rhéologie, adhésion aux endothéliums vasculaires, etc.), et l'effet sur l'hémolyse, qui est complexe puisqu'il y a à la fois la production, ce qu'il se passe au niveau de la moelle et la destruction au niveau hépatique, splénique, etc. ? Comment peut-on expliquer cette dissociation ?

Frédéric Galacteros.- Personnellement, je n'ai pas forcément d'explication définitive. J'observe quand même qu'il a fallu un certain temps pour qu'à la dose de 1 500 milligrammes, et chez les patients qui avaient le plus de gain en hémoglobine, la différence en matière de crises vaso-occlusives apparaisse. Il a fallu environ un an pour que cela devienne vraiment significatif. Une chose que l'on observe assez souvent en matière de drépanocytose, et en particulier chez les patients adultes, c'est que le bénéfice clinique n'est pas forcément immédiat.

D'autre part, il modifie aussi leur mode de vie. Il y a beaucoup de choses qui évoluent en fonction du traitement, puisqu'ils ont des bénéfices en termes d'hémoglobine. [inaudible — coupure son — 0:24:10]. Dans la drépanocytose homozygote, il n'y a pas de patient qui n'ait pas d'anémie. L'anémie hémolytique sévère est assise sur des aspects cliniques [inaudible — coupure son — 0:24:25] est quand même majeur au niveau de l'expérience de vie quotidienne pour ces patients.

Philippe Gredy.- On a aussi une expérience de vraie vie aux États-Unis, avec une étude qui s'appelle Symphony, qui a suivi pratiquement 3 700 patients avec des améliorations significatives de la qualité de vie.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Corinne Alberti ?

Corinne Alberti, membre de la CT.- Bonjour. J'avais une question sur le nombre de patients traités à Necker. Soit je n'ai pas entendu soit je n'ai pas été assez attentive, mais je n'ai vu aucune indication du nombre de patients traités à Necker.

Laure Joseph.- À Necker, actuellement, nous avons 12 patients traités par le voxelotor et 15 patients à l'hôpital Henri Mondor.

Frédéric Galacteros.- Il y a 95 patients en ATU.

Philippe Gredy.- C'était le chiffre à fin juin. Maintenant, nous sommes à un peu moins de 110 patients traités en France par le voxelotor.

Frédéric Galacteros.- Ce sont des patients un peu triés sur le volet. On ne s'est pas lancé là-dedans de façon brutale, mais en réfléchissant au bénéfice potentiel. L'expérience est relativement courte, naturellement, puisque cette ATU est assez récente. L'expérience que nous allons avoir est que le bénéfice du voxelotor s'exerce dans tous les cas de figure qui ont été exposés, et qui sont les mêmes dans l'ensemble de la cohorte ATU. Il y a environ 60 % de patients déjà traités par hydroxyurée et les autres qui ne le sont pas, et plus ou moins de transfusions.

Laure Joseph.- Je tiens à préciser que pour les patients qui n'ont pas l'hydroxyurée, cette dernière a toujours été essayée.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai une dernière question. Vous savez que cette maladie, comme toutes les maladies chroniques, est caractérisée souvent par des défauts de compliance médicamenteuse. Est-ce qu'éventuellement, lorsqu'il y a une rupture de traitement de quelques jours, il peut y avoir des effets indésirables observés ?

Frédéric Galacteros.- Naturellement, c'est l'une de nos craintes, bien entendu. C'était une objection a priori que nous avions. Cela ne s'est pas réellement vu dans la pratique, mais en même temps, peut-être qu'il faut attendre davantage d'observations. Là-dessus, il faut rester prudent malgré tout, mais pour l'instant nous n'avons pas d'indication majeure de problèmes de ce genre et je n'ai pas réellement d'explication à vous donner.

Laure Joseph.- Effectivement, j'ai eu une patiente qui pour une raison de disponibilité du médicament n'avait pas pu venir à l'hôpital chercher son traitement et l'a arrêté, et c'est vrai que nous n'avons pas eu de choses particulières observées, mais c'est sur très peu de patients. Par précaution, nous leur disons qu'il ne faut pas l'arrêter brutalement et qu'il faut prévenir si jamais ils n'ont plus de médicament.

Ousmane Alfa Cissé.- Je suis Ousmane Alfa Cissé, du laboratoire GBT. J'apporte quelques éléments complémentaires par rapport à ce sujet. Je souhaitais vous soumettre les résultats d'une analyse post hoc qui a été faite. Ce n'est pas une analyse qui a été faite récemment, mais elle figure dans le [inaudible 0:28:26] de voxelotor. Elle porte sur 55 patients qui ont arrêté le voxelotor, avec une incidence similaire des crises vaso-occlusives dans les groupes voxelotor 1 500 milligrammes, voxelotor 900 milligrammes et dans le groupe placebo après l'arrêt.

Dans les 28 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement, 24 % des patients du groupe des 1 500 milligrammes ont rapporté un total de 6 crises vaso-occlusives. 18 % des patients dans le groupe des 900 milligrammes ont rapporté un total de 3 crises vaso-occlusives. 29 % des patients dans le groupe placebo ont rapporté un total de 8 crises vaso-occlusives. C'est le premier élément que nous souhaitions vous soumettre.

Le deuxième point est en rapport plutôt avec la demi-vie du voxelotor, qui est de 38,7 heures, ce qui va permettre d'offrir une protection [inaudible — coupure son — 0:29:17] pendant quelques jours.

Le dernier point que nous pourrions mettre en avant est l'amélioration de la santé du fait du mode d'action du voxelotor sur la déformabilité des globules rouges. Jusqu'à 90 jours, [inaudible — coupure son — 0:29:43]. On anticipe une protection contre la falciformation et l'hémolyse qui a une irréversibilité immédiate. Ce sont des éléments complémentaires par rapport à ce sujet.

Philippe Gredy.- Nous n'avons pas de signal de pharmacovigilance particulier. Rien de tout cela n'a été rapporté spécialement.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Cela ne pouvait pas être ponctuel. Merci beaucoup pour l'échange et bonne fin de journée. Au revoir.

(Philippe Gredy, Ousmane Alfa Cissé, Frédéric Galacteros et Laure Joseph quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils n'en ont pas du tout parlé, mais il me semble que notre avis avait été aussi pas mal basé sur la qualité de la démonstration. Je vous rappelle qu'il y a un essai où il y a eu de multiples amendements en cours d'étude, des changements du critère principal, et un critère principal qui nous avait posé question aussi sur la baisse de 1 gramme d'hémoglobine, etc. Ils ont mis en avant davantage les données de l'ATU ou leur expérience clinique, mais il me semble que la qualité de la démonstration avait conduit à notre vote.

Pierre Cochat, Président.- Pour mémoire, nous avons mis un SMR faible dans la globalité de l'indication, et c'est un point important à discuter aussi. Il y a deux questions de la part du laboratoire. Il y a celle d'upgrader ce SMR, et je rejoins complètement les commentaires de Sylvie vis-à-vis de cela, nous allons en reparler, mais il y a aussi quelque chose qui me paraît plus pertinent. C'est qu'ils ont voulu dissocier la bithérapie avec l'hydroxyurée et la monothérapie. Nous n'en avons pas suffisamment tenu compte et je pense qu'il faut effectivement que nous fassions deux évaluations différentes et que nous laissions une place probablement plus importante à ce produit lorsqu'il est en monothérapie pour non-réponse ou intolérance à l'hydroxyurée. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'avais diffusé au Bureau un petit diaporama parce que j'avais quand même quelques petits soucis.

Pierre Cochat, Président.- Je suis tout à fait d'accord pour que nous le présentions.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est pour que toute la commission puisse le partager éventuellement, si notre chef de projet a la gentillesse de le présenter.

Pierre Cochat, Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans le rapport du Professeur Hot, il était indiqué « sa place ne peut être qu'en association chez un patient traité par hydroxycarbamide et non en

monothérapie ». Cela me gêne un peu parce qu'il avait l'air de dire que cela ne peut pas être donné en monothérapie. Que devons-nous en conclure ?

Pierre Cochat, Président.- L'indication était chez les 12 ans et plus en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée. Cela veut dire qu'en amont, cela a été validé aussi par l'ANSM. Je ne sais pas si l'ANSM veut se prononcer là-dessus. Sur l'ANSM, j'ai deux questions. J'ai celle-ci et peut-être aussi une demande d'explication sur le refus de l'AMM dans cette indication pour l'hydroxyurée. Je ne sais pas si les gens de l'ANSM peuvent nous répondre sur ces deux points. Ma réponse est celle-ci, Patrick. Elle est un peu administrative, certes, mais c'est que l'ANSM a reconnu, à travers le libellé de l'inscription, le fait que cela pouvait être une monothérapie.

Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Veuillez me pardonner d'être un peu impressionné par les mots anglais, mais je voulais juste attirer l'attention de la commission sur quelques « words of caution and concern » avec la diapositive suivante.

Il y a une liste impressionnante de conflits d'intérêts dans les deux publications de l'essai HOPE. Là, c'est la publication du New England. 30 % des gens sont employés ou sont stockholders de la compagnie. Dans le Lancet Haematology, c'est l'ensemble des gens, sauf un, qui sont stockholders ou « serving as consultant » etc. On peut donc quand même se poser quelques petites questions.

Sur la diapositive suivante, le deuxième point est que comme vous l'avez vu, et j'ai posé la question, dans le Lancet Haematology on a le recul jusqu'à la semaine 72 et on voit très clairement qu'il y a un effet sur le taux d'hémoglobine, avec peut-être une réduction de l'hémolyse, et que pourtant le nombre de patients transfusés est absolument identique, à 36 %, avec 32 patients sur 90 et 33 patients sur 92, dans les groupes voxelotor 1 500 milligrammes, 900 milligrammes et placebo. C'est dans la publication.

Par ailleurs, même s'il y a une tendance, il n'y a pas d'effet sur les mean cumulative vaso-occlusive events. Il y en a un peu plus pour le placebo, mais ce n'est pas significatif. En tout cas, les scores de qualité de vie sont absolument identiques, donc quelque part nous n'avons pas des critères très durs.

J'ai butiné un peu la littérature, et vous voyez sur la diapositive suivante qu'il y a une publication faite par le groupe du Laboratory of chemical physics du National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases au National Institute of Health de Bethesda, qui sont des gens sérieux, avec la Sickle Cell Branch du National heart, lung and blood Institute. Cette publication montre, certes sur un modèle in vitro, l'endroit où se fixe le voxelotor sur la fibre de l'hémoglobine. Ils disent qu'il n'y a aucune interface entre la fibre SCD et le voxelotor qui pourrait interférer avec la polymérisation. Ils mettent donc en doute là-dessus.

Dans les key points de cette publication de Blood 2021, ils indiquent : « voxelotor therapy reduces sickling and increases hemoglobin, but oxygen delivery to tissues is offset by increased hemoglobin oxygen affinity. »

En quelque sorte, à droite il y a le commentaire qui est fait par Charles Quinn du Cincinnati Medical Center : « in this issue of Blood, Henry et al. provide experimental analysis followed by thoughtful discussion, including the potential risks of modifying the pathophysiology of sickle cell anemia ».

Voici le diagramme qu'ils produisent. Voxelotor augmente l'affinité à l'oxygène de l'hémoglobine par le fait que l'hémoglobine switche d'une conformation R à une conformation T, ce qui diminue le sickling, mais d'un autre côté, comme cela diminue la libération de l'oxygène aux tissus, il y a en fait une balance entre ces deux effets.

La dernière publication que j'ai vue, et c'est pour cela que c'était intéressant qu'ils ne soient pas au courant, vient de l'American Journal of Haematology 2022. C'est vrai que c'est le numéro d'août, qui est « ahead of print ». Cette publication parle de « multi-organ dysfunction secondary to abrupt discontinuation of voxelotor ».

C'est seulement un patient, mais c'est impressionnant. C'est une femme de 27 ans qui a une drépanocytose avec de nombreuses crises vaso-occlusives, une insuffisance rénale, une hypertension artérielle pulmonaire - qui est souvent, hélas, la façon de décéder de ces patients -, et une allo-immunisation aux globules rouges avec des réactions retardées d'hémolyse. Elle était sous EPO 40 000 unités et hydroxyurée à petite dose. Vous voyez qu'ici, c'est la température, la pression artérielle et le rythme cardiaque à J0. À J13, on arrête l'EPO. Elle part en week-end et elle oublie de prendre ses comprimés de voxelotor, et « bingo », elle a une saturation à 83 % et une hémolyse à 5,9 grammes. Elle est en fait en grande insuffisance cardiaque par une hypertension artérielle pulmonaire qui va faire souffrir le ventricule droit.

On lui dit « écoutez, il faudrait vraiment prendre vos médicaments ». Rebelote, elle oublie encore quatre jours en partant pour un autre week-end, et elle est tirée par les cheveux. Elle a une saturation à 60 % sous air, une hémoglobine à 5,4 grammes, et là encore des chiffres qui sont en faveur d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Le commentaire est le suivant. « Rare diseases imply the expedited approval of medications that are evaluated in small patient populations often representing the "healthiest" of patients. »

En d'autres termes, le HOPE trial a été fait sur des patients qui n'étaient pas suffisamment malades. Concernant l'effet de ce médicament chez des patients qui seraient beaucoup plus malades, nous n'avons pas de sécurité.

Le deuxième point est que l'arrêt brutal de voxelotor à deux reprises a donné une défaillance d'organe, et en particulier une hypertension artérielle pulmonaire, et qu'il y a quand même des problèmes sur le voxelotor, qui augmente l'affinité de l'oxygène certes, mais qui putativement peut diminuer la délivrance tissulaire de l'oxygène. En fait, c'est une balance bénéfique/risque sur laquelle j'ai envie de vous dire qu'il faut avoir des « words of caution and concern ». Je voulais partager cela avec vous.

Pierre Cochat, Président. - Merci pour ce travail bibliographique. J'ai juste une question technique. Ce dernier « case report » est de cette année. De quand date-t-il précisément ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il est du mois d'août, mais il est accessible facilement sur internet depuis quelques jours, donc aujourd'hui aussi.

Pierre Cochat, Président.- Nous n'étions pas censés l'avoir lors de notre première analyse.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non, mais la compagnie GBT devait l'avoir ou être au courant.

Pierre Cochat, Président.- Il y a donc deux questions. Il y a celle du niveau de preuve attendu sur laquelle je rejoins toutes les réserves que nous avons faites, et il y a celle de la double population, en association ou non à l'hydroxyurée. Le chef de projet peut-il nous redonner les données en monothérapie ? Qu'avons-nous comme données en monothérapie ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Globalement, l'étude incluait des patients aussi bien en monothérapie qu'en bithérapie.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais justement, peut-on extraire la monothérapie ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Ce sont des analyses en sous-groupes, donc nous en avons discuté avec Sylvie notamment. Je dois avoir le schéma, je vais essayer de vous le montrer. Ce sont des analyses en sous-groupes qui suggèrent une efficacité supérieure en bithérapie mais sans test d'interaction, donc j'avais quand même interrogé le laboratoire parce que pour moi, vu le forest plot, on pouvait se poser la question. Il n'y a pas eu de test d'interaction de fait. Je vais essayer de vous montrer les schémas, mais cela suggère plutôt une efficacité supérieure sur le critère principal avec la bithérapie en comparaison avec la monothérapie.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Vous avez remarqué que lors de l'audition, on a focalisé sur des expériences personnelles, donc on échappe finalement à cet essai randomisé.

Pierre Cochat, Président.- Oui, et puis sur 12 patients à Necker, on ne peut pas tirer de conclusion.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Voilà.

Pierre Cochat, Président.- Les explications de Galacteros étaient quand même très globales.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- À propos de l'explication du Directeur du laboratoire, on n'a pas bien compris quel était le statut administratif actuel de l'hydroxyurée dans l'indication.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons pouvoir parler de cela, justement. C'est un point que je voulais aborder aussi.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En plus, vu le nombre de tests qu'ils ont faits dans cet essai, le fait de refuser d'en faire un supplémentaire en disant que c'est exploratoire m'a amusée. On n'a pas fait de test d'interaction parce qu'on ne l'a pas prévu.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est l'avant-dernier sous-groupe que vous voyez ici.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les effectifs sont faibles. Ce sont des tests qui sont peu puissants.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, ce sont des effectifs faibles. C'est tout ce que nous avons sur la monothérapie et la bithérapie.

Pierre Cochat, Président.- On avait 34 patients versus 58 patients. C'est cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Je reprends le libellé exact de l'AMM. Il s'agit du traitement de l'anémie hémolytique - donc sans notion de sévérité -, causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus en monothérapie ou en association à l'hydroxyurée.

Pierre Cochat, Président.- On a le cas de figure en association, où cela semble avoir une efficacité en tout cas meilleure qu'en monothérapie, mais a contrario, je ne fais l'avocat du diable, en monothérapie, par définition, on n'a pas d'autre alternative thérapeutique que le voxelotor. C'est le voxelotor versus rien, donc on ne peut pas ne pas noter ce cas de figure.

Pour répondre à Jean-Claude, peux-tu nous donner le statut actuel de l'hydroxyurée ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- À l'heure actuelle, l'hydroxyurée a uniquement une indication, en tout cas dans la drépanocytose, en prévention des crises vaso-occlusives. Cela a été validé par la CT. Concernant ce qui était évoqué par le laboratoire, effectivement il y a eu une demande d'AMM qui a été déposée courant 2021, qui a été examinée par le CHMP à l'Europe, dans l'indication du traitement de l'anémie hémolytique sévère des patients drépanocytaires. Par contre, je crois qu'il y avait un seuil défini d'hémoglobine inférieur à 7. À l'issue de l'examen, l'AMM n'a pas été octroyée au motif que les données cliniques fournies étaient insuffisantes pour pouvoir documenter le bénéfice/risque.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a donc pas d'AMM pour l'hydroxyurée dans cette indication.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce qui est dingue, c'est que le médicament « roi » dans la drépanocytose n'a pas d'élément suffisant pour l'AMM, mais le voxelotor, qui a des éléments un peu fragiles, dispose de l'AMM. C'est incroyable.

Pierre Cochat, Président.- Comme l'a dit le chef de projet, l'indication est un peu différente. Ce sont les crises vaso-occlusives, pour lesquelles nous l'avons validé nous-mêmes.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, mais ce que pense Jean-Christophe, c'est que dans le cadre de la demande d'AMM dans l'indication similaire, effectivement, les données ont été considérées insuffisantes. J'ai lu le rapport rapidement, cela se base globalement sur une étude de faible effectif qui avait des limites méthodologiques.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que vous êtes d'accord sur le fait que nous fassions quand même deux catégories, à savoir en association à l'hydroxyurée et en monothérapie. Je vous propose que nous revotons. Initialement, nous avons fait un seul groupe avec un SMR faible et une ASMR V. Les demandes du laboratoire, en respectant les deux groupes, sont un SMR modéré et une ASMR V pour l'association à l'hydroxyurée, et un SMR important et une ASMR IV pour la monothérapie, avec une demande d'ISP également.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce que ce n'est pas un peu excessif par rapport aux données dont nous disposons sur l'essai ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est un peu paradoxal d'avoir une ASMR IV en monothérapie et une ASMR V en association à l'hydroxyurée. C'est quand même un peu paradoxal de donner une ASMR plus élevée dans une indication où les résultats sont moins bons.

Pierre Cochat, Président.- Je n'ai pas dit le contraire. J'ai simplement lu la revendication du laboratoire. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les données dont nous disposons dans cet essai ne plaident pas pour scinder les deux et donner des SMR aussi importants, vu les résultats.

Pierre Cochat, Président.- Même si nous mettons la même chose aux deux, je pense que c'est bien de les scinder quand même parce que c'est une problématique différente. La demande dans le libellé est différente, et en tout cas on peut la comprendre comme différente, puisque c'est marqué « en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée ». Effectivement, soit nous faisons un bloc soit nous votons sur les deux, mais je trouve que la problématique est un peu différente au sens où ceux qui sont en monothérapie sont ceux qui ne peuvent pas recevoir l'hydroxyurée.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais l'essai a été fait comme cela. C'était des patients qui étaient en monothérapie ou qui prenaient de l'hydroxyurée et je vous rappelle que la randomisation était stratifiée sur ce fait. En plus, au départ ils avaient le droit d'introduire l'hydroxyurée en cours d'essai, de mémoire, et tout d'un coup c'est devenu interdit. Je trouve que nous n'avons pas de données vraiment claires pour avoir un jugement objectif sur ces deux sous-groupes, en fait.

Pierre Cochat, Président.- Oui, j'entends bien que les données dont nous disposons ne permettent pas de faire cette dichotomie, mais il me semble qu'intellectuellement c'est logique, quitte à mettre la même évaluation des deux côtés. Le fait de le présenter avec deux portes d'entrée me paraît cohérent. C'est un point de vue personnel.

Un Chef de Projet pour la HAS.- J'aimerais juste une précision, Pierre. Le vote serait d'une part en association à l'hydroxyurée, ce qui est plutôt clair, mais pour la partie en monothérapie, s'agirait-il de suivre le laboratoire ?

Pierre Cochat, Président.- Non, pas forcément. En imaginant que nous ne modifions pas notre évaluation et que nous laissons un SMR faible et une ASMR V, j'aimerais mieux simplement que nous mettions un SMR faible et une ASMR V deux fois. C'est juste pour que nous ayons la double discussion, mais encore une fois c'est un point de vue personnel. Michel, tu voulais revenir sur ce que j'ai dit.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semblait que par rapport au libellé de l'AMM, nous avons déjà fait une première restriction avec l'anémie hémolytique sévère, alors que dans le cadre de l'AMM c'est l'anémie hémolytique. Je ne sais pas si vous vous en rappelez, mais nous avons eu une discussion sur la définition de l'anémie hémolytique sévère.

Pierre Cochat, Président.- Je crois que nous avons eu cette discussion pour l'accès précoce. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Également. Du coup, nous avons mis une phrase dans la place dans la stratégie thérapeutique pour dire que sachant qu'il n'y a pas de définition consensuelle et que cela se base aussi bien sur un taux d'hémoglobine que sur des critères cliniques, on laisserait le prescripteur juger de la sévérité de l'anémie au cas par cas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous restons donc de toute façon dans l'anémie hémolytique sévère.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous n'avons pas reparlé de la tolérance de ce médicament, qui n'est pas non plus extraordinaire, autant que je me souviens.

Pierre Cochat, Président.- Ils en ont parlé un peu.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ils en ont parlé.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Parmi les principaux points qui avaient été discutés sur cet aspect, il y avait les incertitudes liées au mécanisme de voxelotor, notamment sur l'hypoxie tissulaire. Ce sont les incertitudes qui restent mentionnées notamment dans les documents de l'EMA et qui, si je ne me trompe pas, n'ont pas été totalement exclues par l'expert.

Ensuite, il y avait une incertitude puisque nous nous étions aperçu que dans l'étude il y avait énormément de patients qui avaient des taux d'hémoglobine supérieurs à 10 grammes par décilitre. Habituellement, pour les thérapeutiques actuelles, ces taux sont associés à un risque d'hyperviscosité sanguine et de complications associées.

Néanmoins, nous reviendrons dessus, mais il y a une observation du laboratoire en ce sens pour dire que finalement, d'après lui, vu que le mécanisme d'action est différent, ces recommandations s'appliquent aux thérapeutiques disponibles actuellement mais le risque n'est pas transposable. Nous vous ferons une proposition, mais nous avons considéré que globalement nous n'avions pas de données à l'heure actuelle pour exclure cela. C'est d'ailleurs ce qu'a dit le Professeur Galacteros, qui a dit que l'hyperviscosité restait malgré tout une préoccupation.

D'ailleurs, à ce sujet, ils vous ont montré lors de l'audition une slide pour essayer de contrecarrer avec des courbes. Si on regarde bien, ils comparent les patients avec plus de 12 grammes par décilitre d'hémoglobine à ceux avec moins de 12 grammes. Dans le sous-groupe de patients avec un taux supérieur à 12, il n'y a que 10 patients au début et 6 patients à la fin versus une centaine dans l'autre sous-groupe, et ils ont regroupé les données des patients traités à la fois par 900 et 1 500 milligrammes, donc je considère que ce ne sont pas des données pertinentes.

Pierre Cochat, Président.- Ok.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il faut juste signaler qu'il y a un essai sur la vitesse cérébrale, donc ils continuent un programme.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une étude demandée par la FDA.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose que nous votions quand même sur la bithérapie et la monothérapie dans l'indication de l'anémie hémolytique sévère. Pour mémoire, nous étions sur un SMR faible et une ASMR V, et je vous laisse voir ce que vous souhaitez voter.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que sur le premier nous votons entre le maintien et le non-maintien ?

Pierre Cochat, Président.- Non, parce que si c'est un non-maintien, cela peut influencer le deuxième vote. Nous faisons un premier tour avec la bithérapie, puis nous faisons un deuxième tour avec la monothérapie.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il y a aussi l'ISP.

Pierre Cochat, Président.- Il y a l'ISP dont nous n'avons pas parlé. Il faut en parler pour les deux. Avaient-ils demandé l'ISP au début ? Peuvent-ils le demander lors de l'audition s'ils ne l'avaient pas demandé au début ?

Nous l'avons voté ? D'accord. Je ne m'en souvenais pas.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il faudrait voter un SMR insuffisant en miroir pour les anémies hémolytiques non sévères.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Pour chacun de ces deux votes, nous aurons à voter l'indication et un SMR insuffisant pour les anémies hémolytiques non sévères. Nous commençons par la bithérapie avec l'ISP, le SMR, l'ASMR et le miroir.

Alexandre Beaufils, pour la HAS.- Pour cette première indication en bithérapie, nous procédons au vote en salle.

Pierre Cochat, Président.- Nous votons le maintien ou non, finalement, pour celui-là. Pour l'autre nous voterons tout, mais pour celui-ci nous votons le maintien ou non puisque nous avons voté le SMR, l'ASMR et l'ISP. Nous pouvons voter sur le maintien ou non et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beaufils, pour la HAS.- Nous avons 16 votants sur ce vote. Nous avons 15 voix pour le maintien et 1 abstention. C'est donc un maintien pour cette indication.

Pierre Cochat, Président.- Pour la monothérapie, je propose que nous votions l'ISP, le SMR, l'ASMR et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beaufils, pour la HAS.- Nous avons 16 votants sur ce vote. Nous avons 15 voix pour l'absence d'ISP.

Je vais maintenant passer au vote sur le SMR dans cette indication en monothérapie. La revendication du laboratoire était un SMR important.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Nous avons 16 votants sur ce vote. Nous avons 15 voix pour un SMR faible.

Je vais maintenant passer au vote de l'ASMR. La revendication du laboratoire était un ASMR IV.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Nous avons 16 votants et 15 voix en faveur d'une ASMR V.

Le dernier vote porte sur le SMR miroir dans le reste de l'indication.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Nous avons 16 votants et 15 voix en faveur d'un SMR insuffisant en miroir.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Juste pour bien confirmer, au niveau de votre vote pour l'association, nous sommes d'accord que c'était dans le libellé revendiqué par l'industriel et qu'il n'y a plus la restriction de la fois dernière ? Non, ce n'est pas tout à fait cela, je laisse le chef de projet compléter.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons pensé à la bithérapie tout court, en sachant que l'industriel voulait chez les patients intolérants. Non, je vous dis une bêtise, c'est la monothérapie. C'est bon, c'est parfait. Tout est inclus.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Comme vous avez voté un SMR faible dans l'indication que vous avez proposé, je pense que pour l'avis il est peut-être mieux de donner un SMR faible global sans dissocier la monothérapie et la bithérapie. Cela va peut-être faciliter la rédaction. Finalement, le SMR est faible globalement, en monothérapie et bithérapie.

Pierre Cochat, Président.- Cela revient au même.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Cela revient au même, cela va faciliter la rédaction de faire un seul chapitre au lieu d'en faire deux différents.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Est-ce que je peux vous embêter, Pierre ? J'ai pas mal d'observations.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai les observations du laboratoire, si cela vous va. Cela va aller dans ce sens, mais vu que cela touche des parties de l'avis, je souhaitais le faire avec vous. Le laboratoire a fait des observations écrites dont vous avez été destinataires.

La première que je voulais valider avec vous a été discutée également avec le Bureau. Dans la place dans la stratégie thérapeutique, il était mentionné un rappel des recommandations de bonnes pratiques actuelles et de l'importance de ne pas dépasser un taux d'hémoglobine supérieur à 10 grammes par décilitre en raison du risque de complications associées à l'hyperviscosité. Le laboratoire souhaite supprimer cet élément de l'avis en indiquant que ce sont des seuils qui ont été définis pour les thérapeutiques actuelles et que vu le mécanisme d'action du voxelotor, ce n'est finalement pas transposable.

Nous souhaitons vous proposer une adaptation, c'est-à-dire de préciser dans la nouvelle formulation qu'effectivement, ces recommandations portent sur les thérapeutiques utilisées actuellement pour corriger l'hémoglobine, mais que néanmoins les données cliniques actuellement disponibles sont insuffisantes pour exclure ce risque avec le voxelotor.

Est-ce que cela vous va ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien. Ensuite, il y a un deuxième point qui avait été abordé et discuté. Nous avons mentionné le fait que nous avons des interrogations sur le risque de crise vaso-occlusive à l'arrêt du traitement vu le mécanisme d'action. Le laboratoire souhaite faire supprimer cette mention. Vu les discussions en commission, et en sachant que c'est un risque qui ne peut être écarté et qui est d'ailleurs mentionné dans l'EPAR de cette façon, nous souhaitons vous proposer le maintien de cette mention dans l'avis.

Je vous laisse m'interrompre si vous avez des commentaires.

Un autre élément dans la place dans la stratégie thérapeutique est le fait que le laboratoire revient à plusieurs reprises sur le fait que l'épargne transfusionnelle a été démontrée, notamment dans des données en vie réelle. J'avais échangé notamment avec Sylvie sur cette étude. Ils se basent en particulier sur l'étude Symphony qui nous a été fournie, une étude non comparative qui pour nous n'est pas démonstrative vu le niveau de preuve. Nous souhaitons donc maintenir la formulation initiale et ne pas retirer le fait que ce ne soit pas encore démontré à l'heure actuelle.

Un point de discussion qui revient à différents endroits également est le fait que dans l'avis, nous mentionnions l'absence de bénéfice démontré sur des critères cliniques et sur des critères de qualité de vie. Là encore, le laboratoire s'appuie sur les données en vie réelle, donc sur la même étude. Pour les mêmes raisons, nous vous proposons de refuser la suppression de ces éléments et de les maintenir.

Le laboratoire souhaite également que nous modifiions une phrase. Nous avons mis dans les recommandations de la CT le fait que la commission regrettait qu'aucun schéma de réduction posologique n'ait été évalué au cours des essais cliniques. Pour rappel, dans l'étude il y a quand même eu plus de 28 % des patients du groupe voxelotor 1 500 milligrammes qui ont

nécessité une réduction de dose versus 16 % dans le groupe placebo. Nous souhaitons donc maintenir la formulation telle qu'elle est mentionnée à l'heure actuelle, c'est-à-dire que nous pouvons regretter le fait qu'il n'y ait pas de schéma de réduction de dose validé avec une posologie fixe dans le RCP compte tenu des données de l'étude HOPE.

Ensuite, mais cela va dans la continuité des discussions que nous avons eues, le laboratoire n'est pas d'accord avec le fait que les résultats soient peu robustes. Il souhaite donc que nous fassions disparaître cet argument de l'ASMR. Il est également contre le fait de mentionner que la pertinence clinique du critère principal est faible. Nous vous proposons de maintenir ces éléments de l'ASMR. De même, les autres éléments qu'il souhaite voir disparaître sont l'absence de bénéfice démontré et le risque d'hyperviscosité. Nous vous proposons de maintenir le libellé d'ASMR tel qu'il est à l'heure actuelle si cela vous convient.

Je vais adapter la population cible, de fait, en raison du SMR suffisant en monothérapie.

Merci.

Pierre Cochat, Président. - D'accord, très bien. Merci.

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