



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE DEAVIS 16 JUIN 2021

luspatercept
REBLOZYL 25 et 75 mg, poudre pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'anémie dépendante des transfusions associée à une β -thalassémie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les objectifs de la prise en charge des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions sont notamment d'améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients par :

- la correction de l'anémie avec un régime transfusionnel chronique afin d'assurer une croissance et une activité normales et réduire les manifestations de la dysérythropoïèse,
- la recherche d'un donneur HLA-identique intrafamilial et l'évaluation de la faisabilité d'une GCSH. celle-ci étant proposée de préférence dans la petite enfance,
- la prévention des complications des transfusions au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer,
- le dépistage à un stade pré-symptomatique et le traitement précoce des atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique,
- le traitement des autres complications de la maladie.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) était jusqu'à récemment le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante des transfusions. Il est recommandé de la proposer à un âge précoce, ou avant le développement des complications dues à la surcharge en fer, pour tous les patients avec un donneur apparenté HLA identique. La GCSH n'est discutée qu'exceptionnellement en France chez les patients sans donneur apparenté compatible mais

disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur. Cette pratique reste marginale du fait de résultats non optimaux.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH (75 % d'après les lois de la génétique), la spécialité ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) a obtenu une AMM conditionnelle le 29 mai 2019 chez les patients de plus de 12 ans qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$. Dans son avis d'inscription du 18 mars 2020, la Commission a rendu un avis favorable à son remboursement uniquement chez les patients de moins de 35 ans. Néanmoins, l'AMM de cette spécialité a été suspendue temporairement en mars 2021 en raison d'un risque potentiel de leucémie et syndrome myélodysplasique mis en évidence avec un autre médicament utilisant le même vecteur viral.

Chez les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté, à la date du présent avis, la prise en charge repose donc principalement sur un traitement symptomatique à base de transfusions fréquentes, régulières et à vie, de concentré de globules rouges (CGR). Les transfusions entraînent néanmoins à long terme une surcharge en fer qui met en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte cardiaque, et cause une morbidité significative due aux dépôts de fer hépatiques et glandulaires. A noter que l'hydroxyurée, un agent cytotoxique entraînant la production d'HbF est également largement utilisée en pratique clinique (hors-AMM) chez les patients transfuso-dépendants (principalement intermédiaires) ou indépendants. Bien que son efficacité n'ait été évaluée que dans des études observationnelles et sur des population hétérogènes un certain nombre d'études ont montré un net avantage de l'utilisation de cet agent en termes de réduction du besoin transfusionnel, d'augmentation du taux d'hémoglobine, de diminution des marqueurs de l'érythropoïèse inefficace et de la morbidité.

Place du médicament

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du luspatercept par rapport au placebo dans l'étude BELIEVE en termes de patients répondeurs avec une réduction d'au moins 33 % du volume transfusionnel à S24 (critère de jugement principal) mais avec une quantité d'effet jugée modeste (seulement 21,4 % de patients répondeurs versus 4,5 % dans le groupe placebo ; OR = 5,79 ; IC_{95%} [2,24 ; 14,97] ; p < 0,0001) ;
- de la pertinence clinique discutable de ce critère de jugement vis-à-vis des autres critères de jugement plus cliniquement pertinents tels que les critères d'indépendance transfusionnelle, de concentrations en fer hépatique et myocardique et de qualité de vie, évalués de façon exploratoire ;
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique, du fait principalement de l'inclusion de patients jeunes et de patients atteints de bêta-thalassémie majeure et intermédiaire ayant des évolutions cliniques et des besoins transfusionnels différents, ce qui ne permet pas de déterminer avec certitude le bénéfice attendu du médicament dans chacun des deux groupes ;
- de l'absence de comparaison à l'hydroxyurée qui constitue le traitement de référence, principalement chez les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, en majorité dans l'étude, alors que la comparaison directe à cette spécialité était réalisable ;
- de l'absence de donnée de tolérance à long terme alors que le traitement est susceptible d'être administré au long court ;

REBLOZYL (luspatercept) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients ayant une anémie dépendante des transfusions associée à une β -thalassémie.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr