



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juin 2023

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. Examen inscription (CT) : ENJAYMO 50 mg/ml (sutimlimab) (CT-20233) SANOFI-AVENTIS FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à ENJAYMO. Bonjour Madame Malphettes. On va voir le dossier ENJAYMO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez la parole. Nous aurons deux experts internes, le Professeur Lega et le Docteur Lengliné, puis une association de patients qui va s'exprimer. Ensuite, on discutera.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je précise que Madame Ariane Malla ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Madame Malphettes en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez la spécialité ENJAYMO 50 mg/ml à base de sutimlimab, administré en voie intraveineuse dans l'indication : traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie à agglutinines froides. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IGG4 inhibiteur du complément administré une fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis toutes les deux semaines, destiné à une utilisation continue. ENJAYMO a obtenu une AMM centralisée le 15 novembre 2022 dans cette indication. Il s'agit du premier médicament à avoir une AMM dans cette pathologie.

À ce jour, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, un ISP et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab. Le laboratoire place ENJAYMO en première ligne de l'anémie hémolytique chez des patients adultes symptomatiques et/ou sévères, et en deuxième ligne et plus après le rituximab.

La demande d'inscription de ENJAYMO repose sur deux études cliniques de phase III multicentriques de 26 semaines conduites chez des patients atteints de la MAF présentant une anémie hémolytique symptomatique avec un taux d'hémoglobine ≤ 10 gr/dl.

- l'étude CADENZA en double aveugle comparative versus placebo menée chez 42 patients n'ayant pas d'antécédents récents de transfusion ;
- l'étude CARDINAL en ouvert non comparative menée chez 24 patients ayant des antécédents récents de transfusion.

Le sutimlimab a démontré sa supériorité par rapport au placebo à 26 semaines de traitement dans l'étude CADENZA, étude comparative avec des patients sans antécédents de transfusion, sur le critère de jugement principal, à savoir le taux de patients répondeurs, avec un OR à 15,9 %. Sur le critère de jugement secondaire et hiérarchisé, la variation du taux d'hémoglobine par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne de 2,6 gr/dl en faveur du sutimlimab la variation du score facilite FACIT-fatigue par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne de +8,9 points en faveur du sutimlimab, qui peut être considérée comme pertinente par le patient.

À noter que d'après les éléments fournis par le laboratoire et la littérature, une estimation plausible de la différence minimale pertinente dans la MAF serait située entre 4 et 9 points. À

titre informatif, ces résultats sont confortés par des analyses exploratoires montrant une diminution des marqueurs de l'hémolyse, le LDH et la bilirubine totale, sans suggérer de différences sur les besoins de transfusion.

Les résultats de l'étude en hiver non comparative CARDINAL, donc chez les patients avec antécédents de transfusion, sont cohérents avec ceux de l'étude CADENZA et suggèrent, à la semaine 26, un taux de répondeurs de 54,2 %, une variation du taux d'hémoglobine par rapport à l'inclusion de +2,8 gr/dl et une variation du score FACIT-fatigue par rapport à l'inclusion de +10,8 points. Le profil de tolérance d'ENJAYMO est apparu globalement comparable à celui connu des inhibiteurs du complément. 97 % des patients sous sutimlimab ont déclaré au moins un EI, dont 38 % étaient des EI graves. Tous les EI graves ont été rapportés chez un seul patient, à l'exception des anémies et des cholélithiases rapportées chez trois patients chacun. Il y a eu quatre décès. En termes d'EI d'intérêt particulier, les infections et les EI survenus dans les 24 heures post-perfusion ont été le plus souvent rapportés. Cinq événements thrombo-emboliques ont été rapportés et font l'objet d'une surveillance de pharmacovigilance dans le PSUR.

Je passe la parole au Professeur Malphettes, puis au Professeur Leclercq et au Professeur Lega qui ont expertisé le dossier. La contribution de patients sera présentée après. Merci.

M^{me} MALPHETTES. - Ce qui est difficile pour les gens qui n'ont pas l'habitude de cette maladie, c'est de bien comprendre ce qu'est la maladie de l'agglutinine froide. Par exemple, la problématique de savoir la place de l'ENJAYMO par rapport au rituximab alors que ce n'est pas du tout la même stratégie thérapeutique. Cela paraît important de revenir à la physiopathologie de l'agglutinine froide.

En gros, une l'agglutinine froide, c'est une IgM monoclonale qui reconnaît des antigènes érythrocytaires. Une fois que l'IgM reconnaît cet antigène érythrocytaire, il y a deux types de complications qui peuvent être associées ou pas chez un même patient :

- La complication de l'hémolyse qui conduit à l'anémie et qui fait intervenir le complément, qui est sensible au traitement dont nous parlons.
- Il y a un autre type de propriété de cet IgM pentamérique qui reconnaît le globule rouge, c'est l'agglutination.

Je trouve que c'est bien abordé dans tous les articles qui parlent des chimiothérapies, etc. Dans les études sur l'ENJAYMO, c'est beaucoup moins abordé. En pratique, c'est un aspect très gênant pour les patients. C'est parfois le critère qui fait décider de débiter un traitement. L'agglutination n'est pas médiée par le complément. Un anti-complément ne fait rien sur cette part de symptômes. C'est la première chose. Ce sont les deux complications de l'agglutinine froide.

L'agglutinine froide est fabriquée par un clone lymphocytaire. L'étude se concentre sur ce qu'on appelle la maladie des agglutinines froides, donc on a exclu les gens qui ont une IgM monoclonale l'agglutinine froide sécrétée par un lymphome de la zone marginale, une LLC et un lymphome B indolent. Dans cette maladie des agglutinines froides, dans la littérature,

souvent, on englobait aussi les lymphomes de la zone marginale et LLC. Dans la classification WHO, c'est bien distingué seulement depuis 2022. C'est une définition propre assez récente, même si dans les cercles où on connaissait bien, on faisait la différence. Dans beaucoup de publications anciennes, la maladie des agglutinines froides englobait les lymphomes, mais plus maintenant. La maladie des agglutinines froides, c'est une gammopathie monoclonale parce qu'en amont, il y a un clone B qui est minime, quelques cellules tumorales. La maladie est liée à la gammopathie, à des conséquences d'aval de la gammopathie, l'hémolyse ou l'agglutination. On est plus dans une maladie qui se rapproche de ce qu'on appelle les gammopathies monoclonales de signification physique comme l'amylose, etc., des maladies pour lesquelles on n'hésite pas à utiliser de la chimiothérapie parce que même s'il n'y a pas un vraiment lymphome identifié en anapath sur les biopsies, on sait qu'il faut éradiquer ce clone B pour faire disparaître l'IgM pathogène.

C'était mon introduction pour que l'on ait les idées claires par rapport à ce dont on m'a parlé.

Je n'ai pas les chiffres, mais il y a pas mal de patients qui vivent toute leur vie avec une agglutinine froide en respectant les consignes d'éviter le froid. Ils ont une anémie compensée. Il y a pas mal de littératures. La fatigue liée à l'activation du complément, ce n'est pas quelque chose que je rencontre beaucoup. Il y a beaucoup de patients qui ont une hémolyse chronique compensée autour de 10 gr. En fonction du moment où l'on fait la prise de sang et de la température, on peut avoir 9 gr, et 15 jours après, on peut avoir 11 gr. J'ai vu ce matin en consultation une patiente qui en février, mars, avait 9 gr, et là, elle a 11 gr, elle n'a pas été traitée et vit normalement. L'hémoglobine peut fluctuer autour de 9, 10 gr avec une très bonne tolérance. Ce sont des patients chez lesquels souvent il n'y a pas d'indication de traitement. Il y a le côté agglutinant qui est parfois pénible, mais en évitant le froid, les patients arrivent à vivre.

Dans les formes chroniques, on va parler de l'indication d'un traitement. Si l'hémoglobine est très basse, à moins de 8 gr ou s'il y a des symptômes d'ischémie au niveau des doigts, du nez et des oreilles au froid qui sont très invalidants, c'est douloureux et cela empêche de sortir, dans les formes chroniques, ce sont les deux situations où on envisage un traitement. Après, il y a un piège qu'il ne faut pas méconnaître. Dans les formes chroniques, à la faveur d'une infection, on a une augmentation très importante du complément qui est un acteur du système immunitaire. Quand il y a plus de compléments disponibles, il y a plus d'offres et plus d'hémolyses. Cela peut donner lieu à de grandes crises hémolytiques qui se cantonnent à l'épisode infectieux. C

Il y a des patients qu'on va parfois être amenés à transfuser en culots réchauffés parce qu'ils arrivent à 4 ou 5 gr. L'hémoglobine remonte avec la transfusion et les antibiotiques. Ils remontent à 10 gr. Un mois après, ils sont à nouveau à 9, 10 gr et ils n'ont pas eu besoin de traitement. Là encore, si dans leur historique, dans les critères d'inclusion, on dit qu'un taux d'hémoglobine a moins de 10, 9 gr au moment de l'inclusion. Dans l'article, ce n'est pas bien précisé. Ils disent qu'il faut un taux d'hémoglobines ≤ 10 gr, ce qui est large. Ils ne disent pas quand. Ils ne précisent pas si c'est à plusieurs reprises, sur une période prolongée, pour éviter éventuellement d'inclure ces patients qui ont pu faire une crise d'hémolyse aiguë et les inclure à tort.

Quand on ne fait pas de traitement radical, c'est éviter le froid. Ce sont des folates parce que

quand on a une hyper-hémolyse, on a une hyper-réticulocytose. Pour éviter d'épuiser les réserves de folates, il faut une supplémentation en folates. Parfois, hors AMM, quand on n'a pas envie de faire de la chimiothérapie, il nous arrive de faire de l'EPO, ce qui permet parfois de monter le taux d'hémoglobine de 8 à 10 gr.

Les approches thérapeutiques sont assez différentes. Quand on dit que l'indication de l'ENJAYMO, c'est après le rituximab, ce n'est pas du tout le même objectif. L'objectif principal des médecins quand on veut traiter une maladie des agglutinines froides, c'est que l'on veut éradiquer le clone pour faire disparaître l'IgM agglutinante hémolysante. Il y a déjà une étude publiée par les mêmes Norvégiens qui rapportent, sur plus de patients que l'étude ENJAYMO, des taux de réponse du même ordre, 70 % avec pas mal de taux de réponse complète. On n'ont pas la durée médiane avant rechute. Ils n'avaient pas suffisamment de recul, seuls 20 % avaient rechuté. R Fluda, il y a 66 mois de durée médiane de réponse.

Ce sont des traitements qui ont une chance d'entraîner une rémission complète et de libérer complètement le patient de l'hémolyse et de l'agglutination. C'est un traitement court sur quatre ou six mois. C'est de la chimiothérapie, donc il y a des problèmes de cytopénies et de complications infectieuses sur neutropénie qui ont été rapportés dans l'étude.

Ce que l'on fait aussi hors AMM, qui est beaucoup moins neutropéniant et que l'on fait de plus en plus dans les gammopathies, on glisse un peu. Comme c'est le même clone B qui fabrique une IgM, que cela reconnaisse de la myéline du globule rouge ou que cela se dépose en amylose, il y a des combinaisons thérapeutiques qui ont de bonnes chances d'éradiquer complètement le clone et de faire disparaître l'IgM. On a par exemple le rituximab Velcade. Dans le rapport, on parle de Velcade seul, c'est un peu comme le rituximab seul. Il faut des polytraitements pour obtenir l'éradication de maladies clonales B.

En pratique, on fait R Bendamustine ou rituximab Velcade. C'est hors AMM, mais je ne suis pas sûr qu'on n'ait pas moins d'arguments de faire R Bendamustine que rituximab seul.

Le rituximab, le médicament qui est porté en avant dans le rapport, ce n'est pas un bon traitement. Il ne donne pas de bons résultats. Il y a aussi un petit piège dans lequel on s'est fait prendre quand on faisait du rituximab. On voyait un patient arrivé en hiver avec une crise hémolytique. Il faut le traiter. On commence avec le rituximab parce qu'il venait d'arriver et qu'il avait l'air pas trop toxique et intéressant. On leur faisait du rituximab sur six mois. Arrivaient le printemps et l'été, ils étaient guéris, puis l'hiver d'après, ils rechutaient et l'IgM ne bougeait pas. L'hémoglobine remontait sans qu'on ait fait quoi que ce soit. On a juste laissé monter les températures. Je ne sais pas très bien ce que traduit la durée de réponse de 11 mois avec le rituximab. Dans une maladie clonale B, quatre rituximab hebdomadaires, cela ne peut pas éradiquer le clone.

On est à cheval. Si on veut éradiquer le clone, ce n'est pas la meilleure stratégie. Ce n'est pas non plus suspensif parce que cela n'interfère pas avec l'agglutination de l'hémolyse de l'IgM avec les globules rouges. Le rituximab, on ne le fait jamais dans l'agglutinine froide. Je ne me sens pas à l'aise, alors que dans ce rapport, c'est le seul traitement qui semble avoir un certain crédit.

Dans cette maladie très rare, une étude rétrospective norvégienne où il fait beaucoup plus

froid que chez nous, cela compte, ce n'est pas pour rien que ce sont les Norvégiens qui ont le plus publié sur l'agglutinine froide, l'anémie se répartit sur 84 patients. Il y avait un taux médian d'hémoglobine à 9,2 gr. Cela allait de 4,5 gr à 15,3 gr. Il y a des patients qui ont une hémoglobine complètement normale et elle baisse un petit peu seulement en hiver. Il n'y en a que 27 % qui avaient une hémoglobine à moins de 8 gr. Dans leur article, ce sont les mêmes auteurs, ils qualifient sévère à moins de 8 gr et entre 8 et 10, ils disaient modéré. En effet, ce sont des taux d'hémoglobine que les patients tolèrent aussi bien que nous.

Je suis assez marquée par les symptômes circulatoires ischémiques. Avec l'ENJAYMO, on ne fait rien là-dessus. Ce qui m'a perturbé dans l'étude CADENZA, c'étaient les critères d'inclusion. On s'intéresse à une population de patients qui ont une hémoglobine ≤ 10 g mais non transfusés, donc probablement une anémie modérée. Vu les taux médians d'hémoglobine, surtout les interquartiles, au moment de l'inclusion, cela monte à 11, 11,7. On a l'impression que les patients font une fois une hémoglobine ≤ 10 gr, donc pas des patients qui seraient tous à traiter en vraie vie.

Après, dans le critère composite, il y a dans les trois mois précédant l'inclusion des symptômes. Je n'ai pas trouvé cela très convaincant parce qu'on ne s'occupe que de l'anémie. Le complément, c'est l'hémolyse et l'anémie. Il y a des symptômes qui pourraient être rapportés à l'anémie qui sont assez peu spécifiques, type faiblesse et palpitation. L'hémoglobinurie, c'est un symptôme qui accompagne les poussées aiguës. Cela pousserait plutôt à penser que l'on a inclus des patients qui avaient fait une poussée aiguë et qui ne seraient pas forcément à traiter. Et les symptômes circulatoires. Ce sont des symptômes très fréquents, qui sont rapportés dans 40 à 90 % des patients selon les études. Ce n'est pas sensible aux anti-compléments.

Quand on voit le passé thérapeutique, on a l'impression que dans les centres, il n'y a pas que des centres experts parce que 50 % de patients ont reçu des corticoïdes alors que ce n'est pas du tout un traitement de la maladie des agglutinines froides. Un peu plus de la moitié ont reçu un traitement à base de rituximab qu'on considère comme un traitement de fond. Je n'ai pas vu la durée d'évolution de la maladie des agglutinines froides avant l'inclusion. Il y en avait un peu de la moitié pour laquelle on n'avait pas discuté de traitement de fond.

Le critère de réponse d'augmentation de l'hémoglobine, on ne peut pas dire que c'est mauvais de faire monter l'hémoglobine de 1,5 gr. L'étude montre bien que l'anti-C1S permet d'augmenter le taux d'hémoglobine et qu'il redescend quand on l'arrête, dans l'étude CARDINAL aussi. Se focaliser uniquement sur le taux d'hémoglobine, on passe à côté d'autres paramètres de la globalité du patient.

M. le P^r COCHAT, Président. - On est juste en temps. Je vais passer la parole à Jean-Christophe Lega qui a fait une expertise commune avec Étienne, et Étienne dira un petit mot après. Jean-Christophe, je te passe la parole.

M. le P^r LEGA, membre de la CT. - On a sur la table deux études. On a une étude dite de phase III contre placebo que je qualifierais d'une étude d'enregistrement au sens où, comme l'a dit Madame Malphettes, ils ont utilisé un critère de jugement qui était le moins-disant possible, 1,5 gr, ce qui est faible pour augmenter la puissance statistique d'une étude avec un faible nombre de patients dans un contexte de maladie rare. Et le bras contrôle, c'est un placebo,

ce qui posait problème dans l'évaluation. On va en rediscuter ensemble. Cela montre très bien que ce sont des patients qui étaient à faible risque, ce qui justifie que l'autre étude qu'ils ont qualifiée de phase III est (inaudible son 5, 00'29'03), ce qui me chagrine. J'ai beaucoup pensé à Sylvie Chevret puisqu'on a deux phases III, alors qu'il n'y en a qu'une seule. Il y a une phase II.

On a beaucoup parlé des effets vasculaires de la maladie qui posent problème, peut-être plus encore en médecine interne qu'en hématologie. On voit probablement des patients moins graves. J'ai été particulièrement impressionné par la pharmacovigilance. Il n'y a pas eu d'imputabilité par le médicament, mais c'était un patient qui était dans un bras exposé, avec un patient pour lequel il y a une amputation de tous les doigts et en dessous des deux genoux. Cela montre la sévérité de la maladie, mais aussi l'absence de contrôle de cette manifestation vasculaire par le médicament.

Une fois qu'on a dit cela, comment essayer de placer cette nouvelle molécule. Si on devait suivre les recommandations de la doctrine, les traitements actifs, tous les experts s'y accordent, les recommandations aussi, il y a notamment le rituximab. Cela conduirait à une ASMR V alors que la qualité de la démonstration sur l'effet de l'hémoglobine, je rejoins ma consort, est très bien établie. C'est le médicament qui a le meilleur niveau de preuve pour penser que c'est efficace sur les standards pharmacologiques et la bonne méthode. Pour autant, on ne sait pas comment le placer dans la stratégie.

Vous avez probablement lu mon rapport. Je proposerai soit une ASMR 5 versus le rituximab, soit de considérer une strate de patients qui n'auraient pas d'indication de rituximab, qui seraient résistants au rituximab et de proposer une ASMR IV.

J'ai beaucoup insisté dans mon rapport sur l'absence de contrôle des phénomènes vasculaires et thrombotiques. J'ai discuté avec des collègues pharmacovigilants. Ils considèrent, à défaut d'efficacité, on peut rentrer dans la sécurité. Malheureusement, ce qu'on nous propose actuellement avec une pharmacovigilance standard ne permettra pas d'enregistrer ce qui va se passer chez ces patients. On va créer une nouvelle maladie. On va créer des patients contrôlés avec un traitement suspensif et une efficacité rapide. On va contrôler l'hémoglobine et laisser évoluer des phénomènes microvasculaires. Dans mon expérience personnelle dans d'autres maladies auto-immunes, comme dans les vascularites, parfois, on aboutit à des embolisations multi-vasculaires qu'on sous-estime. Quand les patients décompensent, c'est parfois trop tard.

M. le Dr COCHAT, Président. - Merci. Étienne.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président. - Je n'ai rien à ajouter à tout ce qui a été dit. En effet, le besoin médical dans cette maladie n'est pas lié uniquement à l'anémie, alors que le traitement s'adresse essentiellement à l'anémie, il a été rappelé pourquoi.

Dans l'étude de phase III, le critère d'hémoglobine et le critère non pas de qualité de vie, mais de symptômes liés à la fatigue sont pertinents. Néanmoins, la qualité de vie n'est pas forcément uniquement liée à la fatigue. La population d'inclusion dans l'essai est probablement trop large, il y avait des patients qui peut-être n'avaient pas d'indication à traiter une anémie. Le libellé de l'AMM est extrêmement large puisqu'il ne reprend même pas

les critères d'inclusion sur la base du chiffre d'hémoglobine. Si jamais un SMR suffisant était donné, je serais assez favorable à ne le donner que dans un périmètre qui inclut la population d'inclusion de l'essai avec un taux d'hémoglobine minimal.

Cela a été discuté, le placebo qui était de 10 gr comme comparateur, ce qui pose des problèmes de savoir comment il va être utilisé, la place dans la stratégie du médicament, est-ce que cela doit être comme dans l'étude clinique, c'est-à-dire en première ligne ou après échec d'un autre traitement basé sur le rituximab dans le but d'éradiquer le clone. Les traitements qui sont les éventuels comparateurs ont un avantage d'avoir une action sur le clone et non pas de traiter que le symptôme anémie. Si jamais il fallait déterminer une place dans la stratégie, ce serait plutôt après pour les gens qui ont une anémie persistante, malgré une tentative d'éradiquer le clone.

Je voudrais mentionner que des déviations majeures du protocole sont rapportées dans l'étude clinique, notamment de phase III, avec des prescriptions de fer et de vitamine B9 notamment dans le groupe expérimental. Si jamais les patients étaient carencés, cela aurait pu avoir une influence sur le taux d'hémoglobine. Il y a peut-être une limite de ce côté-là.

Il y avait aussi une interrogation sur le conditionnement que j'ai trouvé bizarre. Vu que les posologies sont fixes et ne sont pas dépendantes du poids, soit 6,5 gr, soit 7,5 gr par perfusion. Ce n'est pas un multiple des flacons puisqu'il n'y a qu'un seul dosage de flacons. Pour les infirmières et pour le fait qu'on doit jeter, je trouvais que c'était bizarre de ne pas faire des flacons aux posologies indiquées par l'AMM.

Je pense que c'est un produit qui peut avoir une place pour certains malades, pour les gens qui ont un problème d'anémie, probablement après échec d'un autre traitement. La démonstration a des limites, mais elle a le mérite d'avoir fait un essai randomisé contre placebo, ce qui n'a pas été fait dans ce contexte de maladie des agglutinines froides avec un autre type de traitement.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Avant de passer la parole à l'association, est-ce que les deux autres experts, vous êtes d'accord sur le fait qu'on cible les patients qui ont une hémoglobine ≤ 10 gr et que l'on mette un SMR insuffisant pour les autres.

M. le P^r LEGA, membre de la CT. - Actuellement, les patients deviennent symptomatiques pour des hémoglobines de ce niveau-là. C'est une maladie rare. Est-ce qu'on pourrait l'imaginer dans la maladie coronarienne sévère ? Je pense qu'il n'y a pas d'indication.

M. le P^r COCHAT, Président. - Madame Malphettes, vous en pensez quoi ?

M^{me} MALPHETTES. - Oui, au moins, on a notre critère d'anémie.

M. le P^r LEGA, membre de la CT. - Je suis peut-être embêté. Je n'ai plus le souvenir du RCP, mais je crois que le libellé, ce n'est pas le traitement de l'anémie liée aux maladies des agglutinines froides, c'est le traitement des maladies des agglutinines froides.

M. le P^r COCHAT, Président. - Oui, mais on peut très bien dire avec hémoglobine.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président. - J'avais noté que l'indication de l'AMM, c'était le

traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de maladie des agglutinines froides.

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

M. le D^r THIERRY, membre de la CT.- C'est l'association ELLyE, Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, association agréée par le Ministère de la Santé. Ils commencent par rappeler que la maladie se déclenche en dessous de 30 degrés, s'aggrave et devient handicapante en dessous de 20 degrés. Ils ont envoyé un questionnaire. 20 patients ont répondu au questionnaire. On retrouve la grande fatigue mentionnée par 12 patients, avec une impossibilité de poursuivre le métier exercé. Un impact sur les activités quotidiennes en fonction de la météo et de la température. Il est difficile de faire des courses. Il y a quatre patients qui sont essoufflés au quotidien. Ils sont angoissés à la lecture de la météo et les températures prévues pour les prochains jours. La douleur est présente surtout quand il y a des acrocyanoses. Des impacts sur la vie familiale avec une baisse de l'activité sociale et familiale qui va jusqu'au confinement. Il y a un choix particulier des lieux de vacances. Il y a quelquefois une perte de lien social.

L'impact financier est important parce qu'ils sont obligés de se chauffer beaucoup, donc ils ne suivent pas les recommandations du gouvernement de passer à 19 degrés. Cela a un impact sur la vie professionnelle puisque sur les lieux de travail, ils chauffent à 19 degrés. Ils disent que même si la médiane du diagnostic est au-dessus de l'âge de la retraite, les patients encore actifs sont quasiment obligés d'arrêter le travail ou de baisser le temps de travail.

Sur les traitements actuels, ils citent le rituximab, la chimiothérapie et les transfusions. L'efficacité est très limitée avec de lourdes toxicités. L'EPO, qui est également utilisé, stabilise l'hémoglobine qui ne remonte pas. Les corticoïdes sont parfois utilisés, mais seulement 20 % de répondeurs avec de lourds effets indésirables.

Quatre patients sont sous ENJAYMO. Ils ont mentionné peu d'effets secondaires, avec une reprise de toutes les activités, une rapide évolution de leur état de santé et de leur qualité de vie, une hémoglobine qui remonte rapidement. Ils sont soulagés par la fin des traitements comme la chimiothérapie très dure à supporter. La prise en charge à l'hôpital est qualifiée d'importante, mais bien supportée. Cela en vaut la peine. Ils suggèrent d'espacer les transfusions l'été quand les températures sont clémentes.

La maladie de Raynaud reste présente avec le traitement. Elle sera même plus forte sous traitement selon certains patients. En gros, les patients qui sont sous ENJAYMO attendent la disponibilité de ce traitement spécifique avec une bonne efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a des questions. Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Si je comprends bien, le traitement, c'est essentiellement le rituximab actuellement. Je voulais savoir s'il y avait des échappements au traitement et si dans ces situations-là, il avait déjà été essayé les anti-C5.

M^{me} MALPHETTES.- Les anti-C5, c'est moins efficace sur l'hémolyse. Je l'ai détaillé dans le début du rapport. L'hémolyse très dominante dans la maladie des agglutinines froides, c'est

une activation très précoce. En inhibant juste les C5, on limite juste le complexe lytique, donc c'est moins efficace. Cela a moins de place. Les échappements, j'ai l'impression que non. C'est un traitement à vie.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Il n'y avait pas eu un patient mort dans l'étude de phase II CARDINAL qui était sous traitement ? Il a eu une aggravation avec un décès en réanimation. Je pense que c'est possible. Il faut regarder détail par détail, mais ce n'est pas l'usage.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Merci pour les exposés. J'avais une question. On a l'impression que cette étude a été faite essentiellement pour traiter un des symptômes de la maladie des agglutinines froides. D'après ce que j'ai compris, il semble avoir une action sur tous les phénomènes vasculaires. L'un des principaux symptômes de la maladie n'est pas traité, si j'ai bien compris. Je voulais te demander, Marion, si le médicament est sur le marché, est-ce que tu vas l'utiliser ?

M^{me} MALPHETTES.- Je pense que je l'utiliserai de façon temporaire en bridge pour les patients très anémiques avant de démarrer une chimiothérapie. La chimiothérapie, on est très rituximab Velcade, c'est mieux toléré, quoique le R Bendamustine est pas mal toléré. Je rappelle que dans toutes les gammopathies IgM de signification clinique, ce sont des traitements qui sont complètement validés. On est peut-être plus inconfortable quand on n'a pas le mot lymphome. En l'éradiquant, comme le dit l'association de patients, les signes circulatoires stagnent ou s'aggravent. Les problèmes vasculaires, on ne sait pas, avec le temps, cela peut être préjudiciable de ne pas traiter.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- L'indication pour toi est restreinte à ceux qui présentent l'anémie en premier et en attendant de faire mieux avec un autre traitement.

M^{me} MALPHETTES.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a une corrélation entre ces signes vasculaires, surtout périphériques, et le niveau d'anémie ?

M^{me} MALPHETTES.- Il y a des patients qui n'ont que des signes vasculaires et pas du tout d'anémie, et l'inverse. Ce n'est pas corrélé. Les réponses au traitement ne sont pas corrélées aux différentes formes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas-là, merci beaucoup de votre topo et des réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

D'autres questions ou commentaires ? Non. Je propose que l'on vote. Je reviens sur ce qu'a mis en évidence la discussion avec Étienne, c'est bien le traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de maladie des agglutinines froides. On peut parfaitement segmenter et retenir l'indication chez ceux qui ont une d'hémoglobine ≤ 10 gr et proposé en SMRI pour ceux qui sont ≥ 10 gr. Pas de commentaire particulier là-dessus ?

Dans ce cas-là, il y avait deux stratégies possibles, soit un SMR important et une ASMR V versus rituximab qui n'a pas la même indication, soit un SMR important et une ASMR IV chez les

patients non répondeurs au rituximab. Tu veux peut-être le commenter, Étienne ? Le fait de faire versus rituximab ou non-répondeurs.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si j'ai bien compris, ce n'est pas la même approche, l'utilisation du rituximab. Elle n'est pas consensuelle. Je ne suis pas complètement convaincu.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas clair. Pour moi, ce n'est pas clair.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Est-ce que ce ne serait pas « utilisant du rituximab » ? Je pense que c'est une vision assez hématologique de vouloir éradiquer la maladie. Il y a aussi une autre approche qui est de se dire, comme dans le PTI, que les traitements peuvent être plus toxiques que la maladie. C'est sûr que si le patient vit à 6 gr, c'est extrêmement compliqué sur le polytransfusé, personne ne discutera d'une bithérapie avec le rituximab et autre chose. Si on est face à une anémie hémolytique grave, dans des contextes de fragilité ou chez des personnes âgées, je ne suis pas sûr qu'une combothérapie soit très bien supportée. Si on disait à base de rituximab ou utilisant notamment du rituximab, est-ce que ça ne serait pas plus avisé ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans ce cas-là, ce serait dans la pratique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On n'a pas les données là-dedans.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Il y a des données d'études mono-bras. Ce sont des études de phase III. On a des résultats de phase III. Regardez les recommandations, le PNDS et les avis d'experts, tout le monde considère que l'association de rituximab est le standard of care. Après, c'est une individualisation sur la présentation des patients. Il y a un tiers de patients qui ne nécessite aucun traitement, un tiers modéré et un tiers très sévère.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- D'accord pour le périmètre, donc au-dessous. Et après, tu proposerais quoi ? Une ASMR IV chez les patients qui ont déjà du rituximab pour traiter l'anémie ? C'est cela ?

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- C'est cela.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans la strate après le rituximab. Tu dis qu'il y en a qui n'en reçoivent pas. Est-ce qu'il y a des patients dans ce cadre-là qui ne vont pas être éligibles au rituximab, mais qui vont l'être directement pour ENJAYMO ?

M. le P^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Il n'y a que la situation qui a été évoquée. On ne s'attend pas à ce que le rituximab pus Velcade ou Benda ait une efficacité rapide. Il y a juste cette situation pour laquelle on n'a pas de données où on pourrait envisager de bloquer le complément.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'entends bien mais on est hors démonstration.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Ce que nous a dit Marion, j'ai tendance à prendre son avis comme très important parce qu'elle voit ces maladies rares. Elle nous a dit que le rituximab, pour elle, ce n'était pas la panacée. Est-ce qu'on pourrait dire que c'est un bon traitement de l'anémie hémolytique des patients atteinte de la maladie des agglutinines

froides, ce médicament. Si on veut exclure quelque chose, pour restreindre la stratégie, ce ne serait pas mettre le rituximab en avant parce qu'on a l'air de le mettre comme traitement de première intention. On pourrait dire chez les patients qui n'ont pas besoin, je ne sais pas comment le dire, mais plutôt de mettre le rituximab d'un traitement visant à éradiquer le clone. C'est ce qu'elle nous a dit, il fallait essayer d'éradiquer le clone, ce qui ne plaît pas forcément à Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Si vous voulez traiter les gens, il faut leur enlever la rate. Si vous voulez vraiment vous débarrasser de la maladie, c'est ce qu'il faut faire. Il y a plein de patients à qui on ne retire pas la rate parce qu'ils ne peuvent pas supporter et qu'ils n'ont pas envie, donc on leur donne du TPO. C'est la même situation.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Un dernier point, dès que l'on commence à dire que l'on va traiter ces patients avec ce médicament, théoriquement, on ne l'arrête plus.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Vous avez vu dans le rapport, il y a des patients, quand on arrête, ils rechutent. Le clone est toujours là. Hors évolution naturelle de la maladie favorable, on ne s'attend pas à une guérison sous traitement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ce n'est plus un traitement symptomatique dans le contexte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si on faisait l'ASMR dans la strate pouvant inclure le rituximab ?

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- Dans la stratégie incluant un traitement contre le clone cellulaire B. On reste très général. On ne met pas plus le rituximab en avant que le Velcade, le bendamustine ou rien du tout.

M. le P^r COCHAT, Président.- Comment on peut l'exprimer ?

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Il n'y a pas de monothérapie hors du rituximab. Ce sont des combothérapies

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Traitement à base du rituximab.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut le mettre dans la stratégie, c'est tout. Cela règle pas mal de problèmes. On va voter le SMR et l'ASMR dans la stratégie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dans la stratégie, c'est une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, pourquoi pas. C'est ce qu'on avait dit au départ.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On n'a pas de comparaison.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est une ASMR V dans la strate.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- ASMR V dans la strate.

M. le P^r COCHAT, Président.- On limite avec une hémoglobine ≤ 10 gr et un miroir pour les ≥ 10 gr.

Une chef de projet pour la HAS.- Pour confirmer, le seul critère pour le SMR de restriction, c'est l'hémoglobine conformément à l'inclusion. On n'évoque pas les antécédents de transfusion. On reste sur le 10. C'est pour valider.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vois ce que tu veux dire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- ≤10 gr et qui nécessite des transfusions.

Une chef de projet pour la HAS.- L'étude versus placebo, ce n'était pas chez les patients les plus sévères, mais ce qui émane de vos discussions, c'est qu'il faudrait essayer de cibler les patients qui mériteraient ce type de traitement. C'est une suggestion.

M. le P^r COCHAT, Président.- On pourrait écrire une d'hémoglobine stabilisée ≤10 gr.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- 16 votants :

- ISP : 16 voix contre
- SMR : 15 voix pour un SMR important, une voix pour un SMR modéré.
- ASMR : 16 voix pour une ASMR V ;
- SMRI en miroir : 16 voix pour.

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