



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 septembre 2024

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. INREBIC — Examen — Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à INREBIC.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est une réévaluation. Il y a une contribution de l'association Vivre avec une NMP et le rapporteur est Etienne. Nous passons la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, vous allez aujourd'hui examiner la demande de réévaluation de la spécialité INREBIC, le fédératinib 100 milligrammes en gélules, à la demande du laboratoire. Pour rappel, INREBIC est remboursé en ville et à l'hôpital dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle, qui sont naïfs inhibiteurs de JAK ou qui ont été précédemment traités par ruxolitinib.

La demande de réévaluation est sollicitée dans un périmètre plus restreint que l'indication de l'AMM et concerne uniquement les patients qui ont déjà été traités par ruxolitinib.

INREBIC a obtenu une AMM centralisée en février 2021 et dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'ISP.

Pour rappel, INREBIC a été examiné par la CT en décembre 2021. La première évaluation concernait l'ensemble de son indication d'AMM, c'est-à-dire les patients adultes, naïfs et précédemment traités par ruxolitinib, tous atteints de myélofibrose primitive ou myélofibrose secondaire à une polyglobulie ou une thrombocythémie.

Les données analysées étaient issues de deux études, JAKARTA chez les patients naïfs et JAKARTA-2, réalisée chez les patients déjà traités par ruxolitinib. La CT avait accordé à INREBIC un SMR modéré, que ce soit chez les patients naïfs ou préalablement traités, et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, et pour les deux une absence d'ISP.

Concernant sa place dans la stratégie thérapeutique, INREBIC avait été considéré comme une option de traitement chez les patients ayant déjà été traités par ruxolitinib bien que des incertitudes persistent en raison de l'absence de comparaison directe avec d'autres options thérapeutiques et de la définition non consensuelle de la résistance au ruxolitinib.

Dans son avis rendu en 2021, la CT avait souhaité être destinataire des études FREEDOM et FREEDOM-2.

Toujours concernant les données précédemment examinées, la CT s'était, dans son avis de 2021, reposée sur une étude, JAKARTA-2, concernant uniquement les patients précédemment traités par ruxolitinib. Là, on avait des patients à risque intermédiaire-1 (en présence de symptômes), intermédiaire-2 ou élevé. Elle a été réalisée chez 97 patients adultes. Il s'agissait d'une étude monobras, en ouvert, non randomisée, et le critère de jugement principal était le

taux de réponse splénique supérieur à 35 % à la fin du sixième cycle par rapport à l'inclusion. Ce taux a été de 48,2 %.

Les critères de jugement secondaires étaient de nature exploratoire, tout comme les évaluations sur la qualité de vie.

Concernant la tolérance, un point important à souligner était que 7 cas potentiels d'encéphalopathie de Wernicke ont été rapportés dans toutes les études cliniques, menées chez à peu près 600 patients, dont 1 cas confirmé et 6 suspects.

Pour cette réévaluation, les données reposent principalement sur l'étude FREEDOM-2, une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en ouvert et comparative versus le meilleur traitement disponible, dans un ratio de 2 : 1. Elle a été réalisée chez 201 patients adultes tous atteints de myélofibrose primitive ou post-polyglobulie de Vaquez ou de myélofibrose post-thrombocytémie essentielle avec un score d'IPSS intermédiaire-2 ou élevé. Tous étaient également précédemment traités par ruxolitinib.

Il est à noter qu'un cross-over vers fédératinib avait été autorisé après l'évaluation de la réponse au cycle 6 ou avant le cycle 6 en cas de progression confirmée de splénomégalie. Au total, le cross-over a été réalisé chez 68,7 patients du groupe MTD vers le groupe fédératinib. Chez les patients ayant eu un cross-over, seulement les données avant le cross-over ont été considérées pour des analyses du critère de jugement.

Le critère de jugement principal était le même, à savoir le taux de réponse splénique supérieur à 35 % à la fin du sixième cycle par rapport à l'inclusion. Ce taux a été de 35,8 % dans le groupe fédératinib versus 6 % dans le groupe « meilleur traitement disponible », soit une différence de 29,6 % entre les deux groupes.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient, pour le premier, le taux de réponse aux symptômes, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction de 50 % d'un score total de symptômes (TSS). La supériorité d'INREBIC par rapport au MTD a été démontrée avec une différence significative de 17,1 % entre les deux groupes.

Le deuxième critère de jugement hiérarchisé est le taux de réponse splénique défini par un pourcentage de patients ayant une réduction du volume splénique supérieure à 25 %. On avait une différence significative de 33,5 % entre les deux groupes.

La qualité de vie a été mesurée par le premier critère secondaire hiérarchisé, qui était le score TSS.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents étaient les troubles digestifs à 70 %, notamment la diarrhée (41 %), l'anémie (40 %). Des effets indésirables d'intérêt particulier ont notamment été rapportés, notamment l'encéphalopathie, y compris l'encéphalopathie de Wernicke rapportée chez 21,6 % des patients dans le groupe fédératinib versus 4,5 % des patients dans le groupe MTD. Un seul cas d'encéphalopathie de Wernicke de grade 1 a été confirmé dans le groupe fédératinib. L'encéphalopathie est une urgence neurologique dont la survenue pourrait être liée à un déficit en thiamine dû à une toxicité

gastro-intestinale du fédératinib chez les patients les plus vulnérables. Néanmoins, la cause exacte n'est à ce jour pas connue selon l'EPAR.

Selon le RCP du produit, le taux de thiamine et le statut nutritionnel du patient doivent être évalués avant de commencer le traitement et périodiquement pendant le traitement. L'encéphalopathie est ici référencée dans le tableau des effets indésirables du RCP comme effet indésirable fréquent et considéré comme un risque important identifié dans le PGR en vigueur.

Plusieurs points de discussion ressortent de cette réévaluation :

- l'absence de données comparatives d'efficacité et de tolérance à long terme en raison du cross-over autorisé dans l'étude ;
- le pourcentage important de déviations au protocole, notamment celles liées à des critères d'inclusion, mais également de données manquantes (nous avons sollicité l'avis du Professeur Sylvie Chevret à ce sujet) ;
- le pourcentage considérable de patients du groupe MTD (77,6 %) qui continuent à recevoir du ruxolitinib dans le groupe MTD malgré un manque d'efficacité ou de tolérance ;
- le profil de tolérance d'INREBIC, qui reste préoccupant avec des effets indésirables gastrointestinaux et la survenue potentielle d'encéphalopathies de Wernicke au cours des études.

Cela nécessite une surveillance stricte avant et pendant le traitement, comme précisé dans le RCP.

Pour cette réévaluation, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Etienne Lengliné ainsi que du Professeur Sylvie Chevret. Nous avons également reçu une contribution écrite de l'association Vivre avec une NMP.

M. le Pr COCHAT, Président. - Nous écoutons l'association en premier. Mes excuses à Sylvie, que je n'avais pas mentionnée. Son nom n'était pas sur le programme. Nous écoutons l'association, je ne sais pas qui présente.

Mme BARBA, membre de la CT. - Bonjour à tous. Je vais présenter l'association Vivre avec une NMP. C'est une association non agréée qui recense 500 adhérents.

Concernant le fardeau de la maladie, l'association s'appuie sur une étude qu'elle a menée en 2021 auprès de 178 patients qui ont été interrogés, dont 131 femmes et 47 hommes. Les patients mettent en avant le fait que la maladie génère des fatigues chroniques, des douleurs osseuses et musculaires, des troubles du sommeil, des sueurs diurnes et nocturnes, des constipations sévères, avec des prises de poids, des migraines, des acouphènes et de l'hypertension.

Concernant les traitements actuels, ils citent le ruxolitinib et l'association met en avant son efficacité qui a été établie sur la réduction du volume splénique et sur la symptomatologie qui

en découle. Parmi les inconvénients, ils indiquent que le ruxolitinib peut entraîner une anémie et une numération plaquettaire basse. En cas d'échec ou d'intolérance au traitement, aucun autre traitement de deuxième ligne n'est recommandé dans le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la myélofibrose.

Concernant le médicament évalué, INREBIC, ils indiquent que c'est le deuxième représentant de la classe des inhibiteurs de JAK. Son efficacité a été établie sur la réduction du volume splénique à travers notamment les deux études qui ont été citées, l'étude JAKARTA, de phase 3, et JAKARTA 2, de phase 2. Les principales attentes concernant l'amélioration sont l'amélioration des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose ou d'une thrombocythémie essentielle, la diminution de la taille de la rate et le fait d'avoir un traitement de deuxième ligne en cas d'échec du ruxolitinib.

L'association est favorable à la mise à disposition de ce traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vous ai fait quelques diapositives. Je vous prie de m'excuser pour l'envoi tardif de mon rapport.

Les myélofibroses font partie du groupe des néoplasies myéloprolifératives. Un peu plus de la moitié est primitive, et le reste, ce sont des myélofibroses qui sont secondaires, qui sont l'évolution naturelle d'une maladie de Vaquez ou d'une thrombocythémie essentielle sans que cela change grandement la stratégie thérapeutique.

C'est une maladie rare, plutôt de sujets âgés. Il n'y a pas de gros souci sur le diagnostic. Les critères diagnostiques sont consensuels. On connaît maintenant les anomalies moléculaires de cette maladie et le diagnostic se fait grâce à une biopsie osseuse. C'est une maladie qui a une évolution chronique, avec une altération nette de la qualité de vie de la plupart des patients, beaucoup plus importante que celle des autres néoplasies myéloprolifératives, une altération de la qualité de vie qui peut être liée à divers problèmes de santé, le premier étant la splénomégalie, qui est généralement extrêmement volumineuse. Cela a été rappelé par l'association de patients. Elle est généralement symptomatique, elle peut faire mal et provoquer une sensation de satiété et des troubles digestifs.

Il peut y avoir aussi des symptômes liés au fait que la myélofibrose génère un environnement de cytokines pro-inflammatoires. Il y a souvent beaucoup de signes généraux, des sueurs nocturnes, de la fatigue, parfois une altération de l'état général. Il peut aussi y avoir une insuffisance de la moelle avec des cytopénies, une anémie et une thrombopénie, qui peuvent être à l'origine aussi d'une altération de la qualité de vie. Ces patients sont surexposés à un risque de faire des thromboses veineuses ou artérielles et il y a aussi un risque de transformation, comme les autres maladies chroniques de la moelle avec une hématopoïèse clonale, avec une survenue d'une leucémie aiguë myéloïde.

On voit que l'influence de la maladie peut être assez variée. L'évolution, notamment sur la durée de vie, est assez variable. Elle est très hétérogène. Il y a des scores pronostiques qui ont été établis qui prennent en compte soit des paramètres cliniques, soit des paramètres

moléculaires pour déterminer le pronostic sur la durée de vie, et qui servent essentiellement aujourd'hui à définir l'indication, pour des gens qui peuvent la tolérer, d'une greffe de moelle.

Le seul traitement éventuellement curatif possible de la maladie serait de faire une greffe de cellules souches hématopoïétiques avec un gros enjeu sur le rapport bénéfice/risque de cette technique, puisque la maladie touche le plus souvent des personnes qui sont à un âge où le risque excède le bénéfice, avec une maladie parfois d'évolution chronique, alors qu'on sait que la greffe a une mortalité qui est très importante, notamment dans la première année, et une morbidité qui est également importante. Finalement, cela s'adresse à une minorité de patients jeunes et pour lesquels on pense que la myélofibrose va évoluer rapidement.

Les autres traitements disponibles, c'est ce qu'on pourrait mettre dans une case qu'on appelle soins de support. Nous allons en reparler avec l'étude, cela correspond au fait d'essayer de prendre en charge les différents problèmes qu'on a listés tout à l'heure, des transfusions de l'EPO, du danazol quand les patients sont anémiques. Évidemment, ces trois éléments n'ont pas du tout d'influence sur la taille de la rate ou sur les signes généraux.

Les corticoïdes étaient utilisés dans le temps sur les signes généraux. Ces traitements ont été mal évalués et dépendent des types de symptômes. On n'a pas de données robustes qui montrent une amélioration de la survie ou de la qualité de vie de l'ensemble de ces traitements de support. Le principal traitement utilisé aujourd'hui est le ruxolitinib, JAKAVI, qui a été évalué il y a déjà assez longtemps, avec deux études randomisées qui ont été faites au début des années 2010, qui étaient assez bien faites contre le meilleur traitement disponible au choix des investigateurs, qui était bien souvent de l'HYDREA avec un critère de jugement qui était la diminution de la taille de la rate de plus de 35 %.

Je pense que le critère de jugement dont nous allons discuter tout à l'heure est un peu historique et date de cette époque, avec un gain de survie globale qui est possible, mais c'était des analyses post-hoc, exploratoires, des patients inclus dans ces études. Pour démontrer un gain de survie globale, il faut assez de recul puisque ce sont des maladies chroniques.

Les patients sont généralement mis sous ruxolitinib et ensuite, il peut y avoir des problèmes soit de tolérance soit de progression sous ruxolitinib, et la principale difficulté, c'est que l'échec du ruxolitinib peut être lié à divers problèmes. Cela peut être des patients qui deviennent anémiques et transfusés sous ruxolitinib. C'est assez habituel. Ce peut être des patients qui peuvent devenir thrombopéniques ou qui ont une taille de la rate qui ne diminue pas suffisamment vite, ou qui diminue et reprogresse. Il y a différentes stratégies en face de différents problèmes. Si la taille de la rate ne diminue pas suffisamment, on essaie de mettre les doses maximales de ruxolitinib. Si le patient devient cytopénique, on essaie plutôt de mettre la dose minimale de ruxolitinib.

On voit d'emblée qu'il y a un problème de définition de la résistance ou de l'intolérance au ruxolitinib qui rend difficile l'inclusion d'une population assez homogène dans un essai de deuxième ligne après ruxolitinib. Ce sera éventuellement notre problème pour analyser l'essai présenté par le laboratoire.

On sait qu'il y a environ 40 % des patients qui finissent par arrêter le ruxolitinib avec une médiane d'environ 3 ans d'utilisation. Il est recommandé d'essayer plutôt de baisser au

maximum les doses et de ne l'arrêter que si on est obligé parce qu'il y a un risque démontré d'un syndrome de sevrage au ruxolitinib avec une aggravation assez brutale d'un certain nombre de symptômes quand on arrête le ruxolitinib. La stratégie habituelle est d'essayer de le garder le plus longtemps possible quand on le peut.

Il y a eu assez récemment un certain nombre d'efforts pour essayer de définir de façon un peu consensuelle les critères d'échec du ruxolitinib qui pourraient éventuellement servir pour inclure des patients dans les études.

Les critères de réponse qui sont publiés par le consortium international d'étude des maladies myéloprolifératives sont des critères de progression qui se basent essentiellement sur la taille de la rate et/ou la transformation en leucémie.

Le fédératinib est un inhibiteur de JAK-2 qui inhibe aussi d'autres kinases, notamment FLT3 et probablement une kinase qui est importante pour le transport de la thiamine au niveau des intestins, ce qui peut expliquer l'induction de déficit en vitamine B1 et probablement des encéphalopathies qui ont été notées dans les études.

La demande initiale, comme cela a été rappelé, c'était une étude monobras de phase 2 avec des gens qui ne pouvaient être inclus dans cette étude qu'à partir du moment où ils avaient reçu plus de 15 jours de ruxolitinib et qui avaient la persistance d'une splénomégalie, donc des critères d'échec du ruxolitinib qui étaient assez libéraux. Le critère que nous avions était un critère de jugement que l'on pourrait qualifier d'intermédiaire. C'était le critère historique de réduction splénique supérieur à 35 %. Cela avait conduit à un SMR modéré et une ASMR V.

Une de nos demandes était d'être destinataires de l'étude randomisée dans ce contexte-là, qui est l'étude FREEDOM-2, une étude de phase 3 randomisée versus un traitement appelé « meilleur traitement disponible » par les investigateurs, au choix, en ouvert et qui a été menée entre 2019 et 2022.

Les patients étaient randomisés avec un ratio d'allocation de 2 : 1 entre un bras fédératinib, qui est un médicament permis, et un bras où l'investigateur choisissait s'il voulait maintenir le ruxolitinib, faire des transfusions, donner de l'EPO ou faire d'autres traitements.

Il y avait la possibilité qui était prévue, avec des critères préspecifiés, de faire un cross-over avant même éventuellement le moment où l'évaluation était prévue, c'est-à-dire 6 mois de traitement. Ils ne parlent d'un cross-over que du bras meilleur traitement vers le bras fédératinib, mais en pratique, on voit qu'il y a des patients qui ont fait un cross-over vers l'autre bras. Jusqu'il y a des patients du bras fédératinib qui ont interrompu également le traitement avant le cycle 6 pour passer à un bras qui est vraisemblablement le meilleur traitement considéré par les investigateurs. Il y a donc eu un cross-over dans les deux sens.

Les patients étaient des patients adultes qui avaient des myélofibroses avec un score de gravité plus élevé que l'étude de monobras. Ils devaient avoir une splénomégalie mesurable en IRM ou supérieure à 5 centimètres mesurée par la palpation. On peut donc penser qu'il y a une certaine subjectivité sur la mesure de la splénomégalie à la palpation qui peut varier entre cliniciens et, pour un même clinicien, d'un moment à l'autre.

Il ne fallait pas avoir une thrombopénie trop importante et il fallait avoir un score de symptômes MFSAF, qui est un score de symptômes qui a été développé pour évaluer et quantifier les symptômes liés à la myélofibrose, qui prend en compte un certain nombre de critères qui sont assez spécifiques à la myélofibrose comme les douleurs de rate, les sueurs nocturnes, la fatigue ou la satiété. Chaque critère est noté de 1 à 10.

Il fallait avoir un traitement préalable par JAKAVI. On peut noter qu'il n'y avait pas la notion d'avoir une posologie minimale pour définir l'échec, ce qui peut éventuellement poser un problème. Pour être en échec, selon cette étude, il fallait soit en avoir eu plus de 3 mois et avoir une diminution sous-optimale de la rate qui était définie soit par IRM soit par palpation — on peut donc là aussi interroger le caractère réel de l'échec au ruxolitinib — soit avoir un traitement de plus de 1 mois et développer une dépendance transfusionnelle sachant que c'est pareil, il n'y avait pas de critères préspecifiés pour définir la nécessité transfusionnelle, même si elle est globalement assez consensuelle dans la communauté.

Le meilleur traitement disponible était donné en ouvert. C'était au choix de l'investigateur, il n'y avait pas une liste prédéfinie des choix possibles. Ce qui m'a un peu gêné, c'est que compte tenu des diverses situations d'échec dont nous avons parlé, il n'est pas possible de contrôler que les patients recevaient vraiment le meilleur traitement disponible eu égard à la situation dans laquelle ils se trouvaient.

Ce qu'il s'est passé en pratique, c'est que la plupart des patients ont continué à recevoir du ruxolitinib, ce qui est une stratégie totalement valable par exemple si l'échec était une diminution sous-optimale de la rate. En pratique, c'est ce que l'on fait, on continue le ruxolitinib, on essaie de donner les doses maximales. Si l'échec était plutôt la survenue d'une anémie, le traitement optimal serait d'essayer de l'EPO, d'essayer du danazol. On en avait parlé avec OMJJARA.

On sait globalement ce que les gens ont reçu dans ce bras-là, mais nous n'avons pas les moyens de vérifier que c'était effectivement le meilleur traitement disponible eu égard à la situation des patients.

Le critère de jugement principal était le critère historique, à savoir le pourcentage de patients avec plus de 35 % de réduction du volume splénique. Le critère secondaire hiérarchisé numéro 1 était la réduction du score de symptômes de plus de 50 % au moment du cycle 6, un critère qui est plutôt cliniquement pertinent parce qu'il demande une amélioration assez franche du score des symptômes. Il y avait un autre critère de jugement qui était la réduction de la rate de plus de 25 %. On peut quand même se demander quelle est la pertinence clinique de ces pourcentages de la rate. Pourquoi 35 %, 25 % ? Je pense que c'est essentiellement historique. Néanmoins, je pense que le critère de symptômes est plutôt assez valable.

L'évaluation a été faite assez précocement, à 6 cycles voire même avant parce qu'il y avait ces histoires de cross-over. Cela interroge en tout cas sur le bénéfice du médicament pour des gens chez qui on attend quand même qu'ils soient traités pour une maladie chronique éventuellement pendant plusieurs années. Il me semble que l'évaluation était vraiment précoce.

Il y avait 200 patients randomisés parmi 316 sélectionnés. On ne sait pas trop pourquoi les patients qui n'ont pas été sélectionnés ne l'ont pas été. Sylvie en reparlera, je pense, mais j'ai noté qu'il y avait beaucoup de déviations protocolaires dont 20 ont porté sur les critères d'inclusion. On a vu à quel point c'était important.

Les autres portaient pas mal sur les procédures d'évaluation. C'était des patients qui avaient des myélofibroses assez standards, qui avaient des scores de symptômes plutôt élevés. On note qu'il y a moins de la moitié des patients qui reçoivent 12 cycles de traitement. Les patients interrompent le traitement assez rapidement. J'ai dit que la plupart des patients du groupe meilleur traitement recevaient du ruxolitinib.

En fait, moins de la moitié des patients reçoivent 12 cycles de traitement parce que le traitement a été interrompu pour passer à un traitement de support.

L'explication, c'est qu'il y a quand même un certain niveau de toxicité du traitement. Il y a plus de 50 % des patients qui ont la nécessité de réduire ou d'interrompre le ruxolitinib dans les 6 premiers cycles versus 30 % dans le bras contrôle avec un tiers d'événements indésirables graves. La plupart n'étaient pas reliés au traitement, mais en tout cas, c'était supérieur au pourcentage d'événements indésirables graves du bras contrôle. Il y a 7 décès dont 4 de progression de la maladie et 3 pour lesquels il n'y a pas de spécification dans le rapport d'étude clinique.

Il y a ce warning sur la possibilité que ce traitement induise des encéphalopathies de Wernicke par une carence en B1. C'est assez mal rapporté dans cette étude puisqu'il y a un certain nombre de cas qui ont été définis comme possibles sans vraie précision sur les investigations qui étaient réalisées. Il y a un cas qui est confirmé et qui correspond à une patiente de 79 ans qui était devenue confuse, ataxique, avec une diplopie, un dosage de B1 inférieur à 52 nanomoles par litre et une IRM dite non spécifique.

On ne sait pas trop quelles ont été les investigations pour les 31 autres cas possibles. Toujours est-il qu'il y a une préconisation de supplémenter en vitamine B1 tous ces malades et de faire des dosages de B1 avec comme l'a noté le chef de projet, une discordance entre cette préconisation qui est notée dans le RCP du produit et une recommandation Haute Autorité de Santé qui est de dire qu'on ne connaît pas les seuils ni l'intérêt du dosage de la vitamine B1 en pratique.

J'ai fini. En conclusion, on peut dire qu'il s'agit d'une situation qui est nettement invalidante, avec un besoin de santé qui est important et qui n'est pas couvert aujourd'hui, puisqu'en échec de ruxolitinib, on n'a pas grand-chose. Les nouvelles données sont d'une meilleure qualité et d'un meilleur niveau de preuve que celles qu'on nous avait présentées initialement, puisque c'était une étude de phase 2, monobras, avec des critères d'inclusion discutables et un critère de jugement qui était également discutable. Là, on a une étude randomisée, comparative, un traitement qui est globalement probablement adéquat chez la plupart des patients même si on ne peut pas garantir que c'était vraiment le meilleur traitement disponible compte tenu de la multiplicité des causes d'échec du ruxolitinib.

Il y a un certain nombre d'incertitudes que j'ai évoquées sur la validité de l'étude, mais néanmoins un effet favorable à la fois sur le critère historique, qu'on a déjà admis pour évaluer

notamment ruxolitinib, et un critère d'amélioration des symptômes cliniquement pertinent, même si l'étude était en ouvert et qu'il y avait un certain nombre d'évaluations qui étaient non faites. Je proposais de maintenir un SMR modéré compte tenu de toutes ces limites et de passer d'une ASMR V à une ASMR IV.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci, Étienne. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite. J'ai juste eu une question sur le fait que dans ce protocole, il y a quand même 98 % d'un côté et 99 % de l'autre des malades qui ont présenté des déviations protocolaires, dont 46 % étaient importantes dans le bras fédératinib et 60 % dans le bras meilleur traitement. Le fait qu'il y ait des déviations protocolaires importantes de ce niveau est très inhabituel parce que ce niveau, 40 % ou 50 % environ, c'est habituellement ce qu'on voit sur les déviations protocolaires mineures et pas importantes.

Qu'appelle-t-on importantes ? Normalement, ce sont celles qui peuvent impacter la mesure de l'effet thérapeutique, soit parce qu'il y a des déviations au critère d'éligibilité — donc on ne cible pas la bonne population, c'est assez intuitif — soit parce que la mesure du critère de jugement va être perturbée. C'est ce qu'on a regardé ici puisque, même si le détail de ce qui est donné dans les déviations protocolaires majeures reste mal détaillé, notamment parce qu'il s'agit essentiellement de mesures non réalisées du score des symptômes et à moindre volume de la palpation de la rate, ce qui est gênant, c'est qu'on ne sait pas à quel moment ces examens manqués ou mal réalisés ont été faits.

En revanche, on sait que dans l'évaluation du critère de jugement principal, il y a 29 % d'évaluations manquantes dans le bras fédératinib contre 20 % manquants dans le bras contrôle.

Certes, ces évaluations manquantes sont analysées, il n'y a pas vraiment de biais d'attrition puisqu'elles sont considérées comme des échecs, donc on peut considérer que d'une certaine façon, cela a pénalisé le bras fédératinib puisqu'il y a plus de données manquantes du critère de jugement dans ce bras-là, mais ce qui m'a interpellée, c'est que les données manquantes sont liées essentiellement à ce que vient de dire Étienne, à des sorties d'étude avant le cycle 6, qui sont essentiellement expliquées par des intolérances présentées au médicament, d'autant plus qu'en dehors de ces arrêts d'étude et de ces sorties d'étude, il y a également des diminutions sans arrêt qui sont rapportées, qui sont aussi assez nombreuses avant le cycle 6, puisque j'en ai compté une quarantaine.

Je trouve dommage que dans des situations où il y a autant de données manquantes, il n'y ait pas d'analyse de sensibilité à l'imputation de ces données manquantes pour évaluer l'impact sur la mesure de l'effet du traitement.

Surtout, comme l'a souligné Étienne dans sa conclusion, ce qui m'a gênée, c'est le fait que ce volume important de déviations protocolaires donne quand même une lumière un peu négative sur la validité interne de l'étude, sur la conduite même du protocole et sur la capacité et la faisabilité de ce protocole à être appliqué en pratique courante, puisque quand même, cela représente énormément de sujets qui n'ont pas pu être traités correctement sur 6 cycles.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci beaucoup à tous les deux. J'ai une question à Étienne et une à Michel. Tu as dit — et je n'avais pas fait attention en première lecture — que finalement, la dose de ruxolitinib qui était administrée avant était éminemment variable et notamment qu'on augmentait la dose. Tu n'as même pas parlé de limite supérieure jusqu'à ce qu'on ait l'efficacité attendue, ou en tout cas une ébauche d'efficacité attendue. Peux-tu nous préciser un peu cela et quelles étaient les limites ?

Ma question à Michel est la suivante. Sur la vitamine B1 administrée en préventif, est-il documenté que ce traitement préventif par la B1 ait un réel effet sur la prévention de l'encéphalopathie de Wernicke ? Si c'est le cas, comment se fait-il qu'on en ait autant chez des patients qui étaient censés avoir été prétraités par la B1 ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Sur la première question, on ne va pas au-delà de la dose recommandée par l'AMM de 40 milligrammes. On fait des adaptations de dose le plus souvent à la baisse, parce que quasiment tous les patients que l'on met sous ruxolitinib aggravent leur cytopénie, donc quand ils deviennent anémiques, voire même transfusés, on est obligé de réduire la dose, ce qui a pour conséquence que la rate, qui pouvait être plus ou moins bien contrôlée, va réaugmenter au moment où vous réduisez la dose.

En fait, on est souvent dans une balance entre l'efficacité qu'on cherche sur les symptômes et sur la rate et la toxicité qu'on essaie d'éviter sur l'hématopoïèse. C'est aussi pour cela que la définition d'un échec du ruxolitinib est assez compliquée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Premièrement, je suis assez frappé de voir le nombre de Gayet-Wernicke qui sont soi-disant décrits comme des Gayet-Wernicke, mais qui ne sont pas toutes confirmés. Celle dont tu as parlé me paraît être un Gayet-Wernicke tout à fait clair. Je suis surpris également d'en voir trois dans le groupe contrôle. Je pense que le diagnostic est peut-être un peu excessif. Je n'en sais rien. Je n'ai pas vu le détail.

La deuxième chose, c'est sur le fait d'apporter de la vitamine B1. Si c'est effectivement le transporteur qui est altéré ou qui est modifié, si on continue le médicament, je ne suis pas sûr que ce soit d'une efficacité absolue. Je me pose quelques questions sur cela, d'abord sur le diagnostic et sur le mécanisme de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

En général, dans l'encéphalopathie de Wernicke, quand on arrête l'alcool et qu'on apporte la vitamine B à ce moment-là, cela peut être régressif avec des séquelles. Vous le savez, l'une des séquelles du Gayet-Wernicke, c'est le syndrome de Korsakoff qui va persister. Il y a des troubles de la mémoire, il y a de la confusion. Est-ce lié à cela ? Y a-t-il un facteur de toxicité autre ? Je ne sais pas.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Merci pour ton rapport. Je suis tout à fait d'accord avec le rapport d'Étienne. Ce sont des maladies qui sont très difficiles à évaluer et des protocoles difficiles à mener. Simplement, tu n'as pas rappelé le contexte du momélotinib que nous avons évalué la dernière fois et que nous avons évalué un peu avant, qui a sa place aussi en deuxième intention.

Dans ton esprit, pourrais-tu simplement ajouter quelque chose pour nous dire comment tu juges les données supplémentaires du laboratoire par rapport au contexte du troisième médicament anti-JAK, c'est-à-dire le momélotinib ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Entre-temps, entre la première évaluation d'INREBIC et l'évaluation d'aujourd'hui, nous avons vu un troisième anti-JAK, momélotinib, qui avait fait aussi une étude dans un contexte de patients prétraités par ruxolitinib, mais nous avons été très en difficulté pour juger de cette étude puisque les patients étaient randomisés contre un traitement qui était le danazol, dont on n'attendait pas d'effet ni sur la taille de la rate ni sur le score de symptômes, donc cela avait conduit à ce qu'il y ait une ASMR V et un SMR modéré, je crois.

En tout cas, nous avons été en difficulté pour évaluer la place dans la stratégie de momélotinib dans ce contexte-là. Évidemment, nous n'avons pas de comparaison directe entre fédératinib et momélotinib. Il me semble que l'étude que nous voyons aujourd'hui, avec évidemment toutes les limites qu'on a présentées sur la population d'inclusion, sur le comparateur et sur les critères de jugement, est un peu plus valide que l'étude de deuxième ligne momélotinib.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord. Avec le momélotinib, nous avons un dossier très faible, nous l'avons rappelé la dernière fois, avec un développement un peu erratique et des données qui étaient très faibles, mais nous avons vu, lors de la dernière CT, un engouement assez incroyable pour le switch vers le momélotinib sous prétexte d'améliorer l'anémie. C'est ce que nous avons vu et que je trouvais étonnant.

On imagine que là, peut-être, les données sur le fédératinib vont rebattre un peu les cartes, parce qu'on a quand même des effets nets sur la réduction de la splénomégalie et des symptômes chez ces patients. Par contre, ils n'ont pas étudié l'effet sur l'anémie. C'est pour cela qu'il y a un flou dans ces médicaments, parce que ce ne sont pas toujours les mêmes critères qui sont évalués. Je suis d'accord avec ce que tu as dit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais revenir sur l'encéphalopathie de Gayet Wernicke puisque comme l'a rappelé Michel Clanet, la principale complication lorsque cette encéphalopathie est soit diagnostiquée un peu tardivement soit traitée un peu tardivement, ce sont les séquelles définitives sous forme de démence. Je voulais savoir si l'étude rapportait ce point, parce que si on traite les patients mais qu'un nombre important d'entre eux sont à risque de démence définitive, le rapport bénéfice/risque est très interrogeable.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Les encéphalopathies survenues dans le cadre de cette étude sont assez mal rapportées. Je crois qu'ils ne rapportent même pas le fait que ce soit des encéphalopathies, mais de probables encéphalopathies sur la base des analyses des effets indésirables rapportés. Je ne sais pas s'ils ont fait un algorithme pour essayer de déterminer cela. Je ne sais pas très bien comment ils définissent ces 31 cas possibles d'encéphalopathie. En tout cas, ils disent qu'il y a un cas confirmé qui est décrit dans le rapport d'étude clinique. Sinon, ces cas sont assez mal décrits.

Pour répondre à ta question, on ne sait pas non plus ce qu'il se passe après l'arrêt du traitement.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est vraiment très problématique de ne pas en savoir plus sur ce point qui est quand même majeur à mon avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que nous pouvons noter dans l'avis ce questionnement sur le long terme.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport au momélotinib qui avait été évoqué jusqu'à l'instant, par rapport à la dernière évaluation, je tenais à rappeler que le critère de jugement principal, qui était la réduction du volume splénique à 35 %, a été non significatif côté momélotinib, toujours dans une étude randomisée, en ouvert, et de supériorité versus le meilleur traitement disponible.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Pour revenir sur les encéphalopathies, dont on ne sait même pas si ce sont des Wernicke ou pas, cela me paraît être un critère rédhibitoire parce que cela concerne un patient sur cinq. C'est ma première remarque.

Sur un autre sujet, je m'interrogeais. Est-ce que des BM pour connaître sur le plan histologique l'importance de la fibrose et de son évolution n'aurait pas été un critère plus pertinent que, justement, la splénomégalie dont tu nous dis que c'est un critère un peu rustique, même s'il est avalisé sur un plan historique ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Non. La gradation de la fibrose de la moelle est d'une part assez hétérogène au sein de la moelle, donc il n'est pas dit que si tu en fais une d'un côté et une de l'autre, tu vas avoir exactement le même grade, et c'est assez mal corrélé à l'évolution de la maladie. On ne s'attend pas à ce que la fibrose régresse. Cela ne fait pas partie des évaluations habituelles dans cette maladie-là.

La taille de la rate a quand même un certain niveau de pertinence puisque pour beaucoup de malades, la rate est quand même très symptomatique. Ce sont des médicaments dont on n'attend pas spécialement qu'ils aient un effet sur la quantité de fibroses. Il a été suggéré avec le ruxolitinib que la fibrose, au cours du temps, chez les patients traités longtemps, pouvait éventuellement régresser, mais par exemple, sur la taille du clone, c'est soit minime, soit nul.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Même si nous avons un peu d'avance, le temps pour le dossier est écoulé, donc par équité, nous allons nous en tenir là. Je suis désolé pour Serge et Albert. Le Bureau propose un SMR important ou modéré, comme l'a proposé Etienne, et une ASMR IV au maximum.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Le SMR modéré, c'est ce qu'ils ont.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'évaluation précédente, c'était un SMR modéré, une ASMR V et une absence d'ISP. Nous pouvons y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le SMR, il y a 21 voix pour un SMR modéré, 1 abstention. Concernant l'ASMR, il y a 13 voix pour le niveau V, 8 voix pour le niveau IV et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un SMR modéré et une ASMR V.

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