



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 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.

Audition - Inscription – OMJJARA 100, 150 et 200 mg (momélotinib (dichlorhydrate de) (CT-20820)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut commencer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Pr Jean-Jacques Kiladjian, Sabrina Aouabed, Céline Pribil, Cacylde Amouzou rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs Dames de GSK. Merci d'avoir accepté ce petit décalage de timing. On va revoir ensemble OMJJARA qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation et on aura 10 minutes d'échanges maximum avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons le laboratoire GSK dans le cadre de la demande d'audition concernant la spécialité OMJJARA à base de momélotinib, inhibiteur de JAK. L'indication AMM, je vous la rappelle, c'est le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de JAK ou qui ont été traités par le ruxolitinib.

Pour rappel, en juillet dernier, la commission a voté un SMR modéré et une ASMR V versus ruxolitinib dans le périmètre restreint des patients prétraités par ruxolitinib, une absence d'ISP et une population cible d'environ 160 patients par an. Je vais tout de suite laisser la parole au laboratoire pour l'audition qui concerne la population cible. Merci.

M^{me} AOUABED.- Merci Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, merci de nous recevoir pour cette audition. Je m'appelle Sabrina Aouabed et je suis directrice de l'accès au marché chez GSK. Aujourd'hui, je suis accompagnée du professeur Jean-Jacques Kiladjian, hématologue à l'hôpital Saint-Louis, et pour GSK, je suis accompagnée de Céline Pribil, responsable médico-économie, et de Cacylde Amouzou, chef de projet médical.

L'objet de cette audition est de solliciter pour OMJJARA une modification de la population cible qui, comme la cheffe de projet l'a rappelé, est estimée actuellement dans le projet d'avis à 160 patients.

Nous ne contestons pas les chiffres d'incidence de myélofibrose, parce que nous retombons sur les mêmes chiffres. Ce que nous allons présenter ici, c'est plutôt l'intérêt d'intégrer la prévalence. Dans un premier temps, pour ce faire, nous allons aborder une étude basée sur les données du SNDS. Dans un deuxième temps, nous allons aborder l'ampleur des inclusions lors de l'accès compassionnel. Enfin, le professeur Kiladjian mettra en perspective ces données de vraie vie avec sa pratique clinique.

Je laisse tout de suite la parole à Céline Pribil pour l'étude SNDS.

M^{me} PRIBIL. - Cette étude a été conduite sur la base SNDS, Système national des données de santé, qui regroupe les données de remboursement de l'Assurance maladie, les données des hôpitaux via le PMSI et les données des causes médicales de décès. Le SNDS couvre 99 % de la population française. Du fait du peu de données en vie réelle sur la myélofibrose en France, cette étude de Cohorte rétrospective a été conduite par GSK et un conseil scientifique représenté ici par le professeur Kiladjian. L'objectif global était d'évaluer le fardeau de la myélofibrose et de l'anémie associée, en France.

Les principaux objectifs étaient de décrire les caractéristiques des patients avec une myélofibrose, leur prise en charge, les lignes de traitement en distinguant la première et deuxième ligne et les arrêts chez les patients avec une myélofibrose. La myélofibrose a été identifiée par un algorithme, une combinaison de critères reposant sur les codes diagnostiques spécifiques de la myélofibrose et la prescription de JAK inhibiteur. Les critères ont été validés par le conseil scientifique.

L'étude a ainsi identifié les patients avec une myélofibrose entre 2013 et 2021 et suivis sur la période 2013 à 2022, ce qui permettait d'avoir au moins un an de suivi pour les patients avec une myélofibrose. L'étude permettait d'identifier les patients avec une myélofibrose traités par ruxolitinib sur la base d'au moins une prescription de ruxolitinib au cours de la période de l'étude.

Les patients présentant une anémie ont été identifiés à partir des codes diagnostiques d'anémie liés à la myélofibrose ou l'utilisation de traitement comprenant les agents stimulants l'érythropoïèse, le danazol ou la transfusion de globules rouges.

Ainsi, 3 667 patients ont été identifiés comme présentant une myélofibrose sur la période 2013 à 2021. Ces données de prévalence permettent de conforter le chiffre de 500 nouveaux patients traités par an avec un diagnostic de myélofibrose. Les chiffres que nous vous présentons pour l'estimation de la population cible et pour les patients avec une anémie liée à une myélofibrose ont été restreints au seul code en rapport avec la myélofibrose D61, D63 et D64 à la demande du professeur Kiladjian.

Parmi ces patients, 1 880 patients avaient reçu une prescription de ruxolitinib et 1 498 d'entre eux présentaient une anémie. En 2022, 769 patients préalablement traités par ruxolitinib avaient un historique d'anémie au diagnostic ou en cours de traitement.

Les autres données que je voulais présenter concernent l'accès compassionnel. Je souhaite revenir ici sur les données versées au dossier concernant l'accès compassionnel. Cet accès compassionnel est l'accès dérogatoire dont le produit a fait l'objet. L'accès précoce ayant été refusé par la HAS. Je voudrais attirer votre attention sur le nombre de patients qui ont bénéficié de OMJJARA dans ce cadre. L'ANSM a octroyé 131 autorisations dans ce contexte très restreint, notamment car l'accès compassionnel était réservé aux patients en échec, intolérants ou non éligibles au JAK inhibiteur. Ce nombre de 131 autorisations rend peu probable une population cible estimée à 160 patients dans le projet d'avis.

Pour conclure, il nous semble que la population des 160 patients en incidence est sous-estimée. L'étude SNDS montre une population prévalence de 3 667 patients avec une myélofibrose et une population cible de 769 patients.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur Kiladjian pour partager son expérience clinique.

M. KILADJIAN.- Bonjour à tous, je m'appelle Jean-Jacques Kiladjian, je suis hématologue à l'hôpital Saint-Louis où je dirige le centre d'investigation clinique. À ce titre, notamment, les détails des liens d'intérêts qui sont indiqués là en bas à gauche puisque j'ai été investigateur coordonnateur pour la France de la plupart des essais cliniques dans les syndromes myéloprolifératifs sur les dix dernières années. Je suis particulièrement spécialisé dans les néoplasies myéloprolifératives où j'ai créé à Saint-Louis un centre intégré qui s'occupe de ces patients.

GSK m'a demandé de venir aujourd'hui pour commenter l'étude SNDS puisque je l'ai pilotée à l'époque. C'est une étude qu'on a commencée il y a un peu plus d'un an et demi, si je me souviens bien, dont les résultats ont été présentés au dernier congrès européen de la Société européenne d'hématologie à Madrid au mois de juin. Comme on n'a pas de données de vie réelle très fiable dans ces maladies, dans les néoplasies myéloprolifératives et notamment la myélofibrose, l'idée était d'avoir quelque chose de vie réelle pour voir quel était le poids de la maladie et le poids de l'anémie, notamment chez ces patients.

On a bien un registre académique qu'on a mis en place il y a déjà un petit moment, mais qui regroupe un peu plus de 1 000 patients, à peu près moins d'un tiers en gros de la population qu'on a pu identifier dans le SNDS. Sur tout, la difficulté avec cet observatoire, c'est que c'est dépendant de la déclaration des gens et que pour le suivi notamment et l'évolution des traitements, on a des informations assez parcellaires. On voulait faire une étude un peu plus large avec le plus de données possible, on se basant sur le SNDS.

On a fait très attention aux diagnostics parce que les codes se chevauchent parfois dans ces hémopathies entre les syndromes myéloprolifératifs, néo-dysplasiques, l'anémie, etc. J'ai demandé à ce qu'on élague beaucoup et qu'on ait des garde-fous pour vérifier qu'il y ait plusieurs fois la confirmation du diagnostic et/ou de traitements qui sont spécifiques de ces maladies. On s'agissait d'essayer d'être le plus restrictif possible et de ne pas inclure des patients ayant d'autres causes d'anémie notamment. J'espère qu'on a réussi.

Il y avait aussi le problème de l'anémie, puisque dans ces données, il n'y a pas les chiffres d'anémie. C'est pour cela qu'on avait considéré d'une part le code anémie et d'autre part les transfusions ou les traitements spécifiques de l'anémie, comme les agents stimulant l'érythropoïèse, pour considérer ces patients comme étant anémiques.

Ceci étant dit, vous avez vu les résultats de cette étude qui sont très au-delà de la population cible qui avait été proposée, notamment parce que l'anémie apparaît à des temps différents dans cette maladie. Quand c'est lié directement au ruxolitinib au début du traitement, effectivement, l'hémoglobine chute très rapidement, les patients deviennent transfusions-dépendants parfois juste après le début du traitement, mais la plupart d'entre eux peuvent

récupérer au bout de six à douze mois. Mais après deux ou trois ans de traitement, l'anémie peut revenir et à ce moment-là on a une prévalence des patients anémiques qui est beaucoup plus importante que les chiffres qui étaient proposés là.

Cela se voit aussi un peu dans l'accès compassionnel, parce que par exemple, à Saint-Louis, nous avons mis plus de 20 patients dans cet accès compassionnel. Vous avez vu sur la courbe de cinétique que cela s'est accéléré à la fin, parce que c'est quand les gens ont su que l'accès précoce n'était pas autorisé, ils se sont dépêchés de faire des demandes avant que l'accès au médicament ne ferme. Vous voyez que sur cette période, on a déjà quasiment eu les 160 patients. Tout le monde est à peu près d'accord pour dire qu'à Saint-Louis, par exemple, quand j'ai fait un peu le tour des collègues, on a au moins encore une cinquantaine de patients qui pourraient en bénéficier, il y a un pool de patients anémiques après ruxolitinib qui est assez important. Je ne sais pas le chiffre exact, mais il est probablement effectivement bien au-delà de 160.

Voilà ce que je voulais vous préciser. Je serai bien entendu heureux de répondre à vos questions sur ces points spécifiques d'hématologue.

M^{me} AOUABED. - Merci beaucoup, professeur. En conclusion, ce que nous avons vu, c'est que la population cible d'OMJJARA, précisé actuellement dans le projet d'avis, semble diverger des données que nous avons présentées et que ces données semblent justifier que la détermination de la population se fasse sur la base des données issues du SNDS et prennent en compte la prévalence.

Comme vient de le préciser le Professeur Kiladjian, les patients traités pour leur myélofibrose ont une survie supérieure à un an, et il semble pertinent de raisonner en prévalence plutôt qu'en incidence. C'est pour toutes ces raisons que le laboratoire GSK sollicite une révision de la population cible avec un maximum de 200 patients.

Voilà pour notre présentation, merci de votre attention et nous sommes maintenant à votre disposition pour les échanges.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. ? Merci beaucoup, vous êtes plus que largement dans le temps. Il y a peut-être des questions ou des commentaires de la part des membres de la CT ou du SEM Sylvie Castaigne.

M^{me} Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Je voudrais juste avoir l'explication de quelle est l'importance d'aller augmenter la population cible en pratique. C'est parce que je ne connais pas assez bien l'administratif que peut impliquer une population cible qui serait sous-évaluée. C'est la première question.

La deuxième question, Jean-Jacques, es-tu sûr que tous les prescripteurs qui prescrivent le momélotinib actuellement le prescrivent toujours à bon escient ?

Question subsidiaire, les mécanismes d'une anémie dans la splénomégalie myéloïde, le mécanisme peut être très varié, ce n'est pas toujours une toxicité du ruxolitinib. Je crois que le mécanisme d'action du momélotinib, c'est d'augmenter la disponibilité du fer pour

l'érythroïèse. Or, ces patients ont souvent un stock de fer assez important, déjà, ne serait-ce que parce qu'ils ont eu des transfusions. Penses-tu que vraiment, il y a un tel besoin de prescrire le momélotinib avec efficacité ? Puisque, malheureusement, dans les différentes études qu'on avait vues lors du dossier, il y avait beaucoup de difficultés à mettre en évidence une amélioration de l'anémie chez ces patients sous momélotinib.

Ce sont les questions que je voulais poser.

M. KILADJIAN.- Je peux commencer peut-être. Pour les mécanismes, effectivement, pas tout à fait exact, ils peuvent être multiples et variés. Mais on a tout de même ces réponses dans le bras momélotinib qui sont confirmées tout au long des différentes phases de développement du médicament. Après, je ne rentre pas dans la discussion de l'étude elle-même, puisque vous l'avez déjà discutée auparavant et ce n'est pas le sujet aujourd'hui. Ces différentes phases ont montré de manière à peu près constante un taux de réponse meilleur que ce qu'on peut attendre aujourd'hui avec les combinaisons d'érythropoïétine, d'androgène, de corticoïde, etc. et qui me semble aussi plus efficace. Parce que dans la réponse, il y a aussi probablement l'efficacité sur la maladie elle-même et pas uniquement le mécanisme lié au métabolisme du fer, c'est-à-dire que de diminuer la splénomégalie, de diminuer les manifestations inflammatoires, participe aussi, bien entendu, à la récupération d'une hématopoïèse peut-être meilleure. C'est une combinaison de ces différents mécanismes. C'est-à-dire que ce médicament, un médicament ici, fait au moins, mais je pense franchement mieux que la combinaison ruxolitinib plus EPO, par exemple. C'est ce que je pense pour l'efficacité.

Pour ce qui est de la prescription et de la juste prescription. Ma foi, je ne peux pas répondre pour mes collègues. Ce qui est sûr, c'est que ce que vous avez vu sur l'accès compassionnel, les indications ont été vérifiées à chaque fois, par l'ANSM. A priori, on peut penser que les demandes ont été faites. Je ne sais pas combien il y a eu de demandes. Il y a eu 130 approbations. Y en a-t-il eu 150 ? Je ne sais pas. La moitié qui n'était pas correcte, mais il y a eu au moins ces 130 prescriptions correctes qui ont été faites, validées par l'ANSM.

M^{me} AOUABED.- Merci, professeur. Pour la demande d'audition, c'est un sujet qui est complexe. Pour le coup, cela aurait tout à fait pu faire l'objet juste d'observations. Cette audition a permis de rentrer plus dans les détails, notamment concernant cette étude et méthodologie SNDS qui a la puissance d'être vraiment très représentative de ce qui est vraiment le terrain en France avec les données les plus récentes. Encore une fois, merci de nous avoir reçus pour pouvoir échanger et pouvoir exposer pleinement toute la méthodologie.

La myélofibrose est une maladie qui est rare, pour laquelle il y a peu de données, et effectivement, il est très rapide de sous-estimer. Nous souhaitons à minima transmettre des observations sur ce qui est vraiment le reflet du besoin en France.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour l'importance de préciser cette population, peut-être que, Charlotte, tu peux nous le redire ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- J'imagine que le laboratoire a exposé ces informations. Après, c'est certainement lié à l'importance d'avoir des données les plus proches de leurs prévisions, peut-

être aussi parce que c'est important pour leur négociation de prix. Mais là, je vais sur un terrain qui concerne un peu moins la CT, le laboratoire pourra confirmer ou infirmer cette hypothèse.

M^{me} AOUABED.- Oui, c'est une question de cohérence en termes d'impact budgétaire, tout à fait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je voulais bien poser une question. Merci pour la présentation. C'est une question super naïve sur les patients qui sont atteints de myélofibrose. Ils sont essentiellement suivis en consultation. Cela ne doit pas être très simple d'identifier sur le SNDS les patients anémiques, déjà les patients atteints de myélofibrose. En pratique, pour ceux que je suis, je ne vois pas, à part si on arrive à récupérer leur NUM a priori, comment avez-vous fait pour estimer sur le SNDS les patients anémiques ? C'est difficile, peut-être qu'il y a quelque chose de simple, mais cela ne me paraît pas facile à savoir.

M. KILADJIAN.- Si je peux répondre, pour ce qui est du diagnostic, on profitait souvent d'une hospitalisation, c'est-à-dire que le code avait été mis à l'occasion d'une hospitalisation, soit pour une complication, soit pour une transfusion. Par l'ALD aussi, il y avait soit l'hospitalisation, soit le registre ALD. Et pour l'anémie, comme je le disais, mais je n'ai peut-être pas été très clair, on a noté toutes les transfusions. Les patients qui avaient déjà ce diagnostic confirmé de myélofibrose avec au moins un code fait à l'occasion d'une hospitalisation et la confirmation par soit un autre code qui est cohérent à l'occasion d'un autre événement ou la prescription de ruxolitinib par exemple, ou d'un médicament spécifique, cela nous permettait de consolider un peu le diagnostic. Pour ce qui est de l'anémie, c'était soit un codex pour une transfusion, soit la prescription d'EPO, de danazol, mais c'était marginal, cela représentait moins de 4 % de ces patients. C'est comme cela qu'on a réussi.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Vous avez fait des hypothèses sur le fait qu'ils soient anémiques.

M. KILADJIAN.- Quand ils sont transfusés, je pense que c'est une hypothèse qui se tient. C'est logique.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a plein de gens qui sont anémiques et qui ne sont pas transfusés.

M. KILADJIAN.- Oui, on a peut-être sous-estimé, mais je pense qu'on n'a pas surestimé. On en a forcément éliminé. Parfois, ils arrivaient avec un code de myélofibrose après, on voyait myélodysplasie ou polyglobulie, donc ceux-là, on les a éliminés, par exemple, pour être sûr de ne pas avoir de choses qui chevauchent. On arrive à ces 3 600 patients qui correspondent à peu près aux 500 nouveaux par an, mais on est peut-être effectivement plutôt sous-estimé que surestimé, s'il y a un problème de ce côté, je pense.

M^{me} AOUABED.- C'était déjà juste de ramener la population cible de 160 à 769. Effectivement, il est possible encore une fois qu'il y ait encore d'autres patients, mais les données nous montraient déjà un écart pour passer de 160 à 769.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si je comprends bien, 760, c'est la prévalence, ce n'est pas l'incidence.

M^{me} AOUABED.- Cela inclut le reflet du nombre de patients atteints de myélofibrose qui a reçu du ruxolitinib et qui sont anémiés, effectivement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et l'incidence ? On a une idée, une estimation ?

M^{me} AOUABED.- Nous retombons sur les chiffres de...

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- 160.

M^{me} AOUABED.- C'est 500. L'incidence de la myélofibrose est de 500 par an.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Eligibles, on retrouve le chiffre à peu près de 160 qui avait été évoqué ?

M. KILADJIAN.- On ne l'a pas fait année par année, on l'a fait sur les deux dernières années. Je crois que quelqu'un a les résultats disponibles. On l'a fait pour les deux dernières années.

M^{me} PRIBIL.- Pour les deux dernières années, on retrouve le chiffre d'incidence des patients atteints de myélofibrose traités autour de 500. Maintenant, cela nous permet de spécifier la population préalablement traitée par ruxolitinib et présentant une anémie.

M. KILADJIAN.- De mémoire, il me semble que la population cible, cela fluctuait sur les trois à quatre dernières années entre 150 et 250 par an, si je me souviens bien.

M^{me} PRIBIL.- La population incidente tournait autour plutôt de 300 à 400 patients sur les deux dernières années.

M^{me} AOUABED.- Nous avons répondu à la question ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. Merci beaucoup pour votre présentation, votre argumentaire et vos réponses à nos questions. Merci et bon après-midi.

(Pr Jean-Jacques Kiladjian, Sabrina Aouabed, Céline Pribil, Cacylde Amouzou quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Pour entamer la discussion, tout cela, ce serait tout à fait valable si l'anémie dans la myélofibrose qui est multifactorielle et qui est très fréquente, ils se placent sur un créneau qui est quasiment toutes les myélofibroses avec ce qu'ils demandent. Si on pensait vraiment que l'anémie était accessible au momélotinib plus qu'à d'autres médicaments systématiquement, tous ces calculs seraient valables. Mais, on n'en a pas la preuve et on n'en a surtout pas la preuve par le dossier et les études qu'on avait vues. C'est pour cela qu'on a l'impression que c'est rentrer par la fenêtre quand on ne vous a pas fait rentrer par la grande porte. Cela me trouble vraiment.

C'est-à-dire que je ne pense vraiment pas que le momélotinib sera la seule et bonne réponse dans tous les cas d'anémie dans la myélofibrose. Leur calcul est basé sur les myélofibroses, ensuite les anémies et les polyglobulies. Tout le monde est éligible au momélotinib. Je pense que le momélotinib est prescrit actuellement parce que c'est vrai que c'est une impasse. La myélofibrose, quand elle est réfractaire au ruxolitinib et réfractaire à d'autres traitements donc les prescripteurs essayent le momélotinib. Dans l'avenir, cela va-t-il durer ? Je ne suis pas sûre.

On avait un dossier, je le rappelle, qui était très faible. On avait des études qui étaient étalées sur dix ans, très compliquées, avec des comparateurs qui n'étaient pas les bons et avec la tentative de montrer quelque chose au fur et à mesure du temps qui avait changé. Au début, c'était montré que le médicament était actif sur la myélofibrose. Mais comme il y avait peu de résultats, après, ils ont rajouté actif sur l'anémie. Mais cela n'a jamais été prouvé parce qu'en fait, c'étaient des critères d'efficacité secondaire qui étaient hiérarchisés. Mais comme les premières analyses étaient négatives, les suivantes ne peuvent pas être prises en compte.

D'ailleurs, quand j'ai posé la question à Jean-Jacques Kiladjian de savoir si le momélotinib serait toujours la bonne réponse, il a été extrêmement évasif. Je ne sais pas si vous l'avez senti, mais il y avait comme un grand flou.

Je n'arrive pas à comprendre, mais peut-être parce que là, je suis un peu obtus, qu'ils veulent augmenter à ce point la cible. Peut-être qu'ils ont raison de vouloir augmenter la cible, je ne sais pas. Mais après, penser que le momélotinib doit être indiqué dans toutes les splénomégales myéloïdes qui ont une anémie, je ne suis pas sûre et le dossier ne nous le montrerait pas de façon évidente.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Tout de même, j'ai été surpris, Sylvie, par le nombre de patients qui ont été traités via l'accès compassionnel en général.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Oui, mais c'est ce que j'ai dit. C'est-à-dire qu'il y a la tentation certainement. C'est vrai que la myélofibrose, c'est très difficile à traiter et quand elle devient réfractaire au ruxolitinib, on est tous un peu démunis. Mais honnêtement, le dossier ne nous avait pas montré des résultats fantastiques avec le momélotinib, pas du tout fantastique, si vous avez regardé.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, mais c'est un autre sujet, je dirais. Les résultats, on en avait parlé et cela justifiait le SMR et l'ASMR, mais là la population cible, j'avoue que j'étais en partie

assez convaincu finalement. Au début, je ne l'étais pas, mais on va voir ce que disent les collègues. Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci. Cela paraît tout de même une différence très significative, ce qu'ils demandent par rapport à la cible qui avait été posée. Je pense que c'est pour éviter de payer les remises, parce que quand ils dépensent le nombre de cibles, ils ont des remises à payer, c'est tout. En plus, avec modéré, V, cela va être vraiment négocié à la baisse. C'est plutôt cela, en mon avis. Après, au niveau du SEM, l'évaluation de la première cible avait été faite suivant quelle méthodologie ? Est-ce l'essai clinique ? Il faudrait savoir en comparant ce qu'ils demandent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je passe la parole à la cheffe de projet, mais on ne parle pas des histoires de prix, si c'est possible.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a tout de même un objectif administratif.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il est entre les lignes pour tout le monde, c'est sûr.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Concernant la population cible, c'est vrai qu'elle n'a pas été évidente à déterminer. Nous avons la même base de calcul, l'incidence de 500 nouveaux patients par an qui vont être traités. La vraie difficulté, et je pense que Étienne et Sylvie vont être d'accord, c'est de déterminer la proportion de patients qui vont être en échec ou ne vont plus pouvoir être sous ruxolitinib pour diverses raisons.

Cette approche a été faite sur la base de plusieurs sources bibliographiques de petites études observationnelles qui essayaient de déterminer selon le temps d'exposition au ruxolitinib, combien de patients vont avoir un événement indésirable, surtout hématotoxique, qui va entraîner de devoir passer à une autre ligne de traitement. C'était vraiment ça la difficulté. Ensuite, il y a eu le curseur de dire quels sont les patients qui étaient sur ruxolitinib et qui sont en anémie. Parce que c'est ça la cible, ce sont des patients prétraités par ruxolitinib. Ce chiffre de 160 patients par an a été approximé comme ça, par étapes.

Concernant les accès compassionnels, en effet, il y aurait 131 acceptations d'accès compassionnels dans une population un peu différente. Ce sont des patients qui étaient en échec ou inéligibles aux inhibiteurs de JAK. Je vous rappelle qu'il y a un autre inhibiteur de JAK, INREBIO, qui a également l'indication. Finalement, on ne parle pas non plus de la même façon. Eux parlent d'une prévalence qu'ils ont approximée à partir d'une étude SNDS. Quand on regarde la composition de ces 769 patients, il y a une partie des patients qui étaient préalablement sous ruxolitinib, mais qui n'ont pas bénéficié de ruxolitinib sur l'année de l'étude du SNDS. Et il y a tout de même une grosse proportion de patients qui étaient sous ruxolitinib au 1^{er} janvier de l'année de leur étude. Je ne sais pas si dans ces patients, tous vont être éligibles à une deuxième ligne ou certains ne vont-ils pas continuer le ruxolitinib ? C'est cela que j'ai un peu plus de mal à appréhender dans leur estimation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais comme tu le dis, on est un peu dans l'imprécision de notre côté aussi, je trouve. J'allais faire une proposition qui est peut-être stupide, mais il nous arrive tout de même parfois de mettre des populations cibles qui correspondent à une

fourchette de population et ces fourchettes sont parfois très larges. Ne mettrait-on pas que la population cible se situe entre les deux, finalement ? C'est peut-être un peu simpliste comme approche, mais je ne vois pas vraiment comment on va pouvoir avancer précisément, parce qu'on n'a pas de données précises là-dessus. C'est cela le problème. Ça pose aussi le problème du bien-fondé de chaque indication et c'est un sujet qu'on n'arrivera jamais à débrouiller.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Mais comment déterminer cette fourchette haute ? C'est la question. C'est-à-dire que nous sommes partis sur une incidence, eux sont plutôt que sur une prévalence. C'est toute la difficulté. C'est comment déterminons-nous cette fourchette haute ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez calculé une proportion de patients susceptibles de. Quel est le niveau de proportion et ne pouvez-vous pas l'appliquer à la population cible qu'ils nous présentent ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais partager mon écran, comme cela vous verrez les proportions qui ont été appliquées. Là, vous devez voir ma diapositive qui correspond à la rédaction de la population cible dans la vie. En effet, on a appliqué une proportion...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- 35 à 45 % sur les 700 qui sont présentés, cela peut faire entre 160 et un chiffre intermédiaire par rapport à la population cible qu'ils ont proposée.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a tout de même l'autre proportion également qui est un peu difficile à déterminer. Ce sont les patients en anémie sous ruxolitinib. C'est pour cela qu'il y a une autre proportion de 70 % qui avait été appliquée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas confortable avec ce chiffre, avec le nôtre. Je comprends comment tu l'expliques, mais je suis tout de même ouvert, je ne sais pas à combien, mais à plus.

Une cheffe de projet pour la HAS.- À plus ouvrir la fourchette ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- La fourchette, cela paraît raisonnable, c'est un peu comme l'intervalle de confiance. Mais la question, ne sera-t-il considéré que la borne haute de la fourchette ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vraisemblablement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas comment fait le CEPS là-dessus. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je croyais qu'il y avait une commission entre la nôtre et le CEPS qui faisait cette étude de population cible. Comment s'appelle cette commission ? Ce n'est pas sa mission, Charlotte ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Non, je ne crois pas. La fourchette, c'est nous qui la déterminons en fonction des sources de la littérature. C'est ce qu'on a fait là. Après, j'imagine que si vous voulez mettre une fourchette, on pourrait prendre le 35 à 45 %, réappliquer le 70. Cela doit faire, j'imagine, 160 à 250. Sur leur 769, cela nous donne 346, et si on réapplique 70 %, la borne haute, ce serait 240.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Cela correspond. C'est plus fiable, cette méthode que de prendre la leur comme ils l'ont faite.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est sûr, c'est peut-être moins tiré par les cheveux.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est moins restrictif.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont déjà une anémie, ce n'est pas ça. Tu ne peux pas appliquer 70 %.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ah oui, ils ont déjà une anémie, c'est vrai. Il faut qu'on reste juste sur les 35 à 45 %.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Au lieu de mettre les 500 en haut, tu mets 769, la fourchette. Mais il ne faut pas appliquer les 70 % sur les 769.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Une autre petite question. A-t-on une autre source, type un médicament qui serait indiqué dans une indication très similaire, avec une estimation de la population cible fournie par une autre étude ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, on a l'exemple d'INREBIC, le fédératinib, qui est le troisième anti-JAK indiqué dans la même indication, c'est-à-dire chez des patients prétraités par ruxolitinib. Il n'y a pas cette mention spécifique d'anémie dans leur AMM, sinon c'est du traitement de seconde ligne. A priori, les chiffres de vente disponibles seraient de l'ordre de 230, je crois ou vers les 200. Excusez-moi, je n'ai plus le chiffre exact en tête, mais aux alentours de 200.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ce qui corroborerait tout de même les 160.

M. Le Dr LINGLINE, Vice-Président.- Il n'y a pas la nécessité d'être anémique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, il n'y a pas cette mention supplémentaire. D'où aussi, finalement, la différence entre la valeur retrouvée ici dans la population cible et ce qui avait été déterminé comme population cible pour INREBIC.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comme disait la cheffe de projet, sur les 769, il y en a 582 qui étaient encore sur ruxolitinib.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Au 1^{er} janvier 2022, c'est ce qu'ils affichent sur leur diapositive.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On ne sait pas jusqu'à quand ces patients seront traités.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est ça toute la difficulté. C'était 240 patients par an pour INREBIC à l'époque, qui avait été déterminé. C'est toute la difficulté, c'est que les patients vont devoir arrêter ruxolitinib, certains au bout de trois ans, d'autres plus rapidement, ça dépend vraiment. C'est difficile d'appliquer une proportion à ces chiffres. C'est vrai que la population cible n'est pas évidente.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il faut qu'on l'augmente. Cela m'ennuie de rester aux 160. C'est vraiment le plus bas qu'on puisse faire. C'est difficile à justifier, je trouve.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On l'avait justifié de la même façon pour INREBIC.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pour INREBIC, ce n'est pas restreint à l'anémie. C'est vrai que la population cible de INREBIC devrait être logiquement supérieure à celle de OMJJARA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Elle était de combien ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Elle était de 240. Quand on applique une proportion de 70 % de patients anémiques, c'est sur la base d'une source biographique, c'est vrai que c'est difficile d'avoir des chiffres très précis, on tombe à 168. À quelque chose près, c'était cohérent avec INREBIC.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas comment trancher. Le pourcentage adapté aux 769 m'allait pas mal. Vous êtes d'accord sur ces chiffres qui sont sur l'entonnoir ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- A priori, ils ont l'air valides. Après, c'est la proportion dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'interprétation de cette proportion.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- On peut dire qu'une cible n'est pas toujours atteinte. C'est-à-dire que c'est une population cible, mais ils ne sont pas tous susceptibles d'avoir le traitement.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Justement, c'est là qu'on attend la CT, c'est-à-dire à déterminer une cible fiable. Quand je reprends les données des accès compassionnels qu'ils ont portés, ce sont des personnes qui n'ont pas d'autre solution que d'avoir ce médicament. Cela correspond vraiment à la cible qui a été déterminée.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est la bonne cible.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Par qui ? Parce que le laboratoire, il n'y en a que 187 qui ont arrêté le ruxolitinib.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est déterminé par la CT. Si c'est tous les patients qui en ont besoin, effectivement, c'est la population cible que vous avez définie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a 187 avec leurs chiffres. Parce que les 187 ont arrêté, donc peut-être qu'ils sont éligibles ceux-là.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Ce que va proposer le laboratoire c'est que systématiquement, un patient sous ruxolitinib et anémique sera mieux sous momélotinib. C'est là où je mets le bémol en disant que ce n'est pas démontré par l'étude. C'est ce qui est embêtant. Si on donne une cible qui correspond exactement à ce qu'ils ont mis, 769 patients, effectivement, c'est en prenant l'hypothèse que tout le monde va répondre à ce traitement, ce qui me paraît très optimiste.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, Sylvie, ce n'est pas que tout le monde va répondre au traitement, c'est que ce chiffre correspond aux éligibles.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est ce qu'on fait toujours. On met la cible du périmètre dans lequel il y a un SMR suffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Alexandre.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je me disais, Pierre, on peut peut-être voter, soit maintien des conclusions précédentes, soit non-maintien. Si c'est non-maintien, si vous en êtes d'accord, on va sur la dernière fourchette qui avait été proposée, c'est-à-dire en application du 45 % pour la borne haute, et pas double compter les anémies, comme le disait Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Tout à fait. Donc une fourchette de 160 à 350 patients, à partir du 769.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pourquoi ne pas voter d'emblée pour cela ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais proposer.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- 350 maximum.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le chiffre antérieur que tu avais donné, c'était combien ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- La population cible actuelle est à 160 patients par an.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote sur 160 ou 350, c'est cela ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais attention, il y a une confusion, encore une fois entre incidence et prévalence. On mélange les deux, il faut faire très attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, là, on est en prévalence.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est vraiment problématique, parce que la population cible, chaque année, elle est différente.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour moi, on est en prévalence, non ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- La population cible d'origine est en incidence, 160 patients par an. C'est aussi pour cela que c'est difficile de déterminer la borne supérieure.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Là, c'est une prévalence avec des patients sur 8 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, les 769, c'est une prévalence, c'est ce que j'avais dit.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Il suffit de dire que c'est la prévalence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne peut pas mettre « soit maximum 350 cas prévalents ».

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- On peut le préciser.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans ce cas, il faut aussi estimer l'incidence. On est obligé de réestimer l'incidence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne peut pas, avec les chiffres qu'ils nous ont donnés, avoir l'incidence.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, mais la cheffe de projet l'avait fait avant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- 160 patients par an, c'est le chiffre en incidence qui a été approximé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est ce que nous a donné la cheffe de projet, donc on ne peut pas dire une incidence de 160 et une prévalence estimée à 350.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pourquoi pas ? C'est le cas. Il y a un chaland de patients, il y a des nouveaux patients qui vont arriver. Si c'est faisable.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comme ça, tout le monde est content ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Très bien.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- D'ailleurs, on a une prévalence de 769 sur 8 ans, on est même en dessous de notre prévision d'incidence, avec ce qu'ils ont montré là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est sûr qu'en écrivant qu'une incidence de 160, cela va correspondre à une prévalence de 350.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais le rapport entre incidence et prévalence dépend de la durée de la maladie, donc c'est compliqué.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pour cela que je pose la question.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il ne suffit pas de multiplier par 8 pour avoir le chiffre.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais diviser 760 par 8 ça fait 100.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, bien sûr.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils nous disent qu'au 1^{er} janvier 2022, ils en ont 769, donc on peut considérer que c'est une prévalence mesurée en janvier 2022 de malades qui,

actuellement, étaient éligibles à ce traitement. C'est leur démarche et elle n'est pas absurde. Sinon, on est encore là demain, je pense.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il ne faut pas qu'il y ait de confusion pour le CEPS et qu'il faut que ce soit bien clair que ce n'est pas 760 patients par an.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Une prévalence estimée au 1^{er} janvier 2022 à 350 patients éligibles, non ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est ça. Quel est le nombre de patients qui pourraient recevoir le traitement ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- 350.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- 350.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On ne reste donc que sur un chiffre de prévalence ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il faut mettre les deux. Tu laisses ta phrase après, tu peux rajouter par ailleurs...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas contre. Scientifiquement, je suis d'accord avec toi, mais on ne le fait jamais.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais on a deux sources différentes. C'est difficile de les combiner, sinon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'habitude, je reviens là-dessus, mais c'est une incidence ou une prévalence qu'on met ? C'est une incidence ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On regarde. Je crois que la doctrine le spécifie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je crois qu'on met les deux. On met l'un ou l'autre.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- « Le choix de l'incidence ou de la prévalence, pour cette estimation est réalisée au cas par cas en fonction des modalités effectives d'utilisation du médicament. La population cible d'un médicament utilisé une fois sur un temps court peut s'appuyer sur l'incidence, alors que dans le cas d'une utilisation chronique, la prévalence sera nécessaire. » Chronique, c'est prévalence.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On n'a pas toujours les chiffres de prévalence. C'est ça aussi, je pense.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est 350.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je suis assez d'accord.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- 350 maximum.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On ne remet pas le chiffre d'incidence, on met que le chiffre de prévalence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, vu ce que vient de nous lire Charlotte, c'est pas mal. On ne va pas faire de vote conventionnel. Quelqu'un s'oppose-t-il à cette proposition de population cible révisée à une prévalence de 350 ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si personne ne s'oppose, on s'en tient là. OK. Ça marche.

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