



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 novembre 2025

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 - Extension d'indication - REBLOZYL 25 et 75 mg (Anémie liée à SMD)
(CT-20954)**

M. le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer le laboratoire.

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

(Le Dr Angélique Ruzé, le Dr Sébastien Kone et le Pr Thomas Cluzeau rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Mesdames, Messieurs de BMS. On se réunit pour l'audition concernant REBLOZYL, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation et nous aurons 10 minutes d'échange.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous recevons aujourd'hui BMS en audition pour l'extension d'indication de leur spécialité REBLOZYL, en poudre pour solution injectable. L'indication de REBLOZYL est la suivante : REBLOZYL est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion, due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire.

La Commission de la transparence a déjà évalué ce produit dans une précédente version de cette indication, à savoir uniquement en deuxième ligne, c'est-à-dire chez les patients ayant présenté une réponse insuffisante à un traitement par érythropoïétine ou étant inéligibles à ce type de thérapie, et chez les patients avec sidéroblastes en couronne, c'est-à-dire avec un statut RS positif.

Suite à une extension d'indication obtenue en mars 2024, l'indication a été modifiée pour inclure également les patients en première ligne, c'est-à-dire naïfs d'ASE, et également les patients en deuxième ligne sans sidéroblastes en couronne, c'est-à-dire avec un statut RS négatif. Le périmètre de l'indication concerné par la présente évaluation, c'est-à-dire l'extension d'indication, concerne les patients en première ligne, mais également ces patients en deuxième ligne sans sidéroblastes en couronne, RS négatif.

Lors de la commission du 24 septembre 2025, la CT a voté pour un SMR important sans ISP, mais uniquement chez les patients naïfs d'ASE, en première ligne, avec sidéroblaste en couronne, RS positif, et sans délétion 5q. Elle a considéré qu'il s'agissait d'une option thérapeutique de première intention en tant qu'alternative aux ASE. Elle a également voté pour une ASMR de niveau V par rapport aux ASE, étant donné les données disponibles issues de l'étude de phase III démontrant la supériorité du luspatercept versus l'érythropoïétine alpha en termes d'indépendance transfusionnelle à court terme ; étant donné également la pertinence clinique de ce critère et du bénéfice observé, mais avec des incertitudes quant à l'impact du caractère ouvert de l'étude sur la quantification de celui-ci ; de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie et sur la fatigue, principaux symptômes responsables du handicap fonctionnel ; de l'absence de données comparatives robustes sur la durée de réponse et l'hémoglobinémie ; du profil de tolérance du luspatercept globalement moins favorable à celui des érythropoïétines alpha ; des incertitudes sur le maintien de

l'efficacité à long terme, de même que sur les critères cliniques d'intérêt, tels que la survie des patients et la progression de la maladie.

En miroir du périmètre évalué, la CT a voté pour un SMR insuffisant chez les patients en première ligne avec sidéroblastes en couronne RS positif, avec délétion 5q, et également en première ligne chez les patients sans sidéroblastes en couronne, statut RS négatif, et chez les patients en deuxième ligne sans sidéroblastes en couronne, RS négatif.

Ces conclusions ont été prises au regard des points de discussion suivants : tout d'abord, concernant l'étude pivot qui a été menée chez les patients en première ligne, naïfs d'ASE, peu importe le statut RS et sans délétion 5q ; tout d'abord le caractère ouvert de l'étude au regard du critère de jugement principal en partie subjectif ; également au regard de l'évaluation réalisée entre les semaines 1 et 24, qui peut être considérée comme prématurée et favoriser le traitement par luspatercept ; au regard également de la population incluse plus représentative de la population réelle de patients atteints de SMD de bas risque dépendants des transfusions, selon le statut RS, sans que cet écart ne soit justifié ; l'effet du traitement sur l'indépendance transitionnelle qui dépend du statut RS, avec un test d'interaction positif montrant une supériorité uniquement chez les patients RS positif ; le profil de tolérance moins favorable du produit par rapport à l'érythropoïétine Alpha ; l'absence de résultats robustes sur les critères de jugement cliniquement pertinents tels que la progression de la maladie, la survie globale, ainsi que sur les critères de qualité de vie ; l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme ; et, enfin, de façon générale, l'absence de données chez les patients naïfs d'ASE en première ligne avec délétion 5q et chez les patients en deuxième ligne avec un statut RS négatif.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, la parole est à vous. On a une nouvelle fonctionnalité sur Teams qui nous permet d'afficher un *timer* et c'est la première fois que l'on va s'en servir, j'espère que tout va bien se passer.

M^{me} RUZE. - C'est ce qu'on souhaite aussi, merci beaucoup. Bonjour Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs les membres de la Commission, je suis Directeur d'accès au marché chez BMS et je suis accompagnée de mon collègue Sébastien Kone, Directeur médical hématologie, ainsi que du Professeur Thomas Cluzeau, qui est responsable du service d'hématologie clinique au CHU de Nice.

Je souhaitais, dans un premier temps, revenir très rapidement sur l'historique réglementaire et le remboursement de REBLOZYL, notamment avec son étude qui a donné lieu à sa première AMM, l'étude MEDALIST qui a été développée en deuxième ligne de traitement chez les patients avec sidéroblastes en couronne, RS positif, qui a démontré dans cette étude la supériorité de REBLOZYL versus placebo. Cela a donné lieu à un avis de la Commission en 2021, à un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Le critère de jugement qui a été évalué était l'indépendance transfusionnelle.

Dans le cadre de son développement, en première ligne de traitement cette fois, ce sont les résultats de l'étude COMMANDS qui ont donné lieu à une évaluation et à un projet d'avis. Notamment, cette étude de phase III, étude de supériorité, comparait le REBLOZYL à un

comparateur actif, cette fois-ci l'EPO, avec un projet d'avis rendu, comme vous l'avez dit tout à l'heure, sur les patients sans sidéroblastes en couronne, RS négatif, de SMR insuffisant. Il s'agit d'une partie de l'indication et de l'étude sur laquelle nous ne reviendrons pas au cours de cette audition. Puis, un projet d'avis de SMR important et d'ASMR V versus EPO pour les patients avec sidéroblastes en couronne, RS positif. C'est ce que nous vous proposons de discuter avec le Professeur Cluzeau lors de cette audition.

En effet, nous souhaitons solliciter une ASMR IV pour REBLOZYL, dans la population précédemment accordée par la Commission, à savoir les patients atteints de syndrome myélodysplasique adulte avec sidéroblastes en couronne, RS positif, étant donné notamment les trois éléments que nous souhaitons rediscuter avec vous aujourd'hui : le besoin de réduire le fardeau transfusionnel pour les patients, et ce dès la première ligne de traitement ; le bénéfice de REBLOZYL sur l'indépendance transfusionnelle, démontré par une étude robuste avec des critères de jugement cliniquement pertinents ; enfin le profil de tolérance de REBLOZYL attendu par rapport notamment à son utilisation actuelle en deuxième ligne.

Je laisse tout de suite la parole au Professeur Cluzeau.

M. CLUZEAU.- Bonjour à tous. Je suis responsable du service d'hématologie clinique du CHU de Nice. Mes domaines d'intérêt sont la leucémie aiguë et le syndrome myélodysplasique. Pour les syndromes myélodysplasiques, je suis membre du comité scientifique du Groupe français des myélodysplasies.

Avant de parler de l'étude COMMANDS, l'idée était de parler du fardeau transfusionnel et des myélodysplasies, qui sont une atteinte de la moelle osseuse et qui se manifestent principalement par des cytopénies et, dans 80% des cas, plutôt une anémie. Cette anémie, dans un tiers des cas, va être suffisamment profonde pour nécessiter des transfusions itératives de culots globulaires dans un tiers des cas.

Ces transfusions itératives de culots globulaires augmentent le risque infectieux, il y a un risque de surcharge en fer, d'hémochromatose post-transfusionnelle, des complications cardiovasculaires, et tout cela a un impact sur le parcours de soins, sur les conditions de vie du patient, sur nos structures hospitalières, sur les établissements français du sang. Cela implique de solliciter des donneurs sains pour pouvoir disposer des culots globulaires nécessaires. À terme, le fait d'être transfusion-dépendant est associé à une diminution de la survie globale. Il y a pas mal de données qui vont dans ce sens.

L'objectif des traitements va être bien sûr de prévenir les transfusions et de corriger le taux d'hémoglobine des patients, et d'améliorer leurs conditions de vie.

Aujourd'hui, dans les syndromes myélodysplasiques, la stratégie thérapeutique en première ligne repose sur les agents stimulant l'érythropoïèse et donc l'érythropoïétine alpha, qui a l'autorisation de mise sur le marché, basée sur deux études de phase III. Cela montre une efficacité limitée : un tiers des patients vont obtenir une réponse, avec une durée médiane de réponse qui, en fonction des études, est entre 6 et 18 mois aux doses standards. Le délai pour obtenir une réponse est habituellement de 3 à 4 mois, avec possibilité d'avoir des transfusions

nécessaires durant ces 3 à 4 premiers mois, le temps d'obtenir la réponse. Les modalités d'administration sont par voie sous-cutanée, à un rythme d'une fois par semaine en hématologie.

L'étude COMMANDS était une étude de phase III randomisée, visant à montrer la supériorité du luspatercept versus l'EPO. Il s'agissait d'une randomisation un pour un, stratifiée sur le statut RS. L'objectif était bien sûr de démontrer la supériorité du luspatercept versus l'EPO, en termes d'indépendance transfusionnelle associée à une augmentation du taux d'hémoglobine.

Le caractère de cette étude était ouvert, choix centré sur les patients étant donné la fréquence d'administration : l'EPO étant administrée une fois par semaine, le luspatercept toutes les trois semaines par voie sous-cutanée. Le biais était considéré comme maîtrisé, car le critère d'évaluation composite intégrait un seuil transfusionnel établi avant la randomisation.

Le critère principal de l'étude est robuste et cliniquement pertinent : c'était l'indépendance transfusionnelle sur une durée de plus de 12 semaines consécutives, associée à une augmentation significative du taux d'hémoglobine, c'est-à-dire supérieure à 1,5 gramme par décilitre.

Cette étude est positive, avec un taux de réponse de 60 % dans le bras REBLOZYL versus 35 % dans le bras EPO, ce qui est en ligne avec les données déjà connues en phase III pour l'EPO. Le p-value est significatif, inférieur à 0,001, avec un *odds ratio* de 3,1.

En se concentrant sur la population RS positif, le test d'interaction est positif. Là aussi, le taux de réponse est significativement supérieur dans le bras REBLOZYL versus EPO : 65 % versus 29 %, avec un *odds ratio* de 4,58, soit une différence entre les deux bras de 36 %.

Les critères secondaires hiérarchisés sont également tous positifs, montrant une réponse durable et prolongée dans le temps, confirmée par des données à long terme qui attestent du maintien de cette réponse. Quand on regarde la durée médiane de réponse, on observe une augmentation du taux de réponse, mais également de la durée médiane de réponse : 120 semaines pour le bras REBLOZYL versus 63 semaines pour le bras EPO. Ce sont donc plus de réponses et des réponses qui durent plus longtemps.

En termes de tolérance, quand on regarde les effets indésirables de grade 3-4, il y en a peu, mais en effet, il y en a un peu plus dans le bras REBLOZYL. On voit qu'il y a 7,7 % d'effets indésirables de grade 3-4 dans le bras REBLOZYL versus 2,2 dans le bras EPO. Si on se concentre sur la fatigue, en effet, il y a une augmentation du pourcentage de fatigue dans le bras luspatercept versus le bras EPO, 7,3 % versus 17,6 %. Mais quand on regarde le détail de ces effets secondaires, c'est principalement une augmentation de la fatigue grade 1, c'est-à-dire une fatigue qui n'altère pas les conditions de vie du patient. Quand on regarde la définition d'un grade 1 de fatigue, c'est un inconfort passager ou léger, avec aucune limitation des activités et aucune intervention médicale ou thérapeutique requise. Cela permet de conclure qu'au final, on a plus de 90 % des patients qui conservent une vie quotidienne sans limitation liée à la fatigue sous traitement par REBLOZYL.

En synthèse, du point de vue clinique, l'objectif thérapeutique dans les syndromes myélodysplasiques, c'est de réduire le fardeau transfusionnel. C'est ce qui a été obtenu avec REBLOZYL, avec un bénéfice qui est significativement supérieur par rapport à l'EPO sur le critère de jugement principal qui était l'indépendance transfusionnelle et la réponse érythroïde. Ce bénéfice est à peu près du même ordre que ce qui avait été observé dans l'étude MEDALIST vis-à-vis du bras placebo. C'est une réponse qui se maintient dans le temps, avec maintenant des données à plus d'un an et demi, deux ans, qui montrent une persistance de ce bénéfice dans le temps. La tolérance est attendue et surtout n'altère pas la vie quotidienne des patients dans plus de 90 % des cas, chez la quasi-totalité des patients.

Ce traitement, au vu des données de l'étude, semble et montre un véritable progrès dans la prise en charge des patients atteints de syndrome myélodysplasique en première ligne transfusion dépendante.

M^{me} RUZE.- En conclusion, étant donné ce que le professeur Cluzeau vient de vous exposer, à savoir l'importance, comme nous l'avons vu, de réduire le fardeau transfusionnel chez les patients SMD dès la première ligne de traitement ; également de la quantité d'effets supplémentaires démontrés au cours de cette étude sur le critère principal, qui est cliniquement pertinent, d'indépendance transfusionnelle et d'augmentation de l'hémoglobine observée dans la population totale ITT, comme nous l'avons montré, et dans la population RS positif, facteurs de stratification et tests d'interaction positifs. REBLOZYL, par rapport à l'EPO, sur ce critère principal de jugement, c'est un écart de 36 points sur le taux de réponse et un bénéfice qui se confirme également dans l'indépendance transfusionnelle, notamment sur les critères secondaires et hiérarchisés, avec cette fois-ci un écart en faveur de REBLOZYL de 24 et 27 points, respectivement sur ces deux critères. Enfin, étant donné le profil de tolérance qui est connu des cliniciens, comme vous l'a présenté le professeur Cluzeau, et cohérent avec celui de deuxième ligne précédemment évalué par la commission.

C'est pourquoi, considérant une amélioration mineure démontrée, Bristol Myers Squibb sollicite pour REBLOZYL une ASMR IV dans la population précédemment retenue par la commission, chez les patients adultes avec sidéroblastes en couronne, RS positif.

Nous vous remercions de votre attention et nous sommes à disposition pour les questions.

M. le Dr COCHAT, Président.- Très bien. Merci pour avoir respecté le temps. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Etienne Lengliné.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour. Merci pour votre présentation. J'avais tout de même une question sur la tolérance. Ce qui nous a gênés dans l'évaluation initiale, c'était qu'on a du mal à comprendre la discordance entre le taux d'indépendance transfusionnelle, qui est clairement en faveur du luspatercept, alors que les questionnaires de symptômes rapportent tout de même une dégradation nette des scores, notamment de fatigue et de dyspnée.

C'est quelque chose que, finalement, on commence à avoir l'habitude de voir quand on prescrit dans la situation d'échec d'EPO. Et c'est pourtant un des objectifs majeurs des

patients, qu'ils avaient rappelé dans leur contribution, parce que c'est tout de même pour cela qu'on les transfuse et qu'on essaye de monter leur taux d'hémoglobine dans ces contextes de SMD de faible risque.

J'ai vu que le GFM commence à collecter des données sur cette fatigue liée au luspatercept. Je ne sais pas si on a des hypothèses physiopathologiques ? Est-ce confirmé dans les données que vous collectez ?

La question derrière, c'est que les données de MEDALIST en échec d'EPO étaient des données montrant vraiment une nette indépendance transfusionnelle, quasiment 40 % après échec d'EPO. Finalement, la question, c'est de savoir si, avec ces données, on met l'Epo à la poubelle et on commence tout le monde avec du luspatercept. En sachant que nous n'avons pas de données dans le sens inverse sur la séquence.

Ce qu'on avait considéré lors de l'évaluation initiale, c'est que cela pouvait être une option de traitement, mais que la discordance entre les symptômes et le taux d'indépendance transfusionnelle posait tout de même un peu question.

M. CLUZEAU.- Merci pour la question. Au sein du GFM, ces données de tolérance sont remontées sur la fatigue. Il y a une certaine discordance en fonction des cliniciens. Il y a clairement des cliniciens qui n'ont jamais observé de fatigue, et d'autres qui en observent à des taux assez importants. Il y a une vraie question et un vrai sujet au sein du GFM. Une étude va être lancée par le Professeur Sophie Pautou de Grenoble pour essayer d'étudier et de trouver une hypothèse physiopathologique à cette fatigue si elle est réelle.

Après, il y a vraiment des données très discordantes en fonction des différentes études. Il y a l'étude MEDALIST, il y a l'étude COMMANDS, mais également d'autres études actuellement en cours : l'étude MAXILLUS, l'étude LUSTAPLUS et l'étude COMBOLA. Ce sont notamment des études qui évaluent des doses plus importantes de luspatercept, c'est-à-dire débiter le traitement à une dose maximale, un peu comme ce qu'on a fait dans l'histoire de l'EPO où les premières études ont commencé à des doses standards et on a ensuite évalué des doses plus importantes, ce qui a permis d'ailleurs de montrer des taux plus élevés en termes de réponse. C'est dans la même démarche que tout est fait actuellement.

Ce qu'on observe, et je pense que c'est une partie de l'explication de cette fatigue qu'on observe chez des patients indépendants transfusionnels : l'obtention d'une indépendance transfusionnelle peut être associée, chez certains, à une augmentation non significative du taux d'hémoglobine. Ce qui fait qu'on se retrouve avec des patients indépendants transfusionnels, mais qui restent avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 et donc avec une anémie symptomatique. C'est probablement une des explications de cette fatigue.

Dans les études de vraie vie d'utilisation du luspatercept, on a vu qu'au final, les cliniciens n'augmentaient pas les doses comme c'est recommandé, avec les deux paliers à 1 milligramme, 1,33 et 1,75, dès qu'il y avait l'obtention d'une indépendance transfusionnelle. Alors que, par exemple, ce n'est pas du tout ce qu'on ferait avec l'EPO, où on essaierait de s'approcher le plus possible de ces 12 grammes d'hémoglobine, 11 ou 12 en fonction des

cliniciens. Il y a probablement une petite discordance là-dessus et c'est pour cela qu'on se retrouve avec ce taux de fatigue.

Dans le cadre de l'étude, ce que j'ai voulu montrer, c'est que l'augmentation du pourcentage de fatigue est principalement due à une augmentation de fatigue grade 1, qui n'a pas d'altération sur les conditions de vie du patient. Ce qui fait que le patient tire tout de même le bénéfice de l'obtention de cette indépendance transfusionnelle.

Pour répondre à la deuxième question sur la séquence, aujourd'hui, si on regarde un patient traité par EPO RS positif, puis traité par luspatercept en deuxième ligne dans le cadre de son AMM actuel, si on fait les calculs, la durée d'indépendance transfusionnelle et le pourcentage de patients qui doivent obtenir une indépendance transfusionnelle seront plus courts que si le patient reçoit luspatercept en première ligne, avec une durée médiane à 120 semaines. Aujourd'hui, ce qui est vrai, et le docteur Lengliné l'a dit, c'est que l'on n'a pas de data sur l'utilisation de l'EPO après échec de luspatercept dans cette population. Aujourd'hui, on ne peut pas savoir si on garde les mêmes durées de réponse ou pas en utilisant le luspatercept en première ligne.

Je ne sais pas si j'ai répondu à toutes les questions, Etienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Après sur le *grading* par les médecins en grade 1 versus les scores PRO, ce n'est pas la même évaluation, mais quand on regarde le QLQC 30 sur la fatigue ou sur la dyspnée, il y a vraiment une très nette différence avec des bornes d'erreur standards qui ne se croisent pas, incluant des patients qui ont bien répondu. Ce n'est même pas que chez les « non-répondeurs » c'est-à-dire qu'il y a plus de répondeurs, mais malgré ça, ça fait baisser tout de même les scores. C'est possible que ce soit gradé 1 par des médecins, parce qu'en effet, je ne sais pas si tout le monde prend le temps. Comme tu dis, c'est très hétérogène l'évaluation de l'asthénie et de la fatigue par les médecins.

Sur le taux global d'indépendance, si on dit qu'il y a 30 % de réponses avec l'EPO et si on adapte les données de MEDALYS, c'est-à-dire 40 % de réponses sous luspatercept en échec d'EPO, on atteint à peu près le même pourcentage. Je suis d'accord qu'il y aura une période de temps où les patients vont être transfusés en attendant, mais ça revient à peu près au même pourcentage d'indépendance transfusionnelle à la fin.

M. CLUZEAU.- Oui, mais la durée médicale sera plus courte.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'avais une question sur la définition du besoin transfusionnel. Si j'ai bien relu, c'était un peu à la discrétion des investigateurs et ce n'était pas une définition précise sur le niveau d'hémoglobine. Or, il n'y a pas de double aveugle dans la mesure où l'investigateur et les patients étaient au courant du traitement. Cela ne peut-il pas faire des biais ensuite et expliquer des différences ?

M. CLUZEAU.- Dans le cadre de l'étude, en effet, c'est une étude internationale, et comme on le sait, le seuil transfusionnel est différent en fonction des pays. Ce qui avait été convenu, c'est

que le seuil transfusionnel a été défini avant la randomisation, ce qui fait que le patient était considéré comme transfusion dépendant à partir d'un seuil qui était défini avant. Que le patient soit dans le bras EPO ou dans le bras luspatercept, si on avait décidé de le transfuser en dessous de 9 grammes par décilitre, qu'il soit dans n'importe quel bras, il a reçu des transfusions en dessous de 9 grammes par décilitre. Le caractère ouvert n'a pas modifié les pratiques transfusionnelles, que le patient soit dans le bras luspatercept ou dans le bras EPO.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais la définition, vous parliez de 9 grammes, ce n'était pas vrai pour tous les patients.

M. KONE.- Dans le protocole, nous avons défini un seuil d'hémoglobine pré-transfusionnel basé sur la moyenne de toutes les hémoglobines qu'on avait au cours des huit semaines pré-randomisation. On faisait la moyenne de toutes ces valeurs. On considérait que pendant l'étude, tant que l'hémoglobine n'excédait pas de plus de 1 gramme de seuil, les transfusions pouvaient être différées d'un minimum de sept jours. Cela a permis une harmonisation complète des pratiques des médecins. Ce qu'on a observé, c'est qu'effectivement, dans 80 % des cas, les transfusions ont été bien effectuées per protocole. Les médecins se sont bien astreints à cette condition, qui a homogénéisé les pratiques et donc contrebalancé le caractère ouvert de l'étude.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Avez-vous comparé le niveau d'hémoglobine pré-transfusion dans les deux groupes ?

M. le Pr COCHAT, Président.- On va s'arrêter. Patrick, je suis désolé, le temps imparti est terminé, on va s'arrêter là. Merci beaucoup pour votre intervention et pour vos réponses à nos questions. Merci à vous et bonne fin de journée.

(Le Dr Angélique Ruzé, le Dr Sébastien Kone et le Pr Thomas Cluzeau quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Patrick, désolé. A priori, notre système de *timer* marche bien. En visuel, ça ne fait pas de bruit, mais on le voit. Peut-être que tu ne l'avais pas vu. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires sur ce dossier ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On a repris un peu les éléments du débat qu'on avait eu lors de l'évaluation initiale. L'étude est plutôt bien menée. En effet, des seuils étaient pré-spécifiés au moment de l'inclusion, peut-être différents en fonction des malades, mais au moins pré-spécifiés. Après, il y a un gain sur les besoins transfusionnels, mais c'est contrebalancé avec la toxicité sur un critère qui est celui pour lequel, en général, on fait des transfusions, c'est-à-dire l'asthénie. En sachant qu'on est dans un contexte où on a valorisé le produit pour les patients qui étaient en échec d'EPO. Je trouvais assez logique de dire que c'est une option de traitement en première ligne, mais on n'en avait pas suffisamment pour le valoriser avec une ASMR IV.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la population hétérogène, puisque deux tiers des inclus avaient des besoins transfusionnels très faibles. Je ne sais pas ce que tu en pense, Etienne, mais cela reflète-t-il la population ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On voit de tout. Ils se sont focalisés sur des gens qui avaient des besoins transfusionnels. Il y a possiblement des personnes qui ont été transfusées pour pouvoir être incluses. Après, il y a des patients qui ont des SMD avec une anémie symptomatique qui ne sont pas dépendants des transfusions. Il y a des études en cours aussi pour ces patients. Oui, possiblement, parmi les inclus qui avaient des besoins les plus faibles, on peut toujours se demander s'ils n'ont pas eu une transfusion.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour votre gouverne, je voulais tout de même faire une petite remarque sur le fait qu'ils ont utilisé des *odds ratios* sur un événement qui n'est pas rare. Par exemple, au lieu de calculer un *odds ratio* à 3 avec les chiffres sur le critère principal, on trouve un risque relatif à 1,8. C'est juste pour attirer votre attention sur le fait que les mesures d'effet, dans un essai randomisé, calculer un *odds ratio*, je ne vois pas l'intérêt, à part surestimer la taille de l'effet.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Finalement, on est face à un traitement qui a une efficacité sur les besoins transfusionnels indiscutables. Ce qui nous avait interpellés, ce qu'a rappelé Étienne, c'est l'effet paradoxal sur la fatigue. C'est tout de même un élément important, mais pas le seul pour les patients. Ce que nous a rappelé l'expert, c'est que finalement, on s'était interrogé qualitativement sur cette fatigue, mais il semble nous indiquer que c'est un événement de niveau 1 ou de niveau 2 dans la plupart des cas et qui semble peu retentir sur la fonctionnalité des patients. Je ne sais pas si c'est vrai, mais cela peut être un élément susceptible de remettre en cause pour moi le vote que j'avais émis la première fois.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est-à-dire que dans un des cas, c'est le médecin qui grade et dans l'autre cas, ce sont les questionnaires remplis par les patients.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans un essai en ouvert.

M. le Pr COCHAT, Président.- Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai la sensation qu'il s'agit de savoir si, pour un patient, c'est plus pénible d'avoir la contrainte des transfusions, ce qui est tout de même quelque chose de contraignant en termes d'organisation, d'impératifs de rendez-vous, etc., versus avoir un peu plus de fatigue et que, par contre, pour cela n'a pas d'info. C'est un pari de notre part.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison de le présenter comme cela, mais on ne peut pas répondre.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Après, il y a l'aspect pour la société, effectivement, sur l'épargne transfusionnelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis aussi l'avocat du diable, comme Hugues Blondon et Audrey. C'est tout de même une étude qui est positive, quelle que soit la façon dont on l'évalue, même si Sylvie nous dit que, quand on regarde plus précisément, l'*odds ratio* est moins important. Je crois tout de même que la fatigue est là, mais la fréquence n'est tout de même pas très élevée. La question qui se pose est de savoir si on ne considère pas que cette étude est positive et que l'on met en avant un sujet sur lequel il y a de la discussion, sur la tolérance et sur la fatigue. Peut-être que ce sera au médecin ou au malade de choisir. Mais je trouve que l'étude est tout de même positive.

M. le Pr COCHAT, Président.- Avec une méthodologie...

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La méthodologie est correcte, elle est bonne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le besoin médical, c'est la fatigue et la dyspnée. L'idée de corriger l'anémie et de faire des transfusions, c'est que les gens soient moins fatigués et moins dyspnéiques. Ce n'est pas comme s'il y avait un effet secondaire qui était à côté. C'est dans ce sens qu'on avait été surpris. Certes, encore une fois, ils présentent les effets secondaires en disant que c'est essentiellement des grades 1, mais on avait vu sur les courbes de scores de symptômes, c'était vraiment une différence assez nette des scores remplis par les patients, encore une fois. Après, je suis d'accord sur tout le reste, sur le fait que l'étude soit bien menée, etc. On n'a pas mis un SMR insignifiant, on a considéré que c'était une option et les EPO ont une ASMR I ou II.

M. le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur des remarques qui ont été faites par Hugues et Audrey. J'ai été sensible à l'argument de Thomas Cluzeau qui est que, sur cet élément de fatigue, on peut tout à fait atteindre l'indépendance transfusionnelle en ayant été mis sur un taux d'hémoglobine entre 10 et 11. Quand on a un taux d'hémoglobine à 10,5 et qu'on a 70 ans, que l'on rapporte de la fatigue de grade 1, ce n'est quelque chose d'assez banal d'une certaine façon. Je suis dubitatif. Cette asthénie qui est rapportée essentiellement de grade faible ne me paraît pas...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le grade, c'est par les médecins ou je n'ai pas compris ?

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Le grade, c'est défini par les médecins. C'est l'investigateur qui l'établit. Par contre, je reviens sur mon premier point : si on est habituellement à 8,5 grammes d'hémoglobine et qu'un traitement vous amène à 10,5 grammes, on peut être indépendant transfusionnel en restant fatigué. C'est un élément qui, je pense, est à considérer et qui s'explique bien. On a une forme d'explication cohérente à cette asthénie qui est rapportée, cette notion d'indépendance transfusionnelle qui ne veut pas forcément dire que les gens atteignent 13 ou 14 grammes d'hémoglobine. De la façon dont il l'explique, cela me paraît être un cadre assez cohérent.

Après, pour revenir sur ce qu'a dit Audrey, la transfusion concerne les patients et ce n'est pas agréable d'être transfusé. Cela fait venir à l'hôpital, c'est assorti d'un certain nombre de

risques résiduels et ça consomme du sang de donneur. Cette étude montre que ces gens sont moins souvent transfusés. C'est aussi un élément qui est à prendre en compte.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne pense pas que l'explication de la fatigue puisse être liée à des taux d'hémoglobine parce que les patients sont moins anémiques avec le luspatercept, ils sont moins transfusés, ils sont moins anémiques. Néanmoins, la dégradation des scores qui sont liés à des symptômes qu'on pourrait penser être ceux de l'anémie ne devrait pas se dégrader. Ils sont moins anémiques, ils sont moins transfusés, donc la fatigue qu'on observe, la dégradation des scores de fatigue et de dyspnée... L'étude est positive dans le sens de l'augmentation de l'hémoglobine, donc on ne devrait pas voir cela. Cela ne peut pas être expliqué par le fait qu'ils restent un peu anémiques, mais pas transfusés. Il y a une autre explication.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Quelque chose qui m'a toujours étonné, mais sur lequel je n'ai jamais eu d'explication facile, c'est comment on fait la distinction entre la ligne fatigue et la ligne asthénie ? On pourrait discuter longtemps sur cela. Quand on prend la ligne asthénie, il y a plus de patients dans les érythropoïétines que de patients dans le luspatercept, et quand on prend la ligne fatigue, c'est l'inverse. Ces données sont tout de même des données jamais très faciles à interpréter d'une certaine façon.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si je peux me permettre, je suis assez d'accord avec Thierry Facon et d'accord aussi avec Madame Bellesoeur parce que ce n'est pas facile d'aller vers une transfusion, ce n'est pas sans risque. C'est un hôpital de jour ou une hospitalisation régulière. C'est éloigner de la vie sociale des personnes, c'est aussi tout ça. Quand il y en a qui travaillent, ce sont des arrêts de travail réguliers, ce sont des transports, et plein de choses comme cela. C'est vrai que cela ne rentre pas en ligne de compte, mais je ne suis pas surprise de dire que quelqu'un qui a 10 d'hémoglobine est fatigué et reste fatigué.

Après, ce médicament a-t-il l'air d'être associé à moins de transfusions ? Déjà, c'est un atout de taille pour les patients, c'est une évidence. Si cela n'apparaît pas dans l'étude, si les questionnaires patients ne sont pas bien *designés* pour faire ressortir cela, je crois que tout de même, il y a un avantage à avoir ce médicament.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je propose qu'on passe à un revote sur le maintien ou pas. En sachant que, lors du premier passage, on a vu un vote important, V qui était unanime de la CT, et je suis tout à fait sensible à tout ce qui vient d'être dit. Stéphanie, je te passe la main pour le vote.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On ne peut pas revoter directement l'ASMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut que l'on fasse comme on fait régulièrement, maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. J'ai 13 voix contre le maintien et 9 voix pour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut qu'on revote. La revendication ne portait que sur l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 14 voix pour le niveau IV et 8 voix pour le niveau V.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'ASMR IV. Si on avait voté d'emblée l'ASMR, ça présageait que le vote serait différent et on ne le refera pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste un point de cohérence, puisqu'on avait révisé la place dans la stratégie thérapeutique sur la base d'une ASMR V. Là, finalement, on valorise par rapport à l'EPO. La manière dont on a rédigé vous convient-elle ? En gros, on dit : dans cette population, REBLOZYL représente une alternative aux ASE qui sont actuellement le traitement de référence. On ne rentrait pas forcément dans les détails. Après, on précise que **(inaudible 1668454_HAS_CT_051125.PM.mp3 0.55.16)** prendre en compte les données cliniques disponibles à ce jour, avec en comparaison les éléments factuels de ce qu'on observait. Pour vous, cela reste-t-il cohérent, la manière dont on l'a rédigé par rapport à une ASMR IV ? Ou faudrait-il aller plus dans le sens de décrire que, finalement, REBLOZYL en première ligne est l'option de premier ordre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- A priori ça me va.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On n'entend pas bien ce que vous dites dans la salle. C'est extrêmement difficile.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous avez entendu ce qu'a dit le chef de projet ?

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

Un chef de projet pour la HAS.- La place dans la stratégie écrite de cette manière que je vous projette vous convient au regard du vote d'ASMR IV qui vient d'être fait ?

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Très bien.

INDEX

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

COMBOLA.....8
LUSTAPLUS8

MAXILLUS.....8
Sophie Parc8

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