



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 JUIN 2021

Iuspatercept

REBLOZYL 25 et 75 mg, poudre pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

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

Place du médicament

Compte tenu :

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Reblozyl est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie. » ¹
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	REBLOZYL (luspatercept) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du luspatercept par rapport au placebo dans l'étude BELIEVE en termes de patients répondeurs avec une réduction d'au moins 33 % du volume transfusionnel à S24 (critère de jugement principal) mais avec une quantité d'effet jugée modeste (seulement 21,4 % de patients répondeurs versus 4,5 % dans le groupe placebo ; OR = 5,79 ; IC95% [2,24 ; 14,97] ; p < 0,0001) ; - de la pertinence clinique discutable de ce critère de jugement vis-à-vis des autres critères de jugement plus cliniquement pertinents tels que les critères d'indépendance transfusionnelle, de concentrations en fer hépatique et myocardique et de qualité de vie, évalués de façon exploratoire ; - des incertitudes sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique, du fait principalement de l'inclusion de patients jeunes et de patients atteints de bêta-thalassémie majeure et intermédiaire ayant des évolutions cliniques et des besoins transfusionnels différents, ce qui ne permet pas de déterminer avec certitude le bénéfice attendu du médicament dans chacun des deux groupes ; - de l'absence de comparaison à l'hydroxyurée qui constitue le traitement de référence, principalement chez les patients atteints de β-thalassémie intermédiaire, en majorité dans l'étude, alors que la comparaison directe à cette spécialité était réalisable ; - de l'absence de donnée de tolérance à long terme alors que le traitement est susceptible d'être administré au long court ; <p>REBLOZYL (luspatercept) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients ayant une anémie dépendante des transfusions associée à une β-thalassémie.</p>
Population cible	Sans objet

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, de la spécialité **REBLOZYL (luspatercept) 25 et 75 mg, poudre pour solution injectable**, dans le cadre de son AMM obtenue le 25/06/2020 dans « le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie ».

Le luspatercept est un agent de maturation érythroïde qui s'administre par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. Il s'agit plus précisément d'une protéine de fusion recombinante qui se lie à des ligands endogènes spécifiques (GDF-11, activine B) de la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). La liaison inhibe la voie de signalisation des Smad2/3 (anormalement élevé dans les maladies à érythropoïèse inefficace comme la β -thalassémie) et entraîne une maturation érythroïde par différenciation des précurseurs érythroïdes de stade avancé (normoblastes) dans la moelle osseuse.²

Le luspatercept a obtenu le statut de médicament orphelin le 29 juillet 2014 dans le traitement de la β -thalassémie intermédiaire et majeure.

Cette spécialité a également obtenu une AMM le 25/06/2020 dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD). Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission et fait l'objet d'un avis séparé.

A noter que la Commission a récemment évalué dans une indication superposable la spécialité ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel), un médicament de thérapie génique obtenu par la transduction ex-vivo des cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient permettant en une injection unique la production d'hémoglobine adulte fonctionnelle. Dans son avis d'inscription du 18 mars 2020³, la Commission a octroyé à cette spécialité un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique des patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de CSH mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible. Cette spécialité a néanmoins fait l'objet d'une suspension temporaire de son AMM conditionnelle en mars 2021 en raison d'effets indésirables graves (leucémie et syndrome myélodysplasique) observés chez des patients traités par un médicament similaire utilisant le même vecteur viral dans une indication différente.

02 INDICATIONS

« Reblozyl est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles (voir rubrique 5.1 [du RCP]).

Reblozyl est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »

² EMA. EPAR. Product information. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_fr.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18 mars 2020 pour ZYNTGLO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18061_ZYNTGLO_PIC_INS_AvisDef_CT18061_EPI659.pdf

03 POSOLOGIE

« Le traitement par Reblozyl doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

Avant chaque administration de Reblozyl, le taux d'hémoglobine (Hb) des patients doit être mesuré. Si le patient a reçu une transfusion de culots de globules rouges (CGR) avant l'administration, il convient de tenir compte du taux d'Hb avant la transfusion pour déterminer la dose.

[...]

β -thalassémie

La dose initiale recommandée de Reblozyl est de 1,0 mg/kg, administrée une fois toutes les 3 semaines.

Chez les patients qui n'atteignent pas de réponse, définie comme une réduction du besoin transfusionnel en CGR d'au moins un tiers après 2 doses consécutives (6 semaines) ou plus à la dose initiale de 1,0 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,25 mg/kg. La dose ne doit pas être augmentée au-delà de la dose maximale de 1,25 mg/kg toutes les 3 semaines.

En cas de perte de réponse du patient (si le besoin transfusionnel en CGR augmente de nouveau après une réponse initiale), la dose doit être augmentée d'un palier de dose.

SMD et β -thalassémie

Réduction et interruption de la posologie

En cas d'augmentation du taux d'Hb > 2 g/dl au cours des 3 semaines de traitement par luspatercept en l'absence de transfusion, la dose de Reblozyl doit être réduite d'un palier de dose.

Si le taux d'Hb est $\geq 11,5$ g/dl en l'absence de transfusion pendant au moins 3 semaines, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'Hb soit $\leq 11,0$ g/dl. Dans le cas d'une augmentation concomitante rapide du taux d'Hb (> 2 g/dl au cours des 3 semaines en l'absence de transfusion), une réduction de la dose au palier inférieur (minimum 0,8 mg/kg) doit être envisagée après le report de dose.

La dose ne doit pas être réduite en dessous de 0,8 mg/kg.

Les paliers de réduction de doses pendant le traitement par luspatercept sont décrits ci-dessous.[...]

Tableau 2 [du RCP] : Réductions de dose en cas de β -thalassémie

Dose actuelle	Réduction de la dose
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Si des patients présentent des réactions indésirables persistantes liées au traitement, de grade 3 ou supérieur (voir rubrique 4.8 [du RCP]), le traitement doit être retardé jusqu'à l'amélioration ou la résolution de ces réactions

Après une interruption, le traitement devra être repris à la dose précédente ou à la dose immédiatement inférieure conformément aux instructions concernant la réduction de la dose.

Doses oubliées

Si une administration du traitement prévue est oubliée ou retardée, le traitement par Reblozyl doit être administré dès que possible et les administrations doivent se poursuivre conformément à la prescription avec un intervalle d'au moins 3 semaines entre deux doses.

Patients avec perte de réponse

Si des patients présentent des signes de perte de réponse avec Reblozyl, les éventuels facteurs de causalité (p. ex. un événement hémorragique) doivent être évalués. Une fois les causes typiques de perte de réponse hématologique exclues, une augmentation de la dose devra être envisagée tel que décrit précédemment selon l'indication traitée.

Arrêt du traitement

Reblozyl doit être arrêté en l'absence de réduction du besoin transfusionnel pour le patient après 9 semaines de traitement (3 doses) au palier de dose maximal, si l'échec de réponse ne peut être expliqué autrement (p. ex. hémorragie, intervention chirurgicale, autres maladies concomitantes) ou à tout moment en cas de survenue d'une toxicité inacceptable. »

04 BESOIN MEDICAL

Présentation

La β -thalassémie est une hémoglobinopathie rare, héréditaire, de transmission généralement autosomique récessive, caractérisée par un défaut de synthèse de la protéine β -globine responsable d'une forte diminution de la production d'hémoglobine fonctionnelle. La maladie résulte le plus souvent de mutations ponctuelles (rarement de délétion) du gène codant pour la β -globine situé sur le chromosome 11. Les mutations sont nombreuses (200 à 300 mutations répertoriées) et peuvent être classées en 3 grands groupes en fonction de la capacité résiduelle à produire la protéine β -globine^{4,5,6} :

- les mutations β^0 qui ne permettent aucune production de β -globine,
- les mutations β^+ qui diminuent fortement la production de β -globine,
- les mutations β^{++} ou mutation silencieuse affectant légèrement la production de β -globine.

Classifications et aspects cliniques⁷

Les individus hétérozygotes sont en règle générale asymptomatiques, avec uniquement une microcytose sans anémie, on parle alors de β -thalassémie mineure, de trait thalassémique ou de porteur β -thalassémique.

Chez les individus homozygotes (ou hétérozygotes composites), la maladie débute dès les premiers mois ou années de vie. La principale caractéristique clinique de cette maladie est une anémie hémolytique chronique de forme et de gravité hétérogènes, en lien avec le nombre important de mutations possibles et la variabilité de leur expression⁴.

La classification des β -thalassémies symptomatiques distingue, en fonction du phénotype clinique et de la capacité résiduelle du patient à produire de l'hémoglobine :

- **la β -thalassémie majeure** : Il s'agit de la forme la plus sévère avec mutation sévère des 2 allèles du gène de la β -globine (β^0 - β^0) et nécessité d'un programme transfusionnel avant l'âge de 4 ans. La maladie débute généralement entre 6 et 24 mois et associe une anémie précoce et sévère (Hb < 7 g/dl) microcytaire et hypochrome, une hépato-splénomégalie et parfois un ictère. En l'absence de transfusion, apparaissent un retard de croissance staturo-pondéral et les conséquences de l'hyperplasie de la moelle osseuse (déformations osseuses crânio-faciales et des os longs), hépato-splénomégalie.
- **la β -thalassémie intermédiaire** : Elle a une expression clinique très variable et des bases moléculaires hétérogènes avec atteinte constante des 2 allèles du gène de la β -globine mais avec synthèse résiduelle d'hémoglobine (non β^0 - β^0). L'anémie est en règle générale

⁴ Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:16-26.

⁵ Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:3-15.

⁶ Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassaemias: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects]. Ann Biol Clin (Paris). 2014 Nov-Dec;72(6):639-68.

⁷ Fédération internationale des thalassémies. Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions- (TDT). 3^{ème} édition. 2019. Disponible sur : https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_French.pdf

moindre (avec des taux d'hémoglobine à l'état basal très variables d'un patient à l'autre) et pouvant être asymptomatique pendant plusieurs années. Les besoins transfusionnels inconstants n'apparaissent en général qu'après l'âge de 4 ans. La survie y est meilleure que dans la β -thalassémie majeure mais l'anémie s'aggrave cependant progressivement avec l'âge.

Les complications de la β -thalassémie se manifestent essentiellement à l'âge l'adulte et comprennent les conséquences liées à l'anémie chronique avec dysérythropoïèse (avortement intramédullaire des précurseurs de la lignée rouge), celles de la surcharge en fer secondaire aux transfusions (atteintes hépatiques, endocriniennes, cardiaques), l'ostéoporose de cause multifactorielle, et les risques spécifiques d'infections, de thromboses ou d'hypertension artérielle pulmonaire. Les complications cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite) constituent actuellement la première cause de mortalité chez les patients atteints de β -thalassémie majeure (environ 70% des décès⁸).

L'âge médian au décès est actuellement de 40,0 ans chez les patients âgés de 12 ans ou plus pris en charge pour leur maladie. Il s'agit de plus d'une maladie altérant fortement la qualité de vie des patients. D'après une étude SNDS⁹, en 2016, les patients dépendants aux transfusions (TDT) sont venus en hôpital de jour pour transfusion en moyenne 11 fois, 26 % d'entre eux entre 13 et 17 fois, et 10 % plus de 17 fois par an.

La classification des syndromes thalassémiques a récemment évolué¹⁰ avec l'introduction de l'existence d'une transfuso-dépendance. On distingue ainsi les patients dépendants aux transfusions (TDT¹¹) des patients non transfuso-dépendants (NTDT). Les patients avec une β -thalassémie majeure sont généralement des patients TDT. Les patients avec une β -thalassémie intermédiaire peuvent être TDT ou NTDT selon leur phénotype. Un patient avec une β -thalassémie intermédiaire peut changer de catégorie au cours du temps.

A noter que d'autres formes résultent de l'association d'une bêta-thalassémie et d'une autre anomalie de l'hémoglobine. L'hétérozygotie composite HbE/bêta-thalassémie est responsable d'une forme le plus souvent intermédiaire mais parfois majeure de thalassémie, selon le degré de l'anémie. En dehors de l'HbE, d'autres variants bêta-globine sont responsables d'un tableau de thalassémie majeure ou intermédiaire, on note principalement l'Hb Lepore (forme homozygote, ou Hb Lepore/bêta-thalassémie), l'Hb Knossos/bêta-thalassémie.

Epidémiologie

L'incidence mondiale des bêta-thalassémies symptomatiques a été estimée à 1/100 000 naissances/an. En France, selon le registre national des thalassémies NaThalY, 245 patients seraient atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) et l'incidence est estimée à 10 nouveaux patients par an¹². Une analyse menée à partir du SNDS a cependant permis d'identifier 383 patients correspondant aux critères de β -thalassémie dépendante aux transfusions¹³.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'étude de l'hémoglobine du patient avant toute transfusion : électrophorèse de l'hémoglobine suivie du dosage des fractions HbF, A2 ainsi que l'étude des gènes en biologie moléculaire caractérisant les mutations en cause.

⁸ Pennell D.J, Udelson J.E, Arai A.E. et al. Cardiovascular Function and Treatment in β -Thalassemia Major A Consensus Statement From the American Heart Association. Circulation 2013 ;128:281-308

⁹ Burden of disease, complications and costs of care for transfusion-dependent beta-thalassemia patients in France. A study with the French SNDS Database. Technical Report version 1.0; 25 avril 2019.

¹⁰ Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):278-283.

¹¹ TDT : transfusion dépendant thalassamia.

¹² Registre national des Thalassémies (NaThalY). APHM. Juin 2020

¹³ Burden of disease, complications and costs of care for transfusion-dependent beta-thalassemia patients in France. A study with the French SNDS Database. Technical Report version 1.0; 25 avril 2019.

Stratégie thérapeutique

Selon le PNDS de 2008¹⁴, les objectifs de la prise en charge des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions sont notamment d'améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients par :

- la correction de l'anémie avec un régime transfusionnel chronique afin d'assurer une croissance et une activité normales et réduire les manifestations de la dysérythropoïèse¹⁵,
- la recherche d'un donneur HLA-identique intrafamilial et l'évaluation de la faisabilité d'une GCSH, celle-ci étant proposée de préférence dans la petite enfance,
- la prévention des complications des transfusions au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer,
- le dépistage à un stade présymptomatique et le traitement précoce des atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique,
- le traitement des autres complications de la maladie.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) était jusqu'à récemment le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions. Il est recommandé de la proposer à un âge précoce, ou avant le développement des complications dues à la surcharge en fer, pour tous les patients avec un donneur apparenté HLA identique¹⁶. En France, la GCSH conduit à un taux de survie globale à 15 ans de 86,7 % et un taux de survie sans thalassémie de 69 %⁷. A noter que la GCSH n'est discutée qu'exceptionnellement en France chez les patients sans donneur apparenté compatible mais disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur. Cette pratique reste marginale du fait de résultats non optimaux⁶.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH (75 % d'après les lois de la génétique)^{17,18}, la spécialité ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) a obtenu une AMM conditionnelle le 29 mai 2019 chez les patients de plus de 12 ans qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$. Dans son avis d'inscription du 18 mars 2020, la Commission a rendu un avis favorable à son remboursement uniquement chez les patients de moins de 35 ans¹⁹. Néanmoins, l'AMM de cette spécialité a été suspendue temporairement en mars 2021 en raison d'un risque potentiel de leucémie et syndrome myélodysplasique mis en évidence avec un autre médicament utilisant le même vecteur viral.

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

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Juin 2008.

¹⁵ La dysérythropoïèse est à l'origine de plusieurs manifestations pathologiques de la TDT que les transfusions chroniques de globules rouges parviennent en partie à supprimer. Les paramètres mesurant la dysérythropoïèse comprennent la concentration du récepteur soluble de la transferrine dans le sang périphérique, le nombre et/ou la proportion de cellules érythroïdes immatures (réticulocytes et globules rouges nucléés) par rapport aux globules rouges matures dans le sang périphérique.

¹⁶ Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Recommandations pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les bêta-thalassémies. Septembre 2011.

¹⁷ Marzali M. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell disease. Unicenter experience in a multi-ethnic population. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009 Dec 26;1(1):e2009027.

¹⁸ Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica.* 2016 Jun;101(6):680-7.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 18 mars 2020 pour ZYNTGLO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18061_ZYNTGLO_PIC_INS_AvisDef_CT18061_EPI659.pdf

d'augmentation du taux d'hémoglobine, de diminution des marqueurs de l'érythropoïèse inefficace et de la morbidité.^{7,14,20}

Besoin médical

Le besoin médical pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions est actuellement partiellement couvert par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le traitement symptomatique par transfusions de concentré de globules rouges, associées aux chélateurs du fer, ainsi que par l'hydroxyurée (hors-AMM). A noter que la spécialité ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel), indiquée uniquement chez les patients non $\beta\theta/\beta\theta$ de plus de 12 ans n'ayant pas de donneur HLA géno-identique et recommandée par la Commission jusqu'à 35 ans, a vu son AMM conditionnelle suspendue temporairement. Il existe donc un besoin important à disposer d'alternatives thérapeutiques chez les patients non éligibles à une allogreffe de CSH, notamment chez les patients avec un génotype $\beta\theta-\beta\theta$.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de REBLOZYL (luspatercept) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être utilisés pour le traitement des patients adultes ayant une anémie associée à une bêta-thalassémie nécessitant une transfusion.

05.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans le traitement des anémies nécessitant des transfusions, associées à une β -thalassémie sont les médicaments chélateurs du fer associés aux transfusions fréquentes, régulières et à vie, de concentré de globules rouges chez les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH (cf. tableau ci-dessous).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
DESFERAL (déféroxamine) Novartis Pharma	Non	Hémosidérose secondaire	06/04/2016 (RI)	<u>Important</u> (NA)	Sans objet.	Oui
EXJADE (déférasirox) Novartis Pharma	Non	Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de CGR) chez les patients qui présentent une β thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus. Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les patients : - patients avec d'autres anémies, - patients âgés de 2 à 5 ans, - patients avec une β -thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de CGR).	07/05/2014 (RI + EPI)	<u>Important</u> (ISP faible)	<u>ASMR IV</u> par rapport à DESFERAL dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes <u>ASMR III</u> dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par DESFERAL est contre-indiqué ou inadapté. Dans la situation où FERRIPROX peut être utilisé (surcharge en fer associée à une thalassémie majeure lorsque déféroxamine est contre-indiquée ou inadaptée), la CT ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives.	Oui
FERRIPROX (déféripone) Swedish	Non	FERRIPROX en monothérapie est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le	12/04/2000 (INS)	<u>Important en monothérapie</u>	<u>ASMR I</u> par rapport à l'absence de traitement de recours lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère chez	Oui

²⁰ Musallam KM et al. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. Blood 2013;121:2199- 12

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Orphan Biovitrum		traitement chélateur en cours est contre-indiqué ou inadapté. FERRIPROX associé à un autre chélateur est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.	04/04/2018 (EI)	<u>Important</u> en association à DESFERAL (pas d'ISP) <u>Insuffisant</u> en association à EXJADE (pas d'ISP)	les patients présentant une thalassémie majeure. <u>ASMR IV</u> en association à DESFERAL par rapport à la déféroxamine en monothérapie dans la thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.	

A noter que l'hydroxyurée, un agent cytotoxique entraînant la production d'HbF est largement utilisé en pratique clinique (hors AMM) chez les patients transfuso-dépendants (principalement intermédiaires) ou indépendant. Bien que l'on dispose uniquement d'études observationnelles, compte tenu des résultats qui suggèrent son efficacité en termes de réduction du besoin transfusionnel ou d'augmentation du taux d'hémoglobine et de son usage bien établi en pratique clinique (avis d'expert), il s'agit d'un comparateur cliniquement pertinent de REBLOZYL (Iuspatercept).

La thérapie génique ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) a obtenu une AMM conditionnelle dans le traitement des patients âgés de plus de 12 ans, atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de CSH mais sans donneur apparenté HLA compatible disponible. La Commission a rendu un avis favorable à son remboursement uniquement chez les patients de moins de 35 ans mais son AMM a fait l'objet d'une suspension temporaire en mars 2021 en raison d'effets indésirables graves (leucémie et syndrome myélodysplasique) observés chez des patients traités par un médicament similaire utilisant le même vecteur viral dans une indication différente. Cette spécialité ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de REBLOZYL (Iuspatercept) à la date du présent avis.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions. En France, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est réservée aux patients sans comorbidité sévère avec un donneur apparenté HLA-identique intrafamilial disponible.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, les transfusions de concentré de globules rouges (associées aux chélateurs du fer) sont un comparateur cliniquement pertinent de REBLOZYL (Iuspatercept).

A noter que la splénectomie était auparavant utilisée, notamment chez les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, pour améliorer le taux d'hémoglobine. Cette attitude thérapeutique est désormais abandonnée en raison de ces effets sur le long terme (notamment thromboses et hypertension artérielle). Elle ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de REBLOZYL (Iuspatercept).

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de REBLOZYL (Iuspatercept) sont donc :

- **chez les patients avec un donneur HLA compatible identifié : la greffe de cellules souches hématopoïétiques ;**
- **chez les patients sans donneur HLA compatible apparenté : le traitement symptomatique par transfusions de concentrés de globules rouges associés aux chélateurs de fer ainsi que l'hydroxyurée (hors-AMM).**

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité REBLOZYL (luspatercept) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 8 novembre 2019 avec un libellé superposable : « *treatment of anemia in adult patients with beta thalassemia who require regular red blood cell (RBC) transfusions* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours d'évaluation	-
Belgique	En cours d'évaluation	-
Espagne	En cours d'évaluation	-
Italie	En cours d'évaluation	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REBLOZYL (luspatercept) dans le traitement des anémies dépendantes des transfusions associées à une β -thalassémie repose sur les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude clinique BELIEVE de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle chez 336 patients atteints de β -thalassémie nécessitant des transfusions régulières (cf. rubrique 07.1 et 07.3 du présent avis).

A noter que le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de phase II, non comparative, menée en ouvert (étude ACE-536-04) et sa phase d'extension à long terme. Les résultats de ces études ne sont pas présentés dans la mesure où cette étude a été menée sur un faible effectif (n = 64) dont seulement 31 patients étaient dépendants des transfusions (correspondant à l'AMM du luspatercept) et a étudié le luspatercept à dose ascendante (0,2 à 1,25 mg/kg toutes les 3 semaines), schéma posologique non validé par l'AMM.

07.1 Efficacité clinique

7.1.1 Etude BELIEVE

7.1.1.1 Méthode

Référence	Etude BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) ²¹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02604433
Type d'étude	Etude clinique de phase III, d'efficacité, randomisée, comparative (vs placebo), menée en double aveugle et en groupes parallèles, multicentrique, internationale.
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du luspatercept associé aux traitements conventionnels par rapport au placebo + traitement conventionnel chez des patients adultes atteints de β -thalassémie nécessitant des transfusions, en termes de réponse érythrocytaire.

²¹ Etude non publiée à la date du présent avis.

Date et durée de l'étude	<p>Début de l'étude (1^{er} patient inclus) : 02 mai 2016 Visite de la 48^{ème} semaine du dernier patient : 14 mai 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 11 mai 2018 Dates d'extraction pour les analyses supplémentaires : 7 janvier 2019 et 1^{er} juillet 2019 <i>Etude en cours</i></p>
Cadre de l'étude	<p>L'étude a été conduite dans 65 centres dans 15 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 3 patients)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients adultes ; ▪ Avec un diagnostic documenté de β-thalassémie ou de HbE/β-thalassémie (y compris β-thalassémies avec mutation et/ou multiplication de l'α-globine) ; ▪ Régulièrement transfusés avec 6 à 20 culots de globules rouges (CGR) sans période entre 2 transfusions > 35 jours au cours des 24 semaines précédentes ; ▪ Score de performance ECOG de 0 ou 1.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic de HbS/β-thalassémie ou α-thalassémie (hémoglobinose H, par exemple). ▪ Thrombose veineuse profonde ou AVC nécessitant une intervention médicale dans les 24 semaines précédentes ; ▪ Numération plaquettaire > 1000 x 10⁹/L ; ▪ Hypertension artérielle non contrôlée (dans ce protocole, une hypertension contrôlée était \leq grade 1 ; ▪ Diabète mal contrôlé au cours des 24 semaines précédentes et/ou antécédents de complications cardiovasculaires liés au diabète ; ▪ Protéinurie \geq grade 3 ▪ Antécédents de cancer ou tumeur solide à l'exception du cancer cutané de type non-mélanome réséqué et du carcinome cervical in situ guéri. ▪ Traitements antérieurs : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sotatercept (ACE-011) ou luspatercept (ACE-536). ▪ Agent stimulant l'érythropoïèse dans les 24 semaines précédentes ▪ Introduction d'un chélateur de fer au cours des 24 semaines précédentes. ▪ Hydroxyurée au cours des 24 semaines précédentes ▪ Traitement anticoagulant chronique dans les 28 jours précédents ▪ Traitement chronique par corticoïdes dans les 12 semaines précédentes ▪ Agents cytotoxiques, immunosuppresseurs dans les 28 jours précédents.
Schéma de l'étude	<p>Phase de sélection et randomisation L'étude comprenait une période de sélection de 12 semaines pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patients qui remplissaient les critères de sélection, et qui disposaient d'un historique de transfusions d'au moins 12 semaines (soit un total de 24 semaines d'historique de transfusions en plus des 12 semaines collectés prospectivement pendant la phase de sélection), étaient randomisés pour recevoir le luspatercept ou le placebo.</p> <p>Phases de traitement en double aveugle Les patients randomisés entraient dans une période de traitement en double aveugle de 48 semaines. A la fin des 48 premières semaines de traitement, les patients pouvaient continuer le traitement par luspatercept ou placebo en double aveugle à la discrétion de l'investigateur dans une phase d'extension à long terme jusqu'à ce que le dernier patient ait atteint 48 semaines de traitement. Pendant ces deux périodes de traitement, les patients recevaient également des traitements de support. Les adaptations de doses étaient possibles.</p> <p>Phases de suivi à long terme Les patients du groupe luspatercept qui avaient terminé les deux phases de traitement en double aveugle pouvaient continuer à être traités par luspatercept dans une phase de suivi à long terme en ouvert jusqu'à 5 ans après le début de l'étude.</p>

	<p>Les patients du groupe placebo qui avaient terminé les deux phases de traitement en double aveugle entraient dans une période de suivi post traitement pouvaient entrer dans la phase de suivi à long terme en étant traités par luspatercept sur décision d'un comité indépendant.</p> <p>Les patients qui arrêtaient prématurément le traitement en cours d'étude pouvaient entrer directement dans la phase de suivi à long terme post traitement (pendant 144 semaines pour les patients ayant arrêté le traitement au cours des 48 premières semaines de l'étude, jusqu'à 3 ans pour les autres).</p>
Randomisation	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 pour recevoir le luspatercept ou le placebo. La randomisation était centralisée et stratifiée sur la région géographique (Amérique du Nord et Europe vs Moyen Orient et Afrique du Nord vs Asie-Pacifique).</p>
Traitement étudié	<p><u>Groupe luspatercept :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - luspatercept par voie sous-cutanée (SC) à la dose de 1mg/kg* toutes les 3 semaines (Q3W) avec une dose maximale de 120 mg par injection - + traitements de support (cf. traitements concomitants) <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo SC Q3W - + traitements de support (cf. traitements concomitants) <p>A noter que le traitement était administré uniquement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le taux d'Hb préalable était < 11,5 g/dL - L'augmentation du taux d'Hb était ≤ 2,0 g/dL par rapport au cycle précédent - tous les événements indésirables liés au traitement étaient de grade CTCAE < 2, et - le taux de globules blancs était < 3 fois le taux observé à l'inclusion. <p><i>* Des adaptations de doses étaient possibles pendant le traitement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Report de dose et 3 réductions de doses successives en cas d'événement indésirable ou d'augmentation de l'hémoglobine :</i> <ul style="list-style-type: none"> o de 1 à 0,8 mg/kg par injection, o de 0,8 à 0,6 mg/kg par injection, o de 0,6 à 0,45 mg/kg par injection. - <i>Titration de la dose jusqu'à 1,25 mg/kg SC Q3W si :</i> <ul style="list-style-type: none"> o La réduction de la charge transfusionnelle par rapport à l'inclusion était inférieure à 33 % après les 2 premiers cycles, ou o La réduction de la charge transfusionnelle observée était ≥ 33 % mais ≤ 50 % par rapport à l'inclusion après les 2 premiers cycles.
Traitements concomitants	<p>Tous les patients de l'étude recevaient des traitements de support ou traitements conventionnels comprenant des transfusions, des traitements chélateurs du fer, des antibiotiques, antiviraux et antifongiques, ainsi que des compléments nutritionnels si nécessaire.</p> <p>A noter que si le seuil d'hémoglobine pré-transfusionnel avait augmenté de 1,0 g/dL par rapport à la moyenne des taux d'Hb pré-transfusionnels observés au cours des 24 semaines précédant l'inclusion, la transfusion de CGR devait être retardée d'au moins 7 jours et/ou le nombre de CGR devait être réduit d'au moins 1 unité.</p> <p>D'autres traitements de l'anémie pouvaient être utilisés dans l'étude à la discrétion de l'investigateur à l'exception de l'hydroxyurée.</p> <p>Les facteurs de croissance hématopoïétiques n'étaient pas autorisés pendant l'étude.</p>
Critères de jugement principal	<p>Pourcentage de patients avec une réponse érythrocytaire entre S13 et S24 et l'inclusion</p> <p><i>La réponse érythrocytaire était définie comme une réduction d'au moins 33 % du nombre de culots de globules rouges (CGR) avec une réduction d'au moins 2 CGR.</i></p>
Critères de jugement secondaires d'efficacité	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients avec une réduction ≥ 33 % du nombre de CGR entre S37 et S48 par rapport à l'inclusion, avec une réduction d'au moins 2 CGR ; ▪ Pourcentage de patients avec une réduction ≥ 50 % du nombre de CGR entre S13 et S24 par rapport à l'inclusion, avec une réduction d'au moins 2 CGR ; ▪ Pourcentage de patients avec une réduction ≥ 50 % du nombre de CGR entre S37 et S48 par rapport à l'inclusion avec une réduction d'au moins 2 CGR ; ▪ Nombre moyen de CGR entre S13 et S24 par rapport à l'inclusion. <p><u>Critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation moyenne de la concentration en fer hépatique (IRM) ▪ Variation moyenne de la dose journalière en traitements chélateurs de fer ▪ Variation moyenne de la ferritinémie ▪ Variation moyenne de la DMO au niveau de la hanche totale et du rachis ▪ Variation moyenne de la teneur en fer myocardique (IRM) ▪ Qualité de vie (variation des scores TranQoL et SF-36) ▪ Pourcentage de patients indépendants des transfusions pendant > 8 semaines pendant le traitement

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durée moyenne de réduction des transfusions ▪ Durée moyenne de l'indépendance des transfusions ▪ Délai moyen de la réponse érythroïde ▪ Fréquence des événements transfusionnels
Taille de l'échantillon	<p>Sur la base des résultats des études de phase II, la proportion des patients avec une réduction d'au moins 33 % du nombre de culots de globules rouges (CGR) entre S13 et S24 par rapport à l'inclusion, avec une réduction d'au moins 2 CGR était estimé à 40 % dans le groupe luspatercept. Compte tenu d'un pourcentage de patients répondeurs de 20 % dans le groupe placebo et afin de détecter une différence statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 % entre le groupe luspatercept et le groupe placebo avec une puissance d'au moins 90%, d'un taux d'abandon estimé à 10 % dans chaque groupe, le nombre de patients nécessaire a été estimé à 300 (200 patients dans le groupe luspatercept et 100 patients dans le groupe placebo).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. L'analyse principale (analyse du critère de jugement principaux et secondaires) était prévue quand tous les patients avaient été suivi au moins 48 semaines. Une analyse finale était prévue quand tous les patients du groupe luspatercept avaient terminé les 5 ans de traitement ou avaient terminé la phase de suivi post traitement pour ceux ayant arrêté prématurément le traitement. Des analyses supplémentaires ont été réalisées à la demande de l'EMA pour caractériser l'efficacité (notamment la durée de réponse) et la tolérance à long terme.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter (ITT) utilisée pour les analyses d'efficacité (à l'exception de la qualité de vie) correspondant à tous les patients randomisés (selon le groupe de traitement attribué à la randomisation) - Population de tolérance correspondant à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (selon le traitement effectivement reçu). - Population d'analyse de la qualité de vie correspondant à tous les patients de la population ITT ayant complété les échelles de qualité de vie (à a moins 75 % pour l'échelle TranQoL et 50 % pour SF-36) à l'inclusion et au moins une fois lors d'une visite après l'inclusion. <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Le critère de jugement principal a été évalué par rapport au nombre de CGR reçus pendant la période de sélection de 12 semaines précédant la randomisation (inclusion). Le pourcentage de patients ayant une réponse érythrocytaire a été calculé ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Un test, stratifié sur la région géographique. a été utilisé pour évaluer la différence entre les deux groupes avec un risque alpha bilatéral de 5%. Les 3 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés comme le critère du jugement principal avec un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur la région géographique en population ITT. Le 4ème critère secondaire hiérarchisé a été analysé dans la population en ITT à l'aide d'un modèle ANCOVA en utilisant les valeurs à l'inclusion comme covariables. La moyenne des moindres carrés avec son écart-type (ET) correspondant pour chaque groupe ainsi que l'IC95% ont été calculés.</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u> L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha bilatéral de 5 %. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre prédéfini au protocole et rappelé ci-dessus. Chaque critère de jugement secondaire hiérarchisé était testé uniquement si le résultat sur le critère de jugement précédent était statistiquement significatif en faveur du luspatercept par rapport au placebo au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %. Aucun contrôle du risque alpha n'a été mis en place pour les autres critères de jugements secondaires considérés comme exploratoires. Aucun contrôle du risque alpha n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les analyses supplémentaires et post-hoc dont les résultats sont également considérés comme exploratoires.</p> <p><u>Amendement au protocole</u> Un amendement au protocole a eu lieu le 21 avril 2017 avec pour principales modifications l'autorisation pour tous les patients de recevoir le luspatercept lors de la phase de suivi en ouvert, la prolongation de la période de suivi post-traitement de 9 à 156 semaines, l'autorisation d'inclusion de patients atteints de β-thalassémie avec mutation et/ou multiplication de l'α-globine et l'ajout d'une population évaluable pour la qualité de vie.</p>

7.1.1.2 Résultats

Effectifs

Au total, 336 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude, 224 dans le groupe luspatercept et 112 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT. Parmi ceux-ci :

- 332 (98,8 %) ont effectivement reçu le traitement (223 [99,6 %] dans le groupe luspatercept et 109 [97,3 %] dans le groupe placebo) ;
- 296 (88,1 %) ont terminé les 48 semaines de traitement en double aveugle (200 [89,3 %] dans le groupe luspatercept et 96 [85,7 %] dans le groupe placebo).

A la date de l'analyse principale, quand tous les patients avaient terminé les 48 semaines de suivi, parmi les patients ayant arrêté le traitement, les principales raisons étaient :

- Dans le groupe luspatercept (n = 42 ; 18,8 %) : la décision du patient (11,6 %) et les événements indésirables (4,5 %)
- Dans le groupe placebo (n = 24 ; 22,0 %) : la décision du patient (10,7 %) et le manque d'efficacité (7,1 %).

La figure 1 ci-dessous décrit la répartition des patients dans l'étude BELIEVE ainsi que les raisons d'arrêt de traitement et de l'étude.

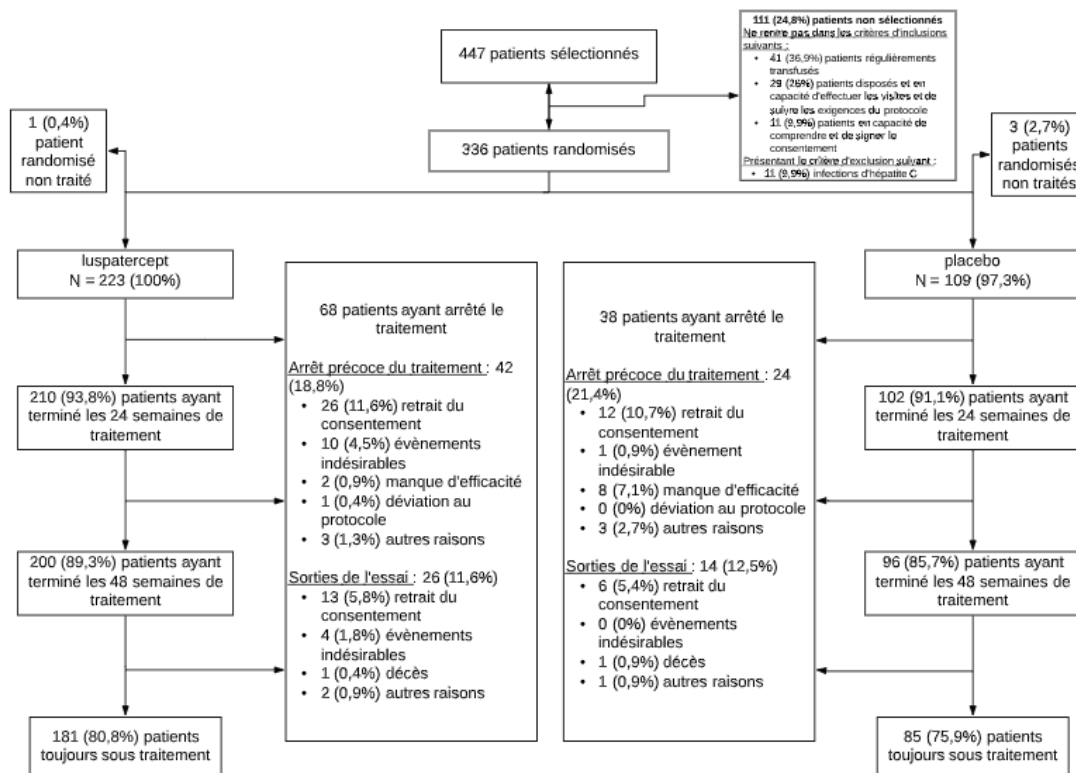


Figure 1. Diagramme de flux des patients (étude BELIEVE ; analyse à 48 semaines du 11 mai 2018)

A noter que lors de l'analyse actualisée du 7 janvier 2019, 70,4 % des patients du groupe luspatercept étaient toujours sous traitement et 73,4 % des patients du groupe placebo. Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient toujours, dans le groupe luspatercept, la décision du patient (16,6 %) et les événements indésirables (6,3 %), et dans le groupe placebo, la décision du patient (11,9 %) et le manque d'efficacité (7,3 %).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques cliniques et démographiques des patients de l'étude BELIEVE sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient généralement comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes (58,0 %), jeunes (âge médian 30,0 ans dont 57 % avaient ≤ 32 ans et seulement 6,5 % > 50 ans). Près de 80 % des patients avaient un statut ECOG de 0 et un peu plus d'un tiers étaient de génotype β0-β0. Environ 3/4 des patients étaient atteints d'une β-thalassémie et environ 15 % avaient une HbE/ β-thalassémie. Les patients inclus étaient sévèrement atteints avec en médiane plus de 6 unités de CGR sur les 12 semaines de sélection, des concentrations ferriques importantes et de nombreuses comorbidités (surcharge martiale pour près de 95 % des patients et splénectomie pour plus e 57 %). Les patients semblaient avoir des concentrations en fer (sanguine, hépatiques et cardiaques) légèrement plus élevées dans le groupe luspatercept.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude BELIEVE)

	Groupe luspatercept (N = 224)	Groupe placebo (N = 112)	Total (N = 336)
Age, ans			
Moyenne (ET)	32,2 (10,7)	31,9 (9,9)	32,1 (10,4)
Médiane (min ; max)	30,0 (18 ; 66)	30,0 (18 ; 59)	30,0 (18 ; 66)
≤ 32 ans, n (%)	129 (57,6)	63 (56,3)	192 (57,1)
> 50 ans, n (%)	17 (7,6)	5 (4,5)	22 (6,5)
Sexe, n (%)			
Femme	132 (58,9)	63 (56,3)	195 (58,0)
Région, n (%)			
Amérique du Nord et Europe	100 (44,6)	51 (45,5)	151 (44,9)
Moyen Orient et Afrique du nord	52 (23,2)	26 (23,2)	78 (23,2)
Asie-Pacifique	72 (32,1)	35 (31,3)	107 (31,8)
IMC (kg/m²)			
Moyenne (ET)	22,1 (3,4)	22,6 (3,6)	22,26 (3,5)
Médiane (min ; max)	21,7 (15,6 ; 38,3)	22,3 (13,9 ; 33,2)	22,0 (13,9 ; 38,3)
Statut ECOG, n (%)			
0	176 (78,6)	91 (81,3)	267 (79,5)
1	48 (21,4)	20 (17,9)	68 (20,2)
Type de thalassémie, n (%) *			
β-thalassémie	174 (77,7)	83 (74,1)	257 (76,5)
HbE/β-thalassémie	31 (13,8)	21 (18,8)	52 (15,5)
β-thalassémie combinée à α-thalassémie	18 (8,0)	8 (7,1)	26 (7,7)
Statut mutationnel de la β-thalassémie, n (%) *			
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)	103 (30,7)
Non β0/ β0	155 (69,2)	77 (68,8)	232 (69,0)
Age du patient lors du début des transfusions régulières, ans			
n	169	85	254
Moyenne (ET)	5,9 (11,0)	5,7 (9,7)	5,8 (10,57)
Médiane (min ; max)	2,0 (0 ; 52)	2,0 (0 ; 51)	2,0 (0,52)
Charge transfusionnelle moyenne à l'inclusion, nombre de CGR			
Période de sélection de 12 semaines (ET)	6,9 (2,0)	6,9 (1,8)	6,9 (1,9)
Période de sélection+ antécédents de 24 semaines (ET)	14,5 (3,6)	14,8 (3,5)	14,6 (3,6)
Taux d'hémoglobine moyen à l'inclusion, g/dL			
Période de sélection+ antécédents de 12 semaines (ET)	9,1 (1,1)	9,1 (1,0)	9,1 (1,1)
Période de sélection+ antécédents de 24 semaines (ET)	9,1 (1,1)	9,1 (1,1)	9,1 (1,1)
Concentrations en fer moyennes			
Ferritinémie, ng/mL (ET)	2096,9 (1756,6)	1845,0 (1669,1)	
Concentration en fer hépatique (IRM), mg/g ps (ET)	12,0 (14,8)	10,1 (11,5)	11,4 (13,8)
Teneur en fer myocardique (IRM), mg/g ps (ET)	0,9 (1,1)	0,8 (0,6)	0,9 (0,95)
Charge transfusionnelle moyenne à l'inclusion, nombre de CGR			
Période de sélection de 12 semaines (ET)	9,1 (1,1)	9,1 (1,1)	9,1 (1,1)
Période de sélection+ antécédents de 24 semaines (ET)	9,1 (1,1)	9,1 (1,1)	9,1 (1,1)
Comorbidités, n (%)			
Surcharge martiale	209 (93,7)	104 (95,4)	313 (94,3)
Splénectomie	128 (57,4)	62 (56,9)	190 (57,2)
Ostéopénie	123 (55,2)	68 (62,4)	191 (57,5)
Ostéoporose	106 (47,5)	45 (41,3)	151 (45,5)
Splénomégalie	102 (45,7)	44 (40,4)	146 (44,0)

	Groupe luspatercept (N = 224)	Groupe placebo (N = 112)	Total (N = 336)
Hypogonadisme	74 (33,2)	36 (33,0)	110 (33,1)
Antécédents de traitements par chélateur de fer, n (%)			
Oui	217 (97,3)	106 (97,2)	323 (97,3)
déférasirox	139 (62,3)	63 (57,8)	202 (60,8)
défériprone	92 (41,3)	40 (36,7)	132 (39,8)
déféroxamine	83 (37,2)	39 (35,8)	122 (36,7)
déféritazole	0	1 (0,9)	1 (0,3)

*indéterminé pour 1 patient du groupe luspatercept

► Critères de jugement principal : pourcentage de patients avec une réponse érythrocytaire entre les semaines 13 à 24 et l'inclusion (étude BELIEVE ; population ITT ; analyse du 11 mai 2018)

Pour rappel, la réponse érythrocytaire était définie comme une **réduction d'au moins 33 % du nombre de culots de globules rouges (CGR) moyen**, avec une réduction d'au moins 2 CGR, sur les semaines 13 à 24 par rapport à l'inclusion (c'est-à-dire par rapport à la période de sélection de 12 semaine avant la randomisation).

A la date de l'analyse principale (11 mai 2018), tous les patients avaient été suivis au moins 48 semaines et la durée médiane de traitement était d'environ 63 semaines (63,3 semaines dans le groupe luspatercept et 62,1 semaines dans le groupe placebo) correspondant à un nombre médian de dose de 21 dans chacun des deux groupes.

A cette date, le pourcentage de patients en réponse érythrocytaire entre les semaines 13 à 24 par rapport à l'inclusion (12 semaines de sélection) était de 21,4 % (n = 48) dans le groupe luspatercept et de 4,5 % (n = 5) dans le groupe placebo. La différence de 17,0 % (IC_{95%} [10,4 ; 23,6] était statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 % (OR = 5,79 ; IC_{95%} [2,24 ; 14,97] ; p < 0,0001).

➤ Analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupe concernant le critère de jugement principal suggèrent un effet supérieur du luspatercept par rapport au placebo dans une majorité de sous-groupes analysés (cf. Annexe 1), bien que celui-ci semble plus faible et non significatif dans certains sous-groupes (régions géographiques : Asie/Pacifique et Afrique, génotype $\beta 0$ - $\beta 0$, patients < 32 ans ou patients non splénectomisés). Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence considérant leur caractère exploratoire en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests et en raison des faibles effectifs dans certains sous-groupes.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Pour rappel, une analyse hiérarchique a été mise en place concernant les critères de jugements secondaires hiérarchisés afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. L'ensemble des analyses sur ces critères a donc été réalisée avec un risque alpha global de 5 %.

Les résultats montrent des différences statistiquement significatives sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés au risque d'erreur alpha 5 % (cf. tableau 2)

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude BELIEVE ; population ITT ; analyse du 11 mai 2018)

	Groupe luspatercept (N = 224)	Groupe placebo (N = 112)
Patients avec réduction \geq 33 % de CGR entre S37-S48 et inclusion		
N (%)	44 (19,6)	4 (3,6)
Différence, % [IC _{95%}]	16,1 [9,8 ; 22,3]	
OR [IC _{95%}]	6,44 [2,27 ; 18,26]	
p	< 0,0001	
Patients avec réduction \geq 50 % de CGR entre S13-S24 et inclusion		
N (%)	17 (7,6)	2 (1,8)
Différence, % [IC _{95%}]	5,8 [1,6 ; 10,1]	

OR [IC95%]	4,55 [1,03 ; 20,11]	
p	0,0303	
Patients avec réduction ≥ 50 % de CGR entre S37-S48 et inclusion		
N (%)	23 (10,3)	1 (0,9)
Différence, % [IC95%]	9,4 [5,0 ; 13,7]	
OR [IC95%]	11,92 [1,65 ; 86,29]	
p	0,0017	
Variation du nombre de CGR entre S13-S24 et inclusion		
Moyenne à l'inclusion (ET)	6,86 (1,998)	6,88 (1,829)
Moyenne entre S13 et S24 (ET)	6,15 (2,434)	7,55 (2,228)
Variation moyenne entre S13/S24 et inclusion	- 0,67 (1,795)	0,66 (1,774)
MMC de la différence [IC95%]	-1,35 [-1,77 ; -0,93]	
p	< 0,0001	

ET : écart type ; OR : odd ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95 % ; CGR : culots de globules rouges ; p : degré de significativité ; MMC : moyenne des moindres carrés

A noter que des analyses post-hoc (non prévues au protocole) ont été réalisées sur le critère de réduction de la charge transfusionnelle en fonction de la réponse érythrocytaire des patients (critère de jugement principal). A titre purement exploratoire, la variation du nombre de culots de globules rouge entre l'inclusion et S13-S24 était de -3,8 dans le sous-groupe des patients répondeurs (vs - 0,7 chez les non répondeurs). Entre l'inclusion et S3-S48 la variation était de -3,0 CGR chez les patients répondeurs (vs -0,9 chez les non répondeurs).

► Autres critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont exploratoires et sont présentés, pour les principaux (hors qualité de vie), à titre indicatif.

Tableau 3. Résultats sur les autres critères de jugement secondaires exploratoires (étude BELIEVE ; analyse du 11 mai 2018 ; populations ITT)

	Groupe luspatercept (N = 224)	Groupe placebo (N = 112)
Variation de la concentration en fer hépatique (IRM), mg/g ps		
Moyenne à l'inclusion (ET)	9,62 (9,963)	9,36 (10,241)
Moyenne à S48 (ET)	9,93 (10,194)	9,27 (10,357)
Variation moyenne	0,10 (5,760)	0,08 (5,229)
MMC de la différence [IC95%]	0,11 (-1,16 ; 1,38)	
Variation de la dose journalière en traitements chélateurs de fer, mg		
Déférasirox		
Variation moyenne entre inclusion et S48 (ET)	-93,9 (301,9)	-49,7 (495,7)
MMC de la différence [IC95%]	- 63,5 [-187,9 ; 60,9]	
Défériprone		
Variation moyenne entre inclusion et S48 (ET)	-131,7 (1362,9)	-167,7 (1113,26)
MMC de la différence [IC95%]	151,7 [-664,7 ; 968,1]	
Déféroxamine		
Variation moyenne entre inclusion et S48 (ET)	177,3 (284,53)	274,2 (613,05)
MMC de la différence [IC95%]	17,3 [-305,3 ; 339,9]	
Variation de la ferritinémie		
Moyenne à l'inclusion (ET)	2096,9 (1756,6)	1845,1 (1669,1)
Moyenne à la date d'analyse (ET)	1832 (1844,3)	1988,9 (1784)
Variation moyenne	-248,0 (800,0)	106,6 (526,2)
MMC de la différence [IC95%]	-347,8 (-517,0 ; -178,7)	
Variation de la teneur en fer myocardique (IRM), ms		
Moyenne à l'inclusion (ET)	33,52 (16,17)	34,76 (10,67)
Moyenne à S48 (ET)	31,99 (11,30)	34,78 (10,68)
Variation moyenne	-1,83 (15,08)	0,02 (6,84)
MMC de la différence [IC95%]	-2,39 [-4,67 ; - 0,12]	
Patients indépendants des transfusions pendant ≥ 8 semaines pendant le traitement		
N (%)	24 (10,7)	2 (1,8)
Différence, % [IC95%]	8,9 [4,2 ; 13,7]	
OR [IC95%]	6,76 [1,56 ; 29,28]	
Réduction de ≥ 33 % des transfusions sur une période de 12 semaines		

Nombre médian de réponses (min-max)	4,0 (1 – 17)	3,0 (1 – 14)
Nombre de patients répondeurs (%)	158 (70,5)	33 (29,5)
Nombre de patients avec 1 période de réponse (%)	31 (19,6)	8 (24,2)
Nombre de patients avec ≥ 3 périodes de réponse (%)	102 (64,6)	17 (51,5)
Réduction de ≥ 50 % des transfusions sur une période de 12 semaines		
Nombre médian de réponses (min-max)	2,0 (1 – 13)	2,0 (1 – 5)
Nombre de patients répondeurs (%)	90 (40,2)	7 (6,3)
Nombre de patients avec 1 période de réponse (%)	28 (31,1)	2 (28,6)
Nombre de patients avec ≥ 3 périodes de réponse (%)	41 (45,6)	2 (28,6)
Durée la plus longue de l'indépendance des transfusions chez les patients indépendant ≥ 8 semaines		
Médiane, jours [IC95%]	65,0 [62,0 ; 104,0]	71,5 [62,0 ; 81,0]
Délai de réponse érythroïde		
n	158	33
Médiane, jours (min – max)	12,0 (2 - 360)	107,0 (2 - 386)
Différence, jours [IC95%]	-63,1 [-96,3 ; -29,9]	

MMC : moyenne des moindres carrés ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; OR : odds ratio ; ET : écart type ; ps : poids sec ; IRM : imagerie par résonance magnétique

► Analyses de suivi

A la date de l'analyse actualisée du 7 janvier 2019, la durée médiane de traitement dans le groupe luspatercept était de 95,7 semaines pour un nombre médian de doses reçues de 31 doses.

A cette date, 92 patients du groupe placebo étaient passés sous luspatercept dans la phase de suivi en ouvert. Chez ces patients, la durée moyenne de traitement par luspatercept était de 20,9 semaines et le nombre moyen de doses reçues était de 7 doses.

A noter que les résultats du groupe placebo présentés ci-dessous prennent en compte les patients ayant effectué un cross-over et traités par luspatercept dans la phase de suivi à long terme. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha, ces résultats sont exploratoires.

▪ Réponse érythrocytaire

A cette date, la proportion de patients avec une réponse érythrocytaire (réduction d'au moins 33 % des transfusions avec au moins une réduction de 2 CGR) sur n'importe quelle période de 12 semaines par rapport à l'inclusion, était de 76,3 % dans le groupe luspatercept et de 34,8 % dans le groupe placebo soit un odds-ratio du luspatercept versus placebo de 6,05 (IC_{95%} [3,68 ; 9,95]). Lors de l'analyse principale de 11 mai 2018, ces pourcentages étaient de 70,5 % vs 29,5 % (OR = 5,69 ; IC_{95%} [3,46 ; 9,35]).

La proportion de patients avec une réponse érythrocytaire sur n'importe quelle période de 24 semaines de traitement était de 45,1 % dans le groupe luspatercept vs 2,7 % dans le groupe placebo (OR = 29,65 ; IC95 % [9,17 ; 95,91]).

▪ Indépendance des transfusions

En termes d'indépendance des transfusions, la proportion de patients indépendants des transfusions pendant une période de 8 semaines était de 11,2 % dans le groupe luspatercept et de 1,8 % dans le groupe placebo.

▪ Ferritinémie et concentration en fer hépatique

La variation moyenne de la ferritinémie de l'inclusion à la semaine 96 était de -464,96 $\mu\text{g/L}$ dans le groupe luspatercept et de 73,20 $\mu\text{g/L}$, soit une différence de -549,50 (IC_{95%} [-752,21 ; -326,78]).

La variation moyenne de la concentration en fer hépatique de l'inclusion à la semaine 96 était de -0,38 mg/kg ps dans le groupe luspatercept et de 1,86 mg/kg ps dans le groupe placebo, soit une différence de -1,83 (IC95% [-10,91 ; 7,26]).

► Traitements concomitants

Au total, 99,7 % des patients de l'étude BELIEVE ont reçu au moins un traitement chélateur de fer, 222/223 (99,6 % dans le groupe luspatercept et 109/109 (100 %) dans le groupe placebo. Les chélateurs utilisés étaient le déférasirox (65,0 % dans le groupe luspatercept et 65,1 % dans le groupe placebo), la déféripone (43,5 % vs 35,8 %) et la déféroxamine (32,3 % vs 36,7 %).

Les principaux autres traitements concomitants utilisés dans l'étude étaient le paracétamol (55,2 % vs 54,1 %), l'amoxicilline/acide clavulanique (22,9 % vs 22,9 %), le cholécalférol (17,9 % vs 23,9

%) et la vitamine D (15,7 % vs 9,2 %), l'acide folique (19,3 % vs 20,2 %), l'ibuprofène (17,9 % vs 13,8 %) et l'acide acétylsalicylique (19,7 % vs 13,8 %).

► Adaptations de doses

Au total, à la date de l'analyse principale (11 mai 2018) :

- Les titrations de doses (de 1 à 1,25 mg/kg) ont concerné 48,0 % des patients du groupe luspatercept et 67,9 % des patients du groupe placebo, pour les raisons suivantes :
 - Réduction du nombre de transfusions de CGR < 33 % (26,9 % vs 42,2 %)
 - Réduction du nombre de transfusions de CGR ≥ 33 % et < 50 % (22,4 % vs 26,6 %)
- Les diminutions de doses ont concerné 13,0 % des patients du groupe luspatercept et 3,7 % des patients du groupe placebo, principalement en raison d'un taux d'hémoglobine ≥ 11,5 g/dL (10,8 % vs 3,7 %) ;
- Les reports de dose ont concerné 61,4 % du groupe luspatercept et 41,3 % du groupe placebo, principalement en raison d'un taux d'hémoglobine ≥ 11,5 g/dL (35,4 % vs 13,8 %).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions a été évaluée dans l'étude BELIEVE à l'aide du questionnaire spécifique TranQoL et du questionnaire générique SF-36.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les analyses sont considérées comme exploratoires dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats qui ne sont par conséquent pas présentés.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude BELIEVE

Les données de tolérance de REBLOZYL (luspatercept) dans l'étude BELIEVE sont issues de l'analyse principale du 11 mai 2018 avec un suivi minimal de 48 semaines. Les données de tolérance actualisées aux analyses complémentaires du 7 janvier 2019 et du 1^{er} juillet 2019 sont similaires à celles de l'analyse principale et difficilement interprétables du fait du cross over des patients initialement dans le groupe placebo.

► Population de tolérance

Pour rappel, dans l'étude BELIEVE, 332 patients ont reçu au moins une dose de traitement, 223 dans le groupe luspatercept et 109 dans le groupe placebo, constituant la population de tolérance.

► Exposition au traitement

La durée médiane de traitement dans l'étude BELIEVE à la date de l'analyse principale était de 64,1 semaines dans le groupe luspatercept et de 64,0 semaines dans le groupe placebo, soit un nombre médian de dose dans chacun des deux groupes de 21 doses. Le pourcentage de patients ayant reçu ≥ 17 doses était de 81,2 % dans le groupe luspatercept et de 79,8 % dans le groupe placebo et les pourcentages de patients ayant reçu ≥ 25 doses étaient respectivement de 16,6 % et 15,6 %. Au total, 80,8 % des patients du groupe luspatercept et 75,9 % de ceux du groupe placebo étaient encore sous traitement à la date de l'extraction des données.

► Événements indésirables (EI)

Au total, à la date d'analyse du 11 mai 2018, 214 patients du groupe luspatercept (96,0 %) et 101 patients du groupe placebo (92,7 %) ont eu au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient des douleurs dorsales (27,4 % dans le groupe luspatercept et 29,4 % dans le groupe placebo), des infections des voies respiratoires hautes (26,5 % vs 33,0 %) et des céphalées (26,0 % vs 23,9 %). Les événements indésirables les plus

fréquents (ayant concernés au moins 10 % des patients d'un des deux groupes sont détaillés dans le tableau 4 ci-dessous).

Tableau 4. Événements indésirables les plus fréquents (étude BELIEVE ; population de tolérance ; analyse du 11 mai 2018)

Événement indésirable	Groupe luspatercept N = 223	Groupe placebo N = 109
Douleur dorsale	61 (27,4)	32 (29,4)
Infection respiratoire haute	59 (26,5)	36 (33,0)
Céphalée	58 (26,0)	26 (23,9)
Douleur osseuse	44 (19,7)	9 (8,3)
Arthralgie	43 (19,3)	13 (11,9)
Fièvre	36 (16,1)	23 (21,1)
Toux	32 (14,3)	12 (11,0)
Fatigue	30 (13,5)	14 (12,8)
Douleur oropharyngée	28 (12,6)	12 (11,0)
Diarrhée	27 (12,1)	11 (10,1)
Vertige	25 (11,2)	5 (4,6)
Myalgie	22 (9,9)	11 (10,1)
Asthénie	22 (9,9)	11 (10,1)
Pharyngite	20 (9,0)	13 (11,9)

Les EI qui semblaient plus fréquents dans le groupe luspatercept par rapport au groupe placebo (différence ≥ 5 % des patients) étaient les douleurs osseuses (19,7 % vs 8,3 %), les arthralgies (19,3 % vs 11,9 %), les vertiges (11,2 % vs 4,6 %), l'hypertension (8,1 % vs 2,8 %), l'hyperuricémie (7,2 % vs 0). A contrario la fièvre (16,1 % vs 21,1 %) et les infections respiratoires hautes (26,5 % vs 33,0 %) semblaient plus fréquentes dans le groupe placebo.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement par l'investigateur ont concerné 117 patients (52,5 %) du groupe luspatercept et 109 (26,6 %) du groupe placebo. Le plus fréquents dans le groupe luspatercept étaient les douleurs osseuses (17,0 %), les douleurs dorsales (16,6 %) et les arthralgies (11,2%). Le plus fréquents dans le groupe placebo étaient les douleurs dorsales (8,3 %), les céphalées (7,3 %), les arthralgies (4,6 %) et les douleurs osseuses (4,6 %).

Enfin, les événements indésirables sévères (grade ≥ 3 CTCAE) ont concerné 65 patients du groupe luspatercept (29,1 %) et 17 patients du groupe placebo (15,6 %). Les plus fréquents dans le groupe luspatercept étaient l'hyperuricémie (2,7 %), l'augmentation de la ferritinémie (2,7 %) et l'hypertension (1,8 %) ainsi que les douleurs dorsales et osseuses (1,3 % chacune). Aucun EI sévère n'a concerné plus d'un patient dans le groupe placebo.

▮ Événements indésirables graves (EIG)

L'incidence des EIG était de 15,2 % dans le groupe luspatercept et de 5,5 % dans le groupe placebo. La majorité de ces EIG n'a été rapportée que par un seul patient. Les EIG survenus chez plus d'un patient dans le groupe luspatercept étaient l'anémie (n = 3 ; 1,3 %), la cellulite (n = 2 ; 0,9 %), l'accident vasculaire cérébral (0,9 %), la cholangite (0,9 %), la thrombose veineuse profonde (0,9 %), la fièvre (0,9 %) et le choc septique (0,9 %). Aucun événement indésirable grave n'a été reporté chez plus d'un patient dans le groupe placebo.

▮ Événements indésirables ayant entraîné une réduction ou report de dose

Au total, les reports de doses pour cause d'événement indésirable ont concerné 34 patients (15,2 %) du groupe luspatercept et 11 patients (10,1 %) du groupe placebo. L'hypertension et les céphalées étaient les événements indésirables le plus fréquent qui ont entraîné un report de dose (2 patients chacun).

Les réductions de dose pour cause d'événement indésirable ont concerné 6 patients (2,7 %) du groupe luspatercept et 3 patients (2,8 %) du groupe placebo. Les infections respiratoires hautes (n = 4), l'augmentation des ASAT (n = 3), la toux (n = 3), l'augmentation des ALAT (n=2), les douleurs

dorsales (n= 2) et l'hypertension (n = 2) étaient les événements indésirables le plus fréquent qui ont entraîné une réduction de dose.

► **Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement**

Les événements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement ont concerné 12 patients du groupe luspatercept (5,4 %) et 1 patient du groupe placebo (0,9 %). Dans le groupe luspatercept, les événements les plus fréquents étaient les arthralgies (n = 2 ; 0,9 %), les douleurs dorsales (0,9 %) et une thrombose veineuse profonde (0,9 %). L'évènement dans le groupe placebo était une cholécystite aiguë.

► **Décès**

Au total, deux décès ont été rapportés durant l'étude à la date de l'analyse principale, 1 patient dans le groupe luspatercept et 1 patient dans le groupe placebo.

Le patient du groupe luspatercept est décédé à la suite d'une infection urinaire considérée comme grave 207 jours après la dernière dose de luspatercept. Ce décès a été considéré par l'investigateur comme non lié au traitement.

Le patient du groupe placebo est décédé à la suite d'une cholécystite aiguë, considéré comme non liée au traitement par l'investigateur.

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

Les événements d'intérêt particulier pour le luspatercept dans l'étude BELIEVE étaient les tumeurs malignes ou précancéreuses. Aucune tumeur précancéreuse ou maligne n'a été rapportée dans aucun des deux groupes.

A noter que 7 (3, 1%) patients du groupe luspatercept ont eu des événements indésirables du SOC « tumeurs bénignes, malignes et non précisées », tous considérés comme bénins aucun événement n'a été observé dans le groupe placebo.

Un cas de carcinome hépatocellulaire a été rapporté chez un patient avec un antécédent de fibrose hépatique et de surcharge en fer. S'agissant d'une complication de la surcharge martiale, l'évènement a été considéré comme non lié au traitement.

Un cas de cholangiocarcinome a également été rapportée lors de la phase de suivi post- traitement chez une patiente présentant des antécédents de surcharge ferrique, d'hépatite C, de fibrose hépatique ou encore de splénectomie. Cet évènement n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

A noter qu'une possible leucémie aigüe myéloblastique (LAM) a été rapportée chez un patient de 27 ans atteint de bêta-thalassémie. Bien qu'aucune mutation n'ait été mise en évidence, la littérature sur le sujet est en faveur d'une augmentation du risque de cancers hématologiques chez des patients atteints de bêta thalassémie et d'un potentiel effet carcinogène des médicaments inhibant la cible du luspatercept et appartenant à la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). Suite aux investigations, aucune conclusion formelle n'a pu être établie sur le risque de LAM qui a néanmoins été inclus dans le PGR en tant que risque important potentiel.

► **Autres événements d'intérêt**

Les patients atteints de β -thalassémie étant particulièrement à risque d'événements thromboemboliques, cardiovasculaires (et hypertension), osseux et hépatiques, ces risques ont également fait l'objet d'une analyse particulière.

▪ Événements thromboemboliques

Au total, 8 patients du groupe luspatercept et 1 patient du groupe placebo ont eu un évènement thromboembolique. Dans le groupe luspatercept, deux évènements thromboemboliques étaient de grade ≥ 3 (AVC de grade 4 et embolie pulmonaire de grade 3) et 5 ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur (2 thromboses veineuses profondes, 1 thrombophlébite superficielle, 1 thrombose de la veine porte et 1 embolie pulmonaire).

▪ Événements cardiovasculaires et hypertension

L'incidence des événements cardiaques étaient similaire entre les 2 groupes (11,7 % dans le groupe luspatercept et 10,1 % dans le groupe placebo).

Les événements les plus fréquents (> 2 patients) étaient :

- dans le groupe luspatercept : palpitations (n = 7), tachycardie sinusale (n = 6), sidérose cardiaque (n = 4), tachycardie (n = 3),
- dans le groupe placebo : palpitations (n = 5)

Un événement de grade 3 ou plus a été observé dans chaque groupe (dysfonctionnement diastolique de grade 3 dans le groupe luspatercept considéré comme non grave et non lié au traitement, et sidérose cardiaque de grade 4 dans le groupe placebo considérée comme grave et non liée au traitement). De plus une insuffisance cardiaque congestive considérée comme grave mais non liée au traitement a été rapportée chez un patient traité par luspatercept.

Des hypertensions ont été observées chez 18 patients (8,1 %) du groupe luspatercept et 3 (2,8%) du groupe placebo. Aucune n'a été considérée comme grave et pour 4 patients du groupe luspatercept l'hypertension était de grade 3.

▪ Événements osseux

L'incidence des douleurs osseuses était plus importante dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo (19,7 % et 8,3 % respectivement). Elles étaient de grade 3 pour 3 patients du groupe luspatercept et considérées comme non graves mais liées traitement. Ces douleurs sont survenues majoritairement dans les premières 24 semaines de traitement

Les incidences des événements d'ostéoporose et d'ostéopénie semblaient légèrement plus élevées dans le groupe placebo (4 % vs 5,5 % et 2,2 % vs 4,6 %, respectivement).

▪ Événements hépatiques

La proportion des patients avec au moins un événement hépatobiliaire semblait supérieure dans le groupe luspatercept (6,7 % vs 3,7 %). Les événements hépatobiliaires de grade 3 ou plus rapportés chez plus d'un patient au cours de l'essai étaient une hyperbilirubinémie (n = 2) et une cholangite (n = 2) dans le groupe luspatercept.

A noter un événement de cholécystite aiguë dans le groupe placebo ayant entraîné le décès du patient mais considéré comme non lié au traitement

▪ Événements rénaux

Dans l'étude BELIEVE, les événements rénaux sont apparus dans des proportions similaires entre les groupes luspatercept et placebo et aucun lien n'a été mis en évidence avec le luspatercept. Néanmoins les études de phase II dans cette indication rapportent des atteintes rénales et des protéinuries plus fréquentes que dans l'étude de phase III (respectivement 6,3 % vs 3,6 % et 6,3 % vs 2,2 %). Ces différences ont été attribuées à la formulation différente utilisée dans les études de phase II (lyophilisée).

Des diminutions de la clairance à la créatinine et des modifications du ratio albumine/créatinine ont également été mis en évidence de façon plus fréquente dans le groupe luspatercept par rapport au groupe placebo dans l'étude BELIEVE sans que ces derniers soit accompagnés d'événements indésirables cliniques. Une surveillance de la fonction rénale a été introduite dans le RCP.

► **Immunogénicité**

Au total, 6 patients du groupe luspatercept (2,7 %) et 3 patients du groupe placebo (2,8 %) avaient des anticorps anti-médicament, dont respectivement 4 (1,8 %) et 2 patients (1,9 %) les ont développés au cours du traitement. Chez les 4 patients du groupe luspatercept, les anticorps étaient neutralisants pour 2 patients (0,9 %).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques et informations manquantes inclus dans le PGR (version 1.0 du 12 mai 2020) de REBLOZYL (luspatercept) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Evènements thromboemboliques (uniquement chez les patients atteints de β -thalassémie avec splénectomie).
Risques importants potentiels	- Tumeurs malignes hématologiques (incluant une LAM) ; - Utilisation hors AMM dans la population pédiatrique (toxicité du luspatercept sur le développement) ; - Utilisation chez la femme enceinte ou allaitant ;
Informations manquantes	- Tolérance à long terme

En plus des mesures de minimisation des risques de routine, des mesures additionnelles de minimisation du risque et de pharmacovigilance ont été prévues dans le cadre du PGR :

- L'étude ACE-536-LTFU-001, une étude de phase 3b, ouverte, monobras, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme du luspatercept (notamment en termes d'événements thromboemboliques et de tumeurs malignes ou précancéreuses et de cancers hématologiques) chez les patients ayant participé aux études promues par Acceleron ou Celgene. Le rapport final de cette étude est attendu pour Q1 2030. (cf. rubrique 07.5 du présent avis) ;
- Une checklist à destination des professionnels de santé et une carte d'alerte patient à destination des femmes en âge de procréer afin de les informer sur le risque d'utilisation du luspatercept chez la femme enceinte ou allaitante ;
- Une étude pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles de réduction des risques du luspatercept en Europe (notamment pour le risque d'utilisation durant la grossesse et l'allaitement).

7.3.3 Données issues des PSUR

Aucun rapport périodique de tolérance européen était disponible à la date du présent avis.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

[...]

β -thalassémie

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Reblozyl (chez au moins 15 % des patients) étaient les céphalées, les douleurs osseuses et l'arthralgie. L'effet indésirable médicamenteux de grade 3 ou supérieur le plus fréquemment rapporté était l'hyperuricémie. Les effets indésirables les plus graves rapportés incluaient des événements thromboemboliques, avec notamment une thrombose veineuse profonde, un accident vasculaire cérébral ischémique, une thrombose de la veine porte et une embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

Les douleurs osseuses, l'asthénie, la fatigue, les sensations vertigineuses et les céphalées sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Un arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable est survenu chez 2,6 % des patients traités par luspatercept. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept étaient l'arthralgie, la dorsalgie, les douleurs osseuses et les céphalées.

Liste tabulée des effets indésirables [...]

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence (tous grades) pour le SMD	Fréquence (tous grades) pour la β -thalassémie
Infections et infestations	bronchite	Très fréquent	Fréquent
	infection des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent
	infection des voies aériennes supérieures	Fréquent	Très fréquent

	influenza	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire	hypersensibilité*	Fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperuricémie	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	Très fréquent	Très fréquent
	céphalées	Très fréquent	Très fréquent
	syncope/présyncope	Fréquent	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertige/vertige positionnel	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	hypertension ⁻	Fréquent	Fréquent
	événements thromboemboliques [§]	Fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	Très fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales	diarrhée	Très fréquent	Très fréquent
	nausées	Très fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	dorsalgie	Très fréquent	Très fréquent
	arthralgie	Fréquent	Très fréquent
	douleurs osseuses	Fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	Très fréquent	Très fréquent
	asthénie	Très fréquent	Fréquent
	réactions au site d'injection [#]	Fréquent	Fréquent

* L'hypersensibilité comprend un œdème palpébral, une hypersensibilité médicamenteuse, un gonflement du visage, un œdème périorbitaire, un œdème de la face, un angioœdème, un gonflement des lèvres, une éruption d'origine médicamenteuse.

⁻ Une réaction d'hypertension comprend une hypertension artérielle essentielle, une hypertension et une crise aiguë hypertensive

[#] Les réactions au site d'injection comprennent un érythème au site d'injection, un prurit au site d'injection, un gonflement au site d'injection et un rash au site d'injection.

[§] Les événements thromboemboliques incluent une thrombose veineuse profonde, une thrombose de la veine porte, un accident vasculaire cérébral ischémique et une embolie pulmonaire.

Description de certains effets indésirables

Douleur osseuse

Une douleur osseuse a été rapportée par 19,7 % des patients atteints de β thalassémie traités par luspatercept (8,3 % pour le placebo) et par 2,6 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (3,9 % pour le placebo). Chez les patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept, la douleur osseuse était plus fréquente dans les 3 premiers mois (16,6 %) par rapport aux mois 4 à 6 (3,7 %). La plupart des effets indésirables (41 des 44 effets indésirables) étaient de grade 1 ou 2, avec 3 effets indésirables de grade 3. L'un des 44 effets indésirables était grave et 1 effet indésirable a entraîné l'arrêt du traitement.

Arthralgie

Une arthralgie a été rapportée par 19,3 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (11,9 % pour le placebo) et par 5,2 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (11,8 % pour le placebo). Dans le groupe des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept, l'arthralgie a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,9 %).

Hypertension

Les patients traités par luspatercept ont présenté une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de 5 mmHg par rapport à la référence, un effet qui n'a pas été observé chez les patients recevant le placebo. Une hypertension a été rapportée par 8,5 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (9,2 % pour le placebo) et par 8,1 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (2,8 % pour le placebo).

Chez les patients atteints d'un SMD, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 5 patients (3,3 %) traités par luspatercept et chez 3 patients (3,9 %) recevant le placebo. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une hypertension.

Chez les patients atteints de β -thalassémie, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 4 patients (1,8 %) traités par luspatercept (0,0 % pour le placebo). Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une hypertension.

Hypersensibilité

Des effets indésirables de type hypersensibilité (y compris œdème palpébral, hypersensibilité médicamenteuse, gonflement du visage, œdème périorbitaire, œdème de la face, angioœdème, gonflement des lèvres, éruption d'origine médicamenteuse) ont été rapportés chez 4,6 % des patients atteints d'un SMD (2,6 % pour le placebo) et chez 4,5 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (1,8 % pour le placebo). Dans le cadre des études cliniques, tous les effets indésirables étaient de grade 1/2. Dans le groupe des patients atteint de β -thalassémie traité par luspatercept, l'hypersensibilité a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,4 %).

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (y compris érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection et rash au site d'injection) ont été rapportées chez 3,9 % des patients atteints d'un SMD (0,0 % pour le placebo) et chez 2,2 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (1,8 % pour le placebo). Dans les études cliniques, tous les effets indésirables étaient de grade 1 et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine porte, accident vasculaire cérébral ischémique et embolie pulmonaire) sont survenus chez 3,6 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (0,9 % pour le placebo). Tous les événements ont été rapportés chez des patients qui avaient subi une splénectomie et qui présentaient au moins un autre facteur de risque. Aucune différence dans les ETE n'a été observée entre les bras luspatercept et placebo chez les patients atteints d'un SMD.

Immunogénicité

Dans les études cliniques sur le SMD, une analyse de 260 patients atteints d'un SMD ayant été traités par luspatercept et qui étaient évaluables pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 23 (8,8 %) patients atteints d'un SMD étaient positifs aux anticorps anti-luspatercept émergeant sous traitement, dont 9 (3,5 %) patients atteints d'un SMD qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

Dans les études cliniques sur la β -thalassémie, une analyse de 284 patients atteints de β -thalassémie ayant été traités par luspatercept et qui étaient évaluables pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 4 (1,4 %) patients atteints de β -thalassémie étaient positifs aux anticorps anti-luspatercept émergeant sous traitement, dont 2 (0,7 %) patients atteints de β -thalassémie qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

La concentration sérique de luspatercept avait tendance à diminuer en présence d'anticorps neutralisants. Aucune réaction d'hypersensibilité systémique sévère n'a été rapportée chez les patients présentant des anticorps anti-luspatercept. Aucune association n'a été observée entre les réactions de type hypersensibilité ou les réactions au site d'injection et la présence d'anticorps anti-luspatercept. »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription au remboursement de la spécialité **REBLOZYL (luspatercept), 25 et 75 mg, poudre pour solution injectable en administration sous cutanée, dans le traitement des patients adultes atteints d'une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie**

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui se lie à des ligands endogènes spécifiques (GDF-11, activine B) de la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β) et entraîne la maturation érythroïde.

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats de l'étude clinique pivot BELIEVE, une étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo en add-on des

traitements conventionnels, menée en double aveugle et en groupes parallèles chez des patients adultes atteints de β -thalassémie nécessitant des transfusions, L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité du luspatercept par rapport au placebo en termes de réponse érythrocytaire.

A l'issue d'une période de sélection de 12 semaines (évaluation de la charge transfusionnelle), les patients ont été randomisés (ratio 2 :1) pour recevoir le luspatercept + traitements conventionnels ou le placebo + traitements conventionnels.

Le luspatercept était donné à la dose de 1 mg/kg toutes les 3 semaines conformément à son AMM.

Tous les patients de l'étude recevaient des traitements de support ou traitements conventionnels comprenant des transfusions, des traitements chélateurs du fer, des antibiotiques, antiviraux et antifongiques, ainsi que des compléments nutritionnels si nécessaire.

Au total, 336 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude, 224 dans le groupe luspatercept et 112 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT. Parmi ceux-ci 332 (98,8 %) ont effectivement reçu le traitement (223 [99,6 %] dans le groupe luspatercept et 109 [97,3 %] dans le groupe placebo).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient généralement comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes (58,0 %), jeunes (âge médian 30,0 ans dont 57 % avant \leq 32 ans et seulement 6,5 % $>$ 50 ans). Près de 80 % des patients avaient un statut ECOG de 0 et un peu plus d'un tiers étaient de génotype $\beta^0\beta^0$. Environ 3/4 des patients étaient atteint d'une β -thalassémie et environ 15 % avaient une HbE/ β -thalassémie. Les patients inclus étaient sévèrement atteints avec en médiane plus de 6 unités de CGR sur les 12 semaines de sélection, des concentrations ferriques importantes et de nombreuses comorbidités (surcharge martiale pour près de 95 % des patients et splénectomie pour plus e 57 %).

► Efficacité

A la date de l'analyse principale (11 mai 2018), tous les patients avaient été suivis au moins 48 semaines avec une durée médiane de traitement d'environ 63 semaines avec une médiane de 21 doses administrées dans chacun des deux groupes. A cette date, le **pourcentage de patients avec une réponse érythrocytaire, c'est à dire une réduction d'au moins 33 % du nombre moyen de culots de globules rouges (CGR) et une réduction d'au moins 2 CGR, sur les semaines 13 à 24 par rapport à la période de sélection de 12 semaines avant la randomisation** (critère de jugement principal) a été supérieur dans le groupe luspatercept (21,4 %) par rapport au placebo (4,5 %) avec une différence de 17,0 % ($IC_{95\%}$ [10,4 ; 23,6] ; $OR = 5,79$; $IC_{95\%}$ [2,24 ; 14,97] ; $p < 0,0001$).

L'étude comprenait 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont 3 critères de réponse érythrocytaire (réduction de 33 % sur les semaines 37 à 48 et de 50 % sur les semaines 13 à 24 et 37 à 48) ainsi qu'un critère de variation du nombre de CGR entre S13-S24 et l'inclusion. Les résultats sur l'ensemble de ces critères ont montré la supériorité du groupe luspatercept par rapport au groupe placebo avec des différence statistiquement significatives au risque d'erreur alpha 5 %.

D'autres critères de jugement secondaires ont été analysés dans l'étude BELIEVE, concernant notamment l'indépendance des transfusions, l'utilisation de chélateurs de fers, les concentrations en fer sanguine, hépatiques et myocardiques ainsi que la qualité de vie. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests les résultats sont exploratoires.

A noter que les titrations de doses (de 1 à 1,25 mg/kg) pour efficacité insuffisante ont concerné 48,0 % des patients du groupe luspatercept et 67,9 % des patients du groupe placebo. Les diminutions de doses (13,0 % vs 3,7 %) et les reports (61,4 % vs 41,3 %), principalement en raison d'un taux d'hémoglobine \geq 11,5 g/dL ont été plus fréquents dans le groupe luspatercept.

Le laboratoire a également réalisé une analyse de suivi supplémentaire au 7 janvier 2019, à la demande de l'EMA. A cette date 92 patients du groupe placebo étaient traités par luspatercept dans la période de suivi en ouvert de l'étude. Bien que cohérentes avec les résultats de l'analyse principale en termes de charge transfusionnelle, ces analyses sont exploratoires.

► Tolérance

Au total, à la date d'analyse du 11 mai 2018, 214 patients du groupe luspatercept (96,0 %) et 101 patients du groupe placebo (92,7 %) ont eu au moins un événement indésirable.

L'incidence des EIG était de 15,2 % dans le groupe luspatercept et de 5,5 % dans le groupe placebo

Le profil de tolérance du luspatercept dans l'étude BELIEVE a été principalement marqué par des céphalées, des douleurs osseuses et lombaires, des infections des voies respiratoires hautes et des arthralgies. La fréquence des événements indésirables graves (15,2 % vs 5,5 %), des événements indésirables sévères (29,1 % vs 15,6 %), des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (5,4 % vs 0,9 %) ou une réduction de dose (15,2 % vs 10,1 %) était plus élevée chez les patients du groupe luspatercept par rapport au groupe placebo. Parmi ces événements on note principalement des **douleurs dorsales et osseuses, des hyperuricémies, des événements thromboemboliques (AVC, thrombose veineuse profonde) et des hypertensions.**

Concernant plus particulièrement le risque thromboembolique (seul risque important identifié du PGR), celui-ci a concerné 3,6 % des patients traités par luspatercept (vs 0,9 % pour le placebo). Tous ces événements ont été rapportés chez des patients qui avaient eu une splénectomie.

Concernant les autres événements d'intérêt, 6 cas de tumeurs bénignes ont été rapportés dans le groupe luspatercept mais aucun cas de tumeur maligne ou précancéreuse. Le risque de tumeur maligne hématologique (notamment LAM) est surveillé dans le PGR en tant que risque important potentiel en lien avec son mécanisme d'action. Des événements osseux (19,7 % vs 8,3 %), hépatiques (6,7 % vs 3,7 %) et des hypertensions (8,1 % vs 2,8 %) ont également été retrouvés de façon plus importante dans le groupe luspatercept par rapport au placebo.

Les mesures additionnelles de pharmacovigilance comprennent une étude de phase IIIb ouverte mono-bras afin d'évaluer la tolérance à long terme du luspatercept principalement sur la survenue de tumeur maligne y compris hématologique.

► Discussion

Au total, la démonstration de la supériorité du luspatercept a été démontrée par rapport au placebo, tous deux associés à des traitements conventionnels comprenant des transfusions et l'utilisation de traitements chélateurs de fer pour la quasi-totalité des patients, en termes de réponse érythrocytaire (diminution des transfusions de CGR de ≥ 33 %) entre l'inclusion et S24 (critère de jugement principal) dans l'étude multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle BELIEVE menée chez 336 patients adultes atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions.

La supériorité du luspatercept a de plus été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés, comprenant des critères binaires de réponses érythrocytaire (notamment réduction des transfusions de 50 % à S24 et S48 par rapport à l'inclusion) ainsi que sur le nombre de CGR transfusés à S24.

Ces résultats démonstratifs sont néanmoins à mettre en regard des limites importantes suivantes :

- La pertinence clinique discutable du critère de jugement principal (réduction de seulement 33 % de la charge transfusionnelle) et son évaluation à S24 alors que celui-ci aurait pu être évalué à S48 ;
- La quantité d'effet faible sur le critère de jugement principal (21,5 % dans le groupe luspatercept vs 4,5 % dans le groupe placebo) et alors que le taux attendu sur la base des essais de phase II ayant servi au calcul du nombre de sujets nécessaires était de 40 % (vs 20 % dans le groupe placebo) ;
- L'utilisation d'un critère de jugement principal binaire (taux de répondeurs avec 33 % de transfusions de CGR en moins) moins informatif que la différence en termes de nombre de transfusions de CGR ;
- Et in fine l'absence de démonstration de l'efficacité du luspatercept à 48 semaines sur le nombre moyen de transfusions de CGR et la réduction faible de 0,67 CGR en moyenne par rapport à l'inclusion ;

La Commission souligne de plus que la supériorité du luspatercept par rapport au placebo sur les autres critères de jugement secondaires n'est pas démontrée, notamment sur les critères cliniquement pertinents de concentrations en ferritine, fer hépatique et myocardique, sur le délai de réponse érythrocytaire, sur l'indépendance transfusionnelle, sur l'utilisation de chélateurs de fer ou

encore sur la qualité de vie (score TranQoL et SF-36), compte tenu du caractère exploratoire des analyses en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha.

Des incertitudes persistent sur l'efficacité et la transposabilité à la pratique compte tenu :

- De l'inclusion de patients atteints de β -thalassémies majeures et intermédiaires dont la gravité, la qualité de vie et les besoins transfusionnels sont différents ;
- Des résultats sur les analyses en sous-groupes du critère de jugement principal (exploratoires) qui bien que suggérant tous un effet du luspatercept par rapport au placebo, suggèrent également un effet moindre dans certains sous-groupes (splénectomisés, patients \leq 32 ans, β -thalassémie majeure...)
- De l'inclusion de patients jeunes avec une majorité de patients \leq 32 ans et peu de patients \geq 50 ans (6,5 %)

La pertinence des résultats est également fortement limitée par :

- l'absence de données comparatives par rapport à l'hydroxyurée, comparateur cliniquement pertinent et utilisé en pratique clinique, alors que cette comparaison était réalisable en particulier chez les thalassiques intermédiaires.
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme au regard de l'utilisation chronique et au long court de ce traitement chez des patients jeunes ;

Enfin, le profil de tolérance est marqué :

- par un nombre plus important d'EIG, EI sévères et EI ayant entraîné une réduction de dose ou l'arrêt du traitement (principalement des céphalées, des douleurs dorsales et osseuses, des événements thromboemboliques, des hypertensions et des hyperuricémies) ;
- les incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment sur la survenue de tumeurs malignes hématologiques en lien avec le mécanisme d'action du médicament et bien que ces événements n'aient pas été rapportés dans l'étude.

Au total, compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact de REBLOZYL (luspatercept) sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints d'anémie dépendante des transfusions associée à une β -thalassémie.

En conséquence, REBLOZYL (luspatercept) n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ACE-536-LTFU-001 NCT04064060	Phase IIIb, monobras, en ouvert évaluant la tolérance au long cours du luspatercept chez les patients ayant participé aux études sur luspatercept	Q1 2030
BEYOND ACE-536-B-THAL-002 NCT03342404	Phase II, randomisée, double insu évaluant l'effet du luspatercept vs placebo chez les patients atteints de β -thalassémie non dépendants des transfusions	Q3 2020
ACE-536-B-THAL-004 NCT04143724	Phase II, en ouvert évaluant la tolérance et la pharmacocinétique de luspatercept au sein d'une population pédiatrique atteinte de β -thalassémie nécessitant des transfusions sanguines régulières.	Q4 2021

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
COMMANDS ACE-536-MDS-002 NCT03682536	Phase III, randomisée, en ouvert évaluant luspatercept <i>versus</i> époétine alfa, dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, naïfs d'ASE et dépendants des transfusions de globules rouges	Q2 2021
ACE-536-MDS-003 NCT03900715	Phase II, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du luspatercept dans le traitement de l'anémie au sein de la population japonaise atteinte de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, et ne nécessitant pas de transfusions de globules rouges.	Q4 2021
ACE-536-MDS-004 NCT04477850	Phase II, en ouvert évaluant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du luspatercept dans le traitement de l'anémie au sein des populations chinoise et japonaise atteintes de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et nécessitant des transfusions de globules rouges	Q3 2023
ACE-536-MF-001 NCT03194542	Phase II, en ouvert évaluant l'efficacité du luspatercept <i>versus</i> placebo chez les patients atteints de myélofibrose associée à un néoplasme myéloprolifératif, souffrant d'anémie avec ou sans dépendance aux CGR	Q2 2021

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le PNDS de 2008¹⁴, les objectifs de la prise en charge des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions sont notamment d'améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients par :

- la correction de l'anémie avec un régime transfusionnel chronique afin d'assurer une croissance et une activité normales et réduire les manifestations de la dysérythropoïèse¹⁵,
- la recherche d'un donneur HLA-identique intrafamilial et l'évaluation de la faisabilité d'une GCSH, celle-ci étant proposée de préférence dans la petite enfance,
- la prévention des complications des transfusions au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer,
- le dépistage à un stade présymptomatique et le traitement précoce des atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique,
- le traitement des autres complications de la maladie.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) était jusqu'à récemment le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions. Il est recommandé de la proposer à un âge précoce, ou avant le développement des complications dues à la surcharge en fer, pour tous les patients avec un donneur apparenté HLA identique¹⁶. En France, la GCSH conduit à un taux de survie globale à 15 ans de 86,7 % et un taux de survie sans thalassémie de 69 %. A noter que la GCSH n'est discutée qu'exceptionnellement en France chez les patients sans donneur apparenté compatible mais disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur. Cette pratique reste marginale du fait de résultats non optimaux⁶.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH (75 % d'après les lois de la génétique)^{17,18}, la spécialité ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) dispose d'une AMM depuis le 29 mai 2019 chez les patients de plus de 12 ans qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$. Dans son avis d'inscription du 18 mars 2020, la Commission a rendu un avis favorable à son remboursement mais uniquement chez les patients de moins de 35 ans¹⁹. Néanmoins, l'AMM de cette spécialité a été suspendue temporairement en mars 2021 en

raison d'un risque potentiel de leucémie et syndrome myélodysplasique mis en évidence avec un autre médicament utilisant le même vecteur viral.

Chez les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté, à la date du présent avis, la prise en charge repose donc principalement sur un traitement symptomatique à base de transfusions fréquentes, régulières et à vie, de concentré de globules rouges (CGR). Les transfusions entraînent néanmoins à long terme une surcharge en fer qui met en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte cardiaque, et cause une morbidité significative due aux dépôts de fer hépatiques et glandulaires. A noter que l'hydroxyurée, un agent cytotoxique entraînant la production d'HbF est également largement utilisés en pratique clinique (hors-AMM) chez les patients transfuso-dépendants (principalement intermédiaires) ou indépendants. Bien que son efficacité n'ait été évaluée que dans des études observationnelles et sur des population hétérogènes un certain nombre d'études ont montré un net avantage de l'utilisation de cet agent en termes de réduction du besoin transfusionnel, d'augmentation du taux d'hémoglobine, de diminution des marqueurs de l'érythropoïèse inefficace et de la morbidité.^{7,14,22}.

Place de REBLOZYL (luspatercept) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- **de la démonstration de la supériorité du luspatercept par rapport au placebo dans l'étude BELIEVE en termes de patients répondeurs avec une réduction d'au moins 33 % du volume transfusionnel à S24 (critère de jugement principal) mais avec une quantité d'effet jugée modeste (seulement 21,4 % de patients répondeurs versus 4,5 % dans le groupe placebo ; OR = 5,79 ; IC95% [2,24 ; 14,97] ; p < 0,0001) ;**
- **de la pertinence clinique discutable de ce critère de jugement vis-à-vis des autres critères de jugement plus cliniquement pertinents tels que les critères d'indépendance transfusionnelle, de concentrations en fer hépatique et myocardique et de qualité de vie, évalués de façon exploratoire ;**
- **des incertitudes sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique, du fait principalement de l'inclusion de patients jeunes et de patients atteints de bêta-thalassémie majeure et intermédiaire ayant des évolutions cliniques et des besoins transfusionnels différents, ce qui ne permet pas de déterminer avec certitude le bénéfice attendu du médicament dans chacun des deux groupes ;**
- **de l'absence de comparaison à l'hydroxyurée qui constitue le traitement de référence, principalement chez les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, en majorité dans l'étude, alors que la comparaison directe à cette spécialité était réalisable ;**
- **de l'absence de donnée de tolérance à long terme alors que le traitement est susceptible d'être administré au long court ;**

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

²² Musallam KM et al. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. Blood 2013;121:2199- 12

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La β -thalassémie est particulièrement grave avec une mise en jeu rapide du pronostic vital en l'absence de traitement. L'âge au décès des patients β -thalassémiques avec la prise en charge actuelle est très inférieur à celui de la population générale avec une qualité de vie fortement dégradée.

► La spécialité REBLOZYL (luspatercept) est un médicament à visée symptomatique.

► Compte tenu de la quantité d'effet faible dans l'étude BELIEVE évaluée versus placebo, sur un critère de jugement peu pertinent (21 % des patients avec une réduction de 33 % des besoins transfusionnels) chez des patients thalassémiques intermédiaires et majeurs (alors que leur besoin en transfusion sont différents), de l'absence de donnée robuste sur des critères de jugement pertinents (indépendance transfusionnelle, qualité de vie, concentration en fer), de l'absence de donnée de tolérance à long terme, et de l'absence de données comparatives par rapport à l'hydroxyurée, comparateur pertinent, le rapport efficacité/effets indésirables de REBLOZYL (luspatercept) est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment l'allogreffe de CSH chez les patients éligibles, l'hydroxyurée (hors-AMM) ainsi que le traitement symptomatique par transfusions de culots de globules rouges associés aux chélateurs de fer (cf. rubrique 06 du présent avis).

► REBLOZYL (luspatercept) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes ayant une anémie dépendante des transfusions associée à une β -thalassémie (cf. rubrique 08 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie tout particulièrement chez les patients dépendants aux transfusions,
 - de sa rareté,
 - du besoin médical actuellement partiellement couvert par la greffe de CSH, l'hydroxyurée (hors-AMM) et les transfusions sanguines associées aux chélateurs du fer,
 - de l'absence de réponse au besoin médical identifié en raison de l'absence d'impact supplémentaire démontré du luspatercept sur la morbidité, et notamment sur l'indépendance transfusionnelle, les concentrations en fer, l'utilisation de chélateurs de fer, et sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins et/ou de vie ;
- REBLOZYL (luspatercept) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REBLOZYL (luspatercept) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes ayant une anémie dépendante des transfusions associée à une β -thalassémie.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

09.3 Population cible

Sans objet

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22 décembre 2020 Date d'examen : 2 juin 2021 Date d'adoption : 16 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>REBLOZYL 25 mg, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 121 4 1) <u>REBLOZYL 75 mg, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 121 7 2)
Demandeur	CELGENE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 25 juin 2020 (β -thalassémie et SMD) PGR européen avec mesures additionnelles de minimisation des risques et de pharmacovigilance : <ul style="list-style-type: none">- étude ACE-536-LTFU-001, une étude de phase 3b, ouverte, monobras, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme du luspatercept chez les patients ayant participé aux études promues par Acceleron ou Celgene ;- checklist à destination des professionnels de santé et carte d'alerte patient à destination des femmes en âge de procréer concernant le risque d'utilisation du luspatercept chez la femme enceinte ou allaitante ;- étude pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles de réduction des risques du luspatercept en Europe.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin dans la β -thalassémie depuis le 29 juillet 2014 Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	B03XA06

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Résultats des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal (étude BELIEVE ; population ITT ; analyse du 11 mai 2018)

