



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 2020

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ULTOMIRIS 300 mg (ravulizumab) (CT-18580) - Examen - Inscription (CT)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent siéger.

Monsieur Michonneau rejoint la visioconférence.

M^{me} le P^r DEGOS.- Excusez-nous de vous avoir fait attendre. Je suis Françoise Degos, vice-présidente de la Commission de la Transparence. Nous vous remercions de nous aider dans votre expertise concernant le dossier ULTOMIRIS chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

██████████ va nous présenter le dossier ; ensuite, vous aurez la parole et Étienne Lengliné, notre référent interne, pourra intervenir s'il le souhaite.

██████████, **pour la HAS.**- Aujourd'hui, vous examinez la demande d'inscription sur la liste des Collectivités d'ULTOMIRIS, solution à diluer pour perfusion, des laboratoires Alexion. ULTOMIRIS est à base de ravulizumab, indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes :

- Chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ;
- Chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par SOLIRIS pendant au moins les 6 derniers mois.

Le médicament actuellement remboursé dans cette indication est SOLIRIS qui est également un inhibiteur du complément, comme ULTOMIRIS. SOLIRIS a une AMM un peu plus large puisqu'il est également autorisé en pédiatrie, mais il n'est ni remboursé dans cette population pédiatrique ni chez les patients sans antécédents de transfusion.

Dans le cadre de ce dossier, le laboratoire revendique :

- Un SMR important ;
- Une ASMR IV par rapport SOLIRIS ;
- Un ISP.

À l'appui de ces revendications, les principales données déposées sont 2 études de phase 3, randomisées, en ouvert, visant à évaluer la non-infériorité puis la supériorité de ULTOMIRIS versus SOLIRIS :

- La première étude chez des patients adultes atteints d'HPN, naïfs de traitement par inhibiteur du complément ;
- La seconde étude chez des patients adultes avec une HPN cliniquement stable, traités par éculizumab depuis au moins 6 mois.

Vous avez dû recevoir une contribution de l'association HPN France sur ce dossier.

M^{me} le P^r DEGOS.- Pouvez-vous nous rappeler le SMR et l'ASMR de SOLIRIS ?

[REDACTED], pour la HAS.- Vous lui aviez octroyé un SMR important et une ASMR de niveau II par rapport à la prise en charge habituelle dans la mesure où à l'époque il n'existait pas d'autres traitements médicamenteux.

M^{me} le P^r DEGOS.- Monsieur Michonneau, vous avez la parole.

M. le D^r MICHONNEAU.- Pour resituer le contexte, l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne est une maladie qui reste rare, concernant environ 1 000 personnes en France avec une prévalence de 1/80 000 personnes.

Ce sont surtout des sujets jeunes, et comme vous le rappeliez, SOLIRIS, éculizumab – a permis un apport important dans la prise en charge de cette maladie, dans laquelle le pronostic est essentiellement lié, dans un premier temps, au risque de thromboses graves, artérielles ou veineuses, liées à l'activité de la maladie. L'apport de SOLIRIS dans cette indication a été de réduire considérablement le risque de décès. Pour les patients atteints d'HPN sous SOLIRIS, c'est à peu près 25 % de décès dus aux complications thrombotiques, d'où l'ASMR attribuée à SOLIRIS. Le laboratoire présente une nouvelle molécule qui est le ravulizumab, une version un peu modifiée de l'anticorps. Elle permet grossièrement d'allonger sa demi-vie et d'espacer les injections en faisant des injections toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines, généralement, pour les patients traités par SOLIRIS. Sur cette base-là, ils ont développé 2 études qui correspondent aux 2 indications de l'AMM :

- L'étude ALXN1210-301 visant à traiter des patients naïfs de tout traitement, avec une HPL et une indication de traitement ; il s'agissait de patients ayant des besoins transfusionnels et des symptômes importants ;
- L'étude ALXN1210-302 concernant des patients déjà traités par SOLIRIS depuis 6 mois, qui sont stables sous SOLIRIS et à qui on proposait le ravulizumab.

Ces deux études rapportent – la conclusion est là même dans les deux cas – une non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab.

Les critères de jugement principaux étaient la normalisation des LDH qui est un critère d'activité de la maladie puisque cela reflète l'hémolyse biologique et par ailleurs, dans l'étude 301 concernant les patients naïfs, la disparition des besoins transfusionnels. Ces critères de jugements principaux ont été atteints dans les 2 études : il y a une non-infériorité ravulizumab par rapport à l'éculizumab.

Sur critères de jugement secondaires étaient des scores de qualité de vie, les événements thrombotiques, les événements hémolytiques et le recours à la transfusion. Là aussi, il y avait une non-infériorité ravulizumab par rapport à l'éculizumab.

Comme vous le rappeliez, une étude de non-infériorité était prévue en cas de non-infériorité. Il ressort dans les deux études qu'il n'y a pas de supériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab sur les critères de jugements principaux.

En termes d'ASMR, nous constatons qu'il n'y a pas de différence sur les critères de jugements principaux ou secondaires entre les deux traitements. Les bénéfices que peuvent en retirer les patients sont essentiellement sur la qualité de vie, mais il n'y a pas de supériorité démontrée avec le ravulizumab sur les 2 scores de qualité de vie utilisés dans les études.

Dans son dossier, le laboratoire a présenté une étude de préférence réalisée auprès des patients ayant reçu les traitements qui a priori favorise ravulizumab chez les patients. Le critère secondaire dans le score aux RTC était une amélioration de plus de 10 points du score de qualité de vie qui serait un critère de meilleure amélioration de qualité de vie. Celui-ci était significativement plus important dans le bras ravulizumab par rapport au bras éculizumab. Ce n'était pas un critère de jugement à proprement parler dans l'étude donc il n'y a que des arguments assez indirects pour juger de l'amélioration de la qualité de vie des patients, même si on peut penser que passer de 27 injections par an à 6 ou 7 injections par an peut apporter une amélioration pour la qualité de vie des patients en termes d'organisation : moins de déplacements à l'hôpital, moins d'immobilisation pour des injections dans la mesure où elles peuvent également être réalisées en HAD. On n'est pas hospitalisé pour faire une injection de ravulizumab actuellement. C'est éventuellement le premier point sur lequel le ravulizumab peut être intéressant.

Par ailleurs, une étude a été faite aux États-Unis, la seule étude médicoéconomique sur le ravulizumab à ma connaissance. Elle montre la possibilité d'une réduction du coût de la santé puisqu'on diminue le nombre d'injections, le coût indirect pour les patients pris en charge en hôpital de jour puisqu'on enlève un certain nombre d'hôpitaux de jour chaque année, mais également le coût lié au coût de transport. Je ne sais pas quel sera le prix de ravulizumab et si rapporté au nombre d'injections on va s'y retrouver, mais de façon indirecte, nous pouvons supposer que cela peut avoir un retentissement. Sur des critères purement médicaux, une non-infériorité ressort des études et souvent une non-supériorité de ce nouveau traitement par rapport à l'autre.

M. le D^r LENOIR. - Énormément de choses ont été dites. Ce dossier ne pose pas énormément de problèmes. Cette maladie a un lourd fardeau, c'est une maladie grave avec des thromboses parfois très graves, notamment dans des territoires un peu particuliers, avec des syndromes de Budd-Chiari, des patients pouvant même avoir des séquelles de leur thrombose. Ce sont souvent des patients très symptomatiques, notamment avec une fatigue parfois disproportionnée avec l'intensité de l'anémie. C'est une maladie vraiment sérieuse et l'éculizumab a été une révolution. C'est un anticorps antiC5 qui a modifié complètement l'histoire de la maladie avec quasiment plus de besoins transfusionnels. Chez la plupart des patients, on arrive à bloquer le complément avec une diminution du risque de thrombose, une amélioration des symptômes. Néanmoins, il s'agit d'un traitement qu'on ne peut pas vraiment arrêter et qui est fait tous les 15 jours.

À l'appui de la demande du laboratoire Alexion qui fabrique l'éculizumab, dont le brevet expire cette année, il y a 2 études bien faites. Il y a 2 populations d'inclusion : la population des patients nouvellement diagnostiqués et qui correspondent ; il n'y a pas de biais dans l'inclusion, cela correspond aux critères de traitements habituels. La deuxième population est composée de patients déjà sous éculizumab et c'est la bonne population.

Le critère de jugement est pertinent cliniquement, en gros le contrôle de l'hémolyse qui est à l'origine de la morbidité et de la mortalité de cette maladie. Le critère sur le besoin de transfusions était prédéfini dans l'étude donc c'est plutôt assez objectif ; le taux de LDH, également.

C'est une étude de non-infériorité, mais au regard de la rareté de la maladie et de l'efficacité de l'éculizumab, il était très, très compliqué, voire impossible, de faire une étude de supériorité. Ils ont montré qu'ULTOMIRIS est non inférieur à l'éculizumab sur ces critères. En sixième critère secondaire hiérarchisé il y avait la supériorité, mais ce n'est pas sorti statistiquement significatif. L'étude était en ouvert donc il est assez compliqué ensuite d'évaluer les scores de qualité de vie ; on a toujours un peu de mal à l'évaluer.

Je crois que la conclusion est assez simple : c'est non inférieur et cela se donne avec un schéma probablement plus intéressant pour les malades. Cela contrôle aussi bien l'hémolyse que l'éculizumab. L'étude est plutôt bien faite, mais on ne peut pas leur faire dire ce que cela ne dit pas, c'est-à-dire qu'il y a une amélioration du Service Médical Rendu avec une étude de non-infériorité.

M^{me} le P^r DEGOS.- Merci Étienne.

M. le P^r CLANET.- Vous avez une utilisation de l'éculizumab chez ces patients depuis pas mal de temps. On parle beaucoup des risques présentés par ce médicament, en particulier le risque infectieux. Qu'en est-il dans la réalité de votre pratique ?

M. le D^r MICHONNEAU. Une gestion de ce risque a déjà été bien cadrée par le laboratoire. C'est un risque d'infections bactériennes notamment de méningocoques. Il est prévu un document d'information pour le patient et c'est surtout l'administration du médicament sous prophylaxie antibiotique et surtout après vaccination contre le méningocoque. Ce risque est bien géré. En pratique, il y a très peu de cas rapportés de méningocoque sous traitement. C'est un risque qui existe, qui est réel, mais avec les précautions qui ont été prises sur SOLIRIS, ce n'est pas quelque chose que l'on voit fréquemment.

M. le P^r DUFOUR.- Une question du point de vue de la tolérance. Il n'y a pas de différence sur les deux produits ? Les effets secondaires sont les mêmes des deux côtés ?

M. le D^r MICHONNEAU.- Les effets secondaires, en termes de tolérance de l'injection, il n'y a pas plus de réactions, dans ce qui est rapporté dans les études, avec ravulizumab par rapport au éculizumab, et il n'y a pas eu plus d'événements indésirables non plus. C'est relativement rare

donc il est difficile de voir une différence, mais cela reste des événements indésirables rares et qui semblent similaires dans les deux, d'après les études.

M^{me} le P^r DEGOS.- Dans les événements indésirables avez-vous constaté l'apparition d'anticorps neutralisants sous SOLIRIS ?

M. le D^r MICHONNEAU.- Cela peut exister, parce qu'on a une perte d'efficacité de SOLIRIS. Cela peut également exister sous ravulizumab, mais nous ne le savons pas encore, et nous avons effectivement des patients qui échappent au SOLIRIS, et ce sont des choses qui sont étudiées. Il y a probablement des anticorps neutralisants qui apparaissent, avec des patients en échec de SOLIRIS. Dans un premier temps, il y a une augmentation de dose, mais ce n'est pas toujours suffisant.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai noté que le médicament n'est pas remboursé chez les enfants du fait de l'industriel. Est-ce qu'il y a un besoin pédiatrique ?

M. le D^r MICHONNEAU.- Il y a un besoin pédiatrique, mais celui-ci est nettement inférieur à celui des adultes. La médiane d'âge est de 33 ans. Les cas pédiatriques existent, mais sont moins nombreux puisque c'est une maladie rare, mais ces cas existent.

M. le D^r KOUZAN.- Que faites-vous dans ces cas-là ?

M. le D^r MICHONNEAU.- Nous ne les prenons pas en charge parce que je suis uniquement en secteur adulte. Les enfants sont tout de même pris en charge, je pense. (*inaudible*)

M^{me} le P^r DEGOS.- Pas d'autres questions ?

Aucune demande d'intervention

Un grand merci, vous avez parfaitement éclairé notre lanterne sur ce sujet. Merci de nous avoir fait profiter de votre expérience de SOLIRIS et du besoin que vous avez peut-être de passer au deuxième médicament. A bientôt.

M. le D^r NIAUDET.- Il y a bien l'expérience du SOLIRIS en pédiatrie, en particulier dans le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique. Cela a complètement transformé le pronostic des patients qui évoluent vers une insuffisance rénale terminale et qui récidivaient après transplantation rénale ; là, c'était une catastrophe et cela leur a vraiment changé la vie.

Par rapport à la question de Michel, ces patients sont vaccinés avant de commencer le traitement. Même chez les transplantés qui sont sous SOLIRIS, il n'y a pas d'augmentation, il n'y a pas de problèmes supplémentaires.

Je pense que la revendication du laboratoire Alexion n'est pas recevable concernant l'ASMR parce qu'ils se sont fait des fortunes sur notre dos avec le SOLIRIS. Ils développent maintenant une forme avec moins d'injections ; c'est le moins que l'on pouvait attendre. S'il y a des économies à

faire, c'est pour la santé et c'est à nous de les faire, et non aux laboratoires de se remettre des sommes astronomiques dans les poches.

M^{me} le P^r DEGOS.- Tout à fait.

M. le D^r LENGLINE.- Quoiqu'il en soit, il s'agit d'une étude de non-infériorité, donc comment peuvent-ils revendiquer une amélioration par rapport à SOLIRIS ?

M^{me} le P^r DEGOS.- Une étude de non-infériorité par rapport à l'un de leurs médicaments.

M. le D^r NIAUDET.- Ils vont probablement déposer le même dossier dans le cadre de SHU atypiques et nous aurons les mêmes résultats de non-infériorité.

M. le P^r CLANET.- Nous allons voir le SOLIRIS dans 15 jours dans la névromyérite optique et ensuite, ils vont développer l'ULTOMIRIS, je pense. Donc ce sera pareil.

M^{me} le P^r DEGOS.- Le brevet de SOLIRIS tombe.

M. le D^r LENGLINE.- Non.

Il y a la question de la revendication de reconnaissance d'un Intérêt de santé publique. Je n'y étais pas défavorable, mais ensuite j'ai relu notre tableau de doctrine et en gros, on est dans le cas d'une maladie grave à prévalence faible avec un besoin qui est partiellement couvert. Pour reconnaître un ISP, il faudrait qu'il y ait non seulement une amélioration importante dans le parcours de santé, mais également un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et je crois que nous ne sommes pas du tout dans ce contexte-là. Il y a probablement une amélioration du parcours, mais pas de démonstration d'un impact supplémentaire de morbi-mortalité.

M^{me} le P^r DEGOS.- Monsieur Michonneau a dit que le SOLIRIS pouvait se faire en HAD.

M. le P^r CLANET.- L'évaluation médico-économique et la fixation du prix relèvent du CEPS. Je pense que ce n'est pas notre problème.

M. le D^r LENGLINE.- C'est sur l'aspect de la doctrine.

M. le P^r CLANET.- Sur la doctrine, nous sommes parfaitement d'accord.

M. le D^r THIERRY.- Nous avons la contribution de l'association HPN France qui n'est pas agréée, mais qui est membre de la filière Maladies Rares, et qui est domiciliée à l'hôpital Saint-Louis. Leur contribution rappelle le fardeau de la maladie. Même si elle est diagnostiquée tardivement, il y a un impact familial et professionnel important. La contribution est axée sur la qualité de vie avec une connaissance du produit et une enquête a été réalisée. Il y a à peu près 200 personnes dans leur forum.

Pour revenir à l'essentiel, dans le cadre de l'enquête, le traitement par injection intraveineuse administrée tous les 2 mois semble plébiscité avec 40 % de réponses favorables, devant la voie orale administrée tous les jours ou l'injection intraveineuse toutes les 2 semaines. Dans ce produit, ils apprécient la fréquence de l'administration, l'épargne veineuse, moins d'anxiété, une meilleure qualité de vie, mais toujours en se méfiant de la distance physique avec l'hématologue qui peut augmenter.

M^{me} le P^r DEGOS.- Cela peut effectivement diminuer la qualité de vie.

M. le D^r KOUZAN.- Sur le plan de la cohérence des valorisations, est-ce que le fait de passer de 1 injection toutes les 2 semaines à 1 injection tous les 2 mois – peu importe les maladies – n'est pas valorisé d'une manière générale ou est-ce qu'il y aurait une incohérence ?

M^{me} le P^r DEGOS.- Étienne a regardé la doctrine : il faut un impact sur la morbi-mortalité lorsqu'il y a une alternative thérapeutique.

M. le D^r KOUZAN.- Je parlais de l'ASMR, pas de l'ISP.

M. le D^r LENGLINE.- C'est une étude de non-infériorité. Ils ont échoué à démontrer que c'était plus efficace. Le comparateur est très efficace donc je pense qu'il ne serait pas très logique de voter une ASMR dans ce contexte.

M^{me} le P^r DEGOS.- Non. Surtout qu'il s'agit d'un produit qui a déjà une ASMR de niveau II.

M. le P^r CLANET.- Ils ne sont pas arrivés à démontrer une supériorité dans la qualité de vie. Si ce que dit Jean-Pierre est vrai, si vraiment il y avait une amélioration de la qualité de vie, ils auraient peut-être pu, même si c'est exploratoire, démontrer qu'il y avait quelque chose en plus, mais je crois qu'il n'y a même pas cela.

M. le D^r LENGLINE.- C'est compliqué parce qu'on leur a reproché de ne pas pouvoir analyser la qualité de vie à cause du caractère ouvert parce que l'amélioration de la qualité de vie doit probablement être liée au fait qu'il y a moins d'injections. Si l'étude était contre placebo, les patients seraient venus recevoir leur placebo tous les 15 jours.

M^{me} le P^r DEGOS.- N'oubliez pas qu'ils voient moins souvent l'hématologue, ce qui est toujours triste.

M. le D^r NIAUDET.- J'étais venu défendre un dossier où le médicament chez l'enfant était pris toutes les 6 heures, donc avec des réveils la nuit, *versus* un nouveau médicament qui se prenait en 2 prises quotidiennes. Il a changé considérablement la vie, à la fois des enfants et de leur famille, mais il n'y avait pas eu d'amélioration de l'ASMR dans cette situation-là. Par conséquent, je pense qu'il serait difficile de valoriser l'ASMR pour ce produit.

M. le D^r KOUZAN.- Je me posais juste la question de la jurisprudence.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je peux vous rappeler la doctrine. Il est extrêmement bien écrit que la CT peut être amenée à conclure à l'absence de progrès, notamment lorsque la démonstration est fondée sur une étude de non-infériorité.

M^{me} le P^r DEGOS.- Très bien, c'est réglé. Je pense que tout a été dit et nous allons pouvoir passer au vote.

La firme revendique une ASMR IV par rapport à SOLIRIS et un ISP. Nous allons donc voter l'ISP, le SMR et l'ASMR.

M. le P^r GUEYFFIER.- Est-ce que SOLIRIS a l'ISP ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, à l'époque, nous lui avons attribué un ISP qui avait été quantifié.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous ne sommes pas tenus par ce qui se passait il y a quelques années.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est surtout qu'il y a deux façons de le voir : est-ce que ce médicament apporte un ISP en plus par rapport à celui qu'a déjà apporté SOLIRIS ?

M^{me} le P^r DEGOS.- ISP, ASMR et SMR par rapport à SOLIRIS.

Il est procédé au vote par appel nominal.

Contre un ISP : 15 voix

SMR important : 15 voix

ASMR de niveau V : 15 voix

M^{me} le P^r DEGOS.- Il n'y a pas beaucoup de discussions, donc pouvons-nous l'adopter sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED], est-ce faisable ?

[REDACTED] pour la HAS.- C'est faisable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord, nous sommes aussi d'accord.