



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 septembre 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. SOLIRIS – Audition - Extension d'indication

(Les représentants du laboratoire Alexion rejoignent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous siégeons sans lien d'intérêt.

M. le P^r CLANET.- Nous accueillons à nouveau le laboratoire Alexion. Excusez-nous du retard pris dans la journée avec de nombreux dossiers parfois difficiles, comme toujours.

Nous allons vous écouter aujourd'hui pour l'audition de Soliris, éculizumab. Si vous avez la capacité de vous présenter à nouveau, faire un tour de table, et [REDACTED] présentera le dossier et nous vous laisserons un quart d'heure pour la présentation de vos slides. Enfin, nous pourrions discuter et délibérer. Vous avez acquis l'expérience depuis ce matin. Je vous donne la parole.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Merci pour l'introduction. Je suis Pauline Hernandez responsable de l'accès au marché pour le laboratoire Alexion. Je suis accompagnée de Suliya Madani, responsable des affaires médicales chez Alexion.

Nous avons comme expert médical Jérôme de Sèze, connecté avec nous depuis Strasbourg où il est neurologue. Êtes-vous bien en ligne ?

M. le P^r DE SÈZE, pour Alexion Pharma.- Oui.

M. le P^r CLANET.- Bonjour, Jérôme. Nous allons demander à Camille de présenter succinctement les éléments de l'évaluation du dossier.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est [REDACTED] qui présente. Je propose au laboratoire de partager les slides. La problématique technique est que cela bloque les ordinateurs.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Ce matin, nous n'avons pas réussi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons le faire. D'accord.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Nous dirons le numéro des diapositives, mais nous ne maîtrisons pas Teams, ou il y a un petit problème.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour ce dossier, la Commission a adopté un avis le 22 juillet dernier, pour la spécialité Soliris, éculizumab, pour une demande d'agrément aux collectivités dans l'extension d'indication à la maladie du spectre de la neuro-myélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4, atteints de la forme récurrente de la maladie.

La Commission a considéré que le SMR était important, uniquement chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4, atteints de la forme récurrente de la maladie définie par deux crises au cours de la dernière année, ou trois crises au cours des deux dernières années,

dont une au cours de l'année précédente. Les patients étant également en échec des traitements de fond immunosuppresseur. Il était précisé le rituximab, l'azathioprine et le micophénolate mofétil.

Le SMR était considéré insuffisant dans les autres indications, en l'absence d'anticorps antiAQP4, de formes actives sévères, ou d'utilisation en première intention.

En termes d'ASMR, compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'éculizumab versus placebo chez les patients ayant une forme récurrente de la maladie avec anticorps antiAQP4, en termes de délais d'apparition et de réduction de la fréquence annuelle des poussées sans bénéfice démontré sur l'invalidité et la qualité de vie des patients, compte tenu de la pertinence clinique de ces critères de jugement, compte tenu du besoin médical partiellement couvert par de traitements immuno-suppresseurs utilisés hors AMM sur la base de consensus d'experts et malgré des incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours, ainsi que sur la durée de traitement optimale et la stratégie d'utilisation en l'absence de comparaison versus les traitements de fond utilisés en pratique, notamment le rituximab, la Commission a voté une ASMR III dans la prise en charge des patients pour lesquels la Commission a voté le SMR important.

Pour l'ISP, il n'a pas été reconnu d'impact supplémentaire sur la santé publique. Enfin, la Commission avait fait une recommandation particulière pour la prise en charge. Elle a recommandé que la prise en charge soit faite dans un centre de ressources et de compétences avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire justifiée au regard du risque d'utilisation de Soliris au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma). Merci pour cette introduction. Tout d'abord, j'aimerais rappeler que nous sommes d'accord sur beaucoup d'éléments du dossier, le SMR, l'ASMR, l'ISP et les recommandations et les demandes de la Commission.

Pour rappel, la proposition initiale de la Commission reprend l'AMM de Soliris et ajoute un critère de nombre de la fréquence de poussées chez des patients en effet thérapeutique. C'est principalement le critère du nombre et la fréquence des poussées dans cette population qui nous alarment.

Je laisse la place au professeur de Sèze pour la présentation de la pathologie.

M. Jérôme DE SÈZE, pour Alexion Pharma.- Je me présente. Je suis Jérôme de Sèze. Je travaille à Strasbourg au CHU. Je suis responsable du service des maladies auto-immunes, inflammatoires neurologiques, notamment de la sclérose en plaques et de la neuromyélie optique. Je fais partie du groupe d'experts qui a proposé les critères de 2015, permettant de faire le diagnostic de la maladie dès la première poussée à condition d'avoir des anticorps antiAQP4 positifs. Je fais aussi partie de Nomadmus, un sous-groupe de l'Observatoire français de la sclérose en plaques, qui s'occupe de la neuromyélie optique en France.

Vous êtes sûrement moins familiers avec la neuromyéélite optique que la sclérose en plaques. C'est une maladie rare, qui concerne un patient pour 100 scléroses en plaques. C'est une maladie plus sévère. Chaque poussée peut entraîner un handicap majeur avec un tropisme essentiel sur la moelle épinière, et la possibilité d'avoir rapidement un handicap important sous la forme d'une paraplégie, une triplégie, et au niveau du nerf optique, un risque de cécité assez rapide, unilatéral ou bilatéral. Des patients qui sont à haut risque de fort handicap assez rapidement dans la maladie.

Le début est comme dans la sclérose en plaques, aux alentours de 35-40 ans. La grosse différence quand il y a des anticorps antiAQP4, on ne peut pas se tromper. C'est très spécifique. Nous sommes sûrs du diagnostic quand il y a ces anticorps.

Voici les différences principales entre la neuromyéélite optique et la sclérose en plaques. Deux me semblent essentielles. La première, c'est que contrairement à la sclérose en plaques, dans la neuromyéélite optique, il n'y a pas de forme secondairement progressive. Si nous bloquons les poussées, le combat est gagné. Il n'y aura pas de handicap vers 45-50 ou 55 ans, contrairement à la sclérose en plaques, malgré les traitements de fond.

Sur la droite, vous voyez une étude allemande qui a porté sur plus de 100 patients, ce qui est une belle cohorte pour la neuromyéélite optique, montrant que la récupération après la première poussée peut être présente dans 20 % des cas, mais dans 80 % des cas, elle est partielle ou absente. Pour la neuromyéélite optique, on a plus de deux tiers des patients qui ne récupèrent pas ou partiellement après une poussée.

Sur cette étude, à 6 ans, 10 % des patients décèdent. Ce ne sont pas des taux d'évolution ou de décès comme dans la sclérose en plaques. La maladie est plus rare et plus sévère et plus handicapante.

Concernant la prise en charge, elle se fait hors AMM. Nous n'avons pas de traitement validé à ce jour dans des études de phase 3. Nous ne pensions pas en avoir. C'est une maladie rare. On a eu des études intéressantes. Le traitement est fait à base de fortes doses de corticoïdes de trois à 10 g à la phase aiguë, avec échange plasmatique quand la récupération n'est pas complète. Dans certains pays, on utilise les immunoglobulines, en France, c'est peu utilisé.

L'objectif est de prévenir les poussées. Si nous les bloquons, nous aurons gagné le combat, il n'y aura pas de forme progressive comme dans la sclérose en plaques.

À ce jour, aucun traitement n'a une AMM. On utilise des immunosuppresseurs qui ont montré une efficacité dans des études rétrospectives de petite taille, l'azathioprine, le rituximab et le mycophénolate mofétil.

Aucun de ces traitements n'a été utilisé en phase 3 et n'a pas fait l'objet d'étude randomisée prospective.

On utilise les traitements en première intention, mais nous sommes contents de pouvoir bénéficier prochainement de nouvelles thérapeutiques prouvant leur efficacité, et qui seront plus efficaces que les molécules initialement utilisées.

Des patients ont des séquelles, et nous gérons les douleurs, la kinésithérapie, la rééducation. Mais l'objectif est de ne pas arriver à ce stade de séquelle. La prévention des récives est un élément majeur de la prise en charge des patients neuromyéélite optique.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Merci. Je passe la parole au docteur Madani pour la présentation des résultats clinique de Soliris.

M^{me} le D^r MADANI (Alexion Pharma).- Je suis Suliya Madani, directeur médical d'Alexion France. Je souhaite faire un rappel clinique. Le développement clinique de rituximab est fondé sur une étude robuste de phase 3, randomisée.

Suite de l'intervention inaudible

Je vous propose de voir les résultats du critère principal de l'étude Prevent. Soliris a démontré sa supériorité avec une réduction de plus de 94 % du risque de rechute. Le petit p est très significatif.

Le profil de tolérance de Soliris est évalué chez l'ensemble des patients du développement clinique. Il est comparable entre les deux groupes. Soliris présente un profil de tolérance bien connu et établi avec plus de 10 ans d'utilisation dans les autres indications. Aucune infection à méningocoque n'a été rapportée dans l'étude.

Je laisse la parole à Pauline pour apporter quelques éclairages sur la population étudiée dans l'étude Prevent.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Je suis sur la diapositive 10. J'aimerais apporter un éclairage sur la population étudiée dans l'étude Prevent, notamment la fréquence et les délais entre les poussées et les traitements par immunosuppresseur.

Nous avons regardé le délai médian entre les poussées au sein de l'étude Prevent pour les patients traités dans le bras contrôle par immunosuppresseur et reportés par l'investigateur. Le délai médian était de 11,1 mois, presque un an. La plupart des patients n'entrent pas dans les critères de la Commission en termes de fréquence des poussées.

24 % des patients n'étaient pas traités par immunosuppresseur à l'inclusion dans Prevent. L'ensemble des patients de l'étude n'étaient pas en échec de traitement par immunosuppresseur. En conclusion, les critères d'éligibilité de traitement proposés par la Commission sont plus stricts que ceux de l'étude Prevent.

Nous sommes venus aujourd'hui avec une proposition concrète, de permettre l'utilisation de Soliris chez les patients ayant une forme récidivante de la maladie, non contrôlée par traitement immunosuppresseur optimisé.

Nous avons développé trois situations cliniques. Une patiente ayant une crise sévère avec perte de vision d'un œil sous rituximab, la crise précédente remontant à 14 mois. La patiente était alors sous un autre traitement immunosuppresseur.

Autre situation, une patiente avec une crise tous les ans depuis quatre ans, malgré un traitement optimisé plusieurs fois, et ayant déjà un polyhandicap à un jeune âge.

Nous avons des patientes en échec thérapeutique malgré plusieurs tentatives de traitement. Elles évoluent vers un handicap, mais ne sont pas éligibles par Soliris selon les critères de la Commission, car les poussées sont trop espacées.

Nous avons un 3^e cas, une patiente avec deux crises rapprochées, mais avec traitement jugé non optimisé. Les critères de la Commission sont bien remplis, mais notre proposition suggère de mettre un traitement de fond optimisé chez la patiente dans un premier temps, et en cas d'échec un traitement par Soliris serait envisageable.

Je laisse le professeur de Sèze réagir sur l'existence de ces cas cliniques dans sa pratique.

M. le Pr DE SÈZE, pour Alexion Pharma. - Les deux premiers cas sont classiques, avec des poussées une fois par an ou tous les 18 mois. Chaque poussée dans la neuromyéélite optique peut être sévère. Il risque d'y avoir une perte de chances si nous sommes obligés d'attendre pour les patients deux ou trois poussées, alors que nous pouvons bloquer la maladie, comme le montre l'étude Prevent et celle précédente de phase 2 en ouvert. Nous arrivons à stopper les poussées.

C'est important, dès que nous avons un échec d'un traitement de première ligne, de pouvoir proposer Soliris, ne pas attendre deux ou trois poussées.

Chaque poussée peut être un handicap majeur. On peut être aveugle ou tétraplégique après trois poussées. Ce serait une perte de chances de ne pas pouvoir le proposer en cas de rechute après une seule poussée.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma). - Je conclus avec les points évoqués. Le mauvais pronostic des patients souffrant de poussées de NMO, l'efficacité démontrée de Soliris dans la prévention des poussées, que Soliris est le seul traitement à disposition de l'AMM et la proposition actuelle représente un risque de perte de chances chez les patients.

Alexion propose un positionnement en deuxième ligne après traitement optimisé pour éviter cette perte de chances.

Nous demandons un ajustement de la population cible ajustée en cohérence. Nous estimons avec les experts que 15 à 30 % sont en impasse thérapeutique pour les patients NMOSD avec les anticorps AQP4.

Merci pour votre attention. Je laisse la place aux questions.

M. le Pr CLANET.- Merci de la présentation. J'ai moi-même quelques questions à poser, notamment à Jérôme.

Nous sommes convaincus que Soliris est un médicament actif et efficace dans cette maladie. Mais il y a un certain nombre de points que je voudrais pouvoir éclaircir.

La difficulté de l'étude telle que présentée, c'est la réflexion sur la place dans la stratégie thérapeutique du Soliris. Il n'y a pas de recommandation aujourd'hui qui soit internationalement reconnue. Avec les nouveaux médicaments, cela va bouger avec les antiIL-6 et les antiCD19.

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un traitement optimisé ? Je n'ai pas le sentiment que l'utilisation d'un immunosuppresseur, azathioprine ou mycophénolate, c'est pareil que celle du rituximab. Quand tu dis qu'il n'y a pas de preuve que le rituximab est efficace, il y a une publication du Lancet fin 2020 où le rituximab montrait une efficacité réelle dans une étude contrôlée, placebo, prospective.

Dans les recommandations au niveau français, vous placez le rituximab à un niveau différent du mycophénolate ou de l'azathioprine.

Vous parlez beaucoup de l'importance de la prévention apportée par le Soliris. Je suis prêt à vous suivre, mais si nous regardons l'étude, sur l'EDSS, il n'y a pas de différence entre l'évolution des patients traités par Soliris et l'évolution de ceux qui ont été traités par placebo.

Quand nous avons réfléchi et il y a d'autres points soulevés par d'autres collègues que moi, il paraissait raisonnable de proposer l'indication telle qu'elle était dans l'indication de l'essai. Nous avons repris les termes de l'indication de l'essai.

M. le Pr DE SÈZE, pour Alexion Pharma.- Je suis d'accord sur la graduation entre azathioprine, mycophénolate mofétil et rituximab. Nous ne sommes pas sur le même niveau d'efficacité ni de preuves.

La stratégie actuelle est de plus en plus de traiter d'emblée par rituximab sauf les formes peu graves lors de la première poussée. Nous traitons la majorité des patients par le rituximab d'emblée. Nous parlons de patients en échec de rituximab. Je ne comprends pas le rationnel d'attendre deux ou trois poussées en échec du rituximab avant de proposer Soliris.

Si nous avons une poussée sous rituximab, il faut enchaîner sur un autre traitement. Soliris pour l'instant et peut-être les autres molécules. Mais là, l'indication, c'est deux ou trois poussées sous rituximab pour proposer Soliris. Pour moi, c'est trop et trop perdre de temps.

M. le Pr CLANET.- Nous travaillons aussi sur des dossiers. Nous n'avons pas d'étude dans laquelle les patients étaient en échec de rituximab. Dans cette étude, il y avait moins de 30 %, 34 % des patients qui avaient eu du rituximab antérieurement, nous ne savons pas quand, et nous ne savons pas s'ils étaient en échec. Nous travaillons sur des dossiers.

M. le Pr DE SÈZE, pour Alexion Pharma.- Les critères choisis pour Prevent permettaient à un petit nombre de patients de démontrer l'efficacité du produit. Nous ne sommes pas dans des essais de 500 patients, comme dans la sclérose en plaques. Il fallait les patients les plus actifs possible pour pouvoir montrer une efficacité avec 50 patients par groupe. Mais il est sûr que dans l'étude Prevent, il y a des patients naïfs, en échec de rituximab et d'autres traitements.

La problématique avec la NMO est de bloquer la maladie, quel que soit le traitement. Nous arrivons avec l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. C'est pourquoi Soliris n'est pas un traitement de première intention, même s'il y a un certain pourcentage de patients naïfs dans les études avec Soliris, je ne pense pas que ce soit sa place, mais c'est un traitement de seconde ligne précoce, notamment en cas d'échec au rituximab.

Si nous avons un échec avec azathioprine ou le mycophénolate mofétil, nous pourrions imaginer un relais rituximab et en troisième ligne, Soliris.

Quand nous avons proposé le rituximab d'emblée, comme c'est le cas pour 50 % des patients en début de maladie, il est important de pouvoir cranter encore. Pour moi, Soliris le permet. Je ne dis pas qu'il est supérieur au rituximab. Cela n'a pas été comparé. Ce serait intéressant, mais c'est un autre mécanisme d'action et nous avons besoin de changer quand nous sommes en échec d'un anti-CD20 pour le traitement des poussées.

L'EDSS est clairement une mauvaise échelle pour la neuromyéélite optique. Nous le voyons avec les études de phase 3 des autres molécules. Dans ces études, les patients, dès qu'ils font une poussée, ils changent de groupe et sont mis sous traitement actif. Fort heureusement, nous ne les laissons pas s'aggraver sur l'échelle EDSS. Les études sont relativement courtes. Dans la neuromyéélite optique, c'est stopper les poussées qui nous semble fondamental. L'EDSS est largement relégué au second plan.

M. le Pr NIAUDET.- Avec traitement par Soliris lors d'une poussée, voyez-vous une efficacité rapide ? Éventuellement, voyez-vous une régression des symptômes ?

Pour rituximab, qu'est-ce que qu'un échec de traitement ? Nous savons que la durée d'action du rituximab, si c'est évalué par la remontée des lymphocytes B, varie d'un patient à l'autre. Est-ce ce sont patients qui font des poussées alors qu'ils sont bien contrôlés sur le taux des lymphocytes B, absence de lympho B circulant ? Est-ce des patients sous rituximab au long cours ?

M. le Pr DE SÈZE, pour Alexion Pharma.- Clairement, on monitoré les lymphocytes B. Un échec, c'est une rechute chez un patient à lymphocyte B zéro, ou les quelques rares patients qui malgré un traitement bien conduit, ne bloquent pas leurs lymphocytes B. Cela arrive.

Dans la NMO, nous traitons de façon systématique tous les six mois. Il est rare de faire des espacements de dose, parce qu'on redoute les poussées. On traite par deux fois un gramme, puis tous les six mois un gramme, au long cours, sans limitation d'âge, puisque des formes de NMO démarrent tardivement ou rechutent tardivement à 70 ou 75 ans.

Pour répondre à la première question, il y a un effet rapide de Soliris, comme pour le rituximab. Dans certains cas, il y a une récupération, une amélioration des séquelles de la poussée. C'est difficile de savoir. Généralement, les patients ont un cocktail de corticoïdes et du traitement de type anticorps monoclonal. Il est difficile de savoir si c'est le traitement de la poussée par échange plasmatique ou corticoïde ou le traitement de fond qui a un rôle sur la poussée.

M. le P^r NIAUDET.- Quand vous donnez le Soliris, c'est en monothérapie ?

M. le P^r DE SÈZE, pour Alexion Pharma.- Oui, mais à la suite d'une poussée. Quand on démarre un traitement de fond, on fait les perfusions de corticoïdes, et derrière, on donne le traitement de fond. Dans l'amélioration, dans les mois qui suivent, on ne sait pas quelle est la part du traitement de la poussée et de l'effet anti-inflammatoire de la molécule.

M. le P^r NIAUDET.- Il n'y a pas de patients traités lors d'une poussée uniquement par Soliris ?

M. le P^r DE SÈZE, pour Alexion Pharma.- Non, ce n'est pas un traitement de la poussée.

M. le P^r NIAUDET.- Qu'est-ce que cela veut dire ?

M^{me} le D^r MADANI (Alexion Pharma).- Ce n'est pas dans la phase aiguë, mais on va faire la différence entre la survenue de poussées entre éculizumab et le placebo dans l'étude Prevent.

M. le P^r NIAUDET.- Qu'est-ce qui fait dire que, lors d'une poussée, le traitement par Soliris ne serait pas efficace et qu'il faut le prendre en relais ? Cela n'a-t-il jamais été essayé ?

M^{me} le D^r MADANI (Alexion Pharma).- Non, à ce jour.

M. le P^r GUILLOT.- Mes questions sont convergentes. Vous apportez des éléments sur une population très particulière, qui n'est pas celle de l'AMM, celle retenue par la CT. Même si nous aurions tendance à vous suivre sur la gravité de la maladie, nous n'avons pas de notion chez les patients en diagnostic précoce et qui n'ont pas fait de rechute.

Michel Clanet a déjà posé la question. Je n'ai pas dans le dossier le pourcentage de patients ayant reçu le rituximab.

M. le P^r CLANET.- 34 % de patients avec rituximab, mais il n'est pas possible de traiter concomitamment.

M. le D^r KOUZAN.- Concernant la prise de décision de la Commission de la Transparence, si je comprends bien la demande de l'industriel, c'est d'étendre le remboursement au-delà des critères d'inclusion de l'essai princeps. C'est bien cela ?

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Effectivement, en retirant la fréquence et le nombre de poussées permettant l'éligibilité au traitement.

M. le Dr KOUZAN.- C'est au-delà des données qui ont été versées au dossier en termes d'évidence base médecine.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Comme évoqué dans la présentation, la fréquence n'est pas stable.

[REDACTED], pour la HAS.- Par rapport au périmètre de la demande, dans l'audition, vous faites apparaître la notion de maladie non contrôlée par un traitement immunosuppresseur optimisé. La notion n'apparaissait pas dans les observations écrites où vous revendiquiez l'utilisation en première intention.

Je voulais savoir si votre demande a bien évolué depuis vos observations écrites et si vous souhaitez également qu'elle soit appliquée au SMR et à l'ASMR. Vous présentez que la place dans la stratégie thérapeutique.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- L'unique sujet de l'audition, c'est la place dans la stratégie thérapeutique. Vu que c'était la période estivale, nous n'avons pas eu d'échange avec les experts. Nous n'avons pas eu notre première intention. Les patients peuvent avoir une manifestation sévère dès la première poussée. Après discussion avec les experts, nous avons compris que cela pouvait être anecdotique, ce type de patients, et nous nous sommes focalisés sur la place principale de Soliris, en relais après échec d'un traitement optimisé avec les produits disponibles.

[REDACTED], pour la HAS.- En termes de SMR et d'ASMR, vous ne souhaitez pas reprendre le libellé ?

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Nous prendrons le libellé proposé aujourd'hui.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour le périmètre de remboursement, c'est celui proposé aujourd'hui.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Exactement.

[REDACTED], pour la HAS.- Merci.

M. le Dr CLANET.- Merci beaucoup. Nous allons vous remercier de nous avoir éclairés sur votre demande, d'avoir précisé tout cela. Nous allons délibérer. Bonne soirée à vous.

(Les représentants d'Alexion quittent la séance.)

M. le Dr CLANET.- Je crois que la question reste quand même que la stratégie thérapeutique est très floue. Je pense aujourd'hui qu'il y a une stratégie thérapeutique pour un grand nombre de patients qui est celle d'abord d'un traitement immunosuppresseur par un traitement par voie orale, puis le rituximab.

Les experts français ont fait des recommandations sur le rituximab. Concernant la place de Soliris derrière le rituximab, il est vrai que si nous avons des patients en échec au rituximab, ou qui font

une poussée après rituximab, nous avons envie de dire que nous allons mettre du Soliris pour voir, mais nous n'avons aucune donnée dessus.

Nous avons donc finalement collé à l'indication de l'étude. C'est ce que nous avait recommandé l'autre expert, Marc Debouverie, pour pouvoir avoir une idée plus précise de la façon dont nous abordons ce problème.

Je rappelle également que l'étude avec Soliris est très courte. Ils avaient prévu que chaque patient sortait de l'étude quand il faisait une poussée. C'était le délai à la poussée. Ils avaient prévu d'arrêter l'étude à 24. Ils ont arrêté à 23, puisque c'était significatif et que les patients ont été suivis moins de deux ans. Nous ne savons pas ce que cela va donner avec du Soliris à plus long terme avec une maladie qui, quand elle rechute, rechute parfois plusieurs années après.

Je crois que nous restons dans cette incertitude avec d'autres médicaments qui arrivent. Le rituximab a montré une efficacité réelle dans une étude récente, un anti-CD 19 qui montre des résultats contre placebo avec une association avec un traitement immunosuppresseur et deux anti-IL-6 qui vont arriver dans le courant de l'année dans une stratégie mouvante dans une maladie rare et nous aurons toujours beaucoup de difficultés à positionner les médicaments les uns par rapport aux autres.

La discussion est ouverte. Qu'en pensez-vous ? Personnellement, je n'aurais pas tendance à modifier notre approche, car elle est faite sur les données telles que proposées.

M. Le P^r MERCIER.- Cela paraît raisonnable.

M. le D^r LENGLINÉ.- On est tous d'accord avec toi.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'y a pas de raison de changer.

M. le P^r NIAUDET.- Un patient qui fait une poussée alors qu'il a un traitement par Soliris, tu proposes de le mettre sous azathioprine ? C'est le type même d'indication qui paraît cohérente, échec du Soliris, car c'est le traitement a priori le plus efficace potentiellement.

M. le P^r CLANET.- Je ne sais pas. Le rituximab fait aussi bien que le Soliris.

M. le P^r NIAUDET.- C'est ce que je veux dire. Un patient sous rituximab, avec un bon contrôle des cellules B effondrées et qui, malgré cela, fait une poussée, ce serait vraiment l'indication du Soliris.

M. le P^r CLANET.- Théoriquement oui, mais il faudrait démontrer que le Soliris est efficace en prévention des autres poussées.

L'azathioprine n'est pas un traitement optimisé. C'est le rituximab. Ils le font aujourd'hui. Derrière le rituximab, le Soliris est-il vraiment préventif des poussées, plus efficace ? Je ne sais pas.

M. le P^r GUILLOT.- Le rituximab, c'est compliqué. Cela dépend beaucoup du délai dans lequel survient la rechute. Il y a des patients en maladie auto-immune qui ont répondu au rituximab, qui rechutent, et on remet du rituximab six mois après et ils sont répondeurs. Je ne sais pas si ce cas peut se produire, mais on peut le penser.

M. le P^r NIAUDET.- Le médecin a dit qu'il y avait des poussées sous rituximab alors que les lymphocytes B étaient effondrés.

M. le P^r CLANET.- C'est rare. Ils essaient de mettre, non pas le taux de lymphocytes B, mais d'autres types de marqueurs, notamment les CD 19 et monitorisent, et essaient d'identifier d'autres biomarqueurs sur rituximab. La stratégie du traitement sous rituximab n'est pas complètement stabilisée. Les patients sous rituximab, on en fait tous les six mois pendant plusieurs années. La situation est incertaine.

François avant que tu partes, il faut voter. Nous avons le quorum ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, j'ai dit qu'il pouvait partir parce qu'il y avait le quorum désormais à 12. Nous pouvons voter. Nous avons le quorum.

M. le P^r CLANET.- Nous allons voter. Maintien ou non-maintien de l'avis ? Nous y allons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sous vous êtes OK, c'est le maintien du périmètre du SMR, en accord avec les critères d'inclusion et non pas ce qui est proposé par le laboratoire, c'est l'argumentaire de l'ASMR et les argumentaires tels que rédigés. Vous êtes d'accord ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour le maintien : 13 voix

Contre le maintien : 2 voix

Maintien des conclusions.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Avions-nous d'autres observations ? Nous avons un problème de wording sur les centres de référence. Il faut ajouter les filières.

M. le P^r CLANET.- Il faut marquer les centres de ressource et de compétences sclérose en plaques et la filière qui s'intéresse aux NMO et qui remplissent le dossier Nomadmus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Idem, il y avait un point sur la demande d'étude via la filière.

[REDACTED], pour la HAS.- L'argumentaire est bizarre, mais la Commission avait demandé la mise en place d'une étude post-inscription chez les patients traités par Soliris qui étaient inclus dans la cohorte Nomadmus. Le laboratoire veut mettre « inclus de préférence dans la cohorte française ».

M. le P^r CLANET.- Là aussi, il y a une demande forte comme pour l'Observatoire français de la sclérose en plaques d'avoir un suivi très précis, et par conséquent, qu'il y ait une inclusion dans le cadre de la base de données de maladies rares, Nomadmus. Il doit être inclus.

[REDACTED], pour la HAS.- Ils explorent la possibilité de faire l'étude de suivi au sein de la cohorte Nomadmus. Je ne vois pas le problème.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le maintenons. Il y avait une autre observation sur la population cible.

[REDACTED], pour la HAS.- La Commission avait retenu l'ensemble des patients inclus dans le registre Nomadmus, environ 550 patients. Le laboratoire souhaitait réduire pour tenir compte uniquement des patients non contrôlés par les immunosupprimeurs sur la base d'un avis d'expert, 15 à 30 % de ces patients. Le bureau a proposé de dire que ces 550 patients représentent une estimation maximale de la population cible.

M. le P^r CLANET.- Nous ne savons pas le nombre de patients considérés comme un échec. Je ne sais pas si la filière Nomadmus peut répondre au sujet. Je ne vois pas pourquoi le laboratoire veut restreindre la population.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous supposons des aspects plutôt de prix. Nous ne savons pas. Peu importe la raison.

M. le P^r CLANET.- On le baisse, on l'augmente. Je ne sais pas. C'est une enveloppe.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a encore des observations.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est bon.

[REDACTED], pour la HAS.- Non dans la stratégie, ils veulent remplacer le traitement de recours par le traitement de fond.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons voté le maintien de l'avis, donc c'est bon. D'autres points ?

[REDACTED], pour la HAS.- Dans l'intérêt de santé publique, ils voulaient supprimer « partiel », pour l'impact partiel démontré en mettant « partiellement démontré ». Ce n'est pas une question de qualité de démonstration. Concernant l'organisation du parcours de soins du patient, nous avons mis qu'il y avait un alourdissement possible du parcours du fait de la nécessité d'une perfusion administrée en hospitalisation de jour toutes les semaines pendant

quatre semaines, puis toutes les deux semaines. Ils souhaitent remplacer cela par un schéma d'administration contraignant.

M. le P^r CLANET.- Parce qu'ils arrivent avec Ultomiris pour le demander en IV.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y en avait un sur le SMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un maintien de l'avis, donc sauf s'il y a un doute...

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