



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. ULTOMIRIS – Audition - Inscription

(Les représentants d'Alexion rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à ULTOMIRIS.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

M^{me} [REDACTED], pour la HAS.- Nous recevons aujourd'hui le laboratoire Alexion en audition suite à l'avis du 9 juillet.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Bonjour. Nous sommes trois. Je vais tourner la caméra.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons présenter le dossier par la chef de projet, [REDACTED], puis nous vous laisserons 15 minutes de présentation et nous aurons 15 minutes d'échange.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous recevons en audition le laboratoire Alexion suite à l'avis rendu concernant la demande d'inscription pour ULTOMIRIS, inhibiteur du complément, indiqué dans le traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie ainsi que chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab pendant au moins les six derniers mois.

Après analyse et discussion des données versées, qui reposaient essentiellement sur deux études de non-infériorité, vous avez considéré que ce produit apportait un SMR important et une ASMR V par rapport à SOLIRIS.

Voilà pour les principales conclusions.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous donnons la parole.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Voulez-vous que nous partagions l'écran ?

M. LE PRÉSIDENT.- Vous ou nous, comme vous voulez.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je trouve plus simple que vous le fassiez.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela vous permet d'utiliser la flèche, s'il y a besoin.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Nous pensions ne pas avoir l'option. Il n'y a pas de souci. Nous allons partager l'écran.

Bonjour à tous, Mesdames et Messieurs. Merci de nous recevoir aujourd'hui virtuellement.

Comme présenté dans l'introduction, nous sommes dans l'évaluation d'ULTOMIRIS, dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne que nous appellerons HPN dans la suite de la présentation.

Je suis Pauline Hernandez, responsable de l'accès au marché pour la France au sein du laboratoire Alexion. Je suis accompagnée du Docteur Suliya Madani, responsable des affaires médicales, et du Docteur Louis Terriou, hématologue à Lille. Il nous accompagne en tant qu'expert médical.

Sans plus attendre, je vais dans le vif du sujet. Comme évoqué en introduction, l'évaluation initiale de ce dossier était une ASMR de niveau V pour ULTOMIRIS par rapport à SOLIRIS. Nous aurions aujourd'hui que la Commission reconsidère la valorisation du niveau d'ASMR en prend en compte les trois points clés que nous allons étayer aujourd'hui : premièrement, la gravité de l'HPN, une maladie chronique ultra-rare qui menace le pronostic vital ; l'efficacité démontrée d'ULTOMIRIS en comparaison au traitement de référence, SOLIRIS ; et enfin, l'amélioration des conditions de soins chez des patients jeunes et suivis au long cours.

Pour présenter la pathologie, je laisse la place au Docteur Louis Terriou.

M. le Dr TERRIOU, pour Alexion Pharma.- Je suis hématologue de formation. Je dirige actuellement, une unité d'immunologie clinique au sein du service de médecine interne au CHRU de Lille. À cette occasion, je prends en charge les patients suivis pour une hémoglobinurie paroxystique nocturne depuis une dizaine d'années dans le cadre de soins courants ou de protocole clinique. Le centre de Lille a été récemment labélisé comme centre de compétence et participe au réseau des centres de référence de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Nous passons à la diapositive 4. L'HPN est une maladie rare et grave avec un âge moyen au diagnostic de 33 ans. On s'adresse donc à une population active. En absence de traitement, les données historiques montrent une mortalité de l'ordre de 25 % à 10 ans, principalement liée à des événements thromboemboliques et l'apparition d'une insuffisance rénale.

L'évolution est chronique et progressive, avec des épisodes de poussées paroxystiques imprévisibles. C'est une maladie extrêmement invalidante à l'origine de nombreux symptômes, dont une anémie, une altération de qualité de vie rapportée par la totalité des patients.

Sur la diapositive 5, nous voyons que SOLIRIS, un traitement fond spécifique de l'HPN, a radicalement transformé la prise en charge des patients en modifiant l'histoire naturelle de la maladie. En contrôlant l'hémolyse intravasculaire, SOLIRIS a permis une réduction des besoins transfusionnels (la majorité des patients auront cette indépendance) et une réduction des événements thromboemboliques de plus de 80 %.

SOLIRIS a permis une amélioration de la survie des patients qui a pu être montrée notamment par une équipe française en comparaison à des cohortes historiques.

Malgré tout, nous avons de nombreux points qui restent à améliorer pour la prise en charge de ces patients, notamment la gestion des épisodes hémolytiques intercurrents observés chez 10 à

27 % des patients traités par SOLIRIS. Nous attendons une amélioration du schéma d'administration actuel qui est d'une perfusion toutes les deux semaines et participant au fardeau de la maladie. Il peut y avoir des problèmes d'abord veineux. Il y a également un impact institutionnel sur la planification des hôpitaux de jour et des HAD.

Je laisse la parole au Docteur Madani.

M^{me} le D^r MADANI (Alexion Pharma).- Merci Docteur Terriou. Bonjour, je suis Suliya Madani, directeur médical d'Alexion France. Je voudrais apporter des éclairages sur ravulizumab et sur nos données cliniques.

Ravulizumab est une molécule innovante. C'est la première molécule utilisant le mécanisme de recyclage par la voie de récupération des récepteurs FC. L'originalité de ce mécanisme d'action permet un allongement de demi-vie de ravulizumab, quatre fois plus longue que celle d'écilizumab, d'où un schéma de seulement six injections par an par rapport à 26 injections avec SOLIRIS.

Ravulizumab comme écilizumab est un inhibiteur de complément. Afin de s'assurer d'une inhibition complète sur ravulizumab sur huit semaines, nous avons évalué ces C5 libres dans nos études de pharmacocinétique et pharmacodynamique. Nous observons une inhibition immédiate et complète du C5 libre sérique avec ravulizumab maintenue sur huit semaines, ce qui supporte une hypothèse de réduction du risque d'épisode hémolytique intercurrent avec ravulizumab.

Diapositive 7, le développement clinique de ravulizumab est fondé sur deux études robustes de phase III. Le design a été validé par l'EMA. C'est le plus grand programme d'étude dans l'HPN en termes de patients inclus. Ce sont des études randomisées versus écilizumab, comparateur extrêmement efficace avec 10 ans de recul en pratique clinique et un profil de tolérance établi.

La première étude a été menée chez des patients HPN naïfs de traitement et la deuxième chez des patients avec une HPN cliniquement stable traités par écilizumab depuis au moins six mois.

Diapositive 8, je vous propose de voir ensemble les résultats principaux de ces essais. Comme vous l'avez vu, dans ces deux études, la non-infériorité de ravulizumab a été démontrée versus écilizumab sur les critères principaux : absence de recours à la transfusion et une normalisation du taux de LDH dans l'étude 301 et variation du taux de LDH dans l'étude 302.

La non-infériorité de ravulizumab a également été démontrée versus écilizumab sur l'ensemble des critères de jugement secondaires.

Diapositive 10, le profil de tolérance d'ULTOMIRIS a été évalué chez l'ensemble des patients du développement clinique. ULTOMIRIS présente un profil de tolérance comparable à celui connu de SOLIRIS. Aucun patient n'a arrêté l'étude ou n'est décédé au cours de l'étude à cause d'un événement indésirable. Aucune infection à méningocoque n'a été rapportée dans ces deux études.

Compte tenu de ces résultats, je laisse le Docteur Terriou partager son expérience et sa pratique de la prise en charge des patients HPN.

M. le D^r TERRIOU, pour Alexion Pharma.- Diapositive 11, nous attendons de ce schéma d'administration d'ULTOMIRIS une simplification et une fluidification du parcours de soins du patient, passant de 26 injections par an avec autant de bilans sanguins à six injections par an. Il n'y aura pas de différence sur le plan de gestion des risques infectieux, qui restera le même qu'avec l'utilisation du SOLIRIS. Il n'y aura pas non plus de différence avec le suivi hématologique, notamment avec le référent du patient.

Nous pouvons appréhender l'avantage sous deux angles, celui du patient et celui des soignants. Je vous propose de passer à la diapositive 12. Pour étayer l'expérience des patients, nous avons une étude de préférence basée sur un questionnaire établi à partir d'entretiens réalisés par des patients et des soignants, et validé selon un panel. 95 patients inclus dans l'étude 302, donc traités par SOLIRIS puis ULTOMIRIS, ont pu exprimer une préférence de l'ULTOMIRIS sur la fréquence des injections, la capacité à planifier les activités des patients, mais aussi une préférence pour le contrôle de la fatigue ou le contrôle d'autres symptômes liés à l'HPN.

Sur la diapositive n° 13, je voudrais vous étayer l'avantage du point de vue des soignants et vous rapporter ma pratique actuellement. Sur le centre, une trentaine de patients sont suivis, dont 12 sont actuellement traités par SOLIRIS. D'autres sont traités dans le cadre d'essais cliniques. Ces 12 patients ont une moyenne d'âge de 42 ans et une durée moyenne de traitement de 49 mois, avec des extrêmes passant de 9 à 111 mois. Nous sommes donc sur un traitement à très long terme.

Pour ces patients, c'est un total de 1184 injections qui ont été réalisées. À cela s'ajoutent les consultations de suivi annuelles et toutes les contraintes sur l'organisation des soins, des vacances, des déplacements, à planifier avec une marge de manœuvre très faible avec le SOLIRIS.

Si nous nous projetons avec un traitement par ULTOMIRIS pour ces mêmes 12 patients, avec le schéma à six injections, on aurait 300 injections réalisées au lieu des 1184 perfusions sous SOLIRIS. Nous pouvons espérer une épargne veineuse, une simplicité d'organisation du quotidien du patient, de son travail, de ses voyages, une meilleure facilitation dans la programmation d'autres soins pour ces patients, notamment la planification d'actes chirurgicaux, et un allègement dans l'organisation des soins dans le cadre des hôpitaux de jour ou d'une hospitalisation à domicile.

Je laisse la parole au laboratoire Alexion sur la diapositive 14.

Mme HERNANDEZ (Alexion Pharma).- Merci Docteur Terriou et Docteur Madani. En conclusion, nous avons abordé qu'ULTOMIRIS a démontré sa non-infériorité en termes d'efficacité ainsi qu'un profil de tolérance comparable à SOLIRIS. Pour rappel, SOLIRIS est un traitement extrêmement efficace, qui a transformé la prise en charge et le pronostic de l'HPN, mais qui reste contraignant au long terme avec une fenêtre thérapeutique très stricte dans cette pathologie.

Enfin, ULTOMIRIS, dont l'allongement de la demi-vie est obtenu par une technologie innovante, permet un nouveau schéma d'administration qui répond un besoin exprimé par les patients ainsi que les soignants. Compte tenu de cette amélioration pertinente des conditions de soins, Alexion sollicite la valorisation d'une ASMR mineure, de niveau IV, en accord avec la doctrine de la Commission. Je fais ici référence au focus de la page 21 sur ce sujet.

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

M. le D^r KOUZAN. - J'ai une question à l'expert sur les épisodes intercurrents. Vous avez dit qu'un besoin persistant était ces épisodes intercurrents qui semblent dus à une baisse d'activité en fin de dose. Pour ULTOMIRIS, y a-t-il plus ou moins ou autant d'épisodes intercurrents en fin de dose, c'est-à-dire au bout de deux mois ? Quelle est la perspective de ce point de vue ?

M. le D^r TERRIOU, pour Alexion Pharma. - Il y a deux types d'épisodes hémolytiques intercurrents. Certains sont liés à une augmentation de la synthèse au décours d'épisodes aigus ou infectieux. Là, ULTOMIRIS n'apporte pas d'avantage. Par contre, il existe des épisodes liés à une moindre inhibition du C5 en fin de dose sous SOLIRIS. Nous avons les données montrant que sur ce type d'épisodes intercurrents, il y en aurait moins avec ULTOMIRIS.

M. LE PRÉSIDENT. - Vous avez montré, avec les différents camemberts de qualité de vie, qu'il y avait un effet qui m'a interrogé sur la fatigue. Comment l'expliquer ?

M. le D^r TERRIOU, pour Alexion Pharma. - Je pense qu'ULTOMIRIS, par ce mode d'administration tous les deux mois, permet de diminuer toute la contrainte liée aux perfusions toutes les deux semaines. C'est comme cela que je l'analyse.

Nous avons cette même donnée sur les autres symptômes liés à l'hémolyse chronique. Il n'y a pas que la fatigue, mais aussi la dyspnée, les douleurs abdominales, les troubles érectiles améliorés sous ULTOMIRIS que SOLIRIS. C'est lié à une meilleure inhibition du C5, en tout cas une inhibition qui semble plus lissée dans le temps que SOLIRIS.

M^{me} le D^r DEGOS. - Nous avons observé avec SOLIRIS la présence par moment d'anticorps neutralisants chez certains patients. J'en ai vu. Avez-vous cette notion avec ULTOMIRIS ?

M. le D^r TERRIOU, pour Alexion Pharma. - À titre personnel, je n'ai pas cette information. Je ne suis pas capable de vous répondre.

M^{me} le D^r MADANI (Alexion Pharma). - Dans les études il n'y a pas d'anticorps anti-ravulizumab. Si je me rappelle bien, dans les études, il y a très peu d'anticorps anti-médicament, mais ils sont peu actifs. Il n'y a pas d'effet délétère sur l'efficacité et la tolérance de ravulizumab.

M^{me} HERNANDEZ (Alexion Pharma). - Nous faisons référence au PSUR, document qui relève le plus d'événements de ce type. De manière anecdotique, il y a très peu d'anticorps dans un premier temps et très peu sont neutralisants. Je fais référence au PSUR qui est certainement la source de données la plus fiable.

M. le D^r LENGLINÉ.- Pouvez-vous rappeler la durée d'injection de SOLIRIS et d'ULTOMIRIS ?

M. le D^r TERRIOU, pour Alexion Pharma.- La fréquence ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non, la durée de la perfusion.

M. le D^r TERRIOU, pour Alexion Pharma.- La durée de la perfusion de SOLIRIS est de 45 minutes à une heure. Pour ULTOMIRIS, le volume est un peu plus important. Nous sommes sur un peu plus d'une heure. Finalement, en pratique, il n'y aura pas de grosses différences sur les durées d'injection.

M. le D^r LENGLINÉ.- En Saint-Louis, les patients qui viennent pour SOLIRIS viennent tôt le matin et vont travailler après. Une demi-heure, ce n'est pas un gros impact.

M. le D^r TERRIOU, pour Alexion Pharma.- C'est aussi ma pratique. Je suis d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, nous vous remercions pour votre intervention. Nous allons prendre un peu de temps pour discuter. On vous remercie de quitter la salle. Merci beaucoup.

(Les représentants d'Alexion quittent la visioconférence.)

[REDACTED], pour la HAS.- Pour répondre à quelques interrogations, sur la durée de perfusion pour ULTOMIRIS, dans le RCP, c'est une durée minimale de 1,7 à 2,7 heures en fonction du poids du patient.

M. le D^r LENGLINÉ.- Quatre fois plus.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur la qualité de vie, notamment la fatigue, Monsieur le Président, c'est un critère évalué dans les études cliniques qui ont été fournies, mais nous avons des données uniquement de non-infériorité. Il y a une non-infériorité versus SOLIRIS. Il n'y a pas d'autres éléments. Nous ne pouvons conclure que cela.

Il a été évoqué par M. Saint Jean les épisodes hémolytiques par rapport à SOLIRIS. Dans la deuxième étude, incluant les patients stables au moins six mois, ils avaient été ensuite randomisés ULTOMIRIS versus SOLIRIS. Au terme des six mois, le critère principal des évaluations était l'hémolyse mesurée par la LDH. Sur ce critère, il y avait une non-infériorité au terme des six mois et il y a eu aussi une non-infériorité sur le pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique.

En cinquième critère à évaluer à titre confirmatoire, le laboratoire a démontré la supériorité sur la variation relative du taux de LDH. Cette supériorité n'a pas été démontrée pour ULTOMIRIS.

M^{me} le D^r DEGOS.- On a une étude de non-infériorité simple, donc une ASMR V.

M. le Dr LENGLINÉ.- Versus un médicament qui a une ASMR II. C'est une reconnaissance de la qualité de ce produit.

M. LE PRÉSIDENT.- Un commentaire de Jean-Christophe va dans ce sens.

M. Le Dr MERCIER.- Le médicament est innovant dans son mécanisme. Sa demi-vie est prolongée au niveau des endosomes. Il y a une espèce de machinerie cellulaire qui permet son allongement de traitement. Pragmatiquement, pour un patient, si c'est six perfusions versus 26, la qualité de vie est largement modifiée. Faut-il le reconnaître par une ASMR IV par rapport à SOLIRIS ou un ISP pour reconnaître que l'organisation des soins est significativement améliorée ? Je ne sais pas, mais il faut peut-être le valoriser par rapport à SOLIRIS.

C'est un médicament innovant dans son mécanisme, non ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je relis le passage de la doctrine auquel elle faisait allusion. Page 21, il est écrit qu'on peut conduire une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins (amélioration du parcours de santé, diminution des hospitalisations, amélioration de l'observance) est démontrée ou attendue par la CT. C'est sur le terme de « majeure » que nous risquons d'avoir, chacun d'entre nous, une évaluation différente. Il y a une part de subjectivité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire faisait mention de ce point de la doctrine. Je me permets aussi de rappeler la mention sur la non-infériorité, qui n'a pas été évoquée par le laboratoire, où il est clairement expliqué que la CT peut être amenée à conclure à l'absence de progrès notamment dans les situations suivantes : une démonstration fondée sur une étude de non-infériorité.

C'est pour que vous ayez les deux éléments de doctrine en tête.

M. le Dr GUILLOT.- C'est en lien avec la discussion que nous avons là. J'étais absent lors de la première présentation. Je trouve difficile de voir un essai de non-infériorité bien conduit et conclusif valoriser l'un des deux alors qu'il y a une non-infériorité.

Par contre, compte tenu de l'amélioration du parcours de soins, je pense que l'ISP ne serait pas usurpé. J'ai lu qu'il n'avait pas été peu ou pas discuté. Il me semblerait plus logique d'accorder un ISP à ce produit et le laisser en V versus SOLIRIS puisque l'étude de non-infériorité est bien faite et conclusive. C'est mon commentaire sur l'évolution de ce dossier, même si ce n'est pas exactement le laboratoire. On est libre.

M. le Dr CLANET.- La doctrine sur le sujet dit que, quand la prévalence est faible, il faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration cette importante dans le parcours de santé ou de vie. Nous n'avons pas la démonstration de l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité.

M. le Dr GUILLOT.- Il y a un autre pendant, éventuellement une amélioration significative du parcours du soin sans dégradation de la morbi-mortalité.

M. le P^r CLANET.- On est sur le besoin partiellement couvert, prévalence faible. Là, il y a un seul élément qui demande l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'amélioration importante du parcours de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Clairement, nous ne sommes pas dedans.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit. Certes il y a une amélioration du parcours avec moins de perfusions, mais en termes de qualité de vie, ils ne le démontrent pas.

Pour un autre médicament, et à l'époque, je n'étais pas membre de la Commission, il y avait un médicament pour une maladie rare, la cystinose. Avec le PROCYSBI, vous aviez donné un ASMR V alors qu'il y avait une très nette amélioration avec un passage de quatre prises par jour, donc des réveils nocturnes pour les enfants et la famille, à deux par jour matin et soir et vous n'aviez pas considéré que l'amélioration de la qualité de vie était démontrée.

Sur le fait de passer de 26 à 6 injections, il faut démontrer de la même façon une amélioration de la qualité de vie. Je ne pense pas que ce soit démontré dans ce qu'ils ont expliqué là lors de la présentation.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'étais pas là non plus pour le PROCYSBI, mais l'équipe me dit que l'ASMR est un IV et non pas un V.

M. le P^r NIAUDET.- À l'époque, c'était un V.

M. LE PRÉSIDENT.- Là, c'est un IV. Par ailleurs, tu dis que, dans la présentation, ils n'ont pas parlé de la qualité de vie. Si, ce sont les camémoerts présentés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ne sont pas dans l'étude et ce sont des associations de patients, qu'ils tiennent bien en main, qui ont été questionnées.

M. LE PRÉSIDENT.- Je rejoins les commentaires de Patrick par ailleurs. Il a raison. Dans le quotidien, c'est une amélioration indiscutable. Nous nous en servons dans une autre pathologie en néphrologie pédiatrique, qui est le syndrome hémolytique et urémique. Si nous avions des administrations qui passaient à toutes les huit semaines au lieu de tous les 15 jours, ce serait une sacrée amélioration pour la qualité de vie.

M. le P^r NIAUDET.- Nous sommes d'accord, mais il faut le démontrer.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que cela passe les clous de la doctrine ? Si cela passe, cela passe. Sinon, c'est regrettable.

M. LE PRÉSIDENT.- Je reviens sur la page 21, on est dans le subjectif. C'est volontaire, me dit-on.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'était une évolution de votre doctrine qui était de pouvoir majorer une ASMR, s'il y avait une évolution majeure du parcours de soins. Dans vos dernières évaluations, nous avons eu des évolutions importantes du parcours de vie des patients qui ont conduit à des ASMR de niveau V à d'autres de niveau IV. C'est à votre appréciation en fonction des données que vous avez.

M. LE PRÉSIDENT.- Jean-Christophe, nous sommes d'accord sur tes calculs.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne suis pas très favorable à une ASMR IV. Je répète ce que j'avais dit lors de la première évaluation. Le besoin est quand même largement couvert. Sur le parcours, certes, ils vont venir un peu moins souvent, mais cela reste un hôpital de jour. Ce n'est pas un comprimé qu'ils se mettent à prendre. La perfusion est plus longue. L'étude est de non-infériorité. Je trouve que l'on valorise par rapport à un produit qui a un ASMR II.

M. le P^r GUILLOT.- Je ne suis pas pour le valoriser sur l'ASMR.

M. le D^r LENGLINÉ.- Sur l'ISP, le besoin est couvert. Il faut une démonstration d'un impact supplémentaire.

M. le P^r GUILLOT.- Michel m'a convaincu.

M. le D^r LENGLINÉ.- Sur la maladie grave, c'est le SMR. Il est important. Il n'y a pas de problème. Le médicament sera disponible. Nous ne sommes pas du tout dans le contexte de la discussion du dossier précédent sur les enjeux. On tire un peu dans les coins.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons le commentaire de Catherine qui replace cela dans le contexte du Covid. La limitation des hospitalisations, de jour ou non, est toujours souhaitable.

Nous votons entre ASMR IV et ASMR V.

Nous n'allons pas voter l'IS parce que nous ne sommes pas dedans.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote:

ASMR IV : 10 voix

ASMR V : 9 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une ASMR IV par rapport au SOLIRIS. Cela va nécessiter de revoir un peu la formulation de l'ASMR notamment pour souligner l'intérêt sur le parcours de soins et de vie du patient. Nous allons mettre en cohérence les items de l'ASMR avec votre vote et avec les demandes du laboratoire.

Tu avais une remarque sur la population cible, [REDACTED] ?

██████████, pour la HAS.- J'en profite pour l'évoquer puisque vous avez été destinataires des observations écrites du laboratoire. Je voulais faire part des propositions du bureau sur ce point qui ne concernent pas les points abordés.

Le premier point est une remarque plus de forme que de fond sur l'ASMR. Nous avons mentionné l'absence de données permettant d'évaluer l'efficacité d'ULTOMIRIS par rapport au SOLIRIS pour prévenir les événements thromboemboliques à long terme. Ils ont souhaité modifier la formulation, mais sur le fond, cela ne change rien. Par simplicité, nous proposons de reprendre la phrase du paragraphe « résumé et discussion » qui dit la même chose et de mentionner l'absence de données comparatives robustes, notamment à long terme, permettant d'évaluer l'impact d'ULTOMIRIS en comparaison à SOLIRIS sur la survenue des événements thrombotiques.

Une deuxième observation avec la proposition du bureau concerne la population cible, à savoir que dans l'avis initial, nous avons une borne entre 1 sur 80 000 et 1 sur 70 000 pour la prévalence pour les patients atteints d'HPN, en concluant sur une population cible entre 650 et 750.

Le laboratoire est revenu en disant que ces bornes étaient peu étayées. Il y a un problème de référence dans l'avis. Il souhaitait revenir à l'estimation de 2007 pour SOLIRIS avec une population plus basse de 500 à 600.

Nous proposons de ne nous appuyer que sur la prévalence de 1 sur 80 000, notamment sur la base des données Orphanet citant une estimation de la prévalence en France. Nous retrouvons cette valeur sur le site de la filière maladies rares.

Cela fait une borne haute de 650 patients par an. C'est la borne la mieux étayée et reprise par tous les documents sur le sujet, si vous êtes d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voter globalement pour ou contre ces modifications.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour les modifications : 19 voix (unanimité).