



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 juin 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. ULTOMIRIS – Audition – Extension d'indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Je fais entrer le laboratoire.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour. Vous aurez donc 15 minutes de présentation, mais auparavant le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Nous vous passerons ensuite la parole pour 15 minutes, puis vous aurez 10 minutes d'échange avec la CT.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Le laboratoire ALXN sollicite une audition suite à l'avis rendu par la CT du 5 mai 2021 concernant la spécialité ULTOMIRIS. Il s'agissait d'une demande d'inscription d'ULTOMIRIS sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication du traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique chez les patients pesant 10 kilogrammes ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

La demande reposait sur 2 études non comparatives :

- l'étude ALXN1210-aHUS-311 chez des patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément ;
- l'étude ALXN1210-aHUS-312 chez des patients pédiatriques et adolescents, naïfs de traitement par inhibiteur du complément, ou précédemment traités par eculizumab.

Une comparaison indirecte a également été réalisée par le laboratoire à partir des données individuelles des patients de ces 2 études réalisées avec ULTOMIRIS et des 3 études pivots réalisées avec SOLIRIS.

Sur la base de ces données, la commission avait considéré que le service médical rendu par ULTOMIRIS est modéré dans l'indication de l'AMM, qu'ULTOMIRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, et qu'ULTOMIRIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu, avec donc une ASMR V, par rapport à la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique qui comporte SOLIRIS chez les patients pesant 10 kilogrammes ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par eculizumab d'au moins 3 mois.

La commission a également demandé la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par ULTOMIRIS en France, avec une réévaluation dans 5 ans.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. La parole est à vous.

Pauline Hernandez.- Bonjour à tous. Tout d'abord, merci de nous recevoir aujourd'hui dans le cadre de l'évaluation d'ULTOMIRIS dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique, que nous appellerons SHU atypique par la suite. Je suis Pauline Hernandez, la

responsable de l'accès au marché pour le laboratoire ALEXION. Je suis accompagnée du Docteur Suliya Madani, Directrice médicale pour le laboratoire ALEXION, et nous avons avec nous le Professeur Éric Rondeau, néphrologue, qui exerce à l'hôpital Tenon et qui nous accompagne en tant qu'expert médical du SHU atypique.

Sans plus attendre, j'entre dans le vif du sujet de l'audition. Comme évoqué en introduction, la commission de la transparence a considéré qu'ULTOMIRIS apporte un service médical rendu modéré dans cette indication. ALEXION souhaite aujourd'hui que la commission reconsidère cette évaluation, et sollicite un SMR important pour ULTOMIRIS dans la prise en charge du SHU atypique.

Nous allons soutenir cette demande aujourd'hui lors de notre présentation, et je laisse la place au Professeur Rondeau pour la présentation de la pathologie.

Éric Rondeau.- Bonjour. Je suis le Professeur Éric Rondeau, néphrologue pour adultes. Je suis coordonnateur national du registre international des SHU atypiques, et j'ai été co-coordonnateur du PNDS publié récemment sur le SHU. Enfin, j'étais investigateur principal de l'étude ALXN1210-aHUS-311. J'ai des liens d'intérêt, pour le SHUa avec les firmes ALEXION et ROCHE.

Le SHU atypique est une maladie ultra rare et de diagnostic difficile. On estime que son incidence est aux alentours de 0,4 à 0,5 par million d'habitants et par an en France. Vous voyez que cela fait environ 30 à 40 nouveaux cas par an. C'est un diagnostic d'exclusion, qui est difficile à faire en urgence. Nous avons remarqué déjà depuis longtemps que dans 40 % à 60 % des cas, cela peut être associé à des anomalies de la voie alterne du complément.

Vous voyez sur le schéma de droite que le SHU atypique a un mauvais pronostic rénal en l'absence de traitement adéquat, souvent limité aux échanges plasmatiques, avec une insuffisance rénale terminale ou un décès chez l'enfant à 29 % à 1 an, et chez l'adulte à 56 %.

La transformation du pronostic rénal a pu être obtenue grâce à l'avènement du SOLIRIS, ou eculizumab, qui est le premier anti-C5 qui a été utilisé en clinique. Comme le montre cette courbe issue de la cohorte française, on peut observer une diminution constante des patients en insuffisance rénale terminale dialysés, au cours du temps, sur la courbe en gris. On voit également simultanément une augmentation du nombre de patients gardant une fonction rénale autonome, en violet, et des patients greffés pour SHU atypique, qui peuvent garder un greffon fonctionnel grâce au traitement par SOLIRIS.

Pourtant, aujourd'hui, même si le traitement peut être interrompu chez certains patients, le traitement par SOLIRIS reste un traitement lourd nécessitant une perfusion toutes les 2 semaines avec des désagréments, et parfois des difficultés d'abord veineux, notamment chez l'enfant. Une forme retard était hautement souhaitable et attendue par les patients.

C'est là qu'intervient le ravulizumab, ou ULTOMIRIS, qui est une molécule innovante, mais dérivée de l'eculizumab, qui bloque le C5 de façon immédiate et prolongée. La particularité d'ULTOMIRIS est indiquée sur la figure de gauche, où vous voyez que le complexe anticorps C5 peut être internalisé, mais grâce aux mutations qui ont été introduites dans le fragment Fc,

la molécule d'anticorps n'est pas dégradée mais recyclée à la membrane, ce qui permet une augmentation de la demi-vie de l'anticorps, et qui autorise une injection toutes les 8 semaines.

Sur la figure de droite, vous voyez les dosages du C5 libre chez les patients atteints de SHUa traités par ULTOMIRIS. En vert, les taux résiduels de C5 libre en fin de perfusion sont inférieurs à 0,1 % de la concentration initiale. En bleu, le taux résiduel libre 8 semaines après la perfusion, reste inférieur à 0,5 %. En rouge, les taux sont constamment bas. Ce traitement permet donc un blocage, non seulement immédiat mais prolongé du C5 libre.

Pauline Hernandez.- Merci, Professeur Rondeau. Je passe la parole au Docteur Madani pour les études cliniques.

Suliya Madani.- Merci, Pauline. Bonjour, je me présente, je suis Suliya Madani, Directeur médical d'ALEXION France. Je souhaiterais vous apporter quelques éclairages sur nos données cliniques. Le développement clinique de ravulizumab dans le SHU atypique est fondé sur 2 études de phase 3 non comparatives.

Dans la première étude, 311, nous avons évalué l'efficacité clinique et la tolérance d'ULTOMIRIS chez des patients adultes présentant un SHU atypique et n'ayant jamais reçu de traitement par inhibiteur du complément. À cause de la rareté de cette pathologie, l'inclusion des patients était extrêmement difficile. 170 centres ont été ouverts pour 58 patients inclus dans le monde. La deuxième étude, 312, a été menée chez l'enfant avec deux cohortes, la première chez des enfants naïfs de traitement, et la seconde chez des enfants précédemment traités par eculizumab. 18 patients ont été inclus dans la cohorte 1, et 10 patients dans la cohorte 2.

Pour ces deux études, le critère principal était la réponse complète de la MAT au cours des 26 semaines. C'est un critère composite avec 3 composants qui permet d'objectiver la réponse.

Professeur Rondeau, je ne sais pas si vous avez des commentaires. Que pensez-vous de ce critère d'évaluation ?

Éric Rondeau.- C'est un critère assez compliqué mais qui est tout à fait pertinent, car il est propre aux études d'ALEXION. D'ailleurs, il avait déjà été utilisé pour l'évaluation de l'eculizumab. Il faut bien comprendre qu'il intègre la réponse hématologique, avec les plaquettes et le LDH, habituellement très précoce, dans les 15 premiers jours, mais également la réponse rénale, qui est souvent plus tardive, au-delà de 15 jours, 1 mois, voire davantage. Il intègre aussi le nombre de patients décédés et les patients qui restent en dialyse à 26 semaines. C'est donc un intégrateur assez puissant.

Je voudrais souligner aussi que dans l'étude indiquée, certains patients avaient une greffe rénale, 14 % chez l'adulte, et avaient donc une fonction rénale de base qui était un peu diminuée.

Suliya Madani.- Je vous propose de voir ensemble les résultats principaux de ces études, en commençant par celle chez l'adulte. ULTOMIRIS a démontré son efficacité chez l'adulte naïf

de traitement, avec une réponse complète de la MAT démontrée chez 54 % des patients à 26 semaines. Toutes les réponses se sont maintenues au cours de la période de suivi.

Professeur Rondeau, avez-vous des commentaires particuliers sur ces résultats ?

Éric Rondeau.- Si on reprend ces critères point par point, les résultats sont très comparables aux études avec l'eculizumab, dans les études initiales, pour les critères séparés plaquettes et LDH, et pour l'amélioration de la créatine.

Suliya Madani.- Vous voyez ici l'évolution de la fonction rénale des patients au cours de l'étude. La colonne de gauche représente le stade de la fonction rénale à l'inclusion. Vous voyez à droite l'état de la fonction rénale à J183, avec en vert ceux qui ont amélioré leur fonction rénale et en rouge les patients pour qui cette fonction s'est aggravée.

En vert, nous voyons que 32 patients, soit 68 % des patients, ont amélioré leur fonction rénale par rapport à l'inclusion, parmi lesquels 23 patients étaient au stade 5 à l'inclusion. 29 patients étaient dialysés au début de l'étude. 17 patients ont pu arrêter la dialyse à 26 semaines. Par ailleurs, on note 7 initiations de dialyse durant la période initiale d'évaluation. Ces 7 patients avaient une insuffisance rénale sévère à l'inclusion. 4 d'entre eux ont arrêté la dialyse à 52 semaines.

Professeur Rondeau, que pensez-vous de l'évolution de la fonction rénale chez ces patients ?

Éric Rondeau.- L'insuffisance rénale aiguë et sévère est habituelle, au cours du SHU atypique, et on sait qu'environ 60 % à 80 % des adultes vont nécessiter d'être dialysés à la phase initiale, mais il faut bien aussi noter que certains patients non dialysés ont déjà une insuffisance rénale sévère, avec un DFG inférieur à 15 millilitres par minute, et ces patients ne vont pas toujours récupérer. Parfois même, ils vont progresser vers l'insuffisance rénale terminale.

Par conséquent, je pense qu'il faut insister sur le fait que la récupération de la fonction rénale dépend de l'intensité des lésions, qui dépend elle-même probablement beaucoup de la précocité du traitement. La récupération dépend également de l'état antérieur du rein, et là il y a des facteurs d'âge et d'antécédents médicaux qui comptent beaucoup.

À titre d'exemple, je voudrais vous montrer les résultats obtenus chez une patiente qui a été incluse dans l'étude, qui a été suivie à Tenon et que je suis encore. Cette patiente est âgée de 40 ans. Elle a un variant pathogène de MCP qui a été diagnostiqué à l'occasion d'un SHU atypique chez son fils quelques années auparavant. On n'a donc pas eu trop d'errance diagnostique. Elle a été d'emblée traitée par ULTOMIRIS et elle n'a pas eu d'échange plasmatique avant. On voit en rouge, sur ce graphique, l'amélioration rapide du taux d'haptoglobine témoin de l'arrêt de l'hémolyse, et on voit également en bleu la récupération des plaquettes, avec une augmentation tout à fait significative qui va se maintenir tout au long du traitement. En vert, on voit une amélioration de la créatinine, mais au début elle est dialysée car elle a une insuffisance rénale relativement sévère. On voit qu'après 2 mois et demi de traitement environ, elle va pouvoir être sevrée de la dialyse. On va poursuivre le traitement par ravulizumab pendant 2 ans et demi, puis on va essayer d'arrêter le traitement. En fait, il n'y a pas eu de rechute à la suite, et aujourd'hui je la vois encore avec une fonction rénale normale, sans protéines.

Suliya Madani.- L'efficacité d'ULTOMIRIS a également été démontrée dans la population d'enfants et adolescents, avec une réponse complète de la MAT démontrée chez 77,8 % à 26 semaines, et 94,4 % des patients à 52 semaines et au-delà. Professeur Rondeau, ici nous observons de meilleurs résultats chez l'enfant. Comment interprétez-vous ces résultats ?

Éric Rondeau.- C'est un résultat assez classique que j'ai montré sur la courbe initiale, même en l'absence d'anti-C5. Ce qu'il faut dire, c'est que souvent, l'état rénal antérieur chez l'enfant est normal et meilleur, et qu'il y a un fort potentiel de récupération. C'est donc habituel.

Suliya Madani.- Sur cette diapositive, vous voyez l'évolution de la fonction rénale des enfants au cours de l'étude. On voit en vert que 15 patients, soit 88 %, ont amélioré leur fonction rénale par rapport à l'inclusion. 6 patients étaient dialysés au début de l'étude. Tous ont arrêté la dialyse à la semaine 26. Aucun des patients n'a commencé la dialyse pendant l'étude.

Dans la cohorte 2, chez les enfants traités précédemment par eculizumab, nous avons évalué la fonction rénale et les paramètres hématologiques. Vous voyez clairement que ces paramètres restent stables au cours de la période d'évaluation initiale de 26 semaines, ainsi que pendant la période d'extension.

Enfin, le profil de tolérance d'ULTOMIRIS a été évalué chez l'ensemble des patients du développement clinique. 4 patients sont décédés au cours de l'étude chez l'adulte. Les investigateurs ont jugé qu'il n'y avait pas de lien de causalité avec le traitement. Aucune infection à méningocoque n'a été rapportée. ULTOMIRIS présente donc un profil de tolérance comparable à celui de SOLIRIS, qui a plus de 20 ans d'utilisation en pratique clinique et un profil de tolérance bien connu.

Je laisse la parole à Pauline pour la conclusion.

Pauline Hernandez.- Merci Suliya. Merci Professeur Rondeau. En résumé et en conclusion, ULTOMIRIS, comme SOLIRIS, a démontré son efficacité dans le SHU atypique sur des critères cliniquement pertinents chez l'adulte et chez l'enfant. ULTOMIRIS permet une inhibition complète, immédiate et maintenue du C5. Le profil de tolérance d'ULTOMIRIS est comparable à celui connu de SOLIRIS. Enfin, ULTOMIRIS répond au besoin médical chez les patients souffrant d'une maladie rare, grave et nécessitant une prise en charge à long terme. Compte tenu de ces éléments, ALEXION sollicite un SMR important pour ULTOMIRIS dans l'indication SHU atypique, au même titre que SOLIRIS. Notez que ce SMR permettrait l'inscription sur la liste en sus pour ce produit.

Je vous remercie pour votre attention et je laisse la place aux questions.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup. Nous allons passer aux questions. Patrick a une question.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- On peut bien sûr s'attendre à une amélioration de la qualité de vie pour ces patients, en particulier chez les adultes, dans la mesure où chez les enfants, en tout cas pour les plus jeunes, l'espacement ne pourra pas être de 8 semaines. Ce sera beaucoup plus court.

Je me posais la question de savoir pour quelle raison on ne retrouve pas dans le dossier les études génétiques, en particulier l'étude où le SOLIRIS a été remplacé par ULTOMIRIS, pour savoir si ces enfants étaient vraiment à risque de rechute. Ceci est en fonction des données génétiques, mais on ne retrouve pas ces résultats.

Suliya Madani.- Sur les résultats génétiques, il y a trois points à prendre en considération. Le test était prévu initialement dans l'étude comme un critère exploratoire, donc il fallait un consentement additionnel pour effectuer le test génétique. Deuxièmement, dans la prise en charge en urgence, on n'attend pas vraiment les résultats du test génétique pour traiter les malades. A priori, il n'y a donc pas de raison que l'absence de cet élément à l'inclusion biaise la sélection des patients par rapport à la vie réelle. Enfin, je pense que la technique utilisée dans cette étude n'était pas forcément équivalente à celle utilisée en France. Chez l'enfant et chez l'adulte, il y a une variation concernant les différents variants trouvés, c'est un peu différent.

Éric Rondeau.- Je crois que ce que veut dire le Professeur Niaudet, c'est que dans l'étude 312 de switch, on ne sait pas exactement quel était le risque de rechute en changeant un produit l'un pour l'autre.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui.

Éric Rondeau.- Oui, en effet. À ma connaissance, je ne suis pas sûr que l'on ait eu les données génétiques dans la 312.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Même si les données génétiques ne sont pas nécessaires pour l'inclusion, elles peuvent et elles sont très souvent obtenues un certain temps après le début du traitement. Le traitement ne change absolument pas les résultats de l'étude génétique. C'est quand même un élément un peu regrettable de ne pas avoir ces données-là.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Étienne ?

Éric Rondeau.- Je voudrais juste ajouter que statistiquement, environ 50 % de ces enfants seront porteurs de variants.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui. Nous sommes d'accord.

Éric Rondeau.- S'il y en a 10, a priori nous en avons 5 qui pourraient être à risque de rechute. Évidemment, cela ne répond pas complètement à la question, mais c'est juste pour dire que si certains avaient rechuté nous aurions eu une preuve de non-efficacité, or il n'y en a aucun qui a rechuté.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Etienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Merci beaucoup pour la présentation. J'avais une question sur la méthodologie qui avait été employée dans les études. Vous savez qu'à la commission, nous sommes assez attachés au caractère comparatif des études, notamment quand il y a un comparateur dans l'indication revendiquée. J'étais rapporteur du dossier ULTOMIRIS dans l'HPN hémolytique, qui est une maladie rare aussi puisque la population cible est à peu près la même que dans le SHU atypique, autour de 600 patients, avec des études qui

pour le coup étaient comparatives versus eculizumab. Je me posais vraiment la question de savoir pourquoi il y avait eu ce développement différent, qui gêne quand même l'évaluation que nous pouvons faire du dossier de notre point de vue. J'aimerais bien que vous puissiez répondre à cette question. Merci.

Suliya Madani.- Vous avez raison. Il y avait la possibilité de mener une étude de non-infériorité versus un comparateur, mais cela était peu probable du fait de la rareté de cette pathologie et de l'hétérogénéité de la population entre enfants et adultes, transplants et postpartum, et la prise en charge en urgence. C'est une raison majeure. Je voudrais souligner que l'inclusion des patients était extraordinairement difficile dans l'étude sur cette population de SHU atypique. Comme je l'ai indiqué tout à l'heure, dans l'étude 311, 170 centres ont été ouverts dans le monde, avec 58 patients inclus.

Vous avez aussi évoqué un design en cross-over. Encore une fois, un design en cross-over aurait effectivement permis de réduire la taille de l'échantillon nécessaire. Nous nous étions intéressés au fait de démontrer la stabilité des paramètres hématologiques et néphrologiques, mais pas pour comparer l'efficacité du traitement. Dans l'indication SHU atypique, la réponse à la MAT semblait être le critère le plus cliniquement pertinent à étudier. Je ne sais pas si vous avez d'autres remarques à ce sujet, Professeur Rondeau.

Éric Rondeau.- C'est sûr que d'un point de vue théorique, un essai comparatif serait moins discutable. Je rappelle que les études pivots eculizumab étaient aussi sur des séries extrêmement courtes, trois fois plus faibles, pour démontrer l'efficacité du médicament. Ici, c'est la plus grande étude, qui a inclus le plus grand nombre de patients dans le monde atteints de SHUa. Effectivement, on peut dire que l'on aurait pu faire un essai comparatif, mais il aurait fallu avoir probablement 300 centres ouverts pendant 4 ans pour essayer d'avoir une réponse. Je ne suis pas tout à fait d'accord sur les problèmes d'incidence. Je sais que c'est difficile à mesurer, mais si on regarde l'incidence de l'HPN, elle est quand même un tout petit peu plus élevée que l'incidence du SHUa. Nous avons aussi un problème de ce côté-là.

Pauline Hernandez.- J'ajoute peut-être un dernier mot. Je pense que vous connaissez bien le dossier HPN et à titre d'exemple, pour un nombre de sites équivalent, dans l'étude HPN chez l'adulte naïf, il y avait 250 patients recrutés en deux fois moins de temps, et on cherchait les patients HPN qui font de l'hémolyse constamment, alors qu'ici nous cherchons des patients SHUa qui font une MAT pas forcément constamment. C'est le caractère d'urgence et l'événement recherché qui créent une grande difficulté dans le SHU atypique par rapport à l'HPN.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais quand même, l'argument d'utilisation d'ULTOMIRIS, ce sera justement le remplacement du SOLIRIS par un produit à efficacité prolongée. Or, on ne le démontre pas. C'est cela qui est quand même dommage.

Éric Rondeau.- On démontre quand même que le blocage du C5 est immédiat et constant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais ce que je veux dire dans la suite de ce que vient de dire Étienne, c'est qu'on ne démontre pas la comparaison par rapport au SOLIRIS. C'est ce qui est quand même un peu dommage, parce que tous ces patients ont été, sont ou seront sous SOLIRIS, et la vraie comparaison est avec le SOLIRIS. Nous sommes bien d'accord sur

l'efficacité, mais c'est vrai que ce sont les deux points faibles, pour rebondir sur ce qu'a dit Patrick Niaudet en termes de génétique et ce qu'a dit Étienne en termes de méthodologie. Je pense qu'un cross-over aurait pu permettre de régler le faible effectif.

Éric Rondeau.- Oui et non, dans la mesure où s'il y a un premier traitement puis un autre, et j'ai bien insisté là-dessus, étant donné que la réponse initiale sur la correction des paramètres hématologiques est dans les 15 premiers jours, si on veut faire un cross-over, c'est terminé. On ne jugera plus l'efficacité du deuxième produit sur cette partie-là.

Pierre Cochat, le Président.- Sur la phase initiale, je suis d'accord.

Éric Rondeau.- C'est un vrai problème.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais l'intérêt de l'effet durable du produit est quand même sur le long terme. Il n'est pas que sur la phase initiale.

Éric Rondeau.- Oui, absolument.

Pauline Hernandez.- Après, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique ont permis de montrer que l'inhibition complète est maintenue, et nous n'avons pas l'expérience de ce mécanisme d'action avec un échappement sous traitement.

Suliya Madani.- L'AMM permet aussi le switch d'eculizumab vers ravulizumab dans ces deux populations, adultes et enfants.

Pauline Hernandez.- Nous vous rejoignons sur ce point et nous aimerions avoir ces données via l'étude post-inscription notamment.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je la retire parce que c'était la même question que celle d'Étienne Lengliné.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Nous avons une question de Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais savoir quelle proportion des enfants et des adultes ont vu leurs symptômes neurologiques s'améliorer. Il y a la composante rénale, mais n'y a-t-il pas souvent une composante neurologique fréquemment associée à la phase aiguë de la maladie ?

Éric Rondeau.- Il peut y avoir une composante neurologique. Elle est quand même très minoritaire par rapport à la composante rénale. Dans la série française, les enfants avaient un peu plus de signes neurologiques que les adultes. Chez les adultes c'était environ 8 %, et chez les enfants c'était de l'ordre de 12 % à 13 %. Pour cette manifestation comme pour les autres, sous traitement, il y a une correction et une amélioration des symptômes.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela veut dire que globalement, ce traitement a un effet systémique au niveau des deux organes les plus fréquemment touchés que sont le cerveau et le rein ?

Éric Rondeau.- Oui, je confirme. Je reviens là-dessus, il faut quand même savoir que l'atteinte rénale reste l'atteinte prédominante. Il peut y avoir des manifestations extrarénales. Vous citez le cerveau. Il peut y avoir des atteintes digestives, qui sont d'ailleurs trompeuses. Il peut y avoir des atteintes pancréatiques. Cela peut être assez diffus. Ce n'est pas cantonné au rein.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je peux ajouter quand même que ces manifestations extrarénales sont quand même plus fréquentes dans les SHU post-infectieux à shigatoxines, où l'on ne parle pas d'eculizumab comme traitement. C'est dans des phases expérimentales pour le moment. Il n'y a pas de démonstration. Ces manifestations neurologiques, pancréatiques, digestives, sont quand même beaucoup plus la marque des SHU post-shigatoxines.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. Merci, Patrick.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ? A priori non. Nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et la réponse à nos questions. Bonne fin de journée.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je n'ai pas tellement changé mon point de vue sur cette étude.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a aucune raison de changer.

Pierre Cochat, le Président.- Selon moi il n'y en a pas, parce qu'on a quand même des problèmes méthodologiques majeurs. C'est dommage, parce que c'est un produit utile, qui a sa place, qui a ses indications, qui est un bon substitut du SOLIRIS. Le problème est qu'ils ne l'ont pas démontré. Il n'y a pas d'étude génétique pour le conforter. Clairement, je n'ai pas très envie de changer.

Clémence, tu avais une remarque.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'était juste pour dire qu'en effet, on ne voit pas vraiment l'apport vu que ce n'est pas versus un comparateur pertinent. On n'a pas d'élément pour parler d'une meilleure efficacité. Il y a juste la posologie qui a l'air plus intéressante. Je me demande s'il faut faire un SMR conditionnel, mais vu que c'est une maladie rare, je me pose aussi la question de savoir combien de temps il leur faudra pour nous apporter quelques éléments.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je pense que nous n'aurons pas d'autres données.

Pierre Cochat, le Président.- Depuis qu'il est sorti, c'est rentré dans les mœurs, maintenant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est quoi, cet argument de liste en sus ?

Pierre Cochat, le Président.- Sur la liste en sus, nous ne pouvons pas.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela ne relève pas de vous du tout.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ils ont dit que cela leur permettrait d'avoir accès à la liste en sus.

Pierre Cochat, le Président.- Actuellement ils n'y ont pas accès ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il faut avoir un SMR important pour y avoir accès, selon le décret.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Cela n'empêche pas que le médicament soit pris en charge, si ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, mais c'est pris en charge par des circuits qui ne sont pas la liste en sus. Cela dépend de l'hôpital donc cela dépend de l'endroit où ils sont traités. Cela entre typiquement dans ces situations.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Autrement dit, cela va-t-il empêcher les patients de recevoir ce traitement ?

Julien Peron, membre de la CT.- Si c'est un peu comme en cancérologie et que les prix sont équivalents, la réponse est clairement oui.

Pierre Cochat, le Président.- L'accès va être irrégulier.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Néanmoins, je suis désolée, mais vous ne pouvez pas raisonner comme cela. Vous devez raisonner en fonction des données. Vous avez potentiellement des arguments pour lui mettre un SMR important. La maladie est extrêmement grave, il y a quand même un développement et vous avez déjà sanctionné l'absence de comparaison par l'ASMR, mais le fait de changer de SMR pour une inscription sur la liste en sus n'est pas un argument.

Pierre Cochat, le Président.- Non, il ne faut certainement pas en tenir compte. Ce serait une erreur de la part de la CT. Ce n'est pas notre rôle.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Même si c'est un SMR important avec une ASMR V, ils n'ont pas d'ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela passera, là, Michel.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut simplement le SMR important.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, parce que le comparateur, le SOLIRIS, est sur la liste en sus. Du coup, indépendamment de l'ASMR ils sont éligibles.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela va créer une iniquité.

Pierre Cochat, le Président.- Cela va créer une iniquité en fonction du centre hospitalier où ils sont vus. Dans ce cas, c'est pris directement en charge par l'hôpital en question et tous n'ont pas la même aptitude à prendre en charge ces traitements.

Julien Peron, membre de la CT.- Cela va être un problème très récurrent pour ces dossiers avec un faible niveau de preuve mais une forte présomption d'intérêt pour le patient. Nous

en avons un autre juste après, où c'est exactement la même problématique. Le SMR modéré nous semble parfaitement logique, mais il a des conséquences non voulues.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais ce n'est pas notre rôle.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce n'est pas notre problème.

Julien Peron, membre de la CT.- Cela renforce le fait que la liste en sus soit un problème.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce n'est pas notre problème mais nous sommes des médecins et cela nous met dans une situation compliquée sur un plan éthique. C'est chaque fois pareil, mais je le répète. On considère que ce médicament est pertinent, qu'il est utile. On pourrait peut-être me dire qu'il y a une perte de chance par rapport à l'autre, mais l'autre se fait par injection tous les 15 jours. Pierre, tu es le premier à dire que c'est un médicament que tu utilises. Si demain ce médicament n'est pas remboursé, tu ne l'auras peut-être plus à Lyon pour tes patients.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il sera remboursé de toute façon.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, ce sont deux choses différentes.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il ne sera pas sur la liste en sus. Qui va le payer ? L'hôpital ne va pas le prendre en charge.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On va faire des comptes d'épiciers, mais entre une injection tous les 15 jours et une injection toutes les 8 semaines, je pense que le prix va probablement être le même, au bout du compte. Ce n'est pas notre problème.

Julien Peron, membre de la CT.- Ce n'est pas l'hôpital qui paie pour l'autre, parce qu'il est sur la liste en sus.

Pierre Cochat, le Président.- Madame Chekroun de la DSS veut intervenir.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- La décision d'inscription sur la liste en sus, comme l'a déjà rappelé Madame Grande, incombe au Ministre. D'autre part, d'autres circuits existent pour prendre en charge les médicaments et on se base sur l'avis scientifique de la commission au regard des études et des données fournies par l'industriel.

Pierre Cochat, le Président.- C'est une précision très importante. Je vous remercie.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Parfois, nous mettons dans les avis qu'il fallait que le médicament soit disponible, quand nous voulions que le Ministre aille dans le sens de la liste en sus. Nous avons une petite phrase que nous ajoutons quelque part.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si cela pouvait aider, ce serait bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est quelque chose que vous faites pour les ASMR de niveau IV, donc les médicaments qui apportent quelque chose de plus que ce qui existe déjà dans la stratégie thérapeutique. Là, vous ne le pouvez pas.

Après, vous pouvez complètement aller sur un SMR important. C'est juste qu'il faut que ce soit pour les bonnes raisons. Les raisons qui peuvent vous conduire à un SMR important, c'est notamment la gravité de la maladie, le fait que le médicament a une place, qu'il a une visée curative. Je reprends les éléments du SMR. Il n'a pas d'intérêt pour la santé publique, mais il a un rapport efficacité/effets indésirables que vous pouvez considérer comme important, ce qui justifierait un SMR important. C'est juste qu'il ne faut pas inverser le raisonnement.

Pierre Cochat, le Président.- Il ne faut surtout pas raisonner en termes de liste en sus. C'est après nous, et vous le savez, nous en avons déjà parlé à propos de la réforme de l'accès précoce, la liste en sus va être revue et corrigée. Je ne sais pas dans quel délai, mais cela va certainement être fait. Tout le monde est bien conscient que ce n'est pas un système équitable ni totalement adapté à toutes les situations. C'est sûr que même si cette discussion doit être indépendante de nos décisions, elle ne vous échappe pas, j'en suis bien conscient, et comme le disait Michel nous sommes médecins avant tout.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je pense que l'un des points de la discussion initiale de ce dossier avait été l'absence de comparaison directe avec SOLIRIS et l'absence de démonstration de non-infériorité, donc une perte de chance potentielle. Toutefois, en entendant les arguments du laboratoire sur l'extrême rareté de la maladie, sur le nombre de centres ouverts et le nombre de patients inclus, je pense que nous pouvons raisonnablement considérer que cette étude comparative était difficile à mener. Je suis assez sensible à cet argument et je voudrais savoir ce qu'en pensent les néphrologues et les internistes de la CT.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick et moi sommes directement concernés, et je pense que l'on aurait très bien pu le comparer au SOLIRIS, avec l'écueil qu'il a donné, à savoir que si l'on fait un cross-over on aura du mal à juger de l'efficacité d'ULTOMIRIS à la phase précoce. J'ai bien compris cela, mais l'intérêt de ce traitement n'est justement pas la phase précoce. À la phase précoce, on s'en fiche. Honnêtement, à la phase précoce, on se fiche complètement que ce soit l'un ou l'autre. C'est après, pour la facilité du traitement, que l'espacement des doses est intéressant. Or, là où ils auraient pu le faire, ils ne l'ont pas fait. Je ne suis donc pas de ton avis.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ajoute quand même un bémol. Ce n'est pas parce que le centre est ouvert qu'il inclut forcément les patients, dans la mesure où maintenant tous les centres ont accès à SOLIRIS. Par conséquent, la volonté de participer à l'essai et d'inclure les patients, avec ce que cela implique de travail en plus, peut avoir freiné de possibles inclusions. C'est vrai que c'est rare, et c'est encore plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. De toute façon au départ j'étais pour un SMR important.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Quelque part, vous avez déjà sanctionné l'absence de comparaison par une ASMR V en disant que cela n'apporte rien de plus que SOLIRIS faute de comparaison. C'est déjà un élément de « sanction » sur l'absence d'une comparaison alors que vous l'attendiez.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Normalement, si elle est faisable, c'est un SMR insuffisant.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'ai deux points. Premièrement, dans les maladies rares on peut faire des plans comparatifs avec des plans éventuellement un peu sophistiqués. C'est possible, et on peut réfléchir à des essais en plan croisé un peu plus sophistiqués pour contrer les raisons qu'il a développées.

Sinon, un point qui me pose problème est que le SOLIRIS a un SMR important et une ASMR II. Du coup, je me demande si le dossier du SOLIRIS n'était pas plus faible. C'est ce qu'il a dit. J'avoue que je ne m'en souviens pas et que je n'ai pas regardé le dossier du SOLIRIS. Du coup si le SOLIRIS avait un dossier plus faible, on peut se poser la question de l'équité entre les deux.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'était une révolution thérapeutique. Il n'y avait pas de comparateur. C'était le premier.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'ai bien compris, mais du coup, c'est vrai que ce sont les seconds, mais ils ont un dossier plus solide. On peut se poser la question. C'est compliqué de devenir second et de ne pas se faire mettre au même niveau. Il faut de bons arguments.

Clémence Basse, membre de la CT.- Nous ne savons pas s'ils sont au même niveau.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- SOLIRIS est développé par le même laboratoire qu'ULTOMIRIS. Les deux sont développés par ALEXION.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ce qui facilite la comparaison, justement.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, je pense que c'est ce qui avait justifié le SMR modéré.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard tu voulais rebondir ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, c'était juste sur la liste en sus. Ce n'est franchement pas notre problème. Le Ministère a inventé un système qui n'est pas équitable pour le patient, et je sais que la HAS, avec toi, et Christian avant toi, travaillez sur le sujet pour qu'il y ait enfin une équité d'accès aux médicaments à partir du moment où la commission de transparence dit qu'ils doivent être remboursés. Nous n'allons pas revenir en discussion dessus chaque fois qu'il y a ce problème, parce que c'est infernal.

Pierre Cochat, le Président.- Notre chef de projet souhaite-t-il intervenir

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous ai mis dans le tchat la composition du dossier SOLIRIS, avec deux études de phase 2 comparatives chez l'adulte et l'adolescent, une étude prospective sur 30 patients et 20 cas rapportés dans la littérature. Il avait été précisé qu'en raison de la rareté de la maladie, ces cas étaient considérés dans l'évaluation.

Aymeric Binard, membre de la CT.- En quelle année ce dossier a-t-il été admis ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce n'est pas récent.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était 2012.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Cela laissait un peu de marge pour faire une étude comparative.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Cela fait 10 ans, puisque le brevet de SOLIRIS finit maintenant.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Quand il y a un traitement de référence et que l'on arrive 10 ans après, on peut se comparer au traitement de référence.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, c'est clair.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Encore une fois, cela dépend de l'incidence de la maladie. C'est vraiment très rare.

Pierre Cochat, le Président.- C'est rarissime.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le cross-over pouvait se faire, Patrick.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, le cross-over pouvait se faire.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je pense que tu ne démontres pas grand-chose avec le cross-over.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tu le donnes en relai du SOLIRIS.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est ce qu'ils ont fait dans une étude pédiatrique.

Pierre Cochat, le Président.- Ils n'ont pas fait de cross-over.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ils ont switché. Pour les patients qui étaient stables sous SOLIRIS, ils ont switché.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas pareil.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce n'est pas un cross-over.

Pierre Cochat, le Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais dire qu'effectivement, dans ces pathologies rares il y a des méthodes bayésiennes adaptatives qui permettent d'équilibrer la randomisation différemment, etc. Ce qui me choque, c'est qu'il existe des méthodes de comparaison indirectes. C'est le même laboratoire, ils ont accès aux données individuelles des deux molécules, donc je ne comprends pas pourquoi ils n'ont pas cherché à donner des arguments comparatifs plutôt que de nous montrer des données sur un malade tout seul.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous revotions le SMR et l'ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ils ne veulent que le SMR.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous n'allons pas changer l'ASMR, donc nous pouvons voter sur le SMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ils veulent un SMR important, en fait.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, avec un argument non recevable pour nous. Ils ont raison, mais ils ne savent peut-être pas que ce n'est pas notre rôle.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Votez-vous sur le maintien ou voulez-vous revoter ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous votons entre maintien ou non-maintien, non ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous pouvons aller directement au SMR important ou modéré, non ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est pareil que maintien ou pas maintien.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si on ne vote pas pour le maintien, il faudra revoter.

Pierre Cochat, le Président.- C'est comme vous voulez. Nous pouvons voter sur modéré ou important.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans ce cas, c'est un vote sur tout le SMR, parce qu'il y a des gens qui peuvent vouloir le modifier à la baisse. Nous revotons donc sur tout le SMR, entre important, modéré, faible, insuffisant ou abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour un SMR modéré et 4 voix pour un SMR important.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un maintien des conclusions. Nous pouvons enchaîner avec ENHETU. Nous changeons de lien.

Françoise Dégos, la Vice-Présidente.- Pierre Cochat nous quitte.

(Pierre Cochat quitte la séance.)