



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 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 – Extension d’indication

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons un expert.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Tous les membres peuvent prendre part à cet examen et au vote. Concernant notre expert, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le mettre en situation de conflit d’intérêts. Je le fais rentrer et nous pouvons rappeler Monsieur Blondon.

(Hugues Blondon rejoint la séance.)

(Dominique Chauveau rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Dominique. Merci de t’être libéré pour l’évaluation d’ULTOMIRIS. Nous allons d’abord avoir une présentation du projet par notre chef de projet. Ensuite, nous te donnerons la parole et nous avons Patrick Niaudet en rapporteur interne et une contribution d’association de patients.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner la demande d’inscription d’ULTOMIRIS, ravulizumab, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans l’extension d’indication au 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.

ULTOMIRIS est un anticorps monoclonal inhibiteur de la protéine C5 du complément, comme SOLIRIS. Il a une affinité particulièrement élevée pour la protéine et une durée de vie plus élevée que SOLIRIS, environ quatre fois plus. Cela permet d’espacer les perfusions, passant de 2 semaines pour SOLIRIS à environ 4 à 8 semaines pour ULTOMIRIS. ULTOMIRIS est développé par le même laboratoire que SOLIRIS, qui est ALEXION.

Pour rappel, SOLIRIS avait obtenu un SMR important et une ASMR de niveau II dans l’indication du syndrome hémolytique urémique atypique. À l’occasion, une EPI avait été demandée par la commission pour documenter les critères d’arrêt, et éventuellement de reprise de traitement ainsi que l’utilisation hors AMM. Pour rappel également, ULTOMIRIS a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau IV dans le traitement de l’hémoglobininurie paroxystique nocturne versus SOLIRIS. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV par rapport à SOLIRIS, et pas d’ISP.

En appui de sa demande, il a fourni deux études ouvertes non comparatives :

- l’étude ALXN1210 dans le syndrome hémolytique urémique 311 chez des patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur de complément ;
- l’étude ALXN1210 dans le syndrome hémolytique urémique 312 chez des patients pédiatriques et adolescents avec deux cohortes, une cohorte avec des patients qui

étaient naïfs de traitement et une cohorte avec des patients précédemment traités par SOLIRIS.

Le critère de jugement principal de ces études était la réponse complète en termes de microangiopathie thrombotique, qui correspond à la fois à la normalisation du chiffre de plaquettes, du taux de LDH, et une diminution de 25 % ou plus du taux de créatinine plasmatique.

Il y a également une comparaison indirecte avec score de propension qui a été réalisée par le laboratoire à partir des données individuelles des patients des deux études traitées par ULTOMIRIS et de 3 études des patients traités par SOLIRIS. Elle était donc considérée comme exploratoire au vu des limites méthodologiques. La qualité de vie a également été analysée dans deux études à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue, et comme indiqué dans le document préparatoire, la portée de ces résultats d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie est limitée par l'absence de données comparatives directes versus eculizumab, qui était le seul comparateur cliniquement pertinent.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Maudet et du Professeur Chauveau. Il y a également une contribution de patients.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Dominique, c'est à toi.

Dominique Chauveau.- Je voudrais rappeler en préambule que le SHU atypique est une maladie rare et grave. Avant la mise à disposition d'une molécule bloquant le système complémentaire, on observait 1 % de décès chez l'adulte à 1 an et 7 % chez l'enfant, et pour l'insuffisance rénale, le pronostic à 1 an chez l'adulte était de 35 % des patients en insuffisance rénale terminale. Chez l'enfant, c'était plus proche de 15 % à 20 %.

SOLIRIS, qui avait été évalué ici en 2012, a transformé l'histoire naturelle de la maladie et les recommandations utiles pour la prise en charge du SHU atypique ont été formulées dans un PNDS tout récent publié en février 2021. Schématiquement, dans le SHU atypique, l'indication du recours au SOLIRIS/eculizumab, est chez l'enfant celle d'un traitement de première intention à débiter dès que possible. Chez l'adulte, l'eculizumab est indiqué en cas d'inefficacité des échanges plasmatiques prolongée 5 à 7 jours, ou en cas d'histoire familiale de SHU atypique, ou de gravité extrême de la maladie, en particulier l'atteinte neurologique ou myocardique. Enfin, nous savons que l'efficacité du traitement dépend étroitement de la rapidité d'instauration du traitement.

Avec l'eculizumab, le risque d'insuffisance rénale terminale a été abaissé environ de 60 % à 25 %. Les qualités thérapeutiques du médicament viennent d'être rappelées. L'ULTOMIRIS, qui est discuté aujourd'hui, est en fait une molécule dérivée de l'eculizumab qui a pour principal avantage d'avoir une demi-vie prolongée qui permet les perfusions tous les 2 mois, plus précisément toutes les 8 semaines. Voilà ce que l'on peut dire à ce sujet.

Il est exact que le laboratoire fournit deux études à l'appui de sa demande, une que je vais analyser dans le détail et qui concerne l'adulte, et une autre qui compte deux cohortes pédiatriques, c'est-à-dire pour des patients âgés de moins de 18 ans. Je reviendrai surtout sur

la cohorte numéro 2 en laissant à Patrick Niaudet le détail de la cohorte 1 s'il veut bien cette division.

Dans l'étude concernant les adultes, qui porte le numéro 311, 58 patients atteints de SHU atypique ont été inclus. 2 sont écartés de l'analyse pour erreur diagnostique. Nous pouvons dire d'emblée que les malades sont graves et correspondent effectivement à la gravité habituelle. Il s'agissait dans tous les cas de patients naïfs de tout traitement anticomplémentaire. Dans cette étude, 53 % des patients parviennent au critère de rémission complète, qui est particulièrement stringent. Sur ce point, le laboratoire ALEXION a proposé une lecture très claire.

Le délai médian de rémission complète est de 86 jours. Il est beaucoup plus long que chez l'enfant. Parmi les patients qui sont d'emblée dialysés, qui dans cet essai sont 29 sur 58, nous en trouvons 17, c'est-à-dire plus de la moitié, qui sortent de dialyse en cours de traitement. À l'inverse, j'ai été assez intrigué par le fait qu'au cours du traitement, parmi les patients qui ne sont pas en dialyse au moment de leur prise en charge, 6 sur 27, c'est-à-dire 22 %, progressent vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Cette proportion est à la fois inattendue et absolument pas expliquée.

Le score de fatigue est amélioré, comme on pouvait le penser, chez 84 % des patients. Enfin, en termes cliniques, le deuxième point d'attention est la survenue de 4 décès dans cet essai de phase 3, qui n'est pas un essai qui compare à l'eculizumab mais où tous les patients sont traités par le ravulizumab. Il y a eu 4 décès, dont aucun n'est considéré comme étant lié au traitement, mais qui sont frappants parce qu'aucun décès n'avait été observé au cours de l'évaluation de l'eculizumab. C'est la première étude que je voulais commenter.

J'ajoute que les critères de jugement de l'objectif principal et des objectifs secondaires sont stricts, cliniquement pertinents et peu contestables. Je peux ajouter encore que les perfusions bimestrielles sont dans l'ensemble efficaces et que la principale limite de cette étude concerne l'absence de comparaison directe à l'eculizumab. C'est d'autant plus frappant que dans l'indication initiale de l'ULTOMIRIS, dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le laboratoire avait fait l'effort d'un essai comparatif.

La deuxième étude que je voudrais commenter est l'étude pédiatrique. Cette étude pédiatrique, qui porte le numéro 312, a inclus 28 patients âgés de 6 mois de vie à 18 ans, avec deux cohortes distinctes. Dans la cohorte 1, les patients sont naïfs de traitement par inhibiteur de C5. La cohorte 2 concerne 10 patients traités depuis plus de 90 jours par l'eculizumab, et qui sont donc commutés du traitement conventionnel de référence vers le ravulizumab, ULTOMIRIS.

De cette cohorte 2, nous pouvons dire qu'elle est étroite, avec 10 patients, que les patients sont choisis comme ayant répondu à la molécule de référence et que pour la totalité d'entre eux, l'évaluation réalisée à 26 semaines confirme l'efficacité du deuxième médicament, donc de l'ULTOMIRIS. En particulier le débit de filtration glomérulaire reste inchangé et les paramètres hématologiques de la maladie que sont les plaquettes, les LDH et l'hémoglobine, restent strictement inchangés. Enfin, les effets indésirables observés restent circonscrits à 1 patient et consistent en des infections des voies aériennes.

Si je m'en tiens à ces deux aspects, il me semble que dans la stratégie thérapeutique du SHU atypique, bien que les informations chez l'adulte soient robustes, l'absence de comparaison directe est un handicap assez sérieux. Je considère que le laboratoire ALEXION, qui fabrique l'un et l'autre de ces médicaments, aurait été fondé à mettre sur pied un essai comparatif à l'instar de ce qu'il a réalisé pour le HPN.

En l'absence de comparaison directe, les différences de conception et de définition dans les essais ayant évalué l'un et l'autre limitent la comparabilité des deux médicaments. On peut néanmoins insister sur le fait qu'à tout âge et avec les précautions vaccinales antiméningococciques, la tolérance du traitement est bonne. Chez l'enfant, dans la cohorte 2 que j'ai mentionnée, un relai par ULTOMIRIS peut être clairement envisagé au-delà de 90 jours de traitement par eculizumab chez les patients sensibles au traitement de référence. Chez l'adulte, il me semble que des données supplémentaires sont nécessaires pour dire si le bénéfice de l'un et l'autre traitement sont similaires lors du traitement initial, d'une part, et si un relai SOLIRIS-ULTOMIRIS est associé à un maintien de protection rénale identique à ce qui est observé avant 18 ans.

Pour autant, l'espace des doses du médicament anticomplémentaire améliore la qualité de vie en réduisant par 2 ou par 4, selon le poids, le nombre des traitements. Il permet, dans cette hypothèse, d'épargner les apports veineux. J'ajoute un point. Il me semble incontestable que le service médical rendu par ULTOMIRIS est important. En revanche, l'amélioration du service médical rendu me semble mineure ou au mieux modérée au vu des informations données dans le cadre du SHU atypique.

Voilà ce que je pouvais vous indiquer.

Pierre Cochat, le Président. - Merci, Dominique. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Je vais être bref parce que Dominique a bien décrit le problème. Je vais juste rappeler que chez l'enfant, la cause la plus fréquente de syndrome hémolytique urémique est une cause postinfectieuse, et en particulier survenant après des infections à *Escherichia coli* entérotoxigène, qui sécrète des vérotoxines. C'est responsable, chez l'enfant, de plus de 90 % des cas de SHU, dont l'évolution est habituellement favorable. Il y a néanmoins, à long terme, des patients qui évoluent vers l'insuffisance rénale terminale probablement en raison d'une réduction néphronique.

Le SHU dit atypique est beaucoup plus rare. Au cours des vingt dernières années, on a pu identifier que la majorité des cas étaient en rapport avec des anomalies de régulation de la voie alterne du complément et que ces patients étaient porteurs de variants de gènes qui codent pour les protéines de la voie alterne du complément ou avaient développé des anticorps anti-facteur H.

Il peut s'agir de mutations avec perte de fonction de gène régulateur ou de mutations de gènes avec gain de fonction de gène d'effecteur, comme le facteur B ou le C3. À l'occasion d'un événement déclenchant, comme une infection ou une grossesse, ces anomalies entraînent une activation permanente de la voie alterne du complément, la formation de complexes d'attaque membranaire, qui sont responsables des lésions des cellules endothéliales des

petits vaisseaux et des plaquettes qui sont à l'origine des lésions de microangiopathie thrombotique.

Pour la majorité des patients porteurs de ces variants, ce sont des mutations hétérozygotes et en raison de la pénétrance variable, seuls 20 % des patients vont développer au cours de leur vie un syndrome hémolytique et urémique. Sur le plan clinique, en dehors des signes hématologiques et de l'atteinte rénale, il y a d'autres manifestations possibles qui peuvent être particulièrement sévères, en particulier les atteintes neurologiques, cardiaques, pancréatiques, digestives. En l'absence de traitement, l'évolution se fait très souvent vers l'insuffisance rénale terminale et les risques de récurrence après transplantation rénale sont très élevés, en particulier pour ceux porteurs de variants des gènes du facteur H, facteur du C3, ou ceux qui ont des taux élevés d'anticorps anti-facteur H. En cas de récurrence, la perte du greffon est observée dans 90 % des cas en l'absence de traitement.

Comme l'a dit Dominique, jusqu'à il y a une dizaine d'années le pronostic était défavorable. Dans la cohorte pédiatrique française, la mortalité était de l'ordre de 8 % au cours de l'épisode initial et 24 % des survivants évoluaient d'emblée vers l'insuffisance rénale terminale, en sachant que des rechutes survenaient dans plus de la moitié des cas selon le type d'anomalie de la voie alterne du complément. Le pronostic était quand même assez défavorable.

On a utilisé le plasma, le plasma frais ou l'échange plasmatique, seuls traitements proposés en première ligne jusqu'à ce que le SOLIRIS soit disponible. En plus de ce traitement, il y avait la possibilité de transplantations combinées foie-rein, en particulier pour les patients porteurs de mutations de gènes codant pour des protéines synthétisées par le foie, mais en l'absence du SOLIRIS, les échecs immédiats étaient fréquents, probablement en raison d'une activation incontrôlée du complément dans la période postopératoire avant une reprise efficace de la fonction hépatique.

Je ne vais pas revenir sur les essais qui ont été faits. Simplement, par rapport à ce que disait Dominique, en effet il n'y a pas eu de comparaison pour l'étude adulte avec le SOLIRIS. Je me demande si la seule étude possible n'aurait pas été une étude de non-infériorité, et si tel est le cas, le nombre de patients à inclure aurait été beaucoup plus important. Je pense que c'est peut-être la raison pour laquelle il n'y a pas eu cette comparaison. Je n'ai pas regardé le type d'étude qui avait été fait dans le cadre de l'autre indication, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Était-ce une étude de non-infériorité ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je peux répondre sur ce point, si tu veux, parce que j'avais été expert pour le dossier HPN. C'était une étude de phase 3, ouverte, de non-infériorité.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Combien de patients étaient inclus dans ces études ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je ne m'en rappelle pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous l'ai indiqué en commentaire. C'était 250 patients.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous pourrions en rediscuter après. Je reviens sur l'étude pédiatrique 312, puisque l'étude adulte a été détaillée par Dominique. L'étude pédiatrique est

une étude multicentrique non comparative réalisée chez 28 enfants, dont 18 étaient naïfs de traitement par SOLIRIS.

Dans cette cohorte de 18 patients, l'âge moyen était de 6 ans, avec 2 patients de moins de 2 ans. 6 étaient dialysés lors de la première injection et 14 avaient une insuffisance rénale sévère. Au cours de la période initiale d'évaluation de 26 semaines, 14 des 18 patients, soient 78 % d'entre eux, ont eu une réponse complète de la microangiopathie thrombotique avec un délai médian de 30 ans.

Nous trouvons la normalisation du chiffre de plaquettes chez 17 des 18 patients, et la normalisation de LDH, donc de l'hémolyse, chez 16 patients, et une réduction de plus de 25 % du taux de créatinine plasmatique observée chez 15 patients.

Nous avons une augmentation du débit de filtration glomérulaire, qui au départ est de 26 millilitres par minute à l'inclusion, et qui à la fin de l'étude, c'est-à-dire à J183, se normalise à 108 millilitres par minute. Ils ont pu interrompre la dialyse chez 5 patients avant les 183 jours. Seuls 2 patients n'ont pas eu d'amélioration de la fonction rénale.

Dans la cohorte 2 dont Dominique a parlé, cohorte de 10 patients, j'avais demandé son avis à François Gueyffier sur l'étude de comparaison indirecte qui avait pour but d'estimer l'efficacité relative du ravulizumab et de l'eculizumab dans le traitement du SHU à partir des essais pivots qui avaient été réalisés avec l'eculizumab en utilisant des données individuelles.

François m'avait dit que ce type de comparaison ne pouvait pas prétendre à avoir une valeur démonstrative quelconque et que pour ces raisons, les conclusions de cette étude comparative ne devaient pas être prises en compte dans notre évaluation.

Au total, malgré l'absence d'étude comparative, nous pouvons conclure que le profil d'efficacité thérapeutique et de tolérance du ravulizumab est comparable à celui d'eculizumab, qui est le traitement de référence du SHU atypique. Cela permet de diminuer la fréquence des injections par rapport à l'eculizumab en passant de toutes les 2 semaines avec l'eculizumab à toutes les 4 à 8 semaines avec ravulizumab. Ceci devrait améliorer la qualité de vie des patients, mais cela n'a pas été démontré dans ces études. Pour ces raisons, il me semble que nous pouvons attribuer un SMR important et je serais plutôt favorable à une ASMR de niveau 1.

Pierre Cochet, le Président. - Merci, Patrick. Nous avons un rapport d'association, l'AIRG, je pense.

Catherine Simonin, membre de la CT. - Bonjour, je suis représentante des usagers et je vais vous présenter la contribution de patients de l'AIRG France, l'Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques. C'est une association membre de l'alliance Maladies rares, et elle bénéficie donc de l'agrément en santé.

Ils décrivent les symptômes de cette maladie qui est très rare, avec environ 1 cas sur 1 million, qui met la vie des patients en danger, pouvant impacter et endommager les organes vitaux. Les premières manifestations de variantes atypiques ont lieu à tout âge, le plus souvent chez

les enfants. La SHU est imprévisible. La durée de la crise dite aiguë varie considérablement. Les symptômes sont intermittents ou chroniques.

Il y a des difficultés pour poser un diagnostic, puisque les symptômes sont diffus, similaires à d'autres maladies. Le diagnostic de la SHU atypique est difficile, avec des problèmes gastriques et intestinaux, une fatigue, des ecchymoses ou saignements excessifs. Il peut y avoir des éruptions cutanées ponctuelles, des difficultés de la mémoire, une déficience cognitive légère à plus grave, avec évidemment une mauvaise fonction rénale et une hypertension incontrôlée.

L'enfant est sujet à des fatigues, à une pâleur, des somnolences, un refus de jouer. Il n'y a pas de fièvre. Le diagnostic est fait par l'hypertension artérielle. Il se fait en hospitalisation immédiate et une demande en urgence d'un bilan sanguin chez l'adulte. Les patients ont une hypertension artérielle, des atteintes rénales. Ils sont dialysés et greffés par la suite. Il y a une atteinte extrarénale, le plus souvent cœur et cerveau, et des complications plus rares, pancréas, foie, gangrène, et une vision altérée.

Ils sont transférés dans un service dans lequel les traitements de l'insuffisance rénale aiguë et de l'hypertension artérielle, les techniques de dialyse et les échanges plasmatiques sont pratiqués. Cela perturbe évidemment la vie scolaire, la vie professionnelle, le quotidien et les loisirs. Dans la maladie, l'essentiel est de préserver la fonction rénale et de dépister pour éviter la manifestation de la maladie sur d'autres organes, de prévenir les rechutes, éviter les effets secondaires des traitements, en particulier les risques de méningite à méningocoques, et de traiter les séquelles de la maladie.

S'agissant de l'expérience de ce médicament dont l'impact sur la famille, il y a le côté social. L'impossibilité d'obtenir des prêts à la banque est décrit, ainsi qu'une demande de planification sur les rendez-vous médicaux. L'injection du médicament de référence tous les quinze jours pose un problème sur la vie quotidienne.

Sur l'expérience avec ce médicament, il est rappelé que la fréquence de l'administration du produit rallongée à 8 semaines au lieu de 2 préserve mieux la vie sociale, la vie au quotidien et préserve également les voies veineuses par moins de sollicitations. Cela est mis en exergue. L'organisation de la vie scolaire et professionnelle en est améliorée et la planification des rendez-vous facilitée, avec notamment la possibilité d'organiser des déplacements longs, parce que ces personnes n'ont pas accès à des voyages pour affaires ou pour loisir, à des stages pour leurs études. Cela impacte grandement leur vie socioprofessionnelle et leur parcours dans les études. Il est décrit le sentiment de liberté retrouvée grâce à l'espacement de cette administration.

Pour eux, les points négatifs sont l'éloignement du corps médical, qui pourrait générer une certaine anxiété d'un autre côté, une nécessité à être formé à l'éducation thérapeutique du patient pour savoir gérer mieux au quotidien sa maladie et repérer les symptômes pour acquérir des réflexes et revenir vers le corps médical spontanément et essayer de vivre avec. Les effets à long terme sont méconnus aujourd'hui.

En conclusion, ils reviennent sur l'espacement de 15 jours à 8 semaines, qui est un acquis vraiment important sur l'organisation au quotidien. Une prise en charge de thérapeutiques plus espacée, comme le propose l'ULTOMIRIS, est un réel progrès sur la qualité de vie du

patient et doit permettre une meilleure inclusion dans un milieu scolaire et professionnel. L'équilibre familial du patient s'en trouvera amélioré. J'en ai terminé.

Pierre Cochat, le Président.- Merci à tous les trois. Je peux témoigner aussi que c'est une maladie gravissime pour laquelle l'arrivée de l'eculizumab, quel que soit son rythme d'administration, a été une véritable révolution. Beaucoup de patients, notamment pédiatriques, sont décédés auparavant de complications extrarénales, notamment cardiaques et neurologiques, sans parler même des séquelles en termes d'insuffisance rénale.

Vous avez peut-être des questions. Pour ma part j'ai deux questions, dont une à laquelle je pense que nous n'aurons pas de réponse. Je suis très surpris que l'on ait l'autorisation chez les moins de 10 kilogrammes pour le SOLIRIS et qu'on ne l'ait pas pour l'ULTOMIRIS, parce qu'il y a des patients de moins de 10 kilogrammes à traiter. L'AMM a été établie comme cela. Je pense que c'est parce qu'il n'y a pas suffisamment de données chez les petits.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans les études, ils n'ont pas été inclus. Ceci dit, il y a toujours la possibilité de leur faire de l'eculizumab. Il faut peut-être demander au laboratoire de compléter sur ce point.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis remonté un peu à l'étude qui avait été proposée par ALEXION. Dans cette étude, c'était dès 3 kilogrammes. L'étude les incluait au départ, sauf que je pense qu'il n'y en a pas eu assez au final. Quelque part c'est choquant, donc on fera certainement du hors AMM pour les moins de 10 kilogrammes. C'est le premier point.

Deuxièmement, c'est une question pour nous les deux, avez-vous la notion d'allo-immunisation anti-eculizumab, que ce soit avec SOLIRIS ou avec ULTOMIRIS ? Si oui, est-ce pathogène ou pas ?

Dominique Chauveau.- J'étais très surpris que cette information ne figure pas dans les données fournies par le laboratoire. Ce qui est clair, c'est que quand on regarde l'activité biologique, c'est-à-dire le blocage et la concentration de C5, on peut dire indirectement que s'il y a des anticorps anti-médicament, ils ne semblent pas être doués d'une activité particulière puisqu'à la fin du temps le blocage se maintient parfaitement. C'est un argument très indirect.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi, Dominique. C'est vrai pour l'eculizumab mais je ne pense pas que nous ayons les mêmes données pour le ravulizumab. Je pense que c'est un point important de demander au laboratoire s'il y a eu des recherches d'anticorps neutralisants dans la mesure où la molécule est modifiée. La modification de la structure de l'anticorps ne pourrait-elle pas intervenir ? C'est peut-être un point à demander.

Dominique Chauveau.- Je maintiens ce que j'ai dit, c'est-à-dire que dans les deux articles princeps ils nous montrent très bien, à la fin de chacune des études, le blocage du système complémentaire et donc que le taux mesuré de C5 dans le sang ou dans le plasma reste bas dans les études ravulizumab.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi, mais quelle est la durée maximum ? Quelle est la durée de l'étude ? Je voulais parler de la durée de l'étude, qui n'est pas si importante que cela.

Dominique Chauveau.- Il y a 6 mois et il y a une étude d'extension qui existe, notamment du côté pédiatrique.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis tout à fait d'accord avec toi, Valérie, sur l'intérêt d'un switch. C'est ce qu'on devrait faire, mais en pratique je pense que l'on fera du traitement hors AMM. J'en suis quasiment certain. J'en ai discuté avec des collègues qui ont participé à cette étude. Je vois que notre chef de projet met « 5 kilogrammes », mais on m'a bien confirmé que c'était dès 3 kilogrammes. Peu importe, les petits ont été inclus mais je pense qu'il n'y en avait pas assez pour avoir des données et que c'est la seule raison, donc cela va peut-être venir un peu plus tard. François avait une question.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui. Dans le document préparatoire il était noté que le fabricant de SOLIRIS s'était engagé pour maintenir un registre, et notamment répondre à des questions sur les critères d'arrêt du traitement. Je voulais savoir s'il y avait des informations issues de ce registre qui pourraient être intéressantes dans la discussion.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas si Patrick ou Dominique ont des éléments de réponse. Je sais que le registre tourne. C'est tout ce que je peux te dire mais je ne sais pas s'il y a ces éléments dans le registre.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux répondre, si vous voulez, puisque nous recevons de façon biannuelle ce registre de tous les patients atteints de syndrome hémolytique urémique atypique, qu'ils soient traités ou non par eculizumab. Une réévaluation est prévue en janvier 2022 pour atteindre une durée médiane de traitement et de suivi d'environ 5 ans pour avoir suffisamment de recul.

Pierre Cochat, le Président.- C'est pour le SOLIRIS, j'imagine. Est-ce pour les deux en même temps ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est pour les patients traités par SOLIRIS, et ce registre inclut également les patients qui ne sont pas traités par SOLIRIS mais qui sont quand même suivis. C'est un registre maladie.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est un registre SHU atypique, j'ai bien compris, mais du coup nous pourrions peut-être raccrocher le wagon de l'ULTOMIRIS pour le réévaluer au même moment. Non ? Nous verrons. Étienne avait une question.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je m'interroge quand même pas mal sur le fait que le développement n'ait pas été similaire à ce qu'ils ont fait dans le HPN. Pourquoi n'ont-ils pas fait une étude contre le comparateur normal qui est SOLIRIS ? Ils auraient quand même pu faire cette étude. Le but de ce traitement, en gros, est quand même de penser qu'il y a une meilleure qualité de vie ou un meilleur confort de soin lié à l'espacement des injections. Cela demande à être prouvé.

Nous avons eu cette discussion lors de l'évaluation du dossier d'ULTOMIRIS pour le HPN, et là je trouve que leur plan de développement ne permet pas de répondre à cette question de savoir s'il y a une meilleure qualité de vie qu'avec SOLIRIS. Ils auraient dû faire le même plan. Apparemment la population cible est assez similaire donc cela ne peut pas être expliqué par la plus grande rareté de la maladie. Je ne sais pas s'ils l'expliquent à un moment dans leur dossier, mais je trouve que c'est quand même une limite importante de ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis entièrement d'accord avec toi. Dominique ou Patrick avez-vous des éléments de réponse ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce que j'avais compris, c'est qu'ils se basaient sur la rareté de la maladie. Effectivement, je ne me souvenais pas qu'il y avait eu la même étude. C'est un peu pour cela que j'avais proposé l'ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais méthodologiquement ils auraient pu quitter à faire un cross-over. Ils auraient pu, c'est clair. Dominique, as-tu d'autres éléments ?

Dominique Chauveau.- Non. Simplement, j'avais été rapporteur il y a dix ans pour le premier médicament et j'ai été de nouveau frappé cette fois-ci par le fait que l'effort industriel n'ait pas été à la hauteur des enjeux, y compris économiques, de ce point. J'entends bien l'ampleur de l'essai qu'il aurait fallu faire pour un essai de non-infériorité, mais il aurait pu s'agir de regarder au minima la qualité de vie et de faire une étude toute simple.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- N'y a-t-il pas le fait qu'il y a les enfants et les adultes, alors que dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne, ce sont essentiellement des adultes et la population est peut-être plus homogène ? C'est une question. Là, ils ont deux études chez l'adulte. Dominique, tu pensais à une étude comparative chez les adultes ?

Dominique Chauveau.- Oui, ou chez les grands enfants.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais si on sépare les adultes et les enfants, effectivement le nombre de patients à inclure sera difficilement atteint.

Dominique Chauveau.- Je comprends bien, mais j'imagine que cela aurait pu être chez les enfants de plus de 6 ans ou les adultes.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que dans cette histoire, ils auraient pu s'en sortir avec un cross-over.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ok.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues a une dernière question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur un point qui a été donné par Monsieur Chauveau concernant l'étude sur l'adulte. On est quand même frappé par le fait qu'il y ait 4 décès dans cette étude. 4 décès sur 58 patients sur 6 mois, c'est beaucoup. On est frappé aussi par le fait que sur les 27 patients qui n'avaient pas de dialyse initialement, 7 ont

évolué vers la dialyse. Je me pose la question de savoir, en l'absence de comparaison avec le traitement de référence, si l'on peut vraiment parler de non-infériorité sur le plan de l'efficacité. J'ai bien compris qu'il y avait des bénéfices et des avantages en termes de praticité, mais pouvons-nous être certains de la non-infériorité ? À mon sens, nous pouvons même nous poser la question d'une perte de chances, ce qui nous interroge sur l'évaluation que nous devons donner chez l'adulte pour ce médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Dominique ?

Dominique Chauveau.- J'ai souligné le point parce que je partage les interrogations qui viennent d'être formulées. Ils donnent les explications sur les décès. Ils donnent les causes des décès. Il s'agissait de malades graves, et 2 sur 4 étaient intubés et ventilés en réanimation, donc je suis prêt à entendre le fait qu'ils développent une complication infectieuse. En revanche, sur la fonction rénale à 26 mois, je garde une interrogation.

Pierre Cochat, le Président.- À laquelle nous ne pouvons pas répondre.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dominique, tu soulignes dans ton rapport qu'ils n'avaient pas tous des mutations identifiées, qu'une proportion importante de patients n'avait pas de mutation identifiée. Ont-ils fait la séparation, en termes de réponse au traitement, entre ceux qui avaient des mutations et ceux pour lesquels il n'y avait pas ces mutations identifiées ?

Dominique Chauveau.- Non, le point n'a pas été regardé. J'ajoute que là encore, en termes de qualité d'un essai de cette nature — et cela porte sur les études 311 et 312, donc adulte et pédiatrique — le fait que la totalité des patients inclus n'ait pas fait l'objet d'un criblage génétique est incompréhensible.

Pierre Cochat, le Président.- Est-ce qu'ils n'ont pas fait l'objet d'un criblage génétique ou est-ce que c'était négatif ?

Dominique Chauveau.- Non, le criblage génétique n'a été fait que chez 40 % des adultes et une proportion à peu près identique des enfants.

Pierre Cochat, le Président.- Comme tu le sais, une petite moitié des SHU atypiques n'a pas de mutation identifiée alors qu'elles sont recherchées.

Dominique Chauveau.- Je suis d'accord, cela fait un tiers. Le problème est que le principe du criblage n'a pas été fait.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, là c'est très embêtant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ils ont pu inclure des DGKE.

Pierre Cochat, le Président.- Exactement. S'il n'y a pas d'autre point, Dominique, je te remercie du temps que tu nous as consacré. Nous allons maintenant discuter et voter.

Dominique Chauveau.- Bonne journée.

(Dominique Chauveau quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- La robustesse de l'étude est quand même assez discutable. Je partage tout ce qui a pu être dit. Même si nous sommes très intéressés par ce produit, je reste assez sceptique sur l'évaluation que nous allons faire. Au niveau du Bureau, nous avons proposé un SMR important et une ASMR V, comme le proposait d'ailleurs Dominique Chauveau, et une absence d'ISP. C'est un peu par analogie avec le SOLIRIS.

La dernière question de Hugues sème le trouble, c'est sûr. Je connais cette maladie chez l'enfant et moins bien chez l'adulte. C'est quand même une maladie gravissime. Le nombre de morts n'est pas surprenant du tout. C'est une mortalité élevée mais elle n'est absolument pas surprenante. Elle est même certainement amoindrie par ces traitements quels qu'ils soient.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'efficacité sur la fonction rénale dépend de la rapidité de mise en route du traitement.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Chez les patients qui ont eu des complications et qui sont décédés, il faudra regarder individuellement ces observations mais nous ne savons pas quel est le délai entre le début de la maladie et la mise en route des traitements par rapport à la fonction rénale.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Étienne ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je voulais reprendre ce que tu viens de dire. J'étais assez sensible à la remarque de Hugues sur le fait que l'absence de comparaison ne nous permettait pas d'être certains de la non-infériorité. Personnellement, je ne serais pas contre le fait de voter un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Cela peut se discuter, c'est sûr. Il y a la faiblesse méthodologique de l'étude. J'ose à peine passer la parole à nos méthodologistes parce que je vois très bien ce qu'ils vont pouvoir dire. Je n'ai pas donné la parole à notre autre chef de projet, mais il a mis plusieurs fois des petits mots dans le tchat, notamment à propos de le HPN. Avas-tu des commentaires à ajouter là-dessus ?

Le Chef de Projet pour la HAS.- Non, c'était juste pour vous donner l'information sur la population incluse dans les études HPN.

Pierre Cochat, le Président.- La part d'adolescents c'est une chose, mais dans cette maladie les adolescents sont quand même plus proches des adultes que des petits enfants. Il y a beaucoup de petits enfants dans le SHU atypique. À ce titre, ce n'est pas très comparable.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Comparer la qualité de vie chez les tout petits et chez les adultes, je ne sais pas si cela a de la valeur.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Il y a une dernière remarque de François.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est par rapport à l'argument classique disant « c'est une maladie rare, il y a trop peu de patients, on ne peut pas faire d'étude ». Il y a 20 à 40 nouveaux patients en France. A priori, ils pourraient quand même faire un développement

international et espérer un recrutement qui soit à la hauteur d'une étude comparative bien faite. La suspicion d'une efficacité possiblement moindre par rapport au concurrent, qui d'ailleurs est le leur, jette un froid même si c'est vraiment une suspicion qui n'est pas hyper argumentée du fait de la gravité de la maladie. Je trouve qu'il est vraiment difficile de se positionner.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis entièrement d'accord avec toi. Je pense vraiment qu'ils auraient pu le faire. Notre chef de projet nous dit « 4 décès dont une thrombose de l'artère cérébrale et une hémorragie intracrânienne ». Cela peut être mis sur le compte de la maladie. Les deux chocs septiques, cela peut être l'un ou l'autre. Il faut avoir plus de détails. Cela peut être lié à la maladie comme cela peut être lié au traitement, et au traitement de la maladie par dialyse notamment. As-tu des détails sur les chocs septiques ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Il y en a un qui est apparu au jour 4 du début du traitement et l'autre au jour 26. Il n'y a pas plus de détail. Ils n'ont pas été reliés au traitement par l'investigateur et ils sont arrivés de façon assez précoce après l'instauration du traitement.

Pierre Cochat, le Président.- S'ils n'ont pas été reliés par l'investigateur, c'est argumenté. Valérie ?

Valérie Garnier, membre de la CT.- Je voulais juste m'assurer qu'il n'y avait pas une coquille dans le projet d'avis, puisque dans le projet d'avis on met qu'il y a un ISP dans le HPN, ou alors je n'ai pas la dernière version.

Pierre Cochat, le Président.- C'est mis par défaut, je crois.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, je pense que c'est la revendication du laboratoire.

Valérie Garnier, membre de la CT.- Non, dans le libellé qui rappelle ce que nous avons donné comme avis dans le HPN, il est ajouté que l'on avait donné également un intérêt de santé publique. Or, il me semble qu'il n'y en avait pas. C'était juste pour vérifier cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous allons vérifier tout de suite. Sur ULTOMIRIS ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En effet, il n'y a pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe, si c'était un choc septique méningococcémique ce serait effectivement lié au traitement, mais là ils ne l'ont pas lié au traitement donc je pense que ce n'était pas cela. En principe, dans le protocole ils sont tous vaccinés contre les infections à méningocoques. Cela fait partie des critères d'inclusion.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Y compris contre le méningocoque B ?

Pierre Cochat, le Président.- En principe, oui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Initialement, ils sont sous antibiothérapie prophylactique aussi.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Certes, mais cela ne suffit malheureusement pas toujours.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ils précisent concernant la tolérance, comme c'est un événement d'intérêt, qu'aucune infection méningococcique n'est observée tout au long du traitement pendant la période.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ok.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous votions, mais peut-être entre SMR suffisant ou insuffisant, Mathilde.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, cela a été demandé par certains membres.

Pierre Cochat, le Président.- Allons-y, Élisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Les membres suppléants ne peuvent pas voter. Nous avons 13 voix pour un SMR suffisant et 9 voix pour un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous votons donc l'ASMR et le SMR pour le qualifier. Il n'y a pas de sollicitation d'ISP ? J'ai un doute. Pouvez-vous le confirmer ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, il était marqué sur le compte rendu du Bureau qu'il n'y avait pas de revendication d'ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord, donc nous votons le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 5 voix pour un SMR important, 16 voix pour un SMR modéré et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour une ASMR V et 1 abstention. C'est donc un SMR modéré et une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans la stratégie.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Prévoyons-nous de le revoir au vu du registre dans quelque temps ? Je trouve que ce ne serait pas mal.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans ces maladies, c'est vrai que c'est assez utile. Une réévaluation dans un délai maximal de cinq ans vous conviendrait-elle, le temps que les choses se mettent en place et que l'on commence à avoir des données ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, un maximum 5 ans c'est très bien.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pouvez-vous préciser exactement votre demande, en termes de données ?

Pierre Cochat, le Président.- Ce sont les mêmes paramètres que ceux qui ont servi à l'étude, c'est-à-dire la fonction rénale et la mortalité, bien sûr, mais peut-être aussi des paramètres de qualité de vie.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans ce cas, cela veut dire qu'il s'agirait d'une étude sur registre qui permettrait d'une part d'étayer les caractéristiques des patients et d'autre part de faire un suivi de l'efficacité à la fois sur l'évolution de la fonction rénale, la mortalité et l'évolution de la qualité de vie. Nous mettrions la formulation assez classique, pour éviter des registres concurrents, « tout registre existant pourra permettre de répondre à cette demande ».

Michel Clanet, le Vice-Président.- La qualité de vie est-elle dans le registre ?

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il ne me semble pas qu'elle y soit, en tout cas pas la même que celle qui a été faite dans l'étude via l'échelle classique.

Pierre Cochat, le Président.- En tout cas, je pense que nous ne pouvons pas nous en affranchir parce que s'il y a un bénéfice avec ce produit par rapport au SOLIRIS, c'est dans ce domaine. Il faut absolument que nous l'ayons.

Mathilde Grande, pour la HAS.- En sachant que là-dessus, ce ne sera pas comparatif, Pierre. Tu n'auras pas de données versus le SOLIRIS. Ne pourrions-nous pas le mettre en suggestion, contrairement au suivi de l'évolution de la fonction rénale et de la mortalité ?

Pierre Cochat, le Président.- Tu dis que nous n'aurons pas le comparatif, oui et non, parce que je pense qu'en pratique il y a beaucoup de patients qui sont d'abord traités par SOLIRIS avec ensuite un relai par ULTOMIRIS. Ce n'est pas à la même phase de la maladie, il y a plein de biais, je suis d'accord, mais je pense que la grande majorité des patients va recevoir les deux médicaments.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans ce cas, cela pourrait être un questionnaire générique demandant comment ils vont à l'initiation du traitement par ULTOMIRIS, en faisant l'hypothèse qu'ils viennent du SOLIRIS, puis comment ils vont à 1 an. C'est quelque chose comme cela que tu verrais, une comparaison entre avant et après ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous allons vous proposer quelque chose.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pouvons-nous demander à ce qu'il y ait les résultats des études génétiques ? À la réflexion, il est quand même assez incroyable que dans les études qui ont été publiées et qui étaient sponsorisées par le laboratoire ils n'aient pas recueilli les prélèvements de façon à faire ces études génétiques. Ce n'était pas forcément disponible sur place, mais les prélèvements peuvent voyager et aller dans des laboratoires de référence.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela pourrait être mis dans les caractéristiques des patients, avec également les caractéristiques génétiques.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Absolument. Qu'en penses-tu, Pierre ?

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est bon pour le SEM ? Nous mettrions qu'une évaluation de la qualité de vie pourra être proposée en plus dans l'efficacité, avec un suivi de la fonction rénale et de la mortalité.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est noté.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Merci.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'avais une petite question. Mathilde, tu as dit que l'étude ne serait pas comparative. Il me semble que c'est le même laboratoire, donc le registre devrait être le même. Je ne comprends pas pourquoi ce ne serait pas comparatif. Ce ne serait pas randomisé, certes, mais on peut quand même faire du comparatif non randomisé.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec toi, François. Ce sera comparatif dans le temps pour un même patient, et entre patients de fait, si ce n'est que je pense que progressivement l'ULTOMIRIS va clairement prendre la place.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour moi, votre demande était une demande d'étude observationnelle. Ce n'était pas une étude comparative sur le registre d'ULTOMIRIS versus SOLIRIS. C'est pour cela que je disais ça.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est dans un contexte où comme le dit Pierre, la source de patients sous SOLIRIS va se tarir. Il me semble donc que ce serait une étude observationnelle pure descriptive.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous ne pourrions pas avoir autre chose.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Exactement. Nous partons sur cela.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas glorieux, ces études, il faut l'avouer.