



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 juin 2022

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 - Examen – Extension d'indication

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer une extension d'indication pédiatrique qui concerne ULTOMIRIS, le ravulizumab 100 milligrammes par millilitre, solution à diluer pour perfusion.

Pour rappel, le ravulizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur du complément C5. Cette demande d'inscription porte sur la liste des spécialités agréées à la collectivité dans l'indication du traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients pédiatriques pesant 10 kilogrammes ou plus qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie et qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab, donc le SOLIRIS, pendant au moins les six derniers mois. Le ravulizumab, ULTOMIRIS, a obtenu une AMM centralisée pour cette extension d'indication le 1^{er} septembre 2021.

Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Il demande un alignement par rapport à la population adulte, à savoir un service médical rendu important dans l'indication de l'AMM, une amélioration du service médical rendu mineure, donc de niveau IV, par rapport à SOLIRIS, l'éculizumab. J'en profite ici pour préciser que SOLIRIS a l'AMM et est recommandé dans la population pédiatrique. Cependant, le laboratoire, qui est le même que celui d'ULTOMIRIS, n'a jamais demandé d'inscription dans cette population pédiatrique auprès de la commission de la transparence. Le laboratoire ne revendique pas d'ISP.

Au niveau des données cliniques, nous avons une étude de phase 3 de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Ce sont uniquement des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie que nous avons à disposition. Il s'agit d'une étude de phase 3 multicentrique en ouvert, non comparative, monobras, qui a été réalisée chez des enfants et des adolescents qui avaient une HPN, qui étaient soit naïfs de traitement par inhibiteur du complément, dans une première cohorte, ou, dans une deuxième cohorte, qui avaient été préalablement traités par éculizumab.

Cette étude a inclus 13 patients de 9 à 17 ans. Il y avait 5 naïfs de traitement par inhibiteur du complément et 8 sujets préalablement traités par éculizumab. Il est à noter qu'aucun patient de moins de 30 kilogrammes n'a été inclus alors que l'indication porte chez les patients à partir de 10 kilogrammes. Dans cette population des enfants de 10 kilogrammes à 30 kilogrammes, la posologie était fondée sur les données qui ont été extrapolées depuis les résultats obtenus chez l'adulte dans cette même indication de l'HPN et chez les enfants et les adultes dans l'indication du SHU, qui est une autre indication d'ULTOMIRIS.

Dans cette étude, le ravulizumab était donné en perfusion intraveineuse pendant 26 semaines. Au niveau des critères de jugement principaux, comme je vous le disais, ce sont des paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Les concentrations sériques pour ravulizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes immédiatement après la première dose et étaient maintenues pendant toute la période d'évaluation de 26 semaines dans les deux cohortes. Une inhibition immédiate, complète et maintenue de la voie terminale du

complément pendant la période d'évaluation de 26 semaines a été également observée et il n'y a eu aucun épisode hémolytique dans l'étude.

Au niveau des critères de jugement secondaires, il s'agissait de résultats exploratoires, des résultats que nous n'avons pas détaillés. Étaient concernées une variation de la LDH par rapport à l'inclusion, l'absence de recours à la transfusion et la stabilisation de l'hémoglobine.

Les critères de qualité de vie étaient également des résultats purement exploratoires et étaient basés sur un score de fatigue.

Au niveau de la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal identifié. Le profil de tolérance du ravulizumab semble similaire à celui déjà connu chez l'adulte. Je vais maintenant laisser la parole à Patrick Niaudet et Étienne Lengliné que je remercie d'avoir revu ce dossier. Nous aurons également la contribution de l'association HPN France – Aplasie Médullaire.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sur ce dossier, je précise qu'il n'y a pas de décès.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je n'ai pas énormément de choses à dire. Nous avons déjà vu le dossier ULTOMIRIS il y a un moment dans le contexte de l'HPN de l'adulte. En gros, c'est un produit très similaire à celui qui était utilisé jusqu'alors, le SOLIRIS, simplement cela permet des injections moins fréquentes, toutes les huit semaines, mais qui par contre sont des injections plus longues puisque le SOLIRIS se faisait plutôt sur une demi-heure tandis que là ce sont des perfusions de deux heures.

Pour l'adulte, nous avons deux études de phase 3 comparatives qui étaient des études de non-infériorité, qui avaient conduit non pas à une ASMR V, comme cela avait été voté lors du premier examen du dossier, mais à une ASMR IV après l'audition avec comme argument de la commission qu'il y avait une amélioration du parcours du patient malgré le fait que c'était quand même des études non comparatives.

L'HPN chez l'enfant, ce sont plus fréquemment des formes aplasiques donc cela reste une situation rare d'une maladie rare, mais c'est plus fréquemment associé à une aplasie médullaire qu'une forme hémolytique pour laquelle on utilise des inhibiteurs de complément. La prise en charge des aplasies médullaires associées à un clone HPN est une prise en charge complètement différente. Nous avons eu la discussion sur la stratégie dans l'aplasie médullaire avec ATGAM. Quand il y a un clone HPN et une aplasie médullaire, c'est la prise en charge d'une aplasie médullaire.

Là, on vient avec une extension pédiatrique de ravulizumab, avec une étude de pharmacocinétique qui est assez légère puisqu'il y a 13 enfants seulement. Il n'y a aucun patient de moins de 30 kilogrammes. Néanmoins, de mon point de vue, il n'y a pas vraiment de raison de penser que la situation est très différente. La maladie est globalement la même quand on a une HPN hémolytique adolescent, enfant ou chez l'adulte.

Ce que l'on fait d'habitude, dans ces situations, c'est d'aligner avec la notation de l'adulte. Même si je n'étais pas forcément pour l'ASMR IV dans l'évaluation initiale, je ne vois pas comment on pourrait justifier aujourd'hui que ce ne soit pas la même ASMR que l'adulte,

puisque nous avons utilisé l'argument de l'amélioration du parcours, qui est évidemment la même chez l'enfant et chez l'adulte.

Sur l'histoire de poids et de pharmacocinétique, il est facile de savoir si le complément est suffisamment bien bloqué. On peut le faire chez les malades, donc cela ne me pose pas trop de problème sur les questions de posologie, puisqu'on peut avoir un marqueur assez fiable d'inhibition du complément qui permet éventuellement d'adapter les doses, ce que l'on fait en pratique courante.

Sur les moins de 30 kilogrammes, il y a en effet zéro donnée dans l'étude présentée donc je laisserai peut-être plutôt Patrick et les membres pédiatres discuter sur ce manque de données et sur la décision qui doit être prise. Sinon, je trouve logique, comme nous le faisons habituellement, d'aligner sur l'évaluation adulte, qui était une évaluation assez robuste puisque nous avons des études bien faites qui avaient inclus pas mal de patients. C'était des études de non-infériorité versus éculizumab, qui est le traitement standard.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pour ma part, je vais défendre un autre point de vue, c'est-à-dire plutôt une ASMR V, dans la mesure où le dossier présenté est vraiment d'une pauvreté redoutable.

Comme cela a été dit, il y a 13 patients qui ont été étudiés sur le plan de la pharmacocinétique et 11 des 13 pesaient plus de 40 kilogrammes, c'est-à-dire que l'on peut considérer qu'ils sont pratiquement des adultes. Cela veut dire qu'il n'y en aurait que 2 qui pourraient être considérés comme pédiatriques et ils pesaient 36 et 39 kilogrammes. Vous voyez donc un peu que le dossier, sur le plan de l'extension pédiatrique, s'il se repose sur les données de pharmacocinétique, peut être considéré comme très pauvre. C'est sûr qu'il propose des posologies pour les poids entre 10 kilogrammes et 30 kilogrammes qui ont été retenues pour le SHU atypique, ce qui paraît logique dans la mesure où il n'y a pas de raison de penser que la pharmacocinétique va être différente chez les enfants selon qu'ils ont HPN ou SHU.

Un autre point qui me trouble est que dans le SHU atypique, ULTOMIRIS avait obtenu une ASMR V et un SMR modéré. Or, il n'y a pas de grande différence en termes de bénéfice pour les patients ou de tolérance entre ces deux indications. De plus, pour l'extension pédiatrique dans le SHU atypique, le dossier du laboratoire était nettement plus fourni.

Je comprends bien l'argument de dire qu'il faut aligner et j'approuve habituellement cette position, mais je pense que l'on ne peut pas accepter de donner une ASMR de niveau IV pour un dossier de qualité si médiocre. Pour moi, c'est prendre le risque que, pour d'autres spécialités, les laboratoires, s'appuyant sur la décision que nous prenons, demandent des extensions pédiatriques avec un minimum de données. C'est dangereux. La règle de dire qu'il faut aligner ne doit pas être une règle stricte. Elle doit aussi dépendre de la qualité des données et de la sécurité de l'emploi.

Voilà ma position.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous avons une contribution d'association.

Fatiha Barka, membre de la CT.- C'est l'association HPN France - Aplasie Médullaire, qui est une association non agréée avec 300 adhérents et plus de 1 000 abonnés sur les réseaux sociaux.

Les caractères insidieux et invisible de la maladie représentent chez eux la plus grande difficulté pour les patients dans la mesure où la fatigue est difficilement mesurable. L'impact financier significatif de ce traitement quant à une hétérogénéité de prise en charge selon le système de santé du pays de résidence reste pour eux un élément de préoccupation majeur.

Le médicament faisant l'objet de l'évaluation apporte pour eux une réponse adaptée aux attentes du patient en termes d'efficacité, de tolérance et d'amélioration de la qualité de vie, dans la mesure où l'espacement des consultations à l'hôpital est porté à huit semaines versus deux semaines pour SOLIRIS.

L'évolution de ce mode d'administration par voie orale versus voie intraveineuse, nécessitant une journée de prise en charge en hôpital de jour en l'état actuel, constituerait le principal point d'amélioration, en termes de qualité de vie des patients, en leur conférant de facto une plus grande autonomie. Ils espèrent que les progrès de la recherche médicale leur permettraient d'avoir une perspective non seulement par rapport aux patients atteints de HPN, mais aussi à ceux atteints par d'autres maladies présentant les mêmes indications de traitement.

Ils indiquent qu'ils n'ont pas connaissance de littérature en ce qui concerne l'expérience de ce médicament. Voilà ce que je peux dire par rapport à cette contribution.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci de ton commentaire, Patrick. Tu as très bien argumenté ce que tu disais. Il y a une seule chose sur laquelle je ne suis pas d'accord. C'est que ton argumentation n'est pas pour une ASMR V mais pour un SMR insuffisant, parce que si tu considères qu'il n'y a pas de preuve pharmacocinétique qui soit suffisante dans le dossier, c'est un SMR insuffisant.

À mon sens, soit c'est un SMR insuffisant, soit c'est un alignement. Je ne me sens pas dans la position de refuser ce médicament sur l'ensemble des éléments par ailleurs. Il faut peut-être que nous réfléchissions à nouveau sur cette règle que nous avons mise en place, qui consiste à dire qu'avec des éléments pharmacocinétiques suffisants, nous alignons sur l'adulte. Je me range donc du côté d'Étienne, mais tes arguments sont tout à fait pertinents.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que nous ne pouvons pas mettre un SMR insuffisant à un produit dont l'efficacité est quand même démontrée. Cela me paraît difficile. C'est vrai que nous en avons discuté au Bureau et nous étions convenus de l'aligner sur les adultes, mais pour autant, je pense que Patrick a donné des arguments qui sont quand même assez forts et que s'agissant du niveau de démonstration pour l'alignement, il faut exiger un minimum. Là, nous sommes peut-être à la limite de ce minimum. Je suis assez d'accord, même en étant pédiatre.

À mon avis, la discussion ne porte pas sur le SMR, même si Michel a raison de dire cela par rapport à l'argumentaire de Patrick. Je me verrais mal mettre un SMR insuffisant à un produit comme celui-là compte tenu de son mode d'action et des résultats chez l'adulte.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'ASMR, c'est valoriser des données obtenues. Les données montrent que le produit est efficace et il y a suffisamment d'arguments pour dire que le produit est efficace, donc le SMR est important, mais comment valoriser une ASMR IV avec un dossier de ce type ? Cela m'est assez difficile, et cela risque de faire tache d'huile ensuite.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis sensible aux deux arguments qui s'opposent. Il y a un groupe de réflexion pédiatrique qui devrait se pencher sur la question de savoir quel est le minimum minimorum pour considérer que quelque part le laboratoire a fait suffisamment d'efforts pour qu'une étude pharmacocinétique soit convaincante. Il va falloir que l'on y réfléchisse pour éviter d'être subjectif.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si on met une ASMR IV ou IV, pour le laboratoire, c'est exactement pareil.

Pierre Cochat, Président.- Il y a une question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question aux pédiatres. Les enfants de moins de 30 kilogrammes avec cette pathologie existent-ils ? Le laboratoire pouvait-il faire ce travail-là ?

Pierre Cochat, Président.- Il y en a bien sûr, mais cela se manifeste parfois un peu plus tard, donc il est clair qu'il n'y en a sûrement pas beaucoup.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est rarissime.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est rarissime. Je ne te cache pas que je n'en ai jamais vu.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La réflexion d'Albert est donc tout à fait judicieuse. C'est-à-dire qu'effectivement, si c'est une pathologie rare, on ne peut pas reprocher au laboratoire de n'avoir inclus que deux enfants qui étaient à la limite du poids. L'argument est de poids.

Pierre Cochat, Président.- Bien qu'étant une pathologie génétique, elle se manifeste souvent au-delà de l'âge pédiatrique, comme d'autres.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas une maladie génétique constitutionnelle. C'est une maladie acquise.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait, mais elle est génétique quand même. Je propose que nous passions au vote.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre l'alignement sur l'adulte ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 21 votants pour ce vote. Nous avons 13 voix pour et 8 abstentions. C'est donc un alignement sur l'adulte. Adoptons-nous sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, nous pouvons adopter sur table.

Pierre Cochat, Président.- Ok.

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