



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 mars 2023

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. SOLIRIS - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à SOLIRIS et ULTOMIRIS pour une réévaluation après étude post-inscription et une réévaluation du SMR et de l'ASMR. Nous aurons Jean-Christophe Lega et Patrick Niaudet comme experts, et il y a une contribution de l'association AIRG France. Faisons-nous les deux en même temps ou l'un après l'autre ? Comment voulez-vous faire ? Qu'avez-vous prévu ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous avons prévu de faire un dossier après l'autre. Pour la présentation de SOLIRIS, Jean-Christophe Lega fera une présentation avec un PowerPoint et Patrick Niaudet complètera avec ses appréciations. Pour ULTOMIRIS, nous avons prévu de faire l'inverse. C'est Patrick Niaudet qui présentera un PowerPoint et Jean-Christophe Lega qui complètera avec ses propres conclusions.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord, très bien. Nous commençons donc par SOLIRIS.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez SOLIRIS, solution à diluer pour perfusion, pour une réévaluation dans l'indication du syndrome hémolytique etémique atypique. Son principe actif est l'eculizumab, un inhibiteur de la fraction C5 du complément. Il est utilisé en perfusion toutes les deux semaines après une dose de charge, celle-ci étant administrée en 1 à 4 semaines en fonction du poids des patients. Ce produit peut être utilisé à partir d'un poids de 5 kilogrammes. Il est actuellement pris en charge à l'hôpital.

Pour cette réévaluation, le laboratoire revendique le maintien du SMR important précédemment attribué, et également le maintien de l'ASMR II dans la stratégie thérapeutique et le maintien de l'ISp faible. À l'époque, les ISp étaient quantifiés, ce qui ne se fait plus aujourd'hui, mais donc l'ISp avait été justifié par un faible nombre de patients, un impact modéré sur la morbidité, un moindre recours aux échanges plasmatiques et aux perfusions de plasma frais congelé, mais il y avait un impact sur la qualité de vie difficile à apprécier, des données à long terme insuffisantes pour évaluer l'impact sur les complications multiviscérales, d'où un ISp, mais qualifié de faible.

Lors de l'examen initial en 2012, donc avec une bonne dizaine d'années de recul, le laboratoire avait fourni deux études de phase 2 non comparatives chez des adultes et adolescents d'une part sensibles à la plasmathérapie dans l'étude C08-003, ou résistants à la plasmathérapie, dans l'étude C08-002.

Il y avait également une étude rétrospective, C09-001R chez 30 patients traités en dehors des essais cliniques. Il y avait une vingtaine de cas publiés, dont deux enfants de moins de 12 ans, un cas de 1 mois et un cas de 7 ans.

La commission avait été gênée à l'époque parce qu'il n'y avait aucune précision sur les conditions d'arrêt et de reprise du traitement. Par conséquent, elle avait donné un avis favorable, mais avec une demande de données complémentaires, donc des données sur la prise en charge des patients avec l'utilisation d'un registre, si un tel registre existait, notamment avec des données sur les critères d'arrêt et de reprise du traitement par SOLIRIS.

Il y avait également des inquiétudes sur l'utilisation hors AMM de ce médicament, donc il avait été demandé des données sur l'utilisation hors AMM de SOLIRIS.

Pour les données fournies dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a donné :

- des résultats définitifs des études initiales de phase 2, avec maintenant une médiane de suivi de 156 semaines pour l'étude 003 et une médiane de 100 semaines pour l'étude 002 ;
- deux nouvelles études de phase 2 non comparatives ayant évalué l'efficacité de l'eculizumab chez 22 enfants âgés de 1 mois à 18 ans pour l'étude C10-003, et chez 41 adultes pour l'étude C10-004, en termes de contrôle des microangiopathies thrombotiques.

Le laboratoire a également fourni une étude de suivi à long terme, C10-003, avec une exposition allant jusqu'à 5 ans de patients qui étaient inclus dans les quatre études de phase 2 et dans l'étude rétrospective.

Il y a également une étude de phase 4, l'étude STOPECU, dont l'objectif était d'évaluer le taux de rechute après l'arrêt d'eculizumab et d'identifier les facteurs favorisant les rechutes.

Il y a des données françaises issues d'un registre global international du SHU atypique, diverses données de la littérature, des données de la pharmacovigilance actualisées et les rapports annuels sur l'utilisation hors AMM de SOLIRIS.

Nous avons fait appel à nos deux références internes, le Professeur Jean-Christophe Lega et le Professeur Patrick Niaudet. Comme vous l'avez signalé, il y a une contribution de l'association AIRG France.

Michel Clanet, Vice-Président - Qui présente les premières diapositives ?

Un chef de projet, pour la HAS. - C'est Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Je dis quelques mots de pathologie. C'est une maladie rare qui est une maladie de l'endothélium. Suite à une agression qui est parfois un trigger infectieux, vous avez une agrégation des plaquettes qui occasionne des microthrombi dans la circulation distale avec une ischémie d'organes qui se fait de manière aiguë. Sur ces microthrombi, vous avez un effet de cisaillement des globules rouges, avec la production de débris cellulaires que l'on appelle des schizocytes, et qui sont un des marqueurs de la maladie même si ce n'est pas spécifique.

Quant à la clinique et la biologie, vous observez une thrombopénie, avec des critères dans les études qui sont différents. Soit c'est une thrombopénie avérée à 150 gigas par litre, soit c'est une diminution relative de 25 %. La thrombopénie peut être assez profonde et les saignements, bizarrement, dans cette maladie, sont assez rares. Il peut y avoir une anémie qui est cliniquement évidente, avec parfois même des ictères. On quantifie l'intensité de l'anémie bien sûr sur l'hémoglobine mais aussi sur les LDH, qui sont des enzymes contenus dans les globules rouges.

Vraiment, l'atteinte d'organe spécifique, et ce qui fait une bonne partie du pronostic de la maladie, est l'atteinte rénale. On peut notamment malheureusement avoir très rapidement une insuffisance rénale terminale. Il y a d'autres atteintes d'organe, notamment le système nerveux central, le cœur, l'intestin, mais c'est beaucoup plus rare.

Que se passe-t-il dans cette maladie ? Pourquoi y a-t-il cette agression de l'endothélium initiale ? C'est qu'il y a, au moins chez la moitié des patients, des anomalies sur la fraction 5 du complément. J'en dis quelques mots. Le complément, ce sont les protéines de l'inflammation qui permettent de faire des trous dans les bactéries. C'est le système immunitaire inné. Sur la voie alterne, qui habituellement est stimulée par des agents bactériens, il y a des mutations qui rendent toutes ces dizaines de protéines instables avec une autoactivation et une lésion de l'endothélium.

C'est une maladie rare. C'est une maladie grave. Cela touche tout le spectre des patients, des tout petits jusqu'aux plus âgés. C'est évidemment extrêmement hétérogène. Vous avez parfois de patients qui ont tous les signes et certains ont quelques signes, et parfois même quelques signes en fonction de l'évolution et des rechutes.

Le diagnostic de la maladie se fait globalement sur cette triade, même si les signes sont inconstants. C'est un diagnostic négatif. C'est-à-dire qu'on élimine les SHU en rapport avec *Escherichia coli*, qui produit une shigatoxine. On élimine un purpura thrombotique en dosant une activité d'une enzyme. Je passe les détails. Il ne faut pas d'autres diagnostics, notamment l'exposition aux médicaments, un cancer ou d'autres maladies auto-immunes.

Le chef de projet a déjà exposé le plan de développement. Très rapidement, nous avons deux études qui ont permis l'autorisation de mise sur le marché. Il y a eu deux études complémentaires qui étaient miroirs l'une chez l'enfant et l'autre chez l'adulte, C10-003 et C10-004 respectivement. Je ne vous en parlerai pas parce que vous avez vu que le dossier était extrêmement complet, mais pour faire très simple, l'industriel, sur une trentaine d'individus, remonte les résultats initiaux des deux études de phase 2, avec un taux de réponse d'environ 60 % et des effets qui sont homogènes sur la réponse hématologique ou la réponse rénale.

Je détaillerai davantage une étude de suivi à long terme, C11-003, qui poolait en fait les quatre études de phase 2 plus l'étude rétrospective. Cela fait cinq au total.

Nous verrons ensuite l'étude de registre et l'étude STOPECU.

Nous arrivons à l'étude C11-003. Vous voyez la façon dont elle a été construite. Ce sont cinq cohortes qui ont été rassemblées, avec une extension du suivi. Les questions principales qui étaient posées étaient d'une part de voir la proportion de patients qui pouvait arrêter l'eculizumab, et d'autre part la safety sur le long terme.

Qu'est-ce que cela donne ? Sur ces 93 patients poolés, finalement, il y avait 21 patients qui pouvaient définitivement arrêter l'eculizumab, 21 patients qui devaient reprendre l'eculizumab, et 51 patients qui restaient sous traitement au long cours. Chez ces patients qui ont repris l'eculizumab, quelles étaient les raisons qui ont conduit à cette reprise ? Il y avait 11 rechutes, 5 patients qui étaient préparés pour une transplantation dans le cadre d'une insuffisance rénale terminale, ce qui n'est pas un usage standard dans le cadre de l'AMM, il y

avait 2 erreurs d'administration et 1 changement de dose pour effet indésirable. Je ne parle pas des autres occurrences qui n'étaient pas cliniquement pertinentes.

Pour la tolérance, il n'y avait pas beaucoup de puissance. Souvenez-vous, il y avait 93 patients au total. Il y avait tout de même 4 cas de méningite à méningocoque, et puis il était à noter un déséquilibre dans le nombre d'infections urinaires, entre le groupe SOLIRIS, avec 12 sur 292 patients-années, versus 0 dans le groupe contrôle. Si je vous en parle, c'est que vous allez revoir dans d'autres études ce surrisque numérique d'infection urinaire.

Nous arrivons à l'étude M11-011, que personnellement j'aime beaucoup, qui a été driven par la demande de la HAS. Je ne reprendrai pas ce qu'a déjà dit le chef de projet sur les objectifs de cette étude. Il y a eu plusieurs révisions de protocole avec une finalisation en 2015 et malgré cela, malheureusement, c'est une analyse qui est [inaudible – coupure 2:17:13]. Je vais vous expliquer pourquoi. Il y avait une publication qui était faite tous les deux ans et je pense que les anciens de la commission de transparence s'en souviennent. Là c'est la dernière occurrence de ce rapport. Si j'ai bien compris, il n'y aura plus de nouveau rapport qui sera fourni par l'industriel.

Cela a conduit à l'inclusion de 259 patients, 193 sous SOLIRIS, dont 78 enfants, le reste étant évidemment des adultes. Il y a des arrêts dans 51 %. Il y avait en fait 20 % d'arrêts qui paraissaient souhaitables, donc c'était à la demande de l'investigateur, du clinicien, mais on n'arrive pas à comprendre ce qu'étaient ces arrêts souhaitables. Il y avait 13 % d'arrêts par manque d'efficacité, 3 % pour des effets indésirables qui étaient difficiles à supporter ou graves, et 1 % à la demande du patient.

Voilà pour la première donnée. Concernant la safety, il y avait 6 cas de thrombose, qui étaient tous dans le groupe exposé au SOLIRIS. Cela fait 1 événement pour 100 patients-années, donc c'est rare mais cela arrive, et je ne suis pas arrivé à comprendre ce qu'étaient ces thromboses, parce qu'elles ne sont pas détaillées, en sachant que cela ne fait pas partie du spectre de la maladie. En tout cas, chez les patients traités, on pourrait imaginer que cette occurrence soit plus faible. Il y avait une infection à méningocoque chez un enfant malgré la vaccination. Les infections sévères paraissent plus importantes dans le bras SOLIRIS, avec 21 chez les adultes et 10 chez les enfants, mais cela disparaissait lorsqu'on pondérait par la quantité de suivi.

Il y avait des sepsis, donc des infections qui étaient non graves, chez 5 patients adultes et 3 patients enfants, tous dans le bras SOLIRIS. Cela faisait 1 pour 100 patients-années. Là aussi, il y avait un déséquilibre dans le groupe SOLIRIS versus l'autre.

Qu'est-ce que cela donne quand on regarde le détail ? Ce sont des analyses qui sont extrêmement compliquées. Il y a plein de documents, il y a énormément de pages. Les statistiques ne sont pas forcément résumées comme on le suit. Ce qu'on observe visuellement, c'est quand même qu'il y a une occurrence d'événements qui sont dans le groupe SOLIRIS, avec des choses qui ne sont tout de même pas fréquentes en clinique quotidienne. Il y avait par exemple des abcès de la loge amygdalienne. Il y a aussi la pyélonéphrite qui apparaît et des urosepsis.

Quand on standardise sur la quantité de suivi, autrement dit quand on calcule des incidences, cela disparaît, mais quand on regarde numériquement le nombre d'occurrences, on a quand

même l'impression que c'est très débalancé entre les deux bras. Est-ce que c'est juste parce qu'ils sont juste quantitativement plus suivis ? Est-ce qu'à l'inverse, les patients qui n'ont jamais reçu d'eculizumab n'étaient pas assez suivis ? Est-ce qu'avec une quantité de suivi équivalente à l'eculizumab on aurait pu détecter un signal ? Je ne sais pas trancher et je serais content d'entendre Patrick Niaudet à ce sujet.

Voilà pour l'étude de registre.

Après, nous avons l'étude dite STOPECU, qui était une étude multicentrique française qui s'attachait à trouver des facteurs prédictifs de rechute. Il y avait 55 patients qui étaient inclus dont 19 enfants, avec un taux de rechute globale de 23 %, ce qu'on retrouve dans toutes les cohortes publiées. C'est un chiffre qu'on peut retenir. Ce qui est très intéressant, c'est que la présence de variants ou de mutations génétiques — les deux termes sont utilisés — est très associée à un risque de rechute. L'estimation ponctuelle est de 16, c'est beaucoup.

Vous voyez l'intervalle de confiance qui est beaucoup plus large. Il y avait d'autres facteurs qui étaient à la limite de la significativité, le sexe féminin et la dialyse, mais deux autres études que je vous épargne pour des raisons de concision ont montré d'une part que ces fameux variants sont fortement associés à la rechute et d'autre part que le sexe et la dialyse ne ressortaient pas. Eux-mêmes identifiaient d'autres facteurs, donc je pense que c'est plutôt de la confusion que de la prédiction.

Voilà pour STOPECU.

J'en arrive aux données de l'AMM. Nous avons dû reconstruire le tableau, mais quand on le fait, cela donne cela. Vous voyez qu'il y a des groupes qui sont quand même très représentés d'année en année. Il y a les SHU en rapport avec *Escherichia coli* producteur de shigatoxines, et vous voyez que globalement, chaque année, il y a entre 10 et 30 patients qui sont traités. Certes, cela décroît, et on voit en 2021 que cela s'effondre. Je pense qu'il est important, et je ne sais pas si nos collègues de l'ANSM sont là, que l'on suive particulièrement cela parce que c'est clairement du hors-AMM, mais qui est assez systématique. Pourquoi est-ce systématique ? C'est parce que quand on regarde le PNDS 2021 sur la prise en charge du SHU, il stipule qu'il peut y avoir une utilisation d'eculizumab dans les formes graves, en tout cas l'atteinte neurologique ou l'atteinte cardiaque. Il est dit « au cas par cas », mais on a l'impression tout de même que c'est très prescrit.

Il y a aussi les glomérulonéphrites membranoprolifératives à dépôts de C3, qui semblent être une indication quasiment de l'ordre de l'usage.

Je vous avais représenté aussi le syndrome des anticorps antiphospholipides, parce que dans la forme dite catastrophique d'une maladie thrombotique hémorragique extrêmement grave, le PNDS stipule que cela peut être utilisé en seconde intention, et je pense qu'il faut avoir bien en tête une certaine circularité entre les recommandations, les experts, avec les experts qui parfois défendent les dossiers devant les patients, qui conduisent les registres, par ailleurs à la demande de l'agence de régulation.

On arrive à des formes assez circulaires et tautologiques et je pense que si vous voulez, il y a assez de données pour faire des études de bon niveau pour au moins avoir une balance

bénéfice/risque, même sur de l'observationnel, au vu de la quantité de patients. Vous avez vu que ce sont 140 patients avec des SHU en rapport avec la shigatoxine rien que pour la France. Je pense qu'on pourrait faire de la belle donnée.

Nous en arrivons à la partie limitations. Vous avez vu que pour l'instant je n'avais pas dit de choses très désagréables. On peut regretter qu'il n'y ait pas de phase 3. Nous avons la phase 2 et la phase 4, mais rien entre les deux, ce qui fait qu'il y a toujours des réponses qui ne sont pas adressées concernant cette molécule. Il y a une circularité des datasets. Vous avez vu que les cohortes sont réutilisées, donc on représente à peu près toujours les mêmes patients quand on présente les données. Il n'y a pas d'analyse comparative. Vous avez vu que je vous présentais soit des taux soit des incidences, mais pas de comparaison. Il n'y a même pas d'ajustement. On est très loin des scores de propension. Parfois, on se demande si c'est vraiment du per protocole. Autrement dit, est-ce que les événements sont capturés au même moment que l'exposition au médicament ?

Il y a des regroupements de variables que je n'ai pas complètement compris, si vous voulez, notamment par rapport aux infections, et puis il y a un manque de puissance qui est lié soit à l'analyse, où on sépare par exemple les enfants et les adultes et où on a l'impression que les signaux vont tous dans le même sens, les infections, les thromboses et notamment les infections urinaires, soit à des cohortes qui sont limitées à la France.

L'industriel reconnaît assez systématiquement qu'il y a peut-être un défaut dans la qualité du monitoring, et c'est bien regrettable.

Dans les limitations, j'ai ajouté une ligne sur l'imputabilité. Je n'arrive pas à comprendre. Je ne suis pas pharmacovigilant, mais on a un patient adulte qui reçoit du SOLIRIS jusqu'au 16 novembre, en sachant que c'est une molécule qui a une demi-vie de 14 jours, et donc deux semaines après le patient a encore la moitié du médicament dans le sang. Il fait un sepsis le 6 décembre et décède le 10 décembre, et je ne comprends pas pourquoi l'imputabilité n'est pas retenue pour un médicament qui, tout de même, empêche l'action du complément. J'ai du mal à comprendre pourquoi systématiquement, l'imputabilité du SOLIRIS n'est pas retenue sur certains événements.

Le commentaire que je fais est que manifestement, nous avons besoin encore de registres avec de fortes puissances, sur lesquels nous aurions tous la main pour conduire les analyses, pour ajuster sur les facteurs de confusion, et éventuellement avoir un contrôle externe de bonne tenue.

Pour finir, nous n'avons pas de nouvelles données probantes. A contrario, nous n'avons pas de données qui remettent en cause l'analyse initiale et les avis rendus de 2011. Nous pouvons discuter ensemble d'un éventuel surrisque d'infection bactérienne, notamment urinaire, et de ce que représentent ces thromboses qui sont à chaque fois dans le groupe eculizumab.

Je propose donc le maintien du SMR important et de l'ASMR II. Merci à vous.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai les mêmes conclusions. De toute façon, je pense qu'il n'y aura jamais d'étude comparative parce qu'on voit mal à l'heure actuelle à quoi on pourrait comparer l'eculizumab dans le SHU atypique avec des variants de la voie alterne du complément. Quand on a vécu l'époque avant eculizumab, on comprend que c'était des patients qui avaient des traitements extrêmement lourds, qui n'étaient pas toujours efficaces et qui conduisaient régulièrement vers l'insuffisance rénale terminale. Depuis l'eculizumab, ces patients mènent une vie à peu près normale. Les études, je pense, ont été très démonstratives et cela a été un traitement miraculeux à l'époque, quand je l'ai vécu.

Je fais juste un petit point. Dans les indications hors AMM, il y a l'hémolyse post-transfusion. Cela me paraît être des chiffres qui ne sont pas négligeables et il serait peut-être intéressant d'avoir des données plus importantes. Est-ce une indication valable ou pas ? Je n'ai pas la réponse.

Ceci dit, je suis d'accord avec la conclusion de maintenir les niveaux de SH et d'ASMR.

Michel Clanet, Vice-Président.- La contribution écrite s'adresse-t-elle aux deux médicaments ou uniquement à l'un des deux ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il y en a deux, avec une large partie commune sur l'impact de la maladie. Je traite d'abord SOLIRIS. C'est une contribution d'AIRG France. C'est l'Association d'information sur les maladies rénales génétiques, une association agréée par le ministère de la Santé qui fait partie de l'Alliance maladies rares.

Elle s'appuie notamment, dans sa contribution, sur un sondage effectué auprès des adhérents SHU atypique sur un groupe Facebook. Elle a également l'expérience d'un réseau international de 30 associations, qui est l'aHUS Alliance, dont elle fait partie, et elle a contribué à la rédaction du PNDIS ORKID.

Concernant l'impact de la maladie, elle rappelle que c'est une maladie rare, avec 1 cas sur 1 million, qui peut mettre la vie en danger. Cette maladie peut apparaître à n'importe quel âge et son évolution est imprévisible. Elle cite le risque de thrombose et évidemment surtout l'évolution de la fonction rénale, même si les symptômes peuvent être diffus et similaires à d'autres maladies, ce qui rend le diagnostic de SHU atypique difficile, avec notamment les problèmes gastriques, intestinaux, la fatigue, les ecchymoses, les saignements et le retentissement sur une déficience cognitive légère à plus grave.

Chez l'enfant, le début est habituellement brutal, dont un tableau de fatigue, pâleur, somnolence, troubles du comportement, œdèmes, et évidemment l'absence d'urine dans les couches chez le nourrisson. Chez l'adulte, c'est beaucoup moins spécifique : asthénie, malaises, hypertension, troubles neurologiques et digestifs.

Ils insistent, après la déclaration et le diagnostic de la maladie, sur une prise en charge très lourde et pluridisciplinaire qui nécessite une coordination entre l'hôpital et la ville. Il y a une transformation en handicap invisible pour pas mal de patients.

Ils abordent le traitement dans cette partie-là. Ils citent la limitation du risque de rechute, avec une nette amélioration de la qualité de vie rapportée en dehors des contraintes liées à la

fréquence des injections, et un problème de détérioration du capital veineux. Évidemment, le risque infectieux est cité, avec une hygiène stricte et le suivi de la vaccination.

Il y a quand même des contraintes, avec une vraie organisation de la vie scolaire ou professionnelle, et notamment les absences liées aux perfusions tous les quinze jours. Il est dit plus tard que pour les enfants, la famille doit parfois déménager pour se rapprocher des structures hospitalières et pour s'organiser notamment autour des perfusions.

Sur les avantages, ils disent plus tard que c'est un traitement révolutionnaire, avec la prévention du risque de rechutes. S'agissant des inconvénients, il y a la fréquence des injections, l'impact sur l'organisation de vie, le risque d'infection à méningocoque et la détérioration du capital veineux.

Je reviendrai sur les attentes concernant ULTOMIRIS. Pour eux, cela a été un traitement préservant la fonction rénale, de première intention, qui a apporté un progrès thérapeutique important qui leur permet de vivre une vie quasi normale. Ils indiquent aussi que les jeunes femmes qui sont sous SOLIRIS depuis plusieurs années peuvent envisager une grossesse sans risque, mais sous surveillance. C'est un traitement révolutionnaire.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai une question pour Jean-Christophe. Tu as cité quand même un certain nombre de méningites à méningocoque. A-t-il eu des décès par méningite à méningocoque ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Non, pas à ma connaissance. Patrick, n'hésite pas à me contredire. J'ai essayé de regarder et je n'ai pas vu cela. Excusez-moi l'expression, mais ce n'était pas le « plus embêtant ». En fait, les patients décédaient plus de sepsis bactérien. Je n'ai pas tout détaillé, mais par exemple, j'avais notamment des infections intra-abdominales.

C'est pour cela que j'insiste un peu. Je ne sais pas s'il y a nos collègues de l'ANSM. Est-ce que ce sont des patients très graves qui sont en réanimation avec des cathéters, qui sont à risque de faire des infections sévères en l'absence d'eculizumab ? Comment interpréter ce débalancement sur les sepsis bactériens non méningocoques incluant les urosepsis et pourquoi, à chaque fois, exclue-t-on l'imputabilité ?

Souad Faidi, pour l'ANSM.- Je suis désolée, je ne peux pas répondre à votre question. Je n'ai pas de réponse à vous donner tout de suite. Je peux éventuellement en reparler en interne avec mes collègues, mais là, tout de suite, je n'ai pas la possibilité de vous répondre.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Avec plaisir, oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai bien entendu le rapport de Jean-Christophe Lega et de Patrick Niaudet, à savoir que ce médicament avait transformé la situation. Néanmoins, une ASMR II, je vous le rappelle, avait été octroyée au médicament qui permettait à la mucoviscidose d'éviter les transplantations, et qui permettait donc de transformer la vie. Sommes-nous dans le même cas ici ? Je rappelle que cette ASMR II a été octroyée en 2012. Est-ce que notre étalonnage d'une ASMR II est du même niveau en 2022, dix ans plus tard ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je dirais oui. Cela évite la transplantation rénale.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord, effectivement. Voilà un bon argument apporté, en effet.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui aussi. Il y a quand même des patients qui échappent au traitement par eculizumab, mais je crois que pour la mucoviscidose, et j'en suis même certain, il y a un vrai registre pour capturer les effets épidémiologiques majeurs. Là, on a vu effectivement le pronostic transformé pour cette maladie rare, avec un taux de mortalité qui a drastiquement chuté, mais nous n'avons pas le niveau d'analyse qui est celui de la mucoviscidose. Moi aussi, je me suis posé la question, Jean-Christophe, en me demandant si sur des phases 2, même avec des effets spectaculaires, cela mériterait encore aujourd'hui une ASMR II. Cela a transformé la vie des patients.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je prends l'argument de Patrick Niaudet. Si effectivement cela évite la transplantation, c'était le même argument que celui qui était utilisé dans le cadre de la mucoviscidose.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je dirais que pour les mutations du facteur H, c'était des patients qui avaient besoin d'une transplantation hépatorenale, c'est-à-dire hépatique pour corriger le déficit en facteur H, et rénale pour corriger l'insuffisance rénale. Éviter une transplantation hépatorenale, ce n'est pas rien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'entends.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- En plus, pour ceux qui ont évolué vers l'insuffisance rénale, ils étaient transplantés sous eculizumab, et il n'y avait pas de récurrence alors que la récurrence, pour certains types de mutations, était de l'ordre de 90 %.

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

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Vous n'avez pas donné votre avis sur l'ISP.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Qui est un ISP faible.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Le laboratoire n'a jamais démontré l'impact avéré avec un bon niveau de preuve sur la qualité de vie et le parcours du patient. Pour rebondir sur les registres, le registre mucoviscidose a une puissance incommensurable. Souvenez-vous de la structuration de ce registre. Je crois qu'il est en partie financé par les associations de patients, si je ne m'abuse, et il est entre les mains des médecins et scientifiques. Là, on a un registre qui à mon avis est complètement sous-exploité parce que l'industriel n'a pas la priorité de développer des connaissances sur cette maladie ou ce médicament.

Moi, j'ai un immense regret. Souvenez-vous encore des patients traités hors AMM. Ces patients sont parfaitement identifiés et j'avais une question que j'adresse à l'ANSM. Je me demande encore pourquoi on ne va pas voir dans ces dossiers pour savoir quelle est la vraie

balance bénéfice/risque sur ces indications pour ensuite améliorer encore une fois notre niveau scientifique dans ces différentes conditions.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si je comprends bien, en termes d'utilisation de ressources, le traitement avant l'ère de l'eculizumab faisait appel aux échanges plasmatiques. Est-ce que je me trompe ?

Michel Clanet, Vice-Président.- C'était la plasmaphérèse et la transplantation, si j'ai bien compris.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Donc en termes de parcours de soins, il y a quand même un bénéfice présomptif qui est loin d'être négligeable.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Probablement, mais je trouve que l'ASMR II est déjà bien située au sens où je pense que si ce dossier repassait aujourd'hui, entre une ASMR II ou une ASMR III, ce serait plutôt une ASMR III. Pour reprendre les phases initiales, c'était des études de patients malades qui étaient exposés aux médicaments et pour lesquels on voyait une réponse dans une étude monobras exceptionnelle, forte. C'était cela. On pourrait se dire que méthodologiquement, tout de même, on avait une incertitude sur la quantité d'effet, la capture de patients qui seraient peut-être particulièrement graves et/ou répondeurs, ce qui est vrai, d'ailleurs, puisqu'il y a un taux de réponse hétérogène et incomplet.

Personnellement, je ne reverrais pas l'ISP alors que nous avons déjà une ASMR de niveau II et alors que nous n'avons pas de preuve supplémentaire forte. Souvenez-vous que nous avons eu juste des taux et des incidences. Nous n'avons pas plus que cela dans les études de phase 2.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Mais ils ont l'ISP.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Vous voulez dire que l'ISP faible est un ISP ?

Michel Clanet, Vice-Président.- À l'inverse, dans ce que vous avez dit, je ne vois pas de raison de dégrader le médicament. Il donne ce qu'il a. Il a été évalué comme étant révolutionnaire à ce moment-là.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je n'avais pas compris, Michel. Excuse-moi, je t'interromps. Je ne savais pas qu'un ISP faible était un ISP. Je ne connaissais pas. Je croyais que ce n'était pas un ISP, mais l'ISP faible est un ISP.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je serais assez pour rester à ce qui avait été envisagé à ce moment-là. Cela va-t-il changer quelque chose que nous disions oui ou non à un ISP ? Je ne crois pas beaucoup que cela change quoi que ce soit. J'aurais tendance à dire que si nous maintenons, nous maintenons.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Nous sommes bien d'accord, Michel. Excuse-moi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ne serait-il pas possible d'entendre ULTOMIRIS avant de voter ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons dit que nous les dissociions parce que je pense qu'ULTOMIRIS, ce n'est pas le même calibre de dossier. Cela m'est égal, nous pouvons voter l'autre après, mais je pense que même si nous maintenons, ce n'est pas le même niveau de dossier. C'est comme vous voulez.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est la même indication.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est la même indication. C'est comme vous voulez. Cela m'est égal. Sophie, veux-tu que nous votions après ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est vous qui nous dites.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous voterons l'autre après.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Thierno avait un commentaire.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'était juste pour apporter une précision sur l'ISP. À l'époque l'ISP était quantifiée avec les mêmes niveaux sur le SMR, mais nous ne le faisons plus. Là, si vous votez, c'est entre ISP et pas d'ISP. Justement, la commission ne quantifie plus parce qu'à l'époque, quand la commission quantifiait l'ISP, c'était faible et rarement plus que faible. C'est pour cela que maintenant, la doctrine dit que c'est « oui » ou « non » à l'ISP. Le faible doit donc être considéré comme un « oui » à l'ISP dans la vie actuelle. Votez pour le maintien ou non et nous ne mettrons plus « faible » dans l'avis que vous allez rendre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Alors, votez entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 19 voix pour le maintien de l'avis et 1 abstention.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.