



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. ULTOMIRIS - Audition – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous faisons entrer ALEXION.

(Juliette Croquez, Suliya Madani et Anthony Behin rejoignent la séance.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames, et désolé pour ce petit retard. Nous allons d’abord avoir une présentation d’ULTOMIRIS par notre chef de projet. Ensuite nous aurons quinze minutes de présentation et dix minutes de discussion montre en main.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire ALEXION concernant l’audition pour l’extension d’indication de la spécialité ULTOMIRIS à base de ravulizumab dans l’extension d’indication suivante : en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteur de l’acétylcholine.

Pour rappel, vous aviez rendu un avis en février au cours duquel vous avez octroyé à ces spécialités un SMR important dans une population restreinte de l’indication AMM, à savoir uniquement en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteur de l’acétylcholine restant symptomatiques et un SMR insuffisant pour justifier d’une prise en charge par la solidarité nationale dans le reste de l’indication clinique de l’AMM.

Vous aviez octroyé à ces spécialités une amélioration du service médical rendu mineure, donc une ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la population concernée excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne et plus avec AMM, à savoir le SOLIRIS et le VYVGART. Vous n’aviez pas octroyé d’ISP pour ces spécialités-là.

Je laisse la parole au laboratoire.

Juliette Croquez.- Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, nous vous remercions de nous recevoir dans le cadre de cette audition aujourd’hui pour notre spécialité ULTOMIRIS dans le cadre de l’inscription dans l’indication myasthénie auto-immune.

Aujourd’hui, participent à cette audition le Docteur Suliya Madani, Directrice des affaires médicales France pour ALEXION, le Docteur Anthony Behin, neurologue au centre de référence des maladies neuromusculaires Paris/Nord/Est/Ile-de-France au sein de la Pitié-Salpêtrière et moi-même, Juliette Croquez, Directrice de l’accès au marché pour ALEXION France.

Conformément aux conclusions du projet d’avis de la commission du 15 février dernier, ALEXION accepte les conclusions relatives au service médical rendu important dans cette indication, l’ASMR IV et la place dans la stratégie thérapeutique octroyée par la commission.

L'objet de cette audition porte donc sur la recommandation complémentaire qui a été émise par la commission sur la validation de l'indication et de la prescription d'ULTOMIRIS dans cette indication via des réunions pluridisciplinaires nationales de centres de référence et/ou de compétence de la filière FILNEMUS.

Considérant les éléments de prise en charge actuelle sur lesquels le Docteur Behin va revenir dans un instant, le laboratoire ALEXION sollicite une modification de cette recommandation afin que le libellé soit le suivant.

« L'indication d'ULTOMIRIS devra être validée par une équipe d'experts dans un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS. Une validation par une RCP pourra par ailleurs être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est la plus difficile à poser. »

Je passe la parole au Docteur Behin.

Anthony Behin.- Monsieur le Président, chers collègues, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, j'interviens ici en tant que neurologue praticien hospitalier dans le service de neuromyologie du centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France.

La myasthénie constitue une des principales activités de ma pratique clinique. Sur environ 900 consultations neuromusculaires l'année dernière, j'ai vu environ 300 patients myasthéniques. Je suis par ailleurs cofondateur et organisateur du staff régional myasthénie que nous animons conjointement avec le Professeur Pascal Laforêt et le Docteur Sophie Demeret. J'ai adressé tout récemment au Président de la filière, le Professeur Attarian, une lettre d'intention en vue de coordonner la révision du PNDS myasthénie national qui date de 2015.

Mon activité s'étend bien entendu à des activités de recherche également en collaboration avec les différentes compagnies qui actuellement développent des molécules dans le domaine, à la fois dans un cadre de conseil et dans le cadre de l'investigation pour des essais cliniques thérapeutiques.

Je souhaitais présenter en quelques mots la prise en charge actuelle de la myasthénie généralisée, que l'on pourrait diviser en deux grandes catégories de médicaments :

- ceux qui sont prescrits par l'ensemble des spécialistes neurologues sur le territoire sans réflexion collégiale particulière nécessairement ;
- ceux qui vont nécessiter une réflexion collégiale.

Une fois le diagnostic établi, les anticholinestérasiques sont proposés en première ligne. Ils suffisent parfois à contrôler les patients. Bien souvent, on aura recours à une corticothérapie et/ou à l'association à un immunosuppresseur, généralement l'azathioprine en première ligne en France. Le CELLCEPT, le mycophénolate, peut constituer également une alternative valide. Bien souvent, nos patients vont pouvoir être traités avec cela. Malgré tout, de nombreux patients resteront insuffisamment contrôlés et on va devoir s'intéresser à des traitements de seconde ligne.

J'ai mis à part la thymectomie. La thymectomie est indiquée chez des patients stables qui présenteront un thymome ou chez des sujets jeunes sans thymome porteurs d'une myasthénie anti-RACH ou séronégative. Elle n'est pas indiquée pour des raisons de physiopathologie chez les patients anti-MuSK. Il faut savoir que d'un point de vue oncologique, pour les thymomes, il existe actuellement une RCP qui vise exclusivement à la prise en charge du thymome.

En cas de crise, on a des indications bien validées des immunoglobulines intraveineuses et des échanges plasmatiques, mais qui serviront en théorie essentiellement pour ces crises.

Chez des patients mal contrôlés, on va se poser la question d'un traitement de seconde ligne. Parmi ceux-ci, nous avons le rituximab qui a pris une place croissante dans la prise en charge, la ciclosporine, le tacrolimus, le cyclophosphamide, qui sont des médicaments quelque peu marginaux dans notre prise en charge en France. Nous avons des traitements qui sont arrivés plus récemment comme le SOLIRIS, qui n'est pas inscrit au remboursement, les immunoglobulines ou les échanges plasmatiques itératifs, qui constituent une pratique mais qui ne sont pas très bien validés, et puis des médicaments pour lesquels nous avons des données beaucoup plus riches et beaucoup plus formelles tels que l'efgartigimod, l'ULTOMIRIS, donc des anti-complément, des anti-FcRn.

On remarquera que l'essentiel des médicaments que nous donnons en seconde ligne actuellement sont prescrits hors AMM et que dans les médicaments actuellement bien validés, nous avons essentiellement ces deux molécules. D'autres vont vraisemblablement venir dans l'année et les années qui viennent.

Dans la prise en charge de nos patients myasthéniques, nombre de nos patients sont pris en charge en ville. On va dire que peut-être 60 % de la pathologie est prise en charge en ville. Nous n'avons pas de données de registre, mais nous savons que le nombre de patients myasthéniques en France s'élève, par extrapolation sur ce qui a pu être dit dans d'autres pays, entre 12 000 et 15 000 patients environ. Ce sont des données que l'on peut facilement extrapoler également de notre prise en charge parisienne, où nous avons environ 1 200 patients qui ont été ou sont suivis à la Pitié Salpêtrière, donc c'est assez cohérent à l'échelle du territoire avec ces chiffres.

Nous avons la chance d'avoir le réseau des centres de référence organisé en filières. Il y a donc la filière FILNEMUS, coordonnée par le Professeur Attarian, qui a permis de constituer un maillage territorial satisfaisant, y compris dans les départements et collectivités d'outre-mer, qui s'appuie sur 6 centres de référence coordinateurs, 26 centres constitutifs et 38 centres de compétence, ce qui fait que nulle part sur le territoire, un patient ne doit être très loin d'un centre où quelqu'un connaît la myasthénie.

La prise en charge est plus globalement organisée en trois territoires :

- Atlantique-Occitanie-Caraïbes, donc le gros quart sud-ouest de la France ;
- le Nord, l'Est et Île-de-France ;
- le quart sud-est avec PACA et Rhône-Alpes, auquel est rattachée l'île de la Réunion.

J'insiste sur la formation homogène des praticiens via notamment le DIU de myologie qui a été développé il y a maintenant de nombreuses années et par lequel est passé l'essentiel des praticiens qui exercent aujourd'hui dans les centres de référence et de compétence.

Dans le fonctionnement actuel de la prescription des médicaments de seconde ligne, des réunions d'experts locales ou régionales, que l'on va appeler « staffs », sont organisées et permettent de prendre les décisions complexes. Il n'existe pas à ce jour de RCP validée par FILNEMUS pour la myasthénie, ce qui peut poser problème pour des prescriptions rapides dans un contexte de recommandation où l'on devrait s'adresser une RCP nationale.

Cette RCP sera bien entendu à organiser à moyen terme mais ne sera pas à même, à mon sens, de traiter l'ensemble des dossiers qui vont pouvoir se poser, probablement plusieurs centaines de dossiers par an, eu égard au développement des multiples nouvelles thérapies qui arrivent dans la myasthénie et à la révolution que nous connaissons actuellement.

La prise de décision pour instaurer un traitement innovant doit, à mon avis, tenir compte de ces éléments, à la fois :

- de cette absence de RCP nationale organisée, donc de l'absence de centralisation systématique des discussions dans une pathologie qui est une pathologie fréquente, plus fréquente par exemple que ne peut l'être l'amyotrophie spinale dans laquelle nous avons des RCP organisées ;
- de la structuration actuelle de la prise en charge des maladies neuromusculaires qui est coordonnée par des centres de référence pour tous les cas difficiles ;
- des compétences des experts locaux ou régionaux qui sont réelles, et ces experts ont, de longue date, des discussions dans le cadre des staffs myasthénie existants, qui permettent de statuer valablement sur les décisions complexes, me semble-t-il, et c'est en tout cas ce qui est fait jusqu'à présent ;
- du nombre de patients concernés susceptibles d'en faire l'objet, c'est-à-dire certainement plusieurs centaines de patients par an.

Dans le cadre de l'indication d'ULTOMIRIS, qui est une molécule à l'efficacité démontrée par les études et au profil de tolérance connu, puisqu'on sait exactement à quoi s'en tenir, il nous semble raisonnable de proposer qu'une décision de mise sous ULTOMIRIS puisse être validée par un consensus d'experts sous réserve que ceux-ci appartiennent aux centres de la filière FILNEMUS.

Il est évident qu'à la façon d'une RCP, celui-ci doit être documenté par écrit dans le dossier du patient. L'intervention ultérieure d'une RCP régionale ou nationale à créer, validée par FILNEMUS via la plateforme ROFIM, pourra être proposée dans les situations où l'indication est peut-être plus délicate, qu'il s'agisse de patients fragiles ou de patients multitraités, et bien entendu en cas de désaccord entre les experts, qui est toujours possible.

Juliette Croquez.- Sur la base des éclairages du Docteur Behin et compte tenu de l'impact de cette recommandation sur l'organisation des soins et la pratique actuelle dans la prise en charge de ces patients, ALEXION sollicite auprès de la commission une modification de ce

libellé sur la base du libellé inspiré de la décision qui avait été rendue pour l'accès précoce de VYVGART à l'exclusion de la dimension nationale de cette concertation pour les raisons exposées précédemment, ce qui donnerait lieu, sur la base des pratiques actuellement observées de concertation, au libellé de recommandation suivant.

« L'indication d'ULTOMIRIS devra être validée par une équipe d'experts d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS. Une validation par une RCP pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est plus difficile à poser. »

Nous vous remercions pour votre attention et nous nous tenons à votre disposition pour des questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, surtout pour le respect parfait du temps. Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci pour cette présentation. Effectivement, l'important est qu'il puisse y avoir à un moment donné une discussion collégiale au niveau de l'indication de ces médicaments. J'ai une question complémentaire à vous poser par rapport à cela. Vous dites que vous allez revoir le PNDS. Je trouve que c'est une très bonne chose, mais comment plus globalement allez-vous pouvoir identifier la place respective de ces médicaments et réaliser des comparaisons ?

Avez-vous mis en place un fichier avec la possibilité de suivre des cohortes, une base de données ? Envisagez-vous éventuellement de faire des études académiques qui permettraient de savoir comment positionner ces médicaments les uns par rapport aux autres ? C'est quand même le sujet, surtout s'il y en a d'autres qui arrivent derrière.

Anthony Behin.- Bien sûr. Tout cela est en construction. Il y a une base de la filière qui est en cours de construction avec les collègues marseillais, qui est absolument nécessaire pour y voir clair à la fois dans les prises en charge actuelles et dans l'évolution de nos patients, pour quelque chose où nous sommes très en retard, je trouve, notamment par rapport aux pays scandinaves.

En ce qui concerne les études académiques, elles vont devoir venir. Pour le moment, il n'y a pas de choses véritablement en place sur les comparaisons, mais je pense que nous avons effectivement nombre de choses qui vont devoir se mettre en place, en bonne partie sur la discussion qui va venir de nos premiers retours d'expérience.

En effet, à l'issue des essais, nous découvrons en quelque sorte l'utilisation en vie réelle de médicaments comme les anti-FcRn ou les anti-complément, avec des résultats qui sont globalement plutôt intéressants en termes de rapidité d'action des médicaments, en termes de durabilité de l'effet pour les patients qui reçoivent des cures successives. Nous avons des éléments qui sont globalement plutôt positifs sur ce qui revient de la vraie vie.

Après, la place respective de ces médicaments dans la façon dont on va les utiliser dans la prise en charge de la myasthénie reste à mon sens complètement à définir, avec des

évolutions qui vont ressortir d'études à venir mais aussi de réflexions, en sachant que les idées d'études vont largement dépendre aussi de ce qu'on constate dans la pratique.

J'en veux pour exemple ce qu'il s'est passé avec le rituximab, que nous réservions au départ à des formes extrêmement résistantes de myasthénie réanimatoire. Aujourd'hui, le rituximab est un traitement de seconde intention très rapidement proposé, par exemple dans la myasthénie anti-MuSk, et la constatation un peu empirique de l'utilisation du rituximab à un stade précoce a conduit à des études chez nos collègues suédois de rituximab à faible dose en add-on, qui semble entraîner une amélioration globale du pronostic de la myasthénie de façon tout à fait convaincante.

Nous avons donc des choses que nous pouvons dès aujourd'hui imaginer, prédire, et je pense qu'il faut que nous ayons dans les mois et les années qui viennent des réflexions très fines sur ce que nous pourrions proposer comme protocole de comparaison. Je pense aussi qu'il y a un certain nombre de choses qui vont réellement ressortir de la pratique et de la mise en œuvre de ces traitements chez des patients qui, actuellement, sont en grande majorité des patients résistants aux traitements de première ligne et probablement, pour un certain nombre d'entre eux, résistants au rituximab.

Voilà quelques éléments de réflexion. Je trouve que l'exemple du rituximab, qui est utilisé depuis maintenant une bonne quinzaine d'années dans la myasthénie, est assez illustratif de la façon dont les pratiques évoluent en France et en Europe puisque bien entendu, cette évolution de l'utilisation n'est pas exclusivement française.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je voulais revenir sur deux points. Qu'est-ce qui vous gêne précisément dans notre intitulé par rapport à celui que vous revendiquez ? Pensez-vous que les gens qui ont une compétence de votre réseau mais qui n'y appartiennent plus n'ont pas l'expertise suffisante pour pouvoir le faire ? C'est une première question.

La deuxième est l'accès des médicaments aux patients. Vous considérez que le maillage est quand même assez homogène sur l'ensemble du territoire, ce que je peux comprendre quand on voit la carte, si on fait abstraction de la Corse, par exemple. Est-ce que cela veut dire que pour ces patients dans le cadre de votre suivi, c'est pour la prescription initiale et qu'ensuite le renouvellement peut se faire par le neurologue avec une compétence en myologie dans son établissement de rattachement de proximité ou est-ce que ce doit être des consultations systématiques - et à quelle fréquence - obligatoirement dans le centre de référence FILIPPAUS ? Pouvez-vous nous expliquer le parcours patient ?

Anthony Behin.- Habituellement, pour la plupart de ces traitements de seconde ligne, actuellement les prises en charge se font dans les centres de référence ou de compétence et pour le moment essentiellement dans les centres de référence. Il va de soi qu'avec le développement de l'expérience, une fois introduit le traitement, on peut imaginer qu'il soit administré dans un centre de compétence ou même dans un centre de proximité à la condition que le suivi soit un suivi rigoureux. Là, c'est très bien défini, puisque nous avons des échelles qui sont utilisées à l'échelle européenne, classiquement MG-QOL et MG-ADL qui sont

les grandes échelles, et en France beaucoup le score de Garches. Nous avons une façon homogène d'évaluer les gens.

Après, il y a des choses qui se profilent également à l'horizon qui laissent à penser que nombre des traitements qui sont actuellement en développement seront même possibles pour les administrations itératives à domicile, puisque des formes sous-cutanées sont en cours de développement.

Il est donc très vraisemblable que sur un avenir à cinq ans, certains des traitements qui actuellement sont proposés sous la forme de perfusions à l'hôpital se déroulent sous la forme d'injections sous-cutanées à domicile, donc il faudra que les choses s'organisent, un peu à la façon de ce que l'on voit dans d'autres pathologies, avec des rendez-vous un peu systématiques dans le centre de rattachement. Là, les bases vont avoir un intérêt absolument majeur pour suivre l'évolution de cohortes de tous ces patients qui sont traités par ces molécules un peu aux quatre coins du territoire.

Je répète que l'un des intérêts que nous avons dans la myasthénie à pouvoir laisser des évaluations dans des centres variés est qu'il y a une vraie homogénéité des échelles d'évaluation. Nous en utilisons trois pour des raisons de façon de voir les choses dans une maladie qui est fluctuante :

- l'échelle de Garches, qui nous permet d'avoir une évaluation objective à l'instant t ;
- le MG-ADL, qui nous donne une idée de la vie quotidienne sur les semaines qui ont précédé, et qui nous permet d'avoir une idée des fluctuations de la pathologie ;
- le MG-QOL, qui donne une idée subjective de la façon dont le patient voit sa pathologie.

Ces éléments permettent de se faire une bonne idée de la façon dont le patient gère son quotidien et de l'opportunité de maintenir ou non le traitement puisqu'il va de soi que si on a une dégradation ou une absence d'amélioration des paramètres, on va très rapidement pouvoir interrompre l'expérience de la mise sous traitement.

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - J'entends, mais je ne comprends toujours pas quelle est votre crainte pour que des cliniciens qui ont eu une formation, qui ont une compétence FILNEMUS mais qui n'appartiennent pas à un centre de référence, ne puissent pas faire des choses de manière rigoureuse selon les échelles utilisées par FILNEMUS.

Anthony Behin. - Je crois que la question est plutôt inverse. C'est le fait justement qu'il n'y ait pas la nécessité pour la prescription d'ULTOMIRIS d'une RCP nationale et de choses de ce genre-là. La question qui est posée est plutôt celle d'une limitation qui est, me semble-t-il, trop stringente pour la prescription.

Juliette Croquez. - Oui, c'est tout à fait cela. C'est la dimension nationale sur laquelle nous avons souhaité revenir et c'est pour cela que nous nous sommes inspirés du libellé que vous aviez octroyé à VYVGART en précisant que c'est à l'exception de cette dimension nationale qui avait été mise dans le libellé pour les raisons exposées par le Docteur Behin.

Anthony Behin.- La question est donc plutôt celle d'une ouverture de cette possibilité de prescription. Je le répète, environ 60 % des myasthénies sont suivies en ville, donc je suis tout à fait d'accord avec le fait que la plupart de nos collègues ont des compétences que nous ne remettrons absolument pas en cause dans le contexte de la prise en charge des patients myasthéniques.

Ensuite, s'agissant de médicaments innovants et de médicaments sur lesquels nous avons une expérience limitée, le fait d'avoir la validation d'un centre de référence ou de compétence et le fait que nous ayons la possibilité d'avoir un accès aux données de suivi de ces patients me paraît tout à fait prioritaire.

En effet, admettons que nous ayons une indication pour un médecin de ville et que cette indication soit juste. Si le patient est simplement suivi en ville et que nous n'avons pas forcément un retour sur les données du traitement, etc., nous allons perdre des données qui sont absolument essentielles pour la compréhension et le progrès scientifique.

Je reste convaincu qu'il faut que les centres de référence et de compétence aient leur mot à dire sur la décision, en sachant que c'est déjà un peu ce qu'il se passe. Dans notre staff myasthénie, nous avons des collègues d'hôpitaux très divers qui vont venir nous présenter leurs dossiers et ensuite, les décisions sont appliquées, de mettre le rituximab, le tacrolimus, etc., dans le centre auquel ils appartiennent. Le patient ne met pas les pieds dans le centre de référence.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Notre temps d'échange est terminé. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne journée.

(Juliette Croquez, Suliya Madani et Anthony Behin quittent la séance.)

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'avais levé la main.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais tu sais que nous essayons d'être à cheval sur le timing avec les laboratoires. Je suis désolé, mais nous leur donnons quinze minutes de présentation et ensuite dix minutes d'échange, pas plus.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- La question que je voulais poser est la suivante. Ils veulent étendre la prise de décision aux centres de compétence en disant qu'il n'y a pas de RCP nationale, mais il y a quand même 32 centres de référence sur le territoire. Dans les centres de compétence, il peut très bien y avoir une seule personne qui soit spécialisée dans ces pathologies et je vois mal qu'il y ait vraiment des réunions dans ce centre de compétence pour prendre la décision.

Pierre Cochat, Président.- Une seule personne voire même zéro, Patrick, puisque ce sont des centres de compétence de la filière et pas forcément de la maladie.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui. Est-ce que le fait d'étendre ces décisions aux centres de compétence alors qu'il y a 32 centres de référence n'est pas un peu exagéré ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il faudrait qu'il y ait quelque chose qui parle d'une concertation avec un centre de référence.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord, donc un centre de référence, mais pas un centre de compétence.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que cette concertation doit y être. Ceci étant, le rituximab est utilisé depuis maintenant quinze ans et c'est une utilisation assez large. Je crois que si nous en restons à la concertation nécessaire avec un centre de référence tracé, je pense que cela doit aller, effectivement avec les centres de compétence au départ pour l'utilisation de ces nouveaux médicaments dont ils n'ont pas l'habitude. Je pense que c'est préférable. Je suis tout à fait d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord aussi. Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je voulais évoquer l'homogénéité de nos avis sur ces nouvelles classes de médicament, parce que nous en avons vu trois en très peu de temps, et il faudrait ajouter le SOLIRIS qui n'a pas d'accès au remboursement. Comment expliquer que les conditions de prescription que nous proposons dans nos avis soient différentes d'un produit à l'autre ?

Pierre Cochat, Président.- Est-ce que le chef de projet peut répondre ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Voilà la chronologie des différentes évaluations que vous avez réalisées. En vert, vous voyez les trois accès précoces que nous avons vus de façon successive, ULTOMIRIS, VYVGART et le zilucoplan tout récemment, qui étaient restés au stade réfractaire de la maladie. Dans ces conditions d'accès précoce, il y avait des recommandations sur la validation de prescription, mais qui avaient été établies dans le cadre du bénéfice/risque évalué par l'ANSM. Ce sont donc des conditions que l'ANSM avait validées et de fait, ce sont des conditions qui n'ont pas été discutées par la CT puisque c'est quelque chose qui avait été validé en amont.

Ce que l'on peut voir avec les trois petites cases en bas, c'est que pour le tout premier médicament, ULTOMIRIS, il y avait effectivement une nécessité de validation par une RCP nationale, par les centres de référence et de compétence FILNEMUS, et on voit que pour les seconds, VYVGART et zilucoplan, le terme de « national » a été poursuivi pour VYVGART mais avec uniquement une RCP nationale par la commission « thérapie innovante » dans les cas où l'indication est plus difficile à poser. On voit que pour le tout dernier, zilucoplan, vu en février 2023, nous n'avions plus cette notion de RCP nationale mais un avis par la commission « thérapie innovante » sans préciser cette dimension nationale par le réseau FILNEMUS.

Quand vous voyez les deux dossiers de droit commun, en bleu, avec uniquement VYVGART et ULTOMIRIS qui ont été vus selon les dates de dépôt par les laboratoires, on voit que pour VYVGART nous n'avions pas émis de recommandation sur la validation de la prescription, donc c'est quelque chose que nous devons harmoniser suivant ce que nous allons statuer pour ULTOMIRIS et nous rappellerons donc ce dossier.

Pour ULTOMIRIS, donc c'est l'objet de cette audition, nous avons calqué notre recommandation sur l'accès précoce, avec cette nécessité de RCP nationale, mais visiblement, de ce que vient de dire le laboratoire, actuellement il n'y a pas de RCP nationale existante. Au regard de vos discussions, nous proposerions donc la validation d'experts uniquement par des centres de référence de la filière FILNEMUS, de ce que j'ai compris et qui a été soulevé par Messieurs Clanet et Niaudet, et si nécessaire une RCP par la commission « thérapie innovante » pour les cas dans lesquels l'indication est plus difficile à poser. Je pense que c'est ce que nous pouvons statuer à la suite des discussions, si cela vous convient.

Pour répondre à Monsieur Daubert, en tout cas, les différences entre les différents libellés étaient liées au fait des accès précoces et des conditions qui avaient été établies par l'ANSM.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour ces précisions. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est un étonnement un peu naïf, mais je me demandais si le fait de discuter de ce genre de chose nécessitait vraiment une audition.

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

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est du bon sens. Ce que nous voulions dire, c'est que ce ne soit pas une prescription sur un coin de table et qu'il y ait une discussion collégiale.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord, mais dans la mesure où ils ont demandé une audition, nous ne pouvions pas leur refuser.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pierre, il y avait juste un autre point, avant que nous ne votions, qu'ils n'ont pas du tout abordé en audition mais que nous devons quand même vous soumettre parce que cela concerne le libellé d'ASMR.

Vous voyez dans ce tableau le premier avis qui avait été rendu, en colonne de gauche, pour le dossier VYVGART. Nous avions libellé l'ASMR en tant qu'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab et les traitements anti-C5, donc SOLIRIS et ULTOMIRIS, les deux qui avaient l'AMM.

En seconde colonne, pour notre avis ULTOMIRIS de ce jour, nous avons calqué notre libellé en le libellant en tant qu'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab et les immunosuppresseurs de deuxième ligne et plus, SOLIRIS et VYVGART, pour faire un parallèle avec le premier avis qui avait été rendu.

Le laboratoire souhaitait que nous modifiions ce libellé d'ASMR de la façon suivante : « une ASMR IV au même titre que VYVGART dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab et le SOLIRIS. » Ils voulaient donc que nous supprimions le VYVGART de la mention.

Après discussion avec le Bureau, nous vous proposons de maintenir le libellé initial, tout d'abord par cohérence entre les deux avis et aussi en lien avec le fait que nous ne puissions pas le mentionner en ASMR IV au même titre que VYVGART puisque, dans VYVGART, la première fois, nous avons exclu le médicament ULTOMIRIS. De fait, nous ne pouvons pas le libeller de cette façon pour ULTOMIRIS.

Si cela vous convient, nous pouvons voter également cette mention.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est par analogie avec VYVGART.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Je vous propose que nous votions le maintien de ce qui avait été écrit, en précisant ce que le chef de projet nous a proposé concernant la notion de RCP. Nous faisons peut-être un deuxième vote en même temps pour dire si nous sommes d'accord ou non sur la non-modification concernant les commentaires de l'ASMR demandé par le laboratoire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Excuse-moi, je n'ai pas bien compris pour la première partie. Un maintien veut dire que vous voulez maintenir la RCP nationale ?

Pierre Cochat, Président.- Non, excuse-moi, tu as raison, c'est l'acceptation de la présentation du chef de projet qui est en rouge.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est la petite proposition ici en gardant uniquement les centres de référence.

Pierre Cochat, Président.- Il y a donc la validation de cette proposition et la validation de la deuxième proposition de non-modification de l'argumentaire d'ASMR. Nous faisons donc deux petits votes dans chacune de vos réponses.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- L'idée est de faire un libellé qui soit homogène pour les deux produits. C'est cela ?

Pierre Cochat, Président.- C'est cela.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, nous rappellerons VYVGART pour aligner cette recommandation.

Pierre Cochat, Président.- Si vous dites « pour » et « pour », cela veut dire que vous êtes pour la modification qui est affichée sur l'écran actuellement pour la RCP, et le deuxième « pour » serait pour accepter la proposition de non-modification que le chef de projet vient de nous faire sur l'ASMR. Si vous êtes contre, c'est contre.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pourquoi as-tu supprimé « compétence » ? Préfères-tu uniquement « référence » ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est au regard des discussions que vous avez eues avec Monsieur Niaudet et Monsieur Clanet. La proposition était de garder uniquement les centres de référence.

Pierre Cochat, Président.- Patrick Niaudet a eu tout à fait raison de dire cela. En même temps, à la réflexion, je comprends la question d'Albert. Il y a peut-être malgré tout des centres de compétence où il y a les experts adéquats pour répondre à la question, mais je crois qu'il

faudrait que nous ayons une réponse qui soit univoque à l'échelle du pays et il me paraît plus raisonnable d'aller dans le sens de cette proposition.

Un chef de projet, pour la HAS.- En sachant qu'ils mentionnent une « équipe d'experts ». Vous aviez cette crainte qu'il n'y ait qu'une personne dans un centre de compétence, mais il y a quand même cette notion qui est mentionnée. C'est comme vous le souhaitez.

Pierre Cochat, Président.- Sauf si Michel et Patrick ne sont pas d'accord avec cette proposition, mais moi, je suis d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est comme vous le souhaitez.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, je pense que dans les centres de compétence ils sont seuls. L'idée est qu'il y ait une concertation. En général, ils font cela entre un centre de compétence et un centre de référence quand il y a des décisions un peu compliquées à prendre vis-à-vis d'un médicament, et puis cela évoluera dans le temps.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord, donc finalement nous ne restreignons pas. Nous gardons leur proposition.

Pierre Cochat, Président.- À la limite, nous pourrions mettre « validation d'experts de la filière FILNEMUS », donc au pluriel, sans préciser ni centre de référence ni centre de compétence. Qu'en penses-tu Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, l'important c'est la collégialité, donc la concertation avec des experts.

Pierre Cochat, Président.- Voilà, c'est tout. Ce serait peut-être pas mal parce que cela ne ferme pas la porte aux centres de compétence s'ils ont des experts, mais cela m'étonnerait.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Moi, je suis pour les centres de référence.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a des centres de compétence dans lesquels il y a des spécialistes des maladies musculaires.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est pour cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y en a, c'est tout à fait clair. Je vous rappelle que les centres de référence et les centres de compétence, dans les filières, cela a aussi été des problèmes de financement. Il y a des experts dans des centres de compétence qui sont spécialisés dans la prise en charge de la pathologie musculaire. Il n'y en a peut-être pas partout, mais je pense que nous nous en tirons en mettant « validation par concertation d'experts filière FILNEMUS ».

Pierre Cochat, Président.- Oui, cela regroupe l'ensemble. Je propose que nous votions là-dessus et sur la non-modification demandée sur l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour la première mention pour le RCP et 22 voix pour la non-modification demandée par le laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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