



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 - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à ULTOMIRIS.

Un chef de projet, pour la HAS.- ULTOMIRIS est le ravulizumab, un autre inhibiteur de la fraction C5 du complément développé par le même laboratoire, ALEXION. Sa posologie est différente puisqu'elle permet l'espacement des perfusions toutes les 4 à 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines en entretien pour l'eculizumab. Il peut être utilisé à partir d'un poids de 10 kilogrammes contre 5 kilogrammes avec l'eculizumab.

Pour son indication, il peut être utilisé soit d'emblée, soit chez des patients répondeurs à au moins 3 mois d'un traitement par eculizumab. Le laboratoire revendique un SMR important au lieu du SMR modéré précédemment attribué dans l'avis du 16 juin 2021, ainsi qu'un maintien de l'ASMR V dans la stratégie et le maintien de l'absence d'ISR.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Dans quelle indication ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous sommes toujours dans le SHU atypique.

Pour les données disponibles, lors de l'examen initial il y avait deux études de phase 2 non comparatives d'une durée de 26 semaines avec une phase d'extension de 52 semaines, à savoir :

- l'étude 311 chez des patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément ;
- l'étude 312 chez des enfants et adolescents avec deux cohortes :
 - o la cohorte 1, de 10 patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément,
 - o et la cohorte 2, de 10 patients précédemment traités par eculizumab.

Il y avait également une comparaison indirecte versus eculizumab qui avait été fournie, mais qui avait de nombreux défauts et qui n'avait pas été retenue par la commission.

Sur la base de ces données, la commission avait octroyé un SMR modéré, une ASMR V, une absence d'ISR, et avait demandé des données complémentaires.

Elle avait demandé la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par ULTOMIRIS en France dont l'objectif devait être de décrire les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge, le poids, les caractéristiques de la maladie et son diagnostic, en particulier les résultats des analyses génétiques et les traitements antérieurs. Le registre devait également donner des données sur l'évolution clinique des patients, le taux de réponse complète en termes de MAT, le pourcentage de patients évoluant vers l'insuffisance rénale et les données de survie. Nous devons aussi avoir des données sur les critères d'arrêt ou de poursuite de traitement et sur l'évolution de la qualité de vie.

La commission avait souhaité réévaluer ce médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de l'avis. Là, nous sommes très en amont de la date initiale prévue pour la réévaluation.

Pour cette réévaluation, le laboratoire a fourni des données complémentaires sur les études initiales 311 et 312, sur les données des tests génétiques et anomalies détectées. Ils sont revenus vers les médecins pour essayer de trouver les données manquantes et ils ont fourni les données finales à la semaine 104 de la phase d'extension.

Ils ont fourni des données issues du registre international du SHU atypique, qui inclut également les patients traités par ravulizumab et des données de pharmacovigilance actualisées.

Le laboratoire a fourni également deux études observationnelles américaines qui n'ont pas été détaillées dans le document préparatoire puisqu'elles ne décrivent pas les pratiques cliniques en France.

Nous avons de nouveau le Professeur Jean-Christophe Lega et le Professeur Patrick Niaudet comme experts internes. Nous avons une contribution de l'association AIRG France.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc Patrick qui commence.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le syndrome hémolytique et urémique associe une anémie hémolytique, une thrombopénie et une atteinte rénale, et ces symptômes sont secondaires à une microangiopathie thrombotique.

La forme atypique du syndrome hémolytique et urémique est une forme rare, la plus fréquente, en particulier chez l'enfant, étant en rapport avec des infections le plus souvent à *Escherichia coli* entéropathogène. Les formes atypiques sont très souvent en rapport avec des anomalies de la voie alterne du complément et en particulier des variants des gènes du complément du facteur H, du facteur I, du facteur B, du facteur C3 ou du CD46 et, chez une proportion relativement importante de patients, la présence d'autoanticorps anti-facteur H.

Ce SHU atypique est grave dans la mesure où l'évolution se fait très souvent vers l'insuffisance rénale terminale avec un risque élevé de récurrence après transplantation qui aboutirait à la perte du greffon.

Je ne reviens pas sur l'eculizumab. Le ravulizumab, comme l'eculizumab, se fixe sur le facteur 5 du complément et bloque la voie terminale d'activation. Il se distingue de l'eculizumab par un allongement de sa demi-vie de 32 à 42 jours, ce qui permet d'espacer les perfusions. C'est le point le plus important qui différencie les deux molécules.

Nous avons vu ce dossier au mois de juin 2021 et attribué un SMR modéré et une ASMR V compte tenu :

- de l'absence de comparaison avec l'eculizumab, qui était le traitement de première intention de référence depuis plus de dix ans ;
- du caractère peu robuste des données, reposant sur des études non comparatives avec

de faibles effectifs, un nombre important de déviations majeures de protocole et une absence de criblage génétique systématique des patients, ainsi que le recours à la dialyse chez 7 des 56 patients adultes après le début du traitement, parmi lesquels 3 nécessitaient toujours une dialyse à la semaine 52 ;

- d'un effectif pédiatrique très limité, de 10 patients, en relais de l'eculizumab ;
- de l'absence de données chez l'adulte ayant des signes de réponse à un premier traitement par eculizumab.

L'avis concluait donc qu'ULTOMIRIS était un médicament de première intention de la prise en charge du SHU atypique mais que faute de comparaison à l'eculizumab, sa place ne pouvait être précisée par rapport à celui-ci.

S'agissant des données fournies par le laboratoire, nous avons les données d'efficacité et de tolérance à long terme jusqu'à 104 semaines des deux études de phases 3 multicentriques, internationales, non comparatives. Les critères d'efficacité ont été maintenus à long terme et la tolérance paraît satisfaisante.

En ce qui concerne les tests génétiques, ils sont maintenant disponibles pour 45 des 56 patients adultes. Sur ces 45 patients, 14 avaient des mutations de la voie alterne du complément. Les tests sont disponibles pour 14 des 18 patients pédiatriques dont 5 étaient porteurs des mutations, ceci étant comparé avec 18 tests disponibles pour les adultes et 10 pour les enfants auparavant lors de la présentation.

Ensuite, s'agissant du dernier rapport disponible du registre international de SHU incluant des patients traités par ravulizumab en vie réelle au mois d'avril 2022, 41 patients avaient reçu un traitement avec une réponse hématologique et rénale satisfaisante et un profil de tolérance favorable.

Le nombre de nouveaux patients dans ce registre international était donc relativement faible.

Ils ont fourni une étude rétrospective observationnelle des données de l'assurance maladie aux États-Unis, comme il a été dit, qui confirme la diminution des événements cliniques après le début du traitement. Enfin, les résultats d'une étude de préférence des patients entre ravulizumab et eculizumab sont, de façon non surprenante, en faveur du ravulizumab.

Comme commentaire, je dirais que :

- le laboratoire n'a pas répondu à l'absence de comparaison entre ravulizumab et eculizumab ;
- les effectifs de patients traités sont encore faibles, avec seulement 41 patients supplémentaires dans le registre international ;
- nous avons une absence de données sur la possibilité d'arrêt des traitements, qui sont possibles dans certaines conditions, en particulier en fonction des données génétiques.

Ces données complémentaires apportées par le laboratoire ne me semblent pas répondre aux demandes de la commission de la transparence et ne sont en tout cas pas suffisantes pour modifier l'avis de juin 2021 qui avait attribué un SMR modéré.

Voilà mes conclusions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Patrick. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je n'ai pas d'élément supplémentaire à apporter à la commission de transparence et je suis bien d'accord avec Patrick.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. Jean-Pierre Thierry ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- S'agissant de la contribution sur ULTOMIRIS, dans les attentes des patients il y avait notamment l'espacement entre les injections, qualifié comme un véritable avantage, et surtout une attente forte des patients. Ils vont jusqu'à demander même une prise en charge à domicile qui serait appréciée à condition qu'il y ait une éducation thérapeutique des patients importante, vu la probabilité de rechute.

Avec l'expérience de l'ULTOMIRIS, ils notent dans les points positifs l'allongement de la fréquence d'administration, la préservation des voies veineuses, une meilleure qualité de vie et un moindre impact sur l'organisation familiale, une meilleure organisation scolaire et professionnelle, des déplacements plus longs, que ce soit pour les affaires, les loisirs, les stages ou les études, un sentiment de liberté retrouvé et une vie presque normale.

Ils citent quand même des points négatifs, avec un éloignement du corps médical qui pourrait générer une certaine anxiété chez les patients pour qui les effets de la maladie seraient encore mal connus, la nécessité encore de revenir à l'éducation thérapeutique et de suivre le patient différemment. Ils terminent en citant les effets à long terme méconnus du traitement.

Cependant, au final, la formule longue, comme ils disent, est un espoir formidable pour tous les patients, donc elle est plébiscitée, ce qui confirme ce qui a été dit à partir de l'étude d'expérience patients citée préalablement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Jean-Pierre. Pensez-vous que nous aurons une comparaison un jour ?

Patrick Maudet, membre de la CT.- Cela m'étonnerait.

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

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur le SMR modéré. Je comprends qu'il n'y ait pas de démonstration de ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes d'amélioration, par contre, on ne peut pas nier quand même que ce traitement est efficace. Est-il vraiment efficace de façon modérée plutôt qu'importante ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Le SMR, c'est le niveau de démonstration.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le SMR, ce n'est pas le niveau d'efficacité.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est plutôt l'ASMR qui démontre qu'il y a une supériorité ou une non-supériorité par rapport un traitement de référence. N'est-ce pas ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais il y a la place dans la stratégie par rapport à l'autre qui reste quand même le médicament de référence. S'agissant de mettre un traitement sous-cutané, je ne sais pas quels sont les critères de surveillance précis et n'y a-t-il pas une perte de chance par rapport au SOLIRIS qui a quand même une dizaine d'années d'utilisation et qui permet d'éviter les transplantations et le reste ? Je ne sais pas comment répondent Patrick Niaudet et Jean-Christophe Lega, mais là ils ne nous apportent pas d'élément nouveau qui nous permettrait de lever cette incertitude, me semble-t-il.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Moi, ce que j'ai vu, c'est qu'ils ne répondaient pas aux questions et aux demandes de la commission de transparence. Si nous réévaluons le SMR, cela veut dire que ce n'était pas la peine d'y répondre. Maintenant, il faut savoir pourquoi nous avons donné un SMR modéré au premier examen, parce qu'ils ne nous apportent rien de plus que lors du premier examen.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est la qualité de la démonstration, tout simplement, qui a conduit à un SMR modéré. C'est bien habituellement la base du raisonnement pour attribuer le SMR.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Vous êtes d'accord que le plan de développement standard, ç'aurait été une étude de non-infériorité par rapport à l'eculizumab, considérant qu'il y avait un bénéfice quant à la qualité de vie sur le rythme d'administration du médicament. Ils auraient dû faire cela et ils ne l'ont pas fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne comprends pas comment ils ne l'ont pas fait. C'est le même laboratoire. Ils se disent que l'ULTOMIRIS va progressivement remplacer l'autre sans faire obligatoirement une étude, dans une maladie qui est une maladie rare, etc., donc je crois que nous n'avons pas non plus de raison de changer, parce qu'ils ne nous apportent pas d'élément supplémentaire. Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce médicament est administré par voie sous-cutanée à domicile, donc ce n'est donc pas à l'hôpital.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Si, c'est à l'hôpital.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Alors du coup, je comprends mal. Avec un SMR modéré, ça encore c'est un problème de liste en sus, mais du coup il ne doit pas être sur la liste en sus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet peut-il nous dire précisément si ce médicament est obligatoirement administré systématiquement à l'hôpital ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, parce que c'est une perfusion.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est une perfusion qui est d'ailleurs plus longue que celle du SOLIRIS.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui, c'est intraveineux.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas sous-cutané. C'est une perfusion.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est une perfusion sous-cutanée ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, c'est une perfusion intraveineuse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est intraveineux.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je ne sais pas qui a dit que c'était sous-cutané, mais c'est une perfusion intraveineuse qui est d'ailleurs assez longue.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. Simplement, c'est la demi-vie qui est plus longue. C'est tout.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Exactement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il y a un espacement des perfusions, mais c'est toujours de la perfusion et il n'est inscrit qu'à l'hôpital.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'en reviens sur ce problème qui n'est pas de notre fait mais que nous nous reposons à chaque fois. Avec un ASMR modéré il n'est pas sur la liste en sus. Ce n'est pas possible. Est-ce que je me trompe ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Et surtout, il a une ASMR V.

Michel Clanet, Vice-Président.- Manifestement, il est utilisé.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, c'est intéressant. J'avais une autre question plutôt pour Sylvie Chevret. On nous parle d'une phase 3 non comparative. J'ai du mal à comprendre ce que c'est qu'une phase 3 non comparative.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Moi aussi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, pardon, c'est une phase 2.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas la première fois que nous en voyons. Il y a plusieurs laboratoires qui utilisent ce terme. Parfois, ce sont des comparaisons de deux doses, mais parfois non. Je l'ai vu récemment et je ne comprends pas non plus ce que c'est. Pour moi, cela n'existe pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- En fait, il s'agit d'une phase 2 et non pas d'une phase 3.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est le laboratoire qui utilise ce terme, qui dit que c'est une phase 3 alors que ce n'est pas comparatif.

Michel Clanet, Vice-Président.- Bon. Écoutez, nous votons 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 18 voix pour le maintien, 1 voix contre le maintien et 1 abstention.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc le maintien. Nous avons fini, je pense, Sophie.

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