



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 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. Audition ULTOMIRIS (ravulizumab) (CT-19914) - ALEXION PHARMA FRANCE - Réévaluation SMR et ASMR

M. COCHAT, Président.- On va passer à ULTOMIRIS. On a des experts. C'est une audition. On fait rentrer les gens d'Alexion.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de dépôt.

(Juliette Croquez, Suliya Madani, Alexandre Olry, Eric Rondeau rejoignent la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, dames d'Alexion. Désolé pour ce retard. On va revoir le dossier ULTOMIRIS qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour votre présentation précises. Ensuite, nous aurons dix minutes d'échanges tout aussi précises.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous recevez en audition le laboratoire Alexion pour la spécialité ULTOMIRIS dans le cadre de sa réévaluation dans l'indication du syndrome hémolytique et urémique atypique. Je vous rappelle l'indication précise, c'est le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique chez les patients pesant 10 kilos ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins trois mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

Ce dossier avait été examiné pour la première fois en juin 2021 et vous avez adopté un avis, le 23 mars dernier avec les conclusions suivantes : le maintien du SMR modéré dans l'indication de l'AMM, avec un rapport efficacité effet indésirable modéré, une place dans la stratégie comme traitement de première intention. La commission avait noté qu'il n'y avait pas d'AMM en échec de l'eculizumab et pas d'AMM chez les enfants de moins de dix kilos. Elle avait considéré qu'il n'y avait pas d'impact sur la santé publique, et elle avait maintenu l'ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Je vous ai fait rappel des principaux points de discussion qui avaient étayé les conclusions de la commission. Tout d'abord, les données initiales avaient montré l'efficacité du ravulizumab à la semaine 26 et à la semaine 52 en termes de réponses complètes de la micro-angiopathie thrombotique chez l'adulte et chez l'enfant et l'adolescent naïf d'eculizumab, et le maintien de l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent, en relais de l'eculizumab.

Les nouvelles données ont montré que les effets étaient maintenus jusqu'à la semaine 104. Il y avait également des informations supplémentaires sur les tests génétiques qui sont disponibles maintenant pour 80 % des adultes et 78 % des enfants et adolescents. Cela montre qu'environ un tiers des patients ont des variants pathogènes. Concernant la tolérance, les événements indésirables sont généralement peu graves, de type diarrhée, nausée, rhinopharyngite et céphalée.

Mais comme avec l'eculizumab, il y a un risque d'infection de septicémie à méningocoque imposant la vaccination méningocoque avant l'instauration du traitement. Cependant, la commission avait souligné les points suivants : les données sont peu robustes, avec deux

études non comparatives, de faibles effectifs, avec un nombre important de défaillances majeures au protocole, sans criblage génétique systématique des patients.

Elle a également noté l'absence de comparaison à l'eculizumab, qui est actuellement le traitement de première intention de référence depuis 2012. Le recours à la dialyse après le début du traitement chez 5 adultes sur 56, parmi lesquels 3 nécessitaient toujours une dialyse la semaine 52. En relais de l'eculizumab, l'effectif est très limité chez les enfants et adolescents, au total, 10 et on n'a pas de données chez l'adulte.

Concernant la qualité de vie, la démonstration est peu robuste, étant donné le caractère non comparatif de l'étude. L'intérêt de pouvoir espacer les perfusions par rapport à l'eculizumab n'est pas démontré. Je vous rappelle que ULTOMIRIS permet un espacement des perfusions de 4 à 8 semaines au lieu de 2 avec SOLIRIS. Enfin, il persiste des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. COCHAT, Président.- Très bien, merci, c'est à vous pour 15 minutes.

M^{me} CROQUEZ.- Bonjour à toutes et à tous. Merci de nous recevoir aujourd'hui dans le cadre de cette audition. Je suis Juliette Croquez, Directrice Accès au marché pour le compte d'Alexion. Je suis en compagnie aujourd'hui du Docteur Juliya Madani, Directrice des Affaires médicales France chez Alexion, de Monsieur Alexandre Olry responsable médical France chez Alexion, et également du Professeur Eric Rondeau, néphrologue à l'hôpital de Tenon.

Comme cela a été précédemment rappelé par le chef de projet, en juin 2021, la commission avait rendu un avis favorable au remboursement du ULTOMIRIS dans l'indication du SHUa. Toutefois, cet avis reposait sur un SMR modéré dans cette indication, conduisant à une impossibilité d'inscription sur la liste en sus.

Cet avis était par ailleurs assorti d'une demande de données complémentaires chez les patients français utilisant le ravulizumab dans cette indication, sur la base d'un registre en vue d'une réévaluation sous cinq ans après avis de CT.

C'est dans ce contexte que nous avons soumis à un dossier en juillet 22, avec des données cliniques supplémentaires à long terme, mais également des données issues du registre international du SHUa n'incluant malheureusement pas de patients Français, puisqu'il n'y a pas eu d'accès possible dans ce contexte.

Dans son projet d'avis, comme vous l'avez rappelé, la commission de la transparence a rendu un avis en mars contenant le SMR modéré.

Sur la base des paramètres propres à cette pathologie, mais également sur la base des données disponibles sur lesquelles le Professeur Rondeau va revenir dans un instant, Alexion sollicite un service médical rendu important pour ULTOMIRIS dans la prise en charge du SHUa, dans l'attente de données complémentaires issues du registre international, incluant cette fois des patients français traités par ULTOMIRIS.

Je passe la parole au Professeur Rondeau.

M. RONDEAU.- Bonjour, je me présente. Je suis professeur, néphrologue adulte. Je suis coordonnateur national français du registre international du SHU atypique. J'ai co-coordonné le programme national de diagnostic et de soins SHU en 2021 pour le CNR-MAT, filiale MARIH, avec le Docteur Anne-Laure Sellier-Leclerc pour le CNR-Nephrogone ORKID. Par ailleurs, j'ai été investigateur principal de l'étude ravulizumab chez l'adulte, étude 311.

Mes conflits d'intérêts sont indiqués ici, principalement en ce qui concerne les anti-compléments avec Alexion et Roche.

Un développement clinique de phase III était adapté au regard de la pathologie. En effet, il s'agit d'une étude simple bras, non comparatif, mais je rappelle les principales caractéristiques de cette pathologie. C'est une maladie ultra rare, avec une incidence extrêmement faible, 0,52 cas par million d'habitants par an en France. C'est l'incidence estimée.

C'est par ailleurs une maladie de diagnostic difficile, notamment chez l'adulte. Pourtant, il y a une urgence à traiter compte tenu de la gravité de la maladie et du bénéfice lié à une introduction proche de la survenue de la MAT, de l'anti-C5.

Enfin, cette maladie peut être observée dans un très grand nombre de groupes de patients. Il y a une grande hétérogénéité, qu'il s'agisse des enfants, mais également chez l'adulte. Ça peut être sur un natif ou après transplantation. Ça peut être dans le contexte d'une hypertension maligne, ça peut être dans le contexte de la grossesse ou du post-partum. C'est très difficile d'avoir des groupes comparatifs équilibrés avec des effectifs relativement restreints.

Les schémas de l'étude 311 sont indiqués dans la partie gauche. Vous voyez, après une dose de charge, il y a un traitement qui est administré. Il y a la dose de charge ensuite les doses d'entretien, en effet, toutes les 8 semaines et non pas tous les 15 jours comme avec l'eculizumab. Ensuite il y a une période d'extension avec une poursuite de traitement ou l'arrêt selon les patients.

Chez l'enfant, il y a eu aussi une étude prospective sur les patients pédiatriques, avec deux cohortes : une cohorte d'enfants qui étaient naïfs de tout traitement et qui ont reçu le ravulizumab et une autre cohorte qui était en switch, qui a pu recevoir le ravulizumab après l'eculizumab.

En effet, ce ne sont pas des études comparatives, mais malgré tout, incluant ces différents types de patients, une méthodologie adaptée à la rareté de la pathologie. Cela permet un niveau de preuve important, malgré l'absence de comparaison directe qui évidemment, tout le monde le souhaitait, mais ce n'était pas réalisable techniquement. Au passage, je signale que tous les anti-compléments qui sont testés dans le SHU atypique aujourd'hui et en développement sont mono bras non comparatifs.

En ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, cela a déjà été rappelé à l'instant par le chef de projet, mais vous aviez les résultats à 26 et 52 semaines, montrant l'efficacité du ravulizumab, aussi bien chez l'adulte qu'en pédiatrie. On revient ici avec les résultats à 104 semaines qui montrent un maintien, voire une amélioration des résultats dans la population adulte et la population pédiatrique. On voit que le profil de tolérance a été satisfaisant à long terme.

A noter dans le schéma de droite que dans la cohorte des patients qui ont été *switchés*, il n'y a pas eu de rechute ou d'anomalie particulière dans ce groupe. On a donc une efficacité certaine du ravulizumab dans le SHU atypique, qui est tout à fait comparable au ravulizumab et qui permet d'avoir une certaine confiance dans ce produit.

En ce qui concerne la prise en charge des patients atteints de SHU atypique, la France est leader dans le diagnostic et le traitement du SHU atypique pour différentes raisons. En particulier, c'est parce qu'il y a un centre national de référence **microangiopathie thrombotique** qui est très structuré. Il y a un centre coordonnateur, dont je fais partie, à l'hôpital Tenon, 7 centres constitutifs, 24 centres de compétences. La répartition géographique est indiquée sur la carte à droite. On a des approches concertées sur le diagnostic et la prise en charge avec des RCP mensuels.

Par ailleurs, il existe un registre international dédié au SHU atypique. Il s'agit d'un registre non interventionnel qui est le plus exhaustif possible. Il a été mis en place à partir de novembre 2011. Il y a eu des inclusions progressives de patients traités par ravulizumab dans ce registre selon la date de mise à disposition dans les différents pays. Alors que 14 % des patients inclus dans le registre international étaient des patients français, aujourd'hui dans la cohorte de patients traités par ravulizumab, évidemment, il n'y en a pas, alors que nous avons des patients qui sont inclus à partir de l'Allemagne, l'Angleterre, l'Espagne, le Danemark et Israël si l'on rattache l'Israël aux pays européens. En ce qui concerne les données françaises, on a 96 % de complétude dans ce registre.

Nous pensons que ULTOMIRIS est un apport significatif pour les patients. A ce jour, il n'y a pas d'autre option, compte tenu du SMR modéré, le ravulizumab n'est pas prescrit chez les patients naïfs et n'est pas prescrit non plus en *switch*. La seule option disponible, c'est le SOLIRIS. C'est un très bon produit, il n'y a aucun doute, mais c'est une perfusion intraveineuse tous les quatre jours.

Il y a une très forte attente des patients. Vous avez tous vu les différents courriers des patients ou des associations de patients. Il y a aussi une très forte attente des médecins, dont je peux témoigner pour disposer d'un traitement qui peut s'administrer tous les deux mois. Il permet tout de même d'alléger considérablement le traitement chez des malades, notamment les malades chroniques, évidemment, et/ou les patients pour lesquels il y a des difficultés d'abord vasculaires. C'est vraiment un choix qui aujourd'hui n'est pas offert aux patients en France.

A titre indicatif, évidemment, c'est un cas bien choisi, mais cela représente un peu la pathologie pour ceux qui ne connaissent pas cette maladie. Une enfant qui est porteuse d'un variant génétique sur le facteur H qui déclenche sa maladie à l'âge de 4 ans, qui va être dialysée pendant 6 mois, qui pourra être transplantée au bout de 6 mois, mais qui malheureusement va rechuter et retourner en dialyse à l'âge 6 ans. Elle va être dialysée pendant 17 ans, et à l'âge de 23 ans, on est au début des années 2010. Elle va avoir une nouvelle transplantation rénale. Comme vous le voyez quelques jours après la transplantation, vous voyez le graphe en bleu, les plaquettes chutent et la créatine, en noir, augmente rapidement malgré les plasmas à l'époque et les échanges plasmatiques.

Finalement, elle va pouvoir bénéficier d'un traitement par eculizumab anti-C5. Là, on voit la correction du chiffre de plaquettes très rapidement et l'amélioration de la fonction rénale. Il

faut voir avec l'évolution ultérieure, puisque le cas avait été publié par Julien Zuber en 2012. Mais l'évolution ultérieure, c'est que cette femme a été traitée de façon continue, par rucizumab, et qu'à l'âge de 32 ans, elle a pu mener à bien une grossesse, et qu'aujourd'hui, elle va très bien. Evidemment, je concevais qu'elle serait soulagée d'avoir un traitement tous les deux mois au lieu d'avoir un traitement tous les 15 jours.

Je vous remercie.

M^{me} CROQUEZ.- Merci beaucoup, Professeur Rondeau. Sur la base de ces éléments, compte tenu des conditions d'inscription sur la liste en sus qui serait la seule garantie s'agissant d'un produit de réserve hospitalière, d'un accès équitable sur tout le territoire français. Mais surtout, considérant, comme cela a été rappelé, la grande rareté et l'hétérogénéité du SHUa qui n'aurait pas permis la réalisation d'une étude de non-infériorité versus SOLIRIS dans des conditions réalistes et permettant des conclusions significatives. Comme cela a été rappelé sur la base de ce dossier, avec des données à long terme, l'efficacité clinique et le profil de tolérance, qui ont été confortés par des données de suivi à deux ans. Comme cela a été rappelé par le Professeur Rondeau et dans les contributions patients, le bénéfice attendu de la prise en charge grâce à l'espacement de perfusion des doses, avec en moyenne six perfusions par an pour ULTOMIRIS, contre 24 à 26 pour SOLIRIS.

Alexion sollicite aujourd'hui un service médical rendu important pour ULTOMIRIS dans la prise en charge du SHUa, dans l'attente de données complémentaires issues du registre international incluant les patients français traités par ULTOMIRIS. Le cas échéant, Alexion s'engagera à déposer les données collectées chez les patients français traités par ULTOMIRIS dans les trois ans suivant la mise à disposition dans cette indication.

Nous vous remercions et nous nous tenons maintenant à votre disposition pour toute question.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Vous avez parfaitement respecté le temps. On a maintenant 10 minutes maximum d'échanges. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Oui, Patrick Niaudet.

M. NIAUDET, membre de la CT.- J'aurais voulu savoir quel était le nombre de patients actuellement traités par SOLIRIS au long cours pour les SHU atypiques, que ce soit avant ou après transplantation ? Actuellement, en France, combien de patients sont traités par SOLIRIS dans cette situation ? Avez-vous une idée ?

M. RONDEAU.- Je ne peux pas répondre à l'échelon national. Ce que je peux dire, c'est que dans le registre actuellement international, où la contribution française est importante, il y a 99 patients traités par SOLIRIS. Il y a environ 270 patients qui ont été inclus dans la cohorte sur les douze ans de recul. La proportion de malades qui sont encore actifs dans le registre, je ne peux pas répondre précisément à la question.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Parce qu'avec ce nombre, un essai comparatif serait possible ?

M. RONDEAU.- Un essai de switch ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Oui.

M. RONDEAU.- Oui, tout est possible bien entendu. D'ailleurs, il a été déjà...

M. NIAUDET, membre de la CT.- Cela ferait un essai de non-infériorité.

M. RONDEAU.- Oui, mais c'est déjà quelque chose qui a été réalisé chez l'enfant. Par ailleurs, grâce aux données qui sont dans le registre international des patients non français traités par ravulizumab, beaucoup sont des patients qui ont été en switch. Là, il y a aussi des études qui vont être lancées sur cette cohorte bien plus grande.

M. COCHAT, Président.- OK. Jean-Christophe Lega.

M. LEGA, membre de la CT.- Bonjour. Je suis (inaudible 4.21.11) thérapeutique. Je voulais savoir par le laboratoire comment vous pensez améliorer les plans de développement sur ce type de médicaments ? Au sens où les taux bruts sont soumis à des facteurs de confusion. Comme vous l'avez souligné, jamais de comparateur et que valider les évaluations est extrêmement compliqué. Comme l'a indiqué mon collègue, le nombre de sujet, on l'a bien vu par le dossier qui a été déposé, et exposés aux différentes molécules est bien plus important qu'on ne le croit.

M^{me} MADANI.- Je vais prendre la question. Votre question est très pertinente, mais malheureusement, dans cette pathologie, comme Monsieur Rondeau soulignait, cela a été très difficile dû à la rareté de cette pathologie, hétérogénéité de la population : enfants, adultes, transplantés ou post-partum, et la prise en charge surtout dans cette population, une prise en charge en urgence. On a réfléchi aussi un moment à mener une étude en cross over, mais c'était aussi difficile parce qu'entre switch de passer l'eculizumab vers ravulizumab, il y avait tout de même une période de wash out. Cela aussi était très difficile à mettre en place dans cette pathologie.

Par exemple, dans HPM, on a des études comparatives parce que ce n'est pas la même population et c'est très difficile sur le nombre de patients. Si on dit avec SHU atypique, il faut nécessiter d'inclure plus de 100 patients, de trouver environ 300 centres. Encore une fois, dans cette pathologie, due à la rareté, c'est très difficile de mener ce type d'études comparatives versus le traitement actuellement disponible.

M. COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? J'ai une toute petite question qui est d'ordre pratique. Les registres dont vous avez parlé, y a-t-il des registres industriels dans tout ça, ou est-ce que ce ne sont que des registres de sociétés savantes ?

M. RONDEAU.- Non, le registre international est un registre qui a été initié et qui est financé par Alexion.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Nous vous remercions pour vos interventions et vos réponses à nos questions. Merci beaucoup.

(Juliette Croquez, Suliya Madani, Alexandre Olry, Eric Rondeau quittent la séance)

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien. Avez-vous des commentaires ? Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- On retombe toujours sur la même problématique. Personnellement, je suis sensible à l'argument de la liste en sus, par-delà la non-robustesse du dossier. Il est possible que, comme ils peuvent faire des études comparatives dans les hémoglobinuries paroxystiques nocturnes, que ce ne soit pas vraiment possible dans le SHU atypique.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Je te rejoins un peu. Même si on fait abstraction de cet élément de la liste en sus, le fait qu'on puisse espacer les injections est un élément majeur sur un traitement qui va durer des mois et des années.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Surtout si c'est en sous-cutané. Si j'ai bien compris, c'est en sous-cutané, en plus.

M. COCHAT, Président.- Oui. J'ai vécu ça dans mon service en pédiatrie et c'est vrai que ça a apporté un confort indiscutable. Michel.

M. CLANET, Vice-Président.- Je poserai la question différemment. Si on *switche* des patients qui sont sous SOLIRIS actuellement vers ULTOMIRIS, y a-t-il un risque de perte de chance pour les patients que l'on va mettre sous ULTOMIRIS, eu égard à ce que l'on voit dans les données qui ont été présentées dans cette étude qui n'est pas comparative effectivement ?

M. COCHAT, Président.- Je réponds non, mais les experts étaient Patrick et Jean-Christophe au départ, peut-être qu'ils peuvent répondre.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je ne pense pas, parce que de toute façon, quand on va faire le *switch*, il va y avoir une période où ils sont surveillés de très près pour rechercher des signes d'hémolyse, de protéinurie hématurie. A ce moment-là, s'il y a une rechute lors du *switch*, on le verra très vite. D'ailleurs lors des tentatives d'arrêt de SOLIRIS, cette surveillance a été effectuée, et de reprise de traitement avec un retour de fonction rénale à la normale. Cela a été tout de même assez bien documenté.

M. COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je vous laisse poser la question sur un ISP. Puisque quelque part, ce médicament permet d'espacer et surtout de simplifier les conditions d'administration, ceci permettrait-il de récupérer la liste en sus sans changer le niveau de SMR ?

M. COCHAT, Président.- Oui, mais on contourne avec peu d'élégance le problème de la liste en sus, du coup.

Un chef de projet pour la HAS.- LISP n'est plus un critère d'inscription sur la liste en sus.

M. COCHAT, Président.- C'est bien pour ça que je dis ça.

Un chef de projet pour la HAS.- En plus, l'ISP, il faut avoir un impact sur la morbi-mortalité aussi, parce qu'il n'y a pas d'alternative.

M. COCHAT, Président.- Là, il n'y a pas de changement.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est vrai, mais c'était une façon de contourner éventuellement les choses sans se déjuger.

M. COCHAT, Président.- L'objectif n'est pas de ne pas se déjuger, à mon avis. En tout cas, cela ne me gêne pas de me déjuger.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je suis d'accord.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- L'objectif est de voir si avec les données de l'industriel et posés sur le dossier, avez-vous des éléments pour relever le SMR important ? C'est ça qu'il faut voir.

M. COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Cela rejoint un peu ça, je voulais savoir de quelles preuves cliniques on disposait pour SOLIRIS, lorsqu'on l'avait évalué en 2012, je crois, et attribué un SMR important. J'imagine que ces preuves étaient les mêmes que celle que nous avons aujourd'hui pour ce nouveau produit. On pourrait dire finalement comme SOLIRIS.

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est une autre façon. Je suis assez d'accord avec toi.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Il n'y avait pas d'essais comparatifs, même versus un autre traitement d'échanges plasmatiques. C'était uniquement sur des observations.

M. LEGA, membre de la CT.- Oui, mais tu peux avoir une prime à la médiocrité éternellement. Maintenant, il y a un comparateur. Je ne comprends pas pourquoi on doit endosser les difficultés des industriels dans leur phase de développement quant au financement à mettre sur la table. Parce qu'on ne parle uniquement de ça ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est souvent différent, mais le premier qui arrive est (inaudible 4.29.01).

M. MERCIER, membre de la CT.- L'argument du Professeur Rondeau, c'est une pathologie assez rare.

M. LEGA, membre de la CT.- Oui, mais il y en a d'autres.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est vrai.

M. LEGA, membre de la CT.- Vu le nombre de patients qui ont été traités, c'est rare, mais ça ne l'est pas tant, aussi.

M. CLANET, Vice-Président.- Dans une pathologie comme ça, Jean-Christophe, combien de patients faut-il pour faire une étude de non-infériorité ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Mais cela dépend de ce que tu appelles non inférieur. On va le voir tout à l'heure, il y a parfois des marches qui sont très larges, qui pensent en plus qu'il y a des différences entre les groupes, ce qui fait qu'on aboutit à des effectifs qui sont compatibles avec des maladies pas très fréquentes.

Je me demandais : là, ils ne font même pas de tentative de comparaison indirecte à SOLIRIS, si ? Je ne crois pas. Par rapport à ce que l'on a dit, même ce que vous avez écrit en réponse à la saisine, je trouve que le dossier est tout de même léger. Là, c'est juste la méthode Coué.

M. LEGA, membre de la CT.- On pourrait s'intéresser à la qualité de vie par exemple, mettre effectivement un critère non-infériorité avec un interloquente un peu large sur des critères biologiques ou cliniques différents.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Si on pense qu'il y a un bénéfice, comme tu dis, sur la prise en charge des patients, en termes de coûts, ils pourraient utiliser un critère qui n'est pas celui de l'efficacité, à mettre en avant pour faire leurs calculs d'effectifs.

On a vu ce matin des essais sans aucune justification d'effectifs en plus. Ce n'est pas vraiment sérieux. Là, il n'y a même pas de données, même sans calcul, il n'y a pas de confrontation indirecte au traitement de référence. Je trouve cela tout de même léger.

Après, il manque les photos pour nous faire changer d'avis. Ce ne sont plus des niveaux de preuves objectifs.

M. COCHAT, Président.- Dans ce cas, l'argument de Jean-Claude n'est pas mal non plus. Ce n'est pas choquant non plus.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est comment le SMR ? Je le relis à chaque fois, mais j'ai l'impression que je me suis trompée. C'est le niveau de la démonstration.

M. COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe au vote. Le Bureau était assez favorable à accéder à la demande du laboratoire, c'est-à-dire passer à un SMR important. Mais je vous laisse voter. Stéphanie, on dit maintenant ou pas maintenant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien : 9

Non-maintien : 11

M^{me} DESBIOULES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 11 voix contre le maintien et 9 voix pour le maintien.

M. COCHAT, Président.- Maintenant, il faut revoter la nature du SMR, ce que vous voulez, sachant que la demande était importante. On refait un tour, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 12

SMR modéré : 7

Abstention : 1

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. C'est un SMR important à 12 voix et il y avait 7 voix pour modéré.

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

Index

Nous vous signalons que nous n'avons pu vérifier l'exactitude des termes suivants :

défaillances.....	4	interloquence.....	11
-------------------	---	--------------------	----

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