



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 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 – Extension d’indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à ULTOMIRIS, avec Monsieur Audoin que nous faisons entrer.

(Monsieur le Professeur Bertrand Audoin rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Audoin. Merci de nous consacrer un petit peu de temps. Nous allons voir ensemble le dossier ULTOMIRIS qui va nous être présenté par le chef de projet. Nous aurons ensuite deux contributions d’associations de patients, Numaira Foundation France et NMO France. Nous vous passerons ensuite la parole. Nous avons deux experts de notre côté, Sylvie Chevret et Michel Clanet. Merci à tous d’être le plus synthétique possible pour que nous ayons du temps pour discuter.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons examiner la demande d’extension d’indication et la demande d’accès précoce post-AMM d’ULTOMIRIS.

ULTOMIRIS, c’est le ravulizumab, un anticorps humanisé anti-C5 du complément qui s’administre par perfusion intraveineuse toutes les 8 semaines à l’hôpital. La demande d’inscription repose uniquement sur la liste des collectivités.

Il a obtenu l’AMM en mai dernier dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important. Il ne revendique pas d’intérêt de santé publique et il revendique une ASMR II dans la stratégie thérapeutique. Il revendique également un accès précoce post-AMM.

Je vais rapidement revenir sur la stratégie thérapeutique même si je laisserai aux experts le soin de la détailler. Il faut savoir qu’il y a un PNDS qui est sorti en 2021 sur la neuromyéélite optique. En traitement d’attaque, il recommande une corticothérapie. Ensuite, en traitement de fond, il détaille à la fois des traitements de première intention, qui étaient alors des traitements hors AMM uniquement, et notamment et surtout le rituximab, et en deuxième intention, des traitements comme le satralizumab et l’eculizumab.

À la commission de transparence, vous avez examiné depuis 2020 trois médicaments dans cette indication. Le premier qui est sorti est le SOLIRIS, l’eculizumab, qui a le même mécanisme d’action que le traitement évalué aujourd’hui. C’est un anticorps anti-C5 du complément. Vous lui avez rendu un avis en 2020 en restreignant l’indication uniquement en deuxième ligne, donc en échec du traitement de fond immunosuppresseur, et vous lui avez mis une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Ce qu’il faut savoir également, c’est qu’il n’a pas eu de développement concomitant avec l’ULTOMIRIS et qu’il est commercialisé par le même laboratoire.

Il y a eu ensuite deux autres traitements évalués par la commission. Il y a eu le satralizumab et l’inébilizumab. Le satralizumab était un anti-interleukine 6 et en 2022, vous l’aviez également restreint en deuxième ligne. Vous n’avez pas restreint l’indication de l’inébilizumab que vous avez examiné il n’y a pas longtemps, en 2022 également. Il peut être utilisé en

première ligne au même titre que le rituximab. Pour le coup, ces deux traitements ont fait l'objet d'un développement concomitant avec ULTOMIRIS.

Pour vous faire un petit aperçu des données qui sont disponibles pour ce dossier, les données reposent sur l'étude CHAMPION-NMOSD, une étude de phase 3 multicentrique monobras en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité par rapport à un groupe placebo externe, qui est le groupe placebo de l'étude PREVENT, donc le groupe placebo de l'eculizumab, le SOLIRIS. La population d'étude a regroupé 58 patients qui ont été traités par le ravulizumab et 46 patients dans le groupe placebo. Il y avait 65,5 % de patients qui avaient été traités par un traitement de fond antérieur, et 89,4 % pour le placebo.

En termes de traitement concomitant, environ 50 % des patients ont été traités par placebo pour le ravulizumab alors que c'est environ 72 % pour le groupe placebo. Les deux groupes de population de l'étude ne sont pas totalement comparables, nous reviendrons dessus après.

Le critère de jugement principal était un critère qui est connu dans cette pathologie et qui est pertinent, à savoir le délai avant la première poussée. Dans le groupe ravulizumab, il n'y a pas eu de poussée sur les 73,5 semaines de suivi médian, alors que quand on compare par rapport au groupe placebo, il y a eu 42,6 % de poussées sur 36 semaines de suivi médian.

En termes de critères de jugement secondaires, ils ont effectué un taux annualisé de poussées, donc comme il n'y avait pas de poussées, cela fait 0 de taux annualisé pour le ravulizumab. Ils ont comparé cela par rapport à la cohorte NOMADIMS pour le chiffre externe parce que dans l'étude de l'eculizumab, il n'y avait pas un suivi assez long pour avoir une estimation de ce chiffre assez importante. C'est sorti significativement.

Ensuite, le deuxième critère hiérarchisé était la variation cliniquement importante, par rapport à l'inclusion, de l'indice ambulatorio de Hauser, où le ravulizumab avait déjà suggéré également une supériorité par rapport au placebo. Le troisième critère hiérarchisé était un critère de qualité de vie, l'EQ5D, et là pour le coup il n'y a pas eu de démonstration.

Il est à noter qu'il y a une demande de l'EMA d'une analyse supplémentaire sur le score EDSS en deuxième critère de l'analyse hiérarchique et il n'y a pas eu non plus de démonstration d'une différence entre les deux groupes.

En termes de tolérance, c'est un médicament qui est utilisé dans d'autres pathologies. Les problématiques de tolérance qui sont les plus importantes sont les infections à méningocoque. Là, il y en a eu 2 dans cette étude dont 1 qui a dû arrêter le traitement définitivement.

En termes de points de discussion, pour les faire très rapidement, ce que l'on peut regretter dans cette étude, c'est surtout l'absence de comparaison au comparateur cliniquement pertinent, en sachant qu'en première ligne de traitement, le rituximab est très largement utilisé et recommandé donc il aurait pu y avoir une comparaison versus ce traitement.

En deuxième ligne, l'eculizumab n'a pas fait l'objet d'un développement concomitant donc il était également possible de faire une comparaison avec ce traitement.

Ce que nous regrettons également, c'est le schéma de cette étude qui est une étude monobras en ouvert avec une comparaison indirecte qui peut donc entraîner des biais de sélection et d'évaluation, d'autant plus que du coup les deux groupes n'étaient pas du tout contemporains puisqu'il y avait environs 5 ans d'écart entre les deux groupes.

Les populations n'étaient pas totalement comparables puisque les critères de NMOSD n'étaient pas les mêmes à l'inclusion. Le groupe placebo avait tendance à être plus sévère sur les différents scores, avec aussi plus de poussées antérieures, et les patients du groupe placebo ont également reçu plus de traitements antérieurs à l'inclusion et plus de traitements concomitants au cours de l'étude.

Enfin, ce n'est pas le même type d'étude qui a été fait pour tous les comparateurs puisque pour les trois autres comparateurs dont je vous ai parlé, les trois autres traitements de la NMOSD, ont pour le coup fait des études randomisées en double aveugle versus placebo.

Enfin, il n'y a pas de démonstration sur la qualité de vie et sur l'EDSS qui sont des critères assez pertinents dans cette pathologie.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à l'expertise du Professeur Audoin et en interne au Professeur Clanet et au Professeur Chevret sur la méthodologie. Comme l'a dit Pierre, il y a également des contributions des associations The Sumaira Foundation et NMO France qui ont pour le coup fait uniquement des contributions écrites. Je vais laisser la parole au Professeur Audoin en premier lieu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, nous avons décidé de faire parler les associations avant. En l'occurrence, les associations sont présentes et nous allons les faire intervenir séquentiellement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je suis désolée, jusqu'à très peu nous ne savions pas si elles allaient être présentes.

[...]

M. le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Audoin, c'est à vous.

M. le Pr AUDOIN.- Je vais passer vite parce qu'on en a parlé il n'y a pas si longtemps. La NMO est une pathologie rare qui touche principalement la femme, qui débute dans les 40 ans. On insiste bien sûr sur la poussée, le risque de poussée. Cela évolue uniquement par poussées, des poussées qui peuvent être extrêmement sévères, nerf optique et moelle. Le pronostic fonctionnel est toujours menacé et le pronostic vital est parfois menacé dans les poussées médullaires hautes. Vous savez que la prise en charge de la poussée est une urgence absolue, elle a été bien codifiée dans le PNDS.

Il faut savoir qu'il n'y a aucune évolution entre les poussées et que le handicap n'est dû qu'à la séquelle des poussées, donc la réduction du risque de poussée induit une réduction automatique du risque de handicap.

Vous savez que nous ne sommes pas démunis. Même avant les AMM, on utilisait déjà des traitements immunosuppresseurs dans la NMO, dont un qui est le rituximab, qui est

largement utilisé en France puisque c'est le traitement le plus prescrit. Il y a de très nombreuses études observationnelles qui suggèrent fortement son efficacité, une méta-analyse également, et il y a une étude randomisée qui a démontré son efficacité. Il y a également d'autres traitements historiques que l'on utilise de moins en moins quand même, l'azathioprine et le mycophénolate mofetil.

Ensuite, il y a les traitements qui ont l'AMM. Nous en avons parlé, il y a l'eculizumab qui est donc l'anticorps anti-protéine C5 et le satralizumab, qui ont eu une AMM large, mais qui ont été restreints en termes de remboursement aux patients en échec de traitement de fond immunosuppresseur. Il y a eu le rituximab, l'azathioprine, le mycophénolate mofetil à ces patients qui devaient avoir des anticorps anti-AQP4 positifs.

Récemment, nous avons discuté de l'UPLIZNA qui a eu un accès précoce il y a un an, en première ligne, puisque c'est un traitement qui avait été évalué en monothérapie et c'est un mécanisme d'action qui est très proche du rituximab puisque c'est un anti-CD20 et une ASMR III a été donnée, mais en excluant le rituximab puisque le mécanisme d'action suggérait qu'on ne pouvait pas clairement démontrer qu'il était plus efficace puisqu'il est probablement autant efficace.

Je voulais mettre un peu en perspective et donner l'avis du clinicien en charge des NMO. Qu'attendons-nous aujourd'hui ? Quels sont les besoins non satisfaits ? Finalement, nous avons été très gâtés ces dernières années par des traitements extrêmement efficaces. Nous avons même été surpris par l'efficacité et le niveau de réduction du risque de poussée. Nous avons maintenant beaucoup de traitements disponibles, dont un historique qui est largement utilisé, le rituximab.

L'enjeu actuel pour le clinicien n'est pas de trouver une molécule qui marche encore mieux, mais surtout de trouver une molécule qui a un profil de tolérance amélioré puisque le problème majeur aujourd'hui, c'est que les patients qui ont la NMO doivent être traités en permanence.

Il y a dans la sclérose en plaques des essais de désescalade. On envisage la désescalade pour réduire le risque et a priori, il n'y a pas de rebond inflammatoire, donc c'est une possibilité, mais pas dans la NMO. On s'intéresse à cela dans le groupe NOMADMUS. On a d'ailleurs publié un papier récemment qui démontre que dès qu'on désescalade, le risque de poussée est très rapide. Les patients sont donc aujourd'hui condamnés, avec les thérapies actuelles, à être traités en permanence et donc à avoir une immunosuppression très importante.

On est donc vraiment dans un problème de tolérance. Les patients ne font plus de poussées aujourd'hui avec les traitements que nous utilisons. Les patients font des complications infectieuses dues au traitement.

Je voudrais attirer votre attention sur le fait que votre jugement doit quand même prendre en compte l'éventuel gain en tolérance ou absence de gain en tolérance des nouveaux traitements.

Après, il y a un autre aspect, mais qui n'est pas abordé aujourd'hui, c'est l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des poussées. On peut aussi imaginer que les nouveaux traitements s'attaqueront à la prise en charge des poussées, mais c'est un autre sujet.

Je reviens sur le design de l'étude qui a été très bien décrit. C'est une étude multicentrique avec un placebo externe, avec 60 patients AQP4+. Il n'y a pas de bras placebo du fait de la gravité de la pathologie et je crois qu'en 2019, c'était la moindre des choses que de ne pas proposer un placebo à des patients. Ce que l'on regrette, bien entendu, c'est qu'il n'y ait pas eu d'étude comparative au moins par rapport au rituximab, mais nous avons déjà abordé cela pour les autres produits, et également peut-être aussi contre l'eculizumab qui avait fait l'objet d'un développement juste antérieur.

Ce qui est mis en avant pour justifier l'absence d'étude comparative, c'est finalement la trop grande efficacité des comparateurs. Ils sont tellement efficaces qu'il faudrait un nombre immense de patients pour monter l'étude et comme c'est une pathologie rare, on ne peut pas monter l'étude. Cela vous montre quand même que nous avons en face des comparateurs qui marchent très bien.

Le critère de jugement principal, nous l'avons vu. Je voulais quand même attirer votre attention sur le fait que dans cette étude, les critères d'inclusion étaient larges, mais finalement, les patients inclus étaient des patients plutôt évolués de type deuxième ligne. La durée moyenne entre la première poussée et le début du traitement était de 5 ans. 86 % avaient reçu un traitement immunoactif de fond avant. En moyenne, ils avaient déjà présenté 4 poussées, donc on n'est pas sur un début de maladie. Surtout, il y a eu 50 % de patients traités par immunosuppresseur en plus pendant l'étude donc finalement, c'est une étude principalement en add-on, au moins pour 50 % d'entre eux.

Comme nous vous l'avons dit, il n'y a eu aucune poussée dans cette étude avec une durée moyenne d'exposition de 73 semaines, ce qui fait 18 mois.

Vous savez que l'ULTOMIRIS est un anticorps anti-C5, comme l'eculizumab. Le gain, c'est une demi-vie d'élimination plus importante, ce qui permet une administration toutes les 8 semaines versus 2 semaines, ce qui est un avantage pour les patients, bien entendu.

Il est évoqué dans le dossier une hypothétique plus grande rapidité d'action de l'ULTOMIRIS. Là, c'est simplement évoqué, il n'y a aucune preuve, rien dans la littérature. Je crois qu'on ne peut pas positionner les anti-compléments par rapport aux anti-B concernant leur rapidité d'action. Ce n'est pas basé sur les preuves.

La tolérance, c'est bien sûr le problème principal. Il y a eu 2 méningites à méningocoque sur 58 patients exposés pendant l'étude, donc cela confirme le risque des anti-compléments et surtout, il n'y a pas que les méningites puisqu'il y a eu 5 patients, dont les 2 patients qui ont fait la méningite, qui ont fait des effets indésirables infectieux graves durant l'étude.

Enfin, je ne vois pas ce qui pourrait motiver de modifier la population cible par rapport au SOLIRIS. En tout cas, la population recrutée avait des caractéristiques légèrement différentes, mais c'était quand même une population de patients déjà traités pour la plupart, et c'était

une indication en deuxième ligne. Surtout, ce n'était pas un traitement utilisé en monothérapie pour la moitié d'entre eux.

Je vais peut-être dire quelques mots sur l'accès précoce. Je ne sais pas si je vous en parle maintenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si vous voulez.

[...]

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Michel

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je n'aurai pas grand-chose à vous dire puisque je partage totalement l'analyse qu'a faite Bertrand, que je remercie. Je voudrais simplement dire qu'on peut en plus peut-être ajouter que cette étude vient d'être publiée dans *Annals of Neurology* au mois de juin, donc dans une revue qui pour nous est une référence en neurologie.

Bien sûr, cette étude a un certain nombre de restrictions méthodologiques, en particulier effectivement le fait qu'il y ait un groupe comparateur externe qui était bien sûr complètement disponible puisque c'est le même laboratoire qui a développé les deux produits.

J'entends tout à fait l'argumentaire qu'il est impossible de faire une étude contre placebo dans un contexte où on a des médicaments qui sont efficaces. Nous aurions bien aimé avoir une étude contre le rituximab, bien sûr.

L'argumentaire qui est donné vis-à-vis de la comparaison avec le SOLIRIS, dans le papier qui a été publié, c'est qu'il aurait fallu 8 600 patients avec les critères que je ne vais pas développer, mais nous pourrions demander à Sylvie ce qu'elle en pense vis-à-vis des points qu'ils ont donnés pour une étude de non-infériorité.

Dans cette étude il y avait aussi un point qu'il faut souligner, à savoir que les investigateurs et les patients étaient informés du traitement. Par conséquent, même si je pense que dans le contexte particulier l'effet placebo n'est pas majeur, il peut exister.

Il y a une différence incontestable quand on regarde le groupe comparateur qui n'est donc pas randomisé avec les patients de l'étude. Incontestablement, ces groupes sont un peu différents à la fois sur les critères d'inclusion dans les études, les critères de diagnostic au départ, et probablement que les patients qui sont dans l'étude d'ULTOMIRIS sont des patients qui sont un peu moins évolués dans la maladie, même s'ils le sont et s'ils paraissent un peu moins graves que ceux de l'étude de référence du SOLIRIS.

Il y a d'ailleurs un autre point sur lequel je demanderai à Sylvie de nous éclairer. C'est qu'il y a une étude de sensibilité qui a été faite avec des scores de propension dans laquelle la firme et les auteurs nous confirment que, grâce à cette analyse, on peut effectivement considérer qu'il n'y a pas de différence très significative dans l'efficacité, que cela semble confirmer l'efficacité. Il y a un certain nombre d'éléments et de critères qui ont été donnés à cette étude de sensibilité, mais j'aimerais avoir l'avis de Sylvie là-dessus.

Le dernier point, ce sera une question que je poserai à Bertrand Audoin. On voit dans l'étude que sur l'échelle de handicap, qui est l'échelle EDSS qu'on utilise dans la sclérose en plaques, mais qui est peut-être un peu moins adaptée à la neuromyéélite optique, il y a quand même 6 malades qui s'aggravent sur l'EDSS de manière significative, avec plus d'un point d'aggravation, alors qu'ils n'ont pas eu de poussée pendant cette période et que l'on sait que dans cette maladie, il n'y a pas d'évolution progressive. J'aimerais donc qu'il puisse nous répondre et nous dire ce qu'il en pense et s'il s'agit simplement d'une fluctuation d'évaluation de l'EDSS ou s'il y a d'autres éléments que nous pourrions prendre en considération.

En dernier point, je dirais quand même que malgré toutes les réserves qu'il peut y avoir sur la méthodologie de cette étude, il est incontestable qu'aucun de ces patients n'a fait de poussée pendant la période. Je prends quand même cela comme un élément significatif d'une efficacité réelle sur une durée qui est de plus de 1 an sur tous les patients qui l'avaient dans l'étude. C'est un élément que je prends en considération pour m'assurer qu'il y a une efficacité assez proche du SOLIRIS et de l'ULTOMIRIS.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Michel. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite parce qu'il y a déjà beaucoup de choses qui ont été dites. Effectivement, la première chose que je trouve à noter, c'est que le laboratoire produit un essai de phase 3 en ouvert, contrôlé en externe, ce qui, je dois l'avouer, est une dénomination nouvelle qui vient élargir le champ des possibles.

Le problème de cette comparaison externe, c'est que par rapport à ce que l'on voit habituellement, le laboratoire a mis comme analyse principale une analyse qui est brute, c'est-à-dire qui a comparé directement le groupe de son essai non comparatif en ouvert - puisque tous les malades inclus savaient qu'ils recevaient ce traitement - à un groupe placebo d'un autre essai, PREVENT, qui avait évalué l'eculizumab versus placebo dans une population qui est considérée comme similaire.

Néanmoins, comme l'ont dit le chef de projet et tous les intervenants, ce n'est pas tout à fait vrai puisque c'était des diagnostics plus anciens, avec une histoire de poussées qui était plus importante dans ce groupe placebo externe que dans celui de l'essai.

Comme on vient de le rappeler, il n'y a pas de contrôle de l'effet placebo puisque les malades savaient ce qu'ils prenaient, comme quelque chose qu'ils considéraient comme actif. Il n'y a pas de contrôle du biais de sélection puisque les malades qui ont été inclus, même involontairement, ont pu être sélectionnés.

Il n'y a pas de contrôle du biais d'évaluation même si vous avez insisté sur le fait que le critère de jugement était simple. Je voulais quand même souligner que, selon l'investigateur, il y avait deux échecs, qui n'ont pas été validés par le comité indépendant.

Je me suis demandé, et c'était ma question à l'expert, si la définition de ce que l'on appelle une aggravation de symptôme neurologique préexistant, qui persiste plus de 24 heures, était vraiment quelque chose de reproductible.

L'analyse princeps, pour moi, est biaisée pour toutes les raisons que l'on vient de dire, parce qu'elle ignore ces différences et qu'elle fait comme si les groupes avaient été constitués de manière aléatoire alors que ce n'est pas le cas.

Effectivement, comme on vient de le rappeler, le laboratoire a fait des analyses de sensibilité de deux types, l'une en calculant un score de propension à avoir reçu le traitement par rapport au placebo, en incluant la région, l'âge, le sexe, la prise d'immunosuppresseurs, le score EDSS et l'histoire passée des rechutes antérieures.

Après, il utilise ce score de deux façons, soit en stratifiant sur les quantiles du score, et là, longtemps que la littérature statistique dit que ce n'est pas une bonne idée donc je me suis assise dessus, soit en faisant de la pondération inverse, qui est assez mal décrite dans le rapport. Elle montre qu'après pondération, il y a des différences résiduelles persistantes entre les groupes qui empêchent de s'assurer de leur échangeabilité en termes de facteur pronostique, notamment sur l'histoire passée de taux de récurrence sur les 24 mois précédents.

Je voulais rajouter que le choix du comparateur m'a posé question parce que, comme nous venons de le dire, ils ont utilisé le bras placebo. Dans l'essai PREVENT, il y avait les données du bras eculizumab. Certes, démontrer une non-infériorité est toujours compliqué, mais je pense quand même que l'estimation de la taille de l'effet est toujours intéressante et que c'est un peu dommage, alors qu'on pouvait utiliser des données externes de comparateurs cliniquement pertinents, de ne pas les avoir utilisées en partant sur des calculs un peu excessifs de taille d'échantillon puisque quelque part, ils disent qu'il fallait 10 000 sujets pour arriver à démontrer une différence ou une non-infériorité.

Enfin, je voulais aussi ajouter qu'il n'y a pas de différence en termes de qualité de vie même si c'est fait sur la base non pondérée et qu'enfin, moi aussi j'avais noté les patients qui faisaient des infections à méningocoque.

Je voulais rappeler quand même que dans l'essai PREVENT, il ne doit y avoir qu'une seule ou deux rechutes, donc c'est aussi très efficace. Il n'y a pas que l'ULTOMIRIS qui conduit à n'observer quasiment aucune rechute alors que dans l'essai PREVENT, comme nous l'avons dit tout à l'heure, les patients étaient un peu plus graves. On ne peut pas les comparer, c'est sûr.

Ma question à l'expert était la suivante. Avons-nous besoin ou pas de nouvelles molécules sur le même mode d'action chez ces malades ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup à vous tous. Nous allons commencer les questions. Étienne Lengliné ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour votre exposé. J'avais une question sur les infections à méningocoque qui sont survenues pendant l'essai. Cela me semblait beaucoup, 2 infections pour un suivi de 18 mois chez 50 patients, en sachant que les données de pharmacovigilance pour l'eculizumab qui sont publiées dans d'autres contextes sont plutôt à 0,25 pour 100 patients-années. C'est beaucoup moins.

Était-ce des patients qui avaient été vaccinés, qui prenait une antibioprophylaxie ? Avaient-ils été vaccinés après anti-CD19 ou anti-CD20, ce qui peut peut-être minorer l'immunogénicité de la vaccination ?

En fait, on arrive à des niveaux où finalement, le risque d'infection grave invasive à méningocoque ou pneumocoque va être plus important que le risque de faire une poussée de leur maladie, donc le choix des traitements risque d'être vraiment guidé par la toxicité de ces différents traitements qui sont disponibles.

M. le Pr AUDOIN.- Sur les deux patients qui ont eu une méningite, les deux patients étaient vaccinés et un patient avait été vacciné alors qu'il était sous immunosuppresseur. Je n'ai pas en tête lequel et je ne suis pas sûr d'avoir l'information. En tout cas, un des deux n'était pas sous immunosuppresseur. Par contre, aucun n'avait d'antibioprophylaxie.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans les études SOLIRIS, y a-t-il eu un type d'infection ou pas ?

M. le Pr AUDOIN.- Oui. Combien, je ne sais plus. Je n'ai plus cela en tête sur l'eculizumab.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je peux rappeler que le patient numéro 2 était sous mycophénolate et prednisolone et qu'il avait eu, 13 mois auparavant, du rituximab.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Rituximab qui, on le sait, peut probablement diminuer l'efficacité vaccinale.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était 13 mois avant le début de l'étude.

M. le Pr AUDOIN.- C'est vraiment la tolérance de ces traitements, notre inquiétude. Il n'y a pas que les infections à méningocoque, il y a eu 3 infections sévères également.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre à la question, dans l'étude PREVENT il n'y avait pas d'infection à méningocoque. Je ne sais pas pour les autres indications SOLIRIS, mais il n'y en a pas eu dans cette indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a eu des Covid graves ?

M. le Pr AUDOIN.- Il y a eu des Covid mais parmi les 5 infections graves il n'y en avait pas si ma mémoire est bonne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le blocage du complément, c'est vraiment les infections invasives à germes encapsulés, les méningocoques, les pneumocoques, etc.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela a été considéré quand même comme à risque quand nous avons discuté les dossiers Covid.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais juste faire remarquer par rapport aux méningocoques que la vaccination est actuellement généralisée contre le méningocoque C et qu'elle commence juste contre le méningocoque B, qui est quand même le germe dominant

en France. Quelque part, on ne peut pas dire qu'ils avaient été correctement vaccinés puisque ces personnes n'ont probablement pas été vaccinées contre le méningocoque B.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Si, Jean-Christophe, avant un anti-C5, on fait une vaccination contre toutes les souches possibles.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, mais le BEXSERO qui a été mis au point et qui n'a été commercialisé que tout à fait récemment, en tout cas chez l'enfant, ne couvre pas contre le méningocoque C. Le vaccin contre le méningocoque C ne protège pas contre le méningocoque B et cette vaccination contre le méningocoque B est tout à fait récente.

D'autre part, il y a le A, le Y, le W135. Le problème, c'est la couverture vaccinale, ce qui n'empêche que le fait d'être sous SOLIRIS expose à des infections graves à germes encapsulés. Dans le PREVENAR 13, il n'y a que 13 valences sur les 90 valences du pneumocoque.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je peux te répondre, Jean-Christophe. Ils avaient été vaccinés sérotypes A, C, W, Y et B.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci de ta réponse.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Mais il n'y avait pas d'antibiothérapie prophylactique. C'est très souvent prescrit en association avec ces traitements-là.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bertrand, peux-tu répondre à ma question sur l'aggravation du score EDSS, s'il te plaît ?

M. le Pr AUDOIN.- Déjà, comme vous le savez, l'EDSS n'est pas une échelle validée dans la NMO. On l'utilise par extension par rapport à la sclérose en plaques.

Deuxièmement, les connaissances actuelles n'ont pas mis en évidence de progression dans cette maladie, même les dernières données.

Ces patients qui ont effectivement une augmentation de l'EDSS ne seraient-ils pas des patients qui fluctuent du fait d'épines irritatives ou autres ? N'est-ce pas une fluctuation due à la cotation ? Je ne sais pas. En tout cas, ce que je peux vous dire c'est qu'il n'y a pas de données solides aujourd'hui dans la littérature en faveur d'une progression dans cette maladie.

Il est donc difficile d'accorder une valeur à cette mesure éventuellement d'une progression si il n'y a pas de progression aujourd'hui connue dans cette maladie, avec un test qui n'est pas validé dans cette maladie. Je n'ai pas d'autre explication à vous donner, malheureusement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ma question porte sur la durée d'observation dans cette étude qui est de 70 semaines en médiane. Est-ce suffisant ? Il n'y a bien sûr aucun événement observé, ce qui est spectaculaire, mais est-ce suffisant pour en tirer des

conclusions ? Si j'ai bien compris, les poussées pourraient survenir tous les 2 à 3 ans chez la plupart des patients et ce n'est pas sur un rythme annuel.

M. le Pr AUDOIN.- Effectivement, c'est un peu court, même s'il y a une absence totale de poussée sur 18 mois, et on voit que dans les études en désescalade, on a rapidement des poussées dans l'année sur une proportion de patients. L'absence de poussée suggère donc une efficacité qui est quand même suffisante, à mon sens, par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. Le petit bémol par contre, c'est qu'il ne s'agit pas d'une monothérapie. On n'a pas de poussée, mais 50 % des patients sont en bithérapie. C'est important. Y aurait-il eu la même action en monothérapie ? On ne peut pas y répondre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voudrais surtout ajouter que nous avons des données à un peu plus long terme sur 90 semaines. Ce n'est pas beaucoup plus, mais il n'y a pas de poussées non plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je crois qu'il n'y a pas de questions ni de commentaires. Monsieur Audoin, nous vous remercions pour votre expertise et pour vos réponses à nos questions. Bonne journée.

(Monsieur le Professeur Bertrand Audoin quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Patrick ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans l'avis sur ULTOMIRIS dans le SHU atypique, la commission recommande qu'une antibioprophylaxie soit mise en place pour tous les patients devant recevoir du ravulizumab. Ne serait-ce pas important, si on l'accepte dans cette indication, d'avoir cette même prescription recommandée ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick, c'est possible au long cours si tu traites ces patients pendant des années et des années, de faire une antibiothérapie prophylactique.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a un avis du Haut Conseil de la Santé publique en date du 1^{er} avril 2022 sur l'antibioprophylaxie des patients qui sont traités par inhibiteur de complément, dont ravulizumab, qui reprend les données de la littérature et qui préconise qu'il y ait une antibioprophylaxie qui soit réalisée chez tous ces patients. C'était une saisine de la DGS apparemment. C'est donc clairement recommandé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec ce que dit Patrick. Je pense que c'est souhaitable. On n'aurait peut-être pas eu ces quelques cas de méningites à méningocoque. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En commentaire, malgré toutes les restrictions et réserves, c'est un peu la même histoire chaque fois qu'on a SOLIRIS et ULTOMIRIS. Il n'y a pas de comparaison directe et quand il n'y en a une, elle n'est pas de bonne qualité. Globalement, il y a une efficacité réelle de l'ULTOMIRIS.

Clairement, si nous le prenons, je pense qu'il faut le prendre comme un traitement de deuxième ligne, après les immunosuppresseurs de type anti-CD19 ou anti-CD20 comme SOLIRIS. À mon sens, il faut l'aligner comme SOLIRIS. Pour l'aligner comme SOLIRIS, la

meilleure des solutions, ce n'est peut-être pas de le mettre en ASMR III, mais de le mettre en ASMR V dans la stratégie en deuxième ligne, mais j'entends bien qu'il y ait des discussions sur le sujet.

Bien sûr, il y a également la prise en charge des centres de ressources et de compétence, exactement comme les autres. Par contre, j'ai été surpris d'entendre premièrement par la personne qui a parlé que le SOLIRIS avait été donné en première intention, ce qui n'est pas, je trouve, l'indication qui a été retenue et qui devrait être retenue, et deuxièmement, par la deuxième personne, qu'il faut deux poussées dans l'année, ce qui n'est pas le cas.

Je pense qu'il y a soit des mésusages soit des façons d'utiliser les choses qui font que, peut-être, on ne discute pas tout le temps avec les RCP malgré ce que nous avons recommandé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport à cela, je voudrais ajouter un petit point par rapport à ce qui a été dit par la deuxième personne. Sur les deux poussées dans l'année, c'est vrai que quand vous avez examiné SOLIRIS la première fois en 2019, l'indication était restreinte par l'EMA sur les formes récurrentes et vous avez défini dans le SMR ce que voulait dire « forme récurrente ». Vous l'avez défini en fonction des critères d'inclusion de l'étude et donc du fait qu'il y ait deux poussées au cours des 12 derniers mois ou trois poussées dans les 24 derniers mois. C'est peut-être ce dont elle parlait. Je ne sais pas dans l'usage ce qui en est fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons pris les critères de l'étude, ce qui n'est pas le cas de l'anti-IL-6, je pense.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement. C'est ce que nous avons pu faire par la suite.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord, mais certainement pas en première ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ça, c'est clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci. Ce que je regrette, dans le plan de développement et dans les preuves que nous fournit l'industriel, c'est que l'on considère qu'il va y avoir un bénéfice pour le patient j'imagine quant à la qualité de vie, mais ce n'est pas le critère de jugement principal et je pense qu'on pourrait parfaitement imaginer des études comparatives randomisées avec la stratégie du médicament actuellement utilisé versus l'eculizumab sur ce critère de jugement.

Le plan de développement, ici, sur la qualité de vie, ne permet pas d'estimer l'effet de ce médicament au-delà de tout doute raisonnable. Le plan de développement pourrait être basé sur la qualité de vie pour le critère de jugement principal. On est obligé d'intuiter les effets sur la qualité de vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les comparateurs. Là, on est dans une situation où il y a des comparateurs pertinents. Non ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je suis d'accord. Tu veux parler de l'accès précoce, Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui.

[...]

La deuxième chose concernait la stratégie de développement du laboratoire. Ce qui n'est pas clair pour moi, c'est si c'est le même laboratoire pour le SOLIRIS et l'ULTOMIRIS.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Absolument.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi font-ils cela, alors ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Parce que le SOLIRIS va être générique, ça va y avoir des biogénériques. Il y a donc un intérêt à développer celui-là, ce d'autant plus qu'il a ce petit plus. Il a le même épitope. C'est exactement la même cible antigénique. Ils ont modifié 4 aminoacides, ce qui fait qu'ils allongent le délai entre les injections. L'efficacité est prolongée donc on passe de 15 jours à 2 mois.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas négligeable, quand même.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas négligeable pour les patients, en termes de praticité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as vu, quand j'ai posé la question à la dame de l'association, elle a considéré que c'était un avantage. Je sais qu'en contrepartie de cela, on n'a pas la certitude que l'efficacité soit la même pour la bonne raison qu'elle n'a pas été comparée, et cela avait déjà été le même problème dans les autres indications d'ULTOMIRIS et notamment dans le SHU atypique, mais en pratique, je pense qu'aussi bien pour les patients que pour les structures, les hôpitaux de jour, etc., c'est quand même un avantage qu'on ne peut pas négliger, je trouve.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- S'il y a un bénéfice, même sur ce genre de critère, et même si en non-infériorité il est très difficile de prouver quelque chose sur un critère d'efficacité ou manifestement on a un taux de réussite qui est énorme, on peut montrer des différences sur ce type de critère, que ce soit la qualité de vie ou que ce soit le délai de prise en charge ou que sais-je. C'est ce que je trouve dommage. On peut inventer des critères pour quantifier cela.

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

Je trouve que nous finissons par reposer nos évaluations que sur des extrapolations un peu fantaisistes ou parfois compassionnelles ou que sais-je, mais qui s'éloignent un peu de notre corps de métier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce que je voudrais dire, Sylvie, c'est que dans l'article ils ont discuté de cela avec la FDA et l'EMA et que cela a été jugé acceptable. C'est d'ailleurs ce qui est écrit dans l'EPAR.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je sais que les agences sont de moins en moins exigeantes maintenant. J'ai vu passer un article il n'y a pas longtemps qui s'inquiète de la baisse du niveau d'exigence des agences. Je me rapporte aussi à ce que nous a dit Monsieur Bruno il n'y a pas très longtemps. Il me semblait que nous étions là pour rester dans la rigueur. Il me semble qu'il nous a dit cela au début.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas « il me semble », c'est une certitude. Je suis d'accord. Là, nous avons quand même deux éléments sur lesquels je veux juste insister un peu. Faut-il vraiment des arguments pour démontrer que la qualité de vie est meilleure quand on passe d'un traitement tous les 15 jours à tous les 2 mois ? Il ne faut peut-être pas pousser le bouchon trop loin. Je serais concerné, je préférerais juste avoir mon injection tous les 2 mois plutôt que tous les 15 jours. Cela me paraît couler de source. Je n'ai pas besoin d'élément de démonstration pour cela.

Sur l'efficacité, je suis d'accord qu'elle n'est pas démontrée de manière méthodologiquement rigoureuse, mais en même temps, comme l'avait fait remarquer Michel, dans le groupe traité, il y a zéro poussée.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en avait deux selon l'investigateur. Dans le SOLIRIS, il y en avait très peu aussi.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, il y a des contrôles dont on n'a pas parlé. Pour chaque suspicion de poussée, il y avait des imageries par résonance magnétique qui étaient faites et dans les poussées, quand il y a des imageries par résonance magnétique, on voit des prises de contraste. C'est un élément qui a été fait systématiquement pour tous les patients et c'est la raison pour laquelle l'adjudication de ces deux poussées n'a pas été faite parce que les IRM ne l'ont pas confirmé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pourrions discuter longtemps de ces aspects méthodologiques.

M. le Pr LEBA, membre de la CT.- Est-ce que je peux prendre la parole ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Moi aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très rapidement, parce que nous sommes en retard. Nous ne pourrions pas faire le dossier suivant avant le déjeuner.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- L'avantage de l'ULTOMIRIS ne devrait-il pas bénéficier d'un ISP, parce qu'il améliore la qualité de la vie ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il ne l'améliore pas sur le plan méthodologique, d'une part. Deuxièmement, si on le prend, on le prend dans une situation méthodologique qui est celle qu'elle est. Je pense que c'est suffisant, mais je ne trouve pas que cela suffise pour le valoriser dans la mesure où la qualité de vie n'est pas démontrée dans l'étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- En plus, il n'est pas demandé par l'industriel. Jean-Christophe Lega, très vite ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voudrais rappeler qu'actuellement nous ne connaissons pas la balance bénéfice/risque de ce médicament par rapport au comparateur, c'est avéré, et que la qualité de vie est un critère de jugement qui permet d'estimer les effets indésirables et l'efficacité comparativement à un autre traitement.

C'est pour cela que quand Pierre, tu dis « j'intuïte le fait qu'il y a une amélioration de la qualité de vie », c'est sous réserve que les effets indésirables et l'efficacité soient vraiment à la hauteur de ce que l'on attend, mais nous n'avons pas de preuve. On peut toujours intuïter, mais c'est l'intuition.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'autant que nous avons eu le débat sur les méningites à méningocoque.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on ne sait pas si c'est lié à cela.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne le sait pas, justement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Est-ce un pré-AMM ou un post-AMM ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est un post-AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Votons-nous le droit commun d'abord ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous votons le droit commun d'abord, puis l'accès précoce. Pour le droit commun, il n'y a pas de demande d'ISP. Le Bureau proposait un SMR important uniquement en échec des traitements de fond immunosuppresseurs et une ASMR V dans la stratégie, en deuxième ligne.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Est-ce que nous le votons en miroir ou est-ce que tu veux que nous le mettions dans la place dans la stratégie thérapeutique ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je l'aurais mis dans la stratégie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous l'avons toujours mis, pour les autres, dans le SMR. Je me permets de le dire. Je vous conseille de le mettre dans le SMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans ce cas, nous faisons un miroir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour revenir là-dessus, contrairement à SOLIRIS, on ne mettrait pas la notion d'atteinte récurrente, etc., parce que ce ne sont pas les mêmes critères d'inclusion entre les deux études. Je ne sais pas ce qu'en pense Michel, mais ce n'est peut-être pas essentiel de le mettre ici dans la restriction d'indication.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne crois pas.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons donc pour le SMR, l'ASMR et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour le niveau de SMR, il y a 19 voix pour un SMR important et 1 voix pour un SMR insuffisant. Pour le niveau d'ASMR, il y a 20 voix pour le niveau V. Pour le miroir, il y a 20 voix pour un SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je propose que nous votions l'accès précoce dans sa globalité et nous reviendrons sur les réponses de la diapositive si c'était négatif.

[...]

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