



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 2023

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ULTOMIRIS – Audition – Extension d’indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à l’audition d’ULTOMIRIS. Nous faisons entrer ALEXION.

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

(Juliette Croquez, Suliya Madani, Jean-Christophe Delain et Romain Marignier rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs-Dames d’ALEXION. Désolés du retard. Merci de passer un peu de temps avec nous pour cette réévaluation en votre présence d’ULTOMIRIS, qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour nous faire votre présentation puis dix minutes précises d’échanges avec la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd’hui le laboratoire ALEXION pour l’audition d’ULTOMIRIS, que vous avez examinée et adoptée en juillet dernier. Il s’agissait de la demande d’inscription d’ULTOMIRIS, le ravulizumab, un anti-C5 du complément, sur la liste des collectivités dans la nouvelle indication qui est le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4.

Vous aviez octroyé un SMR important, uniquement chez les patients en échec des traitements de fond immunosuppresseurs, donc en deuxième ligne de traitement. Vous n’aviez pas octroyé d’intérêt de santé publique. Vous aviez octroyé une ASMR V dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- des données d’efficacité issues d’une étude monobras en ouvert comparative versus groupe contrôle externe placebo qui avait suggéré une supériorité du ravulizumab en termes de réduction du risque de poussées (le critère de jugement principal), de taux annualisé de poussées, et sur l’indice d’effort à la marche avec toutefois de nombreuses limites associées à la méthodologie de cette étude, notamment les critères d’inclusion différents entre les deux groupes, l’hétérogénéité des deux populations, un suivi différent et un biais de sélection ;
- de l’absence de bénéfice démontré sur l’invalidité et sur la qualité de vie des patients ;
- du profil de tolérance connu du ravulizumab, avec toutefois des cas d’infection au méningocoque ayant été rapportés au cours de l’étude concernée ;
- des incertitudes qui persistent sur l’efficacité et la tolérance au long cours, ainsi que sur la durée de traitement optimale ;
- des incertitudes sur la stratégie d’utilisation en l’absence de comparaison versus les traitements de fond utilisés en pratique, notamment le rituximab en première intention, et l’eculizumab, le SOLIRIS, pour lequel une comparaison était possible en

l'absence de développement concomitant.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est à vous.

Mme CROQUEZ.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. Nous vous remercions de nous entendre aujourd'hui dans le cadre de cette audition pour la spécialité ULTOMIRIS dans le cadre de sa demande d'inscription dans son extension d'indication dans la neuromyéélite optique.

Je suis Juliette Croquez, Directrice de l'accès au marché pour le compte d'ALEXION. Je suis accompagnée aujourd'hui du Docteur Suliya Madani qui est Directrice des affaires médicales pour le compte d'ALEXION, de Monsieur Jean-Christophe Delain, responsable médical neurologie pour ALEXION. Par ailleurs, nous sommes accompagnés aujourd'hui du Professeur Romain Marignier, expert de la NMO.

Comme cela a été rappelé précédemment, dans son avis du 19 juillet 2023, la commission de la transparence a évalué ce dossier pour lequel elle a rendu, parmi ses éléments de conclusion, les éléments importants suivants :

- un SMR important chez les patients en échec de traitement de fond immunosuppresseur ;
- un positionnement de ce traitement comme une option thérapeutique supplémentaire au même titre que le SOLIRIS en ENSPRYNG dans cette pathologie.

Aussi, au regard de ces éléments, nous sollicitons aujourd'hui une reconnaissance du progrès thérapeutique d'ULTOMIRIS dans cette indication au travers d'une amélioration du service médical rendu modérée, soit de niveau III, au même titre que ces spécialités ENSPRYNG et SOLIRIS dans la stratégie thérapeutique de la NMO chez les patients adultes ayant des anticorps anti-AQP4 en échec des traitements de fond immunosuppresseurs.

Pour étayer notre sollicitation, je vais tout de suite passer la parole au Professeur Marignier qui va revenir sur les éléments de fardeau de la maladie et la prise en charge thérapeutique.

M. le Dr MARIGNIER.- Bonjour à tous. Je suis le Professeur Marignier, neurologue à Lyon. Je travaille dans un service de neuroinflammation. Je suis aussi responsable de la cohorte nationale des patients souffrant de neuromyéélite optique, qui est la cohorte NOMADMUS. Depuis 2017, je suis responsable d'un centre de référence maladie rare MIRCEM. C'est dans le cadre de cette activité de centre de référence que j'ai codirigé la rédaction du PNDS sur le diagnostic et le traitement de la neuromyéélite optique à anticorps anti-aquaporine 4. Je suis en rapport avec de nombreux laboratoires qui travaillent dans le domaine de ces maladies rares, que ce soit ALEXION, HORIZON THERAPEUTICS, ROCHE et UCB.

Comme vous le savez assez bien maintenant, la neuromyéélite optique est une maladie rare, voire très rare et extrêmement invalidante, pour laquelle le pronostic fonctionnel et vital peut être impliqué dès la première poussée. C'est une maladie qui, à la différence de la sclérose en plaques, va évoluer par poussées uniquement, sans aggravation du handicap. L'idée est donc que la prévention des poussées a un impact majeur sur la prévention du risque de handicap.

et de décès. L'autre élément à avoir en tête est que malheureusement, l'histoire naturelle de la maladie fait que les poussées sont extrêmement fréquentes. Les données historiques avant la mise en route des traitements étaient un risque de 50 % au moins de faire une nouvelle poussée dans l'année suivant le début de la maladie.

Nous avons proposé en 2021, avec une écriture qui a commencé en 2020, un algorithme thérapeutique dans le cadre du PNDS, qui est illustré à droite. Le traitement de la poussée est une super urgence, par des corticoïdes et/ou des échanges plasmatiques, et ensuite nécessite l'introduction extrêmement rapide d'un traitement de fond préventif du risque de récurrence qui, à l'époque, reposait sur des données historiques concernant les traitements immunosuppresseurs à large spectre comme l'azathioprine, le mycophénolate ou la mitoxantrone. Nous avons insisté sur l'intérêt majeur du rituximab, avec l'accumulation de données montrant un contrôle de la maladie et une prévention des poussées.

C'était bien sûr avant l'arrivée en France des traitements plus récents, plus modernes, qui sont passés par les Fourches caudines d'essais thérapeutiques, que sont les trois médicaments inébilizumab, eculizumab et satralizumab. Depuis lors, nous avons eu les avis de la commission de transparence sur ces molécules, avec en première intention proposée l'inébilizumab, qui est un antilymphocytaire B, comme le rituximab, et en deuxième intention, l'anticomplément et les anti-IL-6 récepteurs.

Un point sur lequel je voulais insister est que les traitements dont nous parlons aujourd'hui sont des traitements qui vont être instaurés de façon immédiate, comme vous l'avez compris, et surtout qui devront être prolongés toute la vie du patient. Pour une maladie qui commence en général entre 20 et 40 ans, plutôt chez de jeunes femmes, l'exposition va être extrêmement prolongée sur 10 ans, 20 ans, voire 30 ans. On ne peut pas arrêter les traitements, il y a eu des essais et malheureusement, c'est la catastrophe, la maladie recommence et est toujours aussi active.

Il faut donc quand même prendre en considération ce risque d'exposition prolongée, à la fois en termes d'accumulation d'exposition au produit, mais aussi de contraintes engendrées par les traitements pour les patients.

M. DELAIN. - Membre Professeur Marignier. Pour restituer le contexte du développement du ravulizumab, ce dernier était concomitant avec l'ensemble des médicaments en développement dans la NMOSD, comme vous pouvez le voir sur le schéma du haut. L'étude CHAMPION a débuté en août 2019 là où les AMM de SOLIRIS, satralizumab ou inébilizumab en Europe ont été respectivement obtenues en août 2019, juin 2021 et avril 2022.

Il est à noter aussi que les AMM américaines et européennes de SOLIRIS ont été particulièrement rapprochées, en juin et août 2019. Ainsi, si on résume, à la date du lancement de l'étude, on avait une comparaison avec le rituximab qui n'était pas possible car le traitement n'avait pas d'AMM et c'est vrai que, malgré son utilisation en France, il était utilisé de manière très variable dans les différents pays à travers le monde et n'était donc pas perçu comme le traitement de référence au niveau international.

Concernant l'eculizumab, en plus d'être en codéveloppement, et ne pouvant donc pas être considéré comme un traitement de référence, la réalisation d'une étude comparative aurait

nécessité un nombre très important de patients, près de 8 600, qui n'était pas en adéquation avec la prévalence de la maladie. Finalement, un bras placebo en 2019 dans cette pathologie spécifique était compliqué, non envisageable. Peut-être, Professeur Marignier, pouvez-vous donner votre avis sur ce point-ci.

M. le Dr MARIGNIER.- C'est sûr que l'histoire du bras placebo nous a toujours posé souci, en tant que cliniciens, dans le développement d'essais thérapeutiques sur la NMO. Pour l'historique, j'avais été impliqué dans le développement de l'inébilizumab et à l'époque quand nous avons été contactés par le laboratoire, nous avons tous, en tant que cliniciens experts, insisté pour qu'il y ait un groupe comparateur molécule active, vu le risque potentiel d'exposition au placebo.

En fait, c'est la FDA à l'époque qui avait retoqué cette possibilité et avait insisté pour un bras placebo dans ces essais thérapeutiques puisque nous étions en absence de gold standard. Cela avait été finalement accepté par la communauté parce qu'il fallait absolument développer ces nouveaux produits, mais c'était déjà éthiquement difficile à accepter, et cela l'est encore plus en 2019, forcément, compte tenu du développement de ces produits depuis lors et de l'utilisation hors AMM d'autres molécules.

L'utilisation d'un bras placebo en 2019 me paraît complètement non éthique.

Surtout, je voulais également insister sur le fait que sur ces maladies rares, on n'y réfléchit peut-être pas assez, mais il faut absolument développer des designs d'essais thérapeutiques différents, originaux, reposant sur des stratégies un peu différentes, et notamment l'utilisation de données en vie réelle, de données de cohorte ou de données de groupes placebo d'essais thérapeutiques déjà réalisés. Quand j'avais entendu le design de CHAMPION, j'avais trouvé que c'était plutôt original tout en gardant à l'esprit les limites évidentes de ce design. Je l'avais trouvé plutôt intéressant en termes de développement de nouvelles stratégies de design d'essais thérapeutiques et surtout pour éviter l'exposition des patients à un groupe placebo.

M. DELAIN.- Merci, Professeur. Dans ce contexte, la meilleure option était le développement du ravulizumab à travers une étude clinique basée sur une étude de phase 3 multicentrique en ouvert, contrôlée versus placebo externe, qui était représenté par le bras placebo de l'étude PREVENT, qui était l'étude de phase 3 avec eculizumab. Cette méthodologie avait notamment été validée dans le cadre de l'EPAR.

Ainsi, le design de l'étude que vous pouvez voir ici comprenait une phase de screening. Les patients inclus devaient être adultes avec un diagnostic de NMOSD AQP4 confirmé par test AQP4 avec une poussée dans l'année précédant le screening et un EDSS inférieur ou égal à 7. Une fois inclus, les patients étaient évalués sur une période de 26 semaines s'il y avait eu deux poussées au moins ou 50 semaines si moins de deux patients avaient eu au moins 1 poussée.

Le critère de jugement principal est très robuste, puisqu'il s'agit du délai avant la première poussée validé par un comité externe indépendant, le même que l'étude PREVENT, puis on avait les critères secondaires hiérarchiques avec le taux annualisé de poussées, le score de Hauser, la variation de la qualité de vie et le score EDSS.

Sur la slide suivante, vous avez les différents résultats. Concernant le critère principal, vous pouvez voir ici représentée la proportion de patients sans poussée au cours du temps et constater qu'il n'y a aucune poussée rapportée sur une médiane de 73,5 semaines dans le groupe ravulizumab. Il est à noter aussi que nous avons une nouvelle analyse à 90 semaines qui a été réalisée ne montrant toujours aucune poussée, cela opposé au bras placebo de PREVENT pour lequel nous avons eu 20 sur 47 patients qui ont rapporté des poussées validées par le fameux comité d'adjudication, montrant une différence cliniquement significative entre les deux groupes. Cela se traduit par une réduction du risque de poussée de 98,6 %.

Le ravulizumab présente un profil de tolérance qui est attendu et conforme aux autres études des autres produits et aux données que nous avons en vie réelle. Il est à noter aussi qu'en France, le ravulizumab fait l'objet d'une distribution contrôlée qui permet de s'assurer de la vaccination anti-méningococcique, de l'antibioprophylaxie, qui va être conforme à l'avis du Haut Conseil de santé Publique, ainsi que d'un plan de gestion de risque qui permet de contrôler le risque d'infection à méningocoque de manière optimale.

Concernant les critères secondaires, le taux annualisé de poussées validé a atteint la significativité, de même que le score de Hauser qui permet de mesurer la mobilité des patients. Les critères suivants, l'EQ-5D EVA et l'EDSS, n'ont pas atteint la significativité. On aperçoit quand même des tendances et ce résultat peut notamment s'expliquer du fait que les patients ne vont pas récupérer après le passage de la phase aiguë, en tout cas très peu, soulignant à nouveau l'importance du critère principal et donc de prévenir toutes les poussées.

Professeur Marignier, pouvez-vous commenter les données d'efficacité et l'impact qu'aurait le ravulizumab sur la qualité de vie et le parcours de soins en particulier ?

M. le Dr MARIGNIER. - Clairement, l'essai CHAMPION met en évidence ce que l'on attend d'un produit dans la NMO, c'est-à-dire la prévention du risque de poussées puisque dans l'essai, il n'y avait aucun patient exposé au traitement qui avait présenté de poussée. Je tiens à redire qu'on est vraiment dans un dogme très différent de la sclérose en plaques où la prévention des poussées est l'alpha et l'oméga du traitement de la NMOSD puisqu'il permet la prévention du risque de handicap.

C'est clairement atteint avec ULTOMIRIS. Il y a un impact clair, en prévenant les poussées, sur la morbidité, et probablement également sur la qualité de vie puisque l'absence de poussées fait qu'il n'y a l'absence de nouveau handicap, que ce soit un handicap moteur, qui peut être très important dans la maladie, un handicap visuel, mais aussi un handicap douloureux dont on parle peu, mais qui est très contraignant pour les patients au quotidien.

L'autre élément plus pragmatique, mais qui a un impact majeur sur la qualité de vie des patients, c'est la fréquence des infusions. L'eculizumab est un traitement extrêmement efficace, mais malheureusement, il nécessite une exposition deux fois par mois à l'hôpital. Il y a donc un ratio de nombre d'injections qui est de 6 versus 26 entre le ravulizumab et l'eculizumab, ce qui paraît déjà important sur une année, mais qui va être multiplié sur 5 ans, 10 ans, 15 ans, 20 ans. L'impact sera donc quand même majeur.

Ce n'est pas uniquement la contrainte. Ce qu'il faut vraiment avoir en tête, c'est que malheureusement, nos patients souffrant de NMO sont souvent déjà très handicapés par le premier épisode, que ce soit un handicap moteur, visuel ou douloureux, et donc chaque déplacement peut être contraignant, douloureux et difficile à gérer. Comme vous le savez aussi, ce sont des maladies rares qui sont gérées par des centres de référence, donc souvent, le parcours pour aller du domicile au centre de référence est assez long. Cela peut prendre plusieurs centaines de kilomètres. Cela, multiplié tous les quinze jours, c'est sûr que c'est contraignant pour les patients.

Il y a donc clairement un bénéfice évident à espacer les perfusions avec un traitement qui a montré une efficacité au moins équivalente à l'eculizumab en termes de prévention de poussée. Si on écoute les patients, puisque c'est vrai qu'on commence à utiliser l'eculizumab depuis maintenant quelques années, ils sont très satisfaits de son efficacité, mais il y a un point contraignant pour eux qui est les visites régulières. Il est vrai que pour moi aussi, quand je leur propose d'utiliser l'eculizumab, je leur explique qu'on espère l'arrivée d'un produit avec une efficacité et un mode d'action similaires, mais une contrainte un peu moins importante avec des infusions moins nombreuses et plus espacées.

Il y a donc aussi ce retour des patients et des patientes qui nous disent qu'ils aimeraient bien pouvoir bénéficier d'une molécule d'une efficacité similaire mais avec une contrainte un peu moins importante.

Mme CROQUEZ.- Merci beaucoup, Professeur. Au regard des éléments qui ont été présentés aujourd'hui et compte tenu plus particulièrement :

- du développement concomitant d'ULTOMIRIS par rapport à ENSPRYNG et SOLIRIS ;
- du rapport d'efficacité/effets indésirables important qui a été reconnu par la commission et qui est notamment soutenu par l'efficacité importante d'ULTOMIRIS qui a été observée dans l'étude pivot CHAMPION au travers l'absence de poussées observée sous ULTOMIRIS chez les patients qui étaient traités après une durée médiane de 73,5 semaines, mais également confirmée à plus long terme à 90 semaines, et le regard de ce qui a été observé dans le groupe placebo, avec 42,6 % des patients de l'étude du bras placebo, donc de l'étude PREVENT, qui avaient eu au moins une poussée ;
- du profil de tolérance déjà connu d'ULTOMIRIS et bien géré en pratique courante ;
- du bénéfice attendu d'ULTOMIRIS, au même titre que ENSPRYNG et SOLIRIS, sur le handicap et la qualité de vie avec notamment une amélioration des conditions de soins par ULTOMIRIS en regard de SOLIRIS avec un nombre d'hospitalisations évitées de 20 par an, et qui pourraient se prolonger dans la durée, puisque comme cela a été rappelé, c'est un traitement sur le long terme ;

nous sollicitons aujourd'hui la reconnaissance du progrès thérapeutique d'ULTOMIRIS dans cette indication à travers une amélioration du service médical rendu de niveau III, au même titre que ENSPRYNG et SOLIRIS, dans la stratégie thérapeutique de la NMO chez les patients adultes ayant des anticorps AQP4 en échec de traitements de fond immunosuppresseurs.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes maintenant à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, vous êtes pile dans les temps. Y a-t-il des questions ou des commentaires de la part de la commission ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Je voudrais d'abord dire qu'effectivement, la commission a reconnu l'intérêt de ce médicament, en particulier sur le fait qu'il n'y avait pas de poussées mises en évidence dans l'étude, en lui accordant en deuxième ligne une reconnaissance d'un SMR important et d'une ASMR V dans la stratégie dans laquelle il y a effectivement ENSPRYNG et SOLIRIS.

Le deuxième point qui est important, et sur lequel je pense que les personnes du SM reviendront, est le problème de la concomitance. Pour nous, il n'y a pas de concomitance de développement en fonction des données et de la doctrine de la Haute Autorité de Santé, mais je pense que le chef de projet pourra y revenir.

Le troisième point, ce sont les problèmes méthodologiques que vous avez soulevés. On entend bien, effectivement, dans le contexte, qu'il est nécessaire d'avoir des études avec comparateur, comme le bras placebo que vous avez pris. C'était une initiative intéressante et nous l'avons reconnu, tout en reconnaissant également que les patients qui sont dans le bras placebo sont effectivement différents, probablement plus avancés dans la maladie en raison des critères d'inclusion qui avaient été retenus pour cette étude.

La question que j'aurais à proposer à Romain est la suivante. Il y a, dans cette étude, 6 patients qui s'aggravent dans l'évaluation EDSS de manière significative alors qu'ils n'ont pas eu de poussée, ce qui est un peu en désaccord avec l'échelle de Hauser qui évalue uniquement la mobilité. Comment expliques-tu cette aggravation ?

M. le Dr MARIGNIER.- C'est une très bonne question, merci beaucoup. Quand j'avais été contacté et que j'avais discuté pour l'inebilizumab, nous avons eu la même situation où des patients présentaient une aggravation du score EDSS sans poussée, ce qui en fait n'est pas logique et pas trop explicable dans le cadre de la NMOSD si on considère que l'aggravation du handicap est maintenue dans le temps.

L'explication que j'avais émise est qu'il existe malheureusement une variabilité quand on réalise un score EDSS. On sait que c'est une échelle qui est assez spécifique et pas forcément toujours facile à reproduire. Même la reproduction intraévaluateur peut être variable. Je pense personnellement que c'est plutôt une variation de la qualité de l'examen plus qu'une vraie aggravation, que je n'expliquerais pas par ailleurs, dans le cadre de patients qui ne font pas de nouvelles poussées.

On sait qu'on peut avoir des fluctuations aussi chez des patients qui sont malheureusement avec des séquelles importantes et qui peuvent être plus ou moins bien le jour de l'examen, mais clairement, pour moi et pour la communauté médicale, l'absence de poussée est vraiment l'objectif à atteindre, plus que la modification de l'EDSS qui peut être parfois significative, mais qui finalement, en termes réels au quotidien, n'aura pas d'impact majeur pour le patient. L'impact majeur, c'est vraiment la prévention des poussées. Je ne sais pas si j'ai été clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour, j'avais un commentaire et une question.

Le commentaire, c'est que j'ai moi aussi du mal à comprendre que l'on puisse parler de concomitance de développement quand les produits sont séparés par un intervalle de 7 ans, et d'autant plus qu'il s'agit du même industriel.

J'ai une question pour Monsieur Marignier. Je voulais savoir si on ne pouvait pas faire les administrations des perfusions dans un hôpital de proximité, voire même en HAD, à domicile.

M. le Dr MARIGNIER.- C'est une très bonne remarque et une solution intéressante. Déjà, nos collègues des hôpitaux de proximité sont un peu inquiets par ces patients, donc même pour d'autres traitements peut-être moins contraignants, ils préfèrent que ce soit nous qui les gérons. Par ailleurs, même si effectivement il est moins contraignant pour un patient d'aller dans un hôpital de proximité, cela reste contraignant de se déplacer et de sortir de chez soi quand on a des troubles moteurs et visuels.

L'hospitalisation à domicile est une possibilité que nous essayons de développer, mais c'est pareil, la lourdeur du produit, sa complexité et son suivi font que nous ne l'avons pas mise en place aujourd'hui. Cela peut évidemment être quelque chose qui peut être réfléchi à l'avenir, bien entendu.

Il est vrai aussi que nous aimons bien voir les patients régulièrement pour les évaluer et pour discuter de la prise en charge globale. Ce que vous suggérez est quelque chose de très intéressant à l'avenir, avec les contraintes que je viens d'évoquer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Peut-être que le chef de projet peut intervenir sur cette notion de concomitance.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans la doctrine, deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs ont été réalisés totalement ou partiellement au cours de la même période de temps ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux.

En termes de jurisprudence, à la HAS, le début d'une étude commence au moment où le premier patient est inclus. La mise à disposition pour les traitements qui ont une AMM, parce qu'il existe aussi des comparateurs hors AMM, est la date de l'AMM, en l'occurrence européenne. Pour le coup, entre ces deux traitements, il y a un délai de 4 mois entre la date d'AMM de SOLIRIS et la première inclusion du patient dans l'étude d'ULTOMIRIS. Voilà pour ce développement concomitant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Mme CROQUEZ.- Tout à fait. Nous avons pu observer cela, même s'il nous a semblé qu'il avait pu y avoir récemment des écarts parfois un peu plus importants avec des partages d'ASMR. Le point que nous voulions particulièrement souligner aujourd'hui, c'est que c'était vraiment

des dates extrêmement proches et que, notamment dans le cadre de la mise à disposition réelle du traitement, si on parle ici de SOLIRIS, le rapprochement extrêmement important entre ces deux dates - et je ne parle pas non plus de l'étape de validation du protocole - faisait qu'à ce moment-là, SOLIRIS ne pouvait pas être implanté comme standard of care au moment où le premier patient a été inclus dans l'étude CHAMPION.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions, ce qui semble être le cas, je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Juliette Croquez, Suliya Madami, Jean-Christophe Delain et Romain Marignier quittent la séance.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voudrais réintervenir sur deux autres points. Ils ont parlé de la qualité de vie, mais je voudrais vous rappeler que dans l'étude, il y avait des critères de qualité de vie qui n'ont pas été atteints. Il n'y a donc pas eu de démonstration à proprement parler de qualité de vie.

Pour la fréquence d'administration, ils parlent toujours de versus SOLIRIS. SOLIRIS c'est toutes les deux semaines et ULTOMIRIS toutes les huit semaines en perfusion intraveineuse, mais il existe quand même un troisième médicament qui est ENSPRYNG, au même stade dans la stratégie thérapeutique, qui est en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines et qui peut se faire à domicile. La comparaison n'est pas uniquement versus SOLIRIS.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'ils n'ont rien apporté de plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, ils ont bien justifié la comparaison versus le placebo historique, qui s'entend tout à fait, mais je suis d'accord pour le reste.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne me souviens plus, avons-nous eu, pour une autre utilisation de SOLIRIS et ULTOMIRIS, une étude comparative entre les deux ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, justement, je crois qu'il n'y a jamais eu d'étude comparative. Dans le SHU atypique, il y'en avait pas, si je me rappelle bien.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si, dans le SHU atypique chez l'adulte, il y avait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je crois.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans la HPN, il y avait une comparaison de SOLIRIS versus ULTOMIRIS dans une étude de non-infériorité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Au temps pour moi. C'est donc le seul groupe où il n'y a pas d'étude comparative.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans la myasthénie, il n'y a pas d'étude comparative.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En plus, c'est le même laboratoire qui a les deux médicaments donc s'ils veulent faire une étude comparative, ils peuvent le faire. Cela ne s'entend pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous revotions sur le maintien ou non de l'ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous êtes 22 pour le maintien de l'avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

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