



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2024

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.

Examen - Post-AMM - Retrait d'une autorisation - ZILBRYSQ - (CT AP-431)

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe à ZILBRYSQ, que nous présente notre cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Concernant le dossier ZILBRYSQ, il s'agit d'une demande de retrait d'autorisation d'accès précoce à l'initiative de la CT pour cette spécialité qui dispose d'un accès précoce depuis le 9 mars 2023 dans l'indication suivante : « En association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants au traitement actuellement disponible et présentant des auto-anticorps anti-R-Ach. »

Ce retrait de demande d'accès précoce fait suite à une évaluation préalable d'un comparateur indiqué également dans la myasthénie réfractaire, pour laquelle vous aviez refusé le renouvellement d'accès précoce étant donné l'existence de spécialités désormais prises en charge dans le cadre du droit commun dans l'indication de myasthénie. C'est en ce sens que nous avons envoyé un courrier au laboratoire l'informant d'un retrait envisagé de l'accès précoce. En retour, le laboratoire a pu déposer des observations qui vous ont été transmises.

Depuis le dernier renouvellement d'accès précoce de ZILBRYSQ, l'environnement médical a évolué. Un projet d'avis vous a été fourni détaillant ce nouvel environnement médical. Il y a désormais trois spécialités prises en charge dans le cadre du périmètre de remboursement de droit commun dans la myasthénie auto-immune généralisée à partir de la deuxième ligne, en addition au traitement immunosuppresseur de première ligne chez les patients avec auto-anticorps anti- R-Ach. Les trois spécialités concernées sont : la spécialité ULTOMIRIS, le ravulizumab, un anticorps monoclonal anti-C5, ainsi que deux spécialités VYVGART, l'efgartigimod alfa, un fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc, disponible à la fois en perfusion IV et en solution injectable en formulation sous-cutanée.

Dans le document préparatoire, nous avons présenté les données recueillies dans le cadre du PUT-RD de ZILBRYSQ qui vous ont été transmises. Concernant les observations, on peut revenir sur les différents points soulevés par le laboratoire pour maintenir cet accès précoce. À noter qu'il y a plusieurs chiffres apportés dans le courrier qui diffèrent de ceux du rapport d'accès précoce déposé, notamment 48 patients ayant reçu le traitement versus 36 patients dans le rapport, et 21 patients ayant eu au moins une visite de suivi versus 14 patients dans le rapport.

Les principaux d'arguments avancés sont : le besoin pour les patients au regard de l'effectif ayant reçu l'accès précoce, 36 patients sont mentionnés dans le rapport ; et les spécificités et la place du traitement chez les patients réfractaires aux nouvelles thérapies ciblées. Ce dernier argument ne nous paraît pas recevable pour maintenir l'accès précoce puisqu'en réalité, il a la même place que celle des autres traitements actuellement disponibles.

Concernant les données d'efficacité rapportées dans l'accès précoce, il est à préciser que nous disposons de données de suivi limitées, disponibles uniquement pour 14 patients. C'est pour cette raison que ces données n'ont pas été détaillées dans le document.

Le laboratoire précise également l'avantage d'être le seul traitement pouvant être administré en association avec les thérapies de secours, telles que les échanges plasmatiques ou les immunoglobulines, les autres traitements ayant des interactions médicamenteuses avec ceux-ci. En effet, lorsqu'on examine les RCP des trois comparateurs (VYVGART, SOLIRIS et ULTOMIRIS), ils mentionnent des interactions médicamenteuses avec les immunoglobulines IV pouvant conduire à une réduction d'efficacité. Les RCP de VYVGART et RYSTIGGO prévoient effectivement un délai de 15 jours entre les traitements et l'administration d'immunoglobulines IV. Toutefois, le RCP de ULTOMIRIS prévoit la possibilité d'une administration concomitante, mais avec nécessité d'une dose supplémentaire de ULTOMIRIS. En ce sens, cet argumentaire ne nous paraît pas recevable.

Le laboratoire mentionne également que son produit peut être administré par voie sous-cutanée quotidienne pour pouvoir être effectué à domicile, versus IV à l'hôpital pour les autres traitements. Effectivement, c'est un point qui avait été abordé à l'époque, notamment la discussion sur la préférence entre une administration sous-cutanée quotidienne ou une perfusion IV toutes les huit semaines, par exemple dans le cadre de ULTOMIRIS. Cependant, il est à noter que la spécialité VYVGART, désormais disponible dans le droit commun, est également disponible en administration sous-cutanée en cycle d'une injection hebdomadaire pendant quatre semaines.

Enfin, le dernier argument était que l'arrêt de l'accès précoce interromprait la collecte de données à long terme. Le laboratoire souhaitait maintenir cet accès précoce jusqu'à la finalisation de la négociation du prix et la publication au Journal Officiel prévue dans les prochaines semaines. Nous avons eu cette demande également pour un précédent dossier et nous vous proposons de ne pas retenir cette demande.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, nous avons formulé un projet d'avis avec les conclusions suivantes : « Les données soumises et les données acquises de la science sont de nature à modifier les conclusions précédentes relatives à l'accès précoce concernant le critère d'éligibilité suivant : il existe désormais des traitements appropriés dans l'indication concernée par l'accès précoce, à savoir les spécialités ULTOMIRIS et VYVGART pour perfusion IV et en formulation sous-cutanée. De plus, le deuxième critère d'éligibilité, à savoir que la mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés. Par conséquent, la Commission donne un avis favorable au retrait de l'accès précoce pour cette spécialité dans l'indication concernée. »

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. C'est une situation que nous n'avons pas encore rencontrée, mais l'apparition de traitements dans le cadre du droit commun et les arguments évoqués par l'industriel pour maintenir l'accès précoce ne nous paraissent pas suffisants pour le justifier. Le bureau était favorable à ce retrait.

Je vous demande de voter sur le caractère favorable ou non au retrait, sauf s'il y a des questions ou des commentaires auparavant. Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Quel est l'intitulé exact du périmètre de l'accès précoce, s'il vous plaît ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le périmètre est le suivant : « Indication en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stades III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants au traitement actuellement disponible et présentant des auto-anticorps anti-RACH. »

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- On pourrait dire que cela reste vrai lorsque la personne est réfractaire à tous les traitements actuellement disponibles. Cette formulation de « dernier recours » est un peu fourre-tout, finalement.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est une formulation d'accès précoce qui était également celle libellée pour les deux autres comparateurs précédents, à savoir ULTOMIRIS et VYVGART.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous avez déjà refusé une demande d'accès précoce avec le même libellé.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela pose toujours problème quand le libellé est en dernier recours, puisqu'on peut toujours être en dernier recours de tout ce qui existe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. La cheffe de projet peut-elle nous rappeler le nom du produit dont on avait refusé la mise sur le marché pour ces mêmes arguments ? Je ne m'en souviens plus.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'était ISTIGO. C'était le troisième dossier vu en termes d'accès précoce, et il a été refusé en date du 25 avril 2024.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ça. On peut passer au vote, Stéphanie. Si vous dites favorable, c'est que vous êtes favorable au retrait.

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

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et à l'unanimité, vous étiez favorables pour le retrait d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

ISTIGO5

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