



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

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.

Examen - Inscription - PIASKY 340 mg (crovalimab) (CT-21161)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à PIASKY, c'est notre cheffe de projet qui va le présenter et nous avons un expert externe qui est David Michonneau.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Oui, je fais rentrer Monsieur Michonneau.

(Docteur David Michonneau rejoint la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, merci de vous associer à nous pour cette évaluation. Il peut arriver, parce que ça arrive régulièrement, toutes les cinq minutes, que nous ayons une coupure. Ne vous inquiétez pas, ça revient après, mais jusqu'à maintenant, c'est revenu. On verra si ça va continuer. Merci de vous associer à nous pour l'évaluation de PIASKY. Le dossier sera présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, il y a une association qui est l'association HPN France aplasie médullaire, puis deux experts, vous l'expert externe et Etienne Lengliné, l'expert interne.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt, et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Michonneau en situation de conflit d'intérêts.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Aujourd'hui, vous évaluez l'inscription de la spécialité PIASKY, qui est la molécule crovalimab, en 340 milligrammes/solution pour injection et perfusion. PIASKY a obtenu une AMM en août 2024 dans le traitement de l'HPN, l'hémoglobine paroxysmique nocturne, en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques de plus de 12 ans et de plus de 40 kilos, chez les patients naïfs de traitement, mais avec une forte activité de la maladie, à savoir une hémolyse avec un ou deux symptômes cliniques, et chez les patients qui sont déjà stables sous anti-C5 pendant au moins les six derniers mois. Le PIASKY, le crovalimab, a deux voies d'administration, en dose de charge en voie IV et en dose de maintenance en voie sous-cutanée, avec une fréquence d'une fois par mois.

Le laboratoire revendique une inscription sur la liste des spécialités remboursables avec un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. Pour ce dossier, nous avons les expertises du Docteur David Michonneau et du Docteur Étienne Lengliné, et nous avons également reçu une contribution patient HPN France, Aplasie Médullaire.

Rapidement sur la présentation de la stratégie thérapeutique, nous avons aujourd'hui sur le marché déjà deux anti-C5, qui sont le SOLIRIS qu'on a depuis 2007, l'eculizumab, ainsi que l'ULTOMIRIS, le ravulizumab, depuis 2020, et chez les patients qui sont déjà traités sous SOLIRIS, eculizumab, ceux-ci peuvent être passés sous ULTOMIRIS, ravulizumab, en relais de traitement lorsqu'ils sont stabilisés pendant au moins six mois.

Le laboratoire nous a fourni deux études pour l'inscription de cette spécialité, une étude COMMODE 2 et une étude COMMODE 1, toutes deux des études de phase III. L'étude COMMODE 2 a été faite chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du C5, et les patients COMMODE 1, chez les patients déjà stables sous anti-C5 pendant au moins six mois. L'étude COMMODE 2 était une étude de non-infériorité de l'efficacité du crovalimab

versus l'eculizumab, après 24 semaines de traitement et avec une gestion du risque alpha avec une séquence hiérarchique, deux co-critères principaux et des critères secondaires que je présenterai par la suite. L'étude COMMODORE 1, chez les patients qui sont stabilisés, était une étude de tolérance du crovalimab versus l'eculizumab après 24 semaines de traitement. Les deux études avaient un troisième bras descriptif chez les patients pédiatriques, six patients dans l'étude COMMODORE 2 et un patient dans l'étude COMMODORE 1.

Pour l'étude COMMODORE 2, qui est l'étude chez les patients naïfs de traitement, les patients étaient inclus lorsqu'ils avaient une hémolyse intravasculaire marquée, à savoir un LDH supérieur à deux fois la limite normale supérieure, et un ou plusieurs symptômes liés à l'HPN. Au niveau des groupes de traitement, 135 patients ont reçu du crovalimab pendant 24 semaines de traitement et 69 patients ont reçu de l'eculizumab pendant la même période.

En ce qui concerne les populations de l'étude, dans les deux bras, les populations étaient comparables, dans le bras B, à savoir le bras qui a reçu de l'eculizumab pendant 24 semaines, une population avec des antécédents de syndrome myélodysplasique un peu plus élevés, et à savoir une population qui était de manière générale majoritairement asiatique.

Au niveau des résultats, ce qui a été recherché ici, c'était d'abord deux co-critères de jugement principaux. D'abord, l'absence de recours à la transfusion à la semaine 25 et le contrôle de l'hémolyse également à la semaine 25. Ces deux co-critères ont été démontrés dans la population, per protocole. Sur les critères secondaires hiérarchisés, on avait l'évaluation du pourcentage de crises hémolytiques à la semaine 25 et la stabilisation du taux d'hémoglobine à la semaine 25. Ces deux critères secondaires ont démontré leur non-infériorité dans la population ITT. À noter que dans la population per protocole, les données qui nous ont été transmises par le laboratoire étaient uniquement des analyses post-hoc. La séquence hiérarchique s'est arrêtée à la supériorité qui n'a pas été démontrée pour l'absence de recours à la transfusion à la semaine 25, et la qualité de vie et l'exploration du score de la fatigue à travers le score FACIT-Fatigue qui était évalué à titre exploratoire.

Sur l'étude COMMODORE 2, chez les patients naïfs, on avait également un bras avec 6 patients pédiatriques. On peut observer des résultats descriptifs qui sont similaires à ceux chez l'adulte, et l'analyse d'un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique qui est similaire à celui chez l'adulte.

Pour l'étude maintenant, chez les patients en *switch* de traitement, qui est une étude descriptive qui a été faite, les patients devaient être traités pendant au moins six mois par eculizumab ou par ravulizumab, l'ULTOMIRIS, pour une cohorte descriptive du groupe C, et devait avoir un taux de LDH pour être inclus inférieur à 1,5 fois la LSN. 45 patients ont reçu du crovalimab pendant 24 semaines, et 44 patients ont eu de l'eculizumab.

Ce qu'on peut noter, c'est qu'au niveau des deux bras, il y a une population qui est globalement comparable, avec une population majoritairement caucasienne. Il y a par contre une différence en termes de traitement concomitant, notamment immunosuppresseur et antibactérien systémique, qui était plus élevée dans le bras crovalimab.

Au niveau des résultats de cette étude chez les patients en *switch* de traitement, comme je l'ai dit précédemment, ce sont des résultats descriptifs. Rapidement, ce sont des taux qui sont similaires entre le bras A, crovalimab, et le bras B, eculizumab, sur les critères d'intérêts, peut-être sauf le critère de stabilisation de taux de l'hémoglobine. Concernant les résultats descriptifs chez les patients de deux cohortes du bras C, une cohorte en *switch* du ravulizumab et en *switch* de l'eculizumab à haute dose, encore une fois, les effectifs sont plutôt faibles pour ces deux cohortes.

Sur le profil de tolérance de la spécialité PIASKY, ce qu'on peut noter, c'est qu'on a un profil de tolérance plutôt marqué, notamment sur les événements indésirables graves et les événements indésirables graves liés au traitement, qu'on observe plus chez les patients sous crovalimab, que ce soit naïf ou *switch*, que les patients sous eculizumab, et plus précisément des événements indésirables de grade 3-5, qui sont plus marqués chez les patients sous crovalimab que sous eculizumab.

Maintenant, si on regarde de manière un peu plus fine, ce qu'on observe au niveau des effets indésirables, c'est qu'on a un taux d'infection qui est plus élevé chez les patients sous crovalimab, notamment naïf de traitement, que par rapport aux bras sous eculizumab. Il y a aussi un profil plus élevé chez les patients sous crovalimab naïf ou *switch* confondus, notamment en termes de fièvre, de céphalée, de diarrhée, d'arthralgie, que sous le bras eculizumab. Ce qu'on observe aussi de manière notable, c'est que chez les patients en *switch* de traitement, on a comparé à l'eculizumab ou chez les patients naïfs, des réactions immunitaires de type 3 plutôt marquées, enfin des réactions liées à l'injection.

Enfin, sur le profil de tolérance, ce qu'on observe également, ce sont des anticorps anti-médicaments qui sont beaucoup plus retrouvés sous le crovalimab que ce qu'on a pu observer avec les patients sous eculizumab ou sous ravulizumab. Il y a notamment une perte d'activité pharmacologique pour 4 % des patients qui ont reçu, toutes études confondues, du crovalimab, et même une perte d'efficacité, à savoir une perte durable du contrôle de l'hémolyse pour 1,8 % des patients.

Rapidement, je laisserai les experts revenir sur cela, mais ce qu'on peut conclure, c'est que chez les patients naïfs, on a une étude de non-infériorité qui a été démontrée, mais en ouvert, avec tous les biais de l'ouvert. C'est une analyse qui est principalement faite en ITT et pas en per-protocole, mais la per-protocole était issue d'une analyse de sensibilité. On n'a pas de données comparatives à long terme, notamment sur la survenue d'événements thrombotiques qui est importante dans cette maladie.

Chez les patients en *switch*, on a une absence d'analyse comparative. C'est une analyse descriptive, dans un contexte de *switch*, on a des comparateurs pour lesquels on a un recul. La population de l'analyse principale était tronquée, puisqu'on avait encore des patients qui étaient encore sous traitement, qui n'avaient pas fini l'analyse principale. Il y a une absence de règles prédéfinies sur les traitements concomitants, je pense que les experts reviendront dessus. Enfin, le profil de tolérance est globalement similaire, mais il est tout de même marqué chez les patients naïfs et chez les patients de C5 par les ADA, je reviendrai dessus juste après, mais surtout chez les patients en *switch* par des réactions au complément de type III.

De manière générale, on n'a pas de démonstration de l'amélioration de la qualité de vie et du parcours de soins, pas d'ajustement posologique dans le bras eculizumab, mais je laisserai les experts revenir là-dessus, et un profil de tolérance, comme je viens de le dire, qui est marqué, notamment avec des risques qui ont été retenus par le PGR comme importants à identifier. Enfin, pour terminer, on a des résultats descriptifs chez la population pédiatrique, mais avec un profil de pharmacocinétique et pharmacodynamique qui est le même que chez l'adulte.

Je vous ai remis les éléments ici.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. On passe à la contribution.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est l'association HPN France Aplasie Médullaire, une association non agréée avec 333 membres, 13 bénévoles. Voilà les financements laboratoires qu'ils ne souhaitent pas diffuser.

La nature de la contribution est une enquête menée auprès de 19 répondants, dont 2 aidants, plus description des effets indésirables liés à la maladie au traitement existant. Le fardeau de la maladie impacte sur la vie quotidienne de la pathologie. Les difficultés des patients avec 17 répondants, ils ont répondu sur une échelle de 1 à 5, nous avons les moyennes : d'abord la fatigue, on en a parlé, la fatigue intellectuelle, dont 3,41 ; l'impact sur la vie quotidienne, 3,18, ça se sont pour les patients ; l'impact psychologique 3,06 ; l'impact sur la vie professionnelle, 2,93. Pour les aidants, la vie affective est placée en 1 avec 4,5 ; la fatigue physique et intellectuelle, 3,5 ; l'impact psychologique moyen de 3,5 et l'impact sur la vie quotidienne se monte à 3.

Les éléments de qualité de vie avec les traitements existants. Les inhibiteurs du complément ciblant C5, ULTOMIRIS, c'est le plus utilisé avec une administration plus espacée que le SOLIRIS, qui a été utilisé également et qui est dans la même classe. Cela implique moins de perfusion hospitalière parfois, pas d'amélioration des paramètres sanguins. L'inhibiteur du complément ciblant le facteur B, FABHALTA, par voie orale, avec une nette amélioration du taux d'hémoglobine et une diminution des symptômes pour certains, mais il n'y a pas de recul sur les événements indésirables à long terme et deux prises par jour, c'est contraignant. Les inhibiteurs ciblant C3, ASPAVELI, sous injection au domicile qui rend les patients plus autonomes mais les injections sont fréquentes et les événements indésirables sont des micro-thromboses.

L'axe d'amélioration de la qualité de vie avec les nouveaux traitements comme PIASKY, l'administration à domicile présente des avantages évidents pour la qualité de vie des patients, tout en nécessitant un suivi régulier et une coordination efficace entre l'hôpital et le domicile, afin de préserver le lien moral essentiel. Certains patients ne peuvent pas affronter seuls la maladie.

En synthèse, l'association a confiance dans les décisions éclairées prises par les hématologues lors des RCP du centre de référence pour les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Il est crucial de réduire les obstacles administratifs afin de permettre aux hématologues de disposer d'un éventail de traitement. Nous saluons l'initiative du laboratoire du traitement PIASKY, crovalimab, d'avoir intégré dans la demande que le traitement soit

disponible pour les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, pesant 40 kilos ou plus, atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, HPN. La pédiatrie est souvent reléguée au second plan en matière de traitement innovant. Pourtant, cette catégorie de patients mérite une attention particulière étant donné les effets psychologiques à long terme de la maladie. J'en ai terminé.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci Catherine. Monsieur Michonneau, c'est à vous.

M. MICHONNEAU. - Bonjour à tous. Merci d'abord de m'avoir permis d'évaluer ce dossier. Merci pour cette synthèse qui était très claire.

Je vais commencer peut-être par un rappel sur la maladie, même si c'est quelque chose qu'on a déjà fait dans cette Commission par le passé, mais peut-être que tout le monde n'était pas déjà présent. L'HPN est une pathologie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques, qui se caractérise avant tout par une hémolyse intravasculaire chronique qui évolue par poussées, notamment avec des facteurs déclenchants qui peuvent être l'inflammation, une vaccination ou une infection. C'est une maladie relativement rare puisqu'elle touche à peu près une personne sur 80 000 en Europe, principalement des sujets jeunes d'âge médian, c'est 33 ans, avec une discrète prédominance féminine.

La principale problématique de l'HPN, c'est des besoins transfusionnels importants du fait de l'hémolyse chronique chez ces patients qui étaient auparavant responsables d'hospitalisations à répétition et de complications post-transfusionnelles, notamment des hémochromatoses secondaires. Elle est associée indépendamment de ces besoins transfusionnels à des complications thrombotiques graves qui peuvent toucher différents sites artériels ou veineux. Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie puisque ce sont des patients qui vont être en permanence anémiés, hospitalisés et qui évoluaient parfois vers des insuffisances rénales, chroniques et des troubles vasculaires.

Par ailleurs, l'HPN est une pathologie qui est associée à l'aplasie médullaire de façon très fréquente et dans le cadre des aplasies médullaires qui peut s'associer à des évolutions clonales à long terme comme des syndromes myélodysplasiques. Ce risque d'évolution clonale qui est principalement observé dans l'aplasie médullaire n'est pas modifié par les traitements actuels anti-compléments. Le seul moyen de prévenir cette évolution, c'est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui n'est pas considérée comme un traitement de référence de l'HPN en elle-même du fait de sa toxicité.

Auparavant, on avait tout de même une mortalité importante, et quand je dis « auparavant », c'est-à-dire avant l'ère des anti-compléments, avec environ 25 % des patients qui décédaient dans les dix ans qui suivaient le diagnostic, principalement des complications thromboemboliques et de l'insuffisance rénale. La prise en charge de ces patients a été modifiée après l'arrivée de l'eculizumab, le premier inhibiteur du complément qui était un anti-C5 en 2007. Il a permis d'améliorer significativement la survie des patients en diminuant les complications thromboemboliques et les besoins transfusionnels. L'eculizumab a obtenu l'ASMR II en 2007. On a eu un deuxième traitement de première ligne qui est le ravulizumab, qui a obtenu l'AMM dans la même indication, soit en première intention, soit en relais à six mois des patients qui étaient stables sous eculizumab avec une ASMR IV.

Cette pathologie qui est associée à des hémolyses intravasculaires s'associe chez les patients sous anti-C5 à des hémolyses intratissulaires du fait d'un phénomène d'opsonisation par la fraction C3 du complément. On sait que les anti-C5 ne sont pas suffisants pour contrôler complètement la maladie chez une fraction non négligeable de patients. On a environ 80 % des patients qui gardent une anémie sous anti-C5, qui n'est pas forcément très symptomatique, et qui ne nécessite pas forcément un besoin transfusionnel. Cependant 30 à 40 % des patients environ vont nécessiter soit des transfusions occasionnelles, soit des transfusions régulières, c'est une étude de 2021, chez les patients sous anti-C5. Ce sont des données qui ont été confirmées sur une étude britannique qui retrouve également des besoins transfusionnels chez environ 26 % des patients traités par anti-C5.

Chez les patients qui sont en échec de ces traitements de première ligne, on a maintenant plusieurs traitements disponibles en deuxième ligne qui ont déjà été discutés dans cette Commission. On a le pegcetacoplan qui va être un traitement injectable par voie sous-cutanée qui va inhiber la fraction C3, on est dans les inhibiteurs proximaux du complément. On a deux autres médicaments, le danicopan qui est un inhibiteur oral qui va être utilisé en association avec les anti-C5 et l'iptacopan qui est un inhibiteur oral également qui va être utilisé en monothérapie chez les patients résistants. On a donc trois traitements disponibles chez les patients en échec des anti-C5.

Ces traitements étaient auparavant utilisés principalement à l'hôpital pour les traitements injectables, mais il est désormais possible de les utiliser en HAD pour les anti-C5. Les patients ne sont plus forcément hospitalisés pour chaque injection, ce qui contribue tout de même significativement à la simplification du parcours de soins. Le ravulizumab est d'ailleurs devenu comme le traitement de référence maintenant avec un PNDS qui soutient son utilisation en première ligne puisqu'il est injecté tous les deux mois au lieu de toutes les deux semaines pour l'eculizumab, ce qui réduit significativement la charge pour les patients.

Pour la deuxième ligne, on n'a pas d'études comparatives entre les trois traitements disponibles. On n'a pas d'arguments à ce jour pour recommander l'utilisation de l'un plutôt que de l'autre. Ces traitements de deuxième ligne, pour ceux qui sont injectables en sous-cutané, peuvent être aussi utilisés à domicile. On a tout de même eu une évolution de la prise en charge des patients qui s'est simplifiée vers une prise en charge plus ambulatoire, même si les patients doivent toujours être suivis dans des centres de référence à l'initiation des traitements et pour leur suivi médical standard.

On a un dossier qui vient d'être présenté sur un nouveau traitement de première ligne, qui est le crovalimab, qui est également un inhibiteur du C5, comme l'eculizumab et le ravulizumab, mais qui va cibler une partie différente du C5. Comme cela a été rappelé, il s'administre par voie intraveineuse lors de la première injection et par voie sous-cutanée pour les injections suivantes à J2, J8, J15, J22, J29, puis tous les mois, ce qui va pouvoir être fait en autonomie par le patient.

Deux essais sont présentés : l'essai COMMODORE 2, qui est une étude de phase III randomisée, multicentrique, ouverte, contrôlée contre l'eculizumab chez des patients qui étaient naïfs de traitement par inhibiteur du complément, et l'essai COMMODORE 1, qui était une étude de phase III, randomisée également, multicentrique, ouverte, contrôlée contre

l'eculizumab chez des patients qui avaient déjà reçu au moins six mois de traitement par eculizumab ou ravulizumab.

Si on regarde cette première étude, COMMODORE 2, de patients naïfs de traitement, c'est une étude qui comporte en réalité trois bras : deux bras qui étaient randomisés en proportion deux pour un, crovalimab versus eculizumab, chez des patients majeurs, plus de 18 ans, naïfs de tout inhibiteur du complément. C'est une étude de non-infériorité qui était stratifiée sur le taux de LDH des patients sur leurs antécédents transfusionnels, et s'associait à un troisième bras pédiatrique descriptif sans comparaison.

En termes de critères d'inclusion, on est sur des choses relativement classiques, la nécessité de vaccination, les critères diagnostiques sont très courants, il faut un poids de plus de 40 kilos, cela exclut tout de même les cas pédiatriques les plus jeunes, même dans le bras C de l'étude qui était un bras pour les moins de 18 ans sans critères d'âge évidents. Ce ne sont donc pas tous les patients pédiatriques.

On avait un critère d'exclusion sur les patients qui avaient une anémie inférieure à 7 grammes par décilitre ou entre 7 et 9 grammes et qui était symptomatique. C'est potentiellement également un petit biais dans le recrutement des patients, puisque cela va exclure les patients qui ont des formes plus sévères. On exclut également tous les patients atteints de déficits immunitaires ou d'anomalies constitutionnelles du complément. Les syndromes myélodysplasiques intermédiaires élevés ou très élevés étaient également exclus, et on a quelques patients avec des syndromes myélodysplasiques sur lesquels on n'a pas beaucoup de caractéristiques disponibles, qui étaient probablement à bas risque et qui ont été inclus dans l'étude.

Les patients étaient initialement traités pendant 24 semaines dans leurs bras, puis ils avaient une possibilité de changer, pour le crovalimab, pour les patients du bras eculizumab, ce que la majorité des patients ont fait. Au cours de l'essai, il y a eu un amendement dans le protocole qui a permis d'augmenter les doses de crovalimab en cas d'hémolyse prolongée, ce qui n'était pas le cas dans le bras eculizumab, qui était restreint à la dose standard d'eculizumab et qui ne permettait pas l'augmentation de cette dose.

Les critères de jugement principaux ont déjà été décrits, c'était l'absence de recours aux transfusions et le contrôle de l'hémolyse, défini par un taux de LDH inférieur à 1,5 fois la normale. On avait des critères secondaires qui ont été évalués également de non-infériorité ou de supériorité.

La population d'études, globalement, est représentative des patients HPN naïfs de traitement. On peut noter quelques spécificités tout de même, c'est ce que j'ai noté dans le rapport. Le fait d'exclure des patients en deçà d'une certaine valeur d'hémoglobine, ce qui peut potentiellement biaiser un peu la population de l'étude en excluant les cas les plus sévères avec les besoins transfusionnels les plus importants. On a un taux relativement important, mais comparable entre les bras de patients atteints d'aplasie médullaire ou sous immunosuppresseur, ce qui est également le cas dans les études d'eculizumab et ravulizumab. On a une proportion non négligeable de patients atteints de forme myélodysplasique qui était de 4,4 % dans le bras crovalimab et un peu plus important, 8,7 %, dans le bras eculizumab.

C'est tout de même une information qui n'est pas nulle, parce que cela peut potentiellement impacter l'analyse des résultats, puisque les SMD sont des pathologies qui sont associées à des cytopénies indépendantes de l'HPN.

Les patients qui ont été inclus dans cette étude étaient au nombre de 135 dans le bras crovalimab et 69 dans le bras eculizumab, et 6 patients dans le bras pédiatrique. Le taux de patients sous immunosuppresseur est comparable dans les deux bras. Les critères principaux ont été atteints sur la non-infériorité, et comme on l'a vu auparavant, les critères secondaires de non-infériorité ont été atteints pour les deux premiers, puis l'analyse a été arrêtée, puisque le test de supériorité n'a pas été obtenu.

Ce qu'on peut conclure de cette première étude, c'est une non-infériorité du crovalimab par rapport à l'eculizumab, à la semaine 25, sur les critères de jugement principaux. Ce sont des critères qui sont pertinents cliniquement. Le comparateur est adapté, même si on peut regretter que le ravulizumab ne faisait pas partie des comparateurs dans cette étude, alors que c'est un traitement qui est maintenant très largement utilisé en première ligne. Même si on n'a pas forcément de raison de penser que ce traitement est différent de l'eculizumab, cela peut tout de même impacter la qualité de vie des patients, puisque le ravulizumab, comme je vous l'ai dit, est injecté tous les deux mois au lieu de toutes les deux semaines pour l'eculizumab.

Sur les autres choses que l'on peut noter sur cette première étude, c'est un profil de tolérance qui est relativement acceptable, mais avec tout de même des réactions un peu plus fréquentes avec le crovalimab. Ce qui est à mon avis potentiellement problématique, c'est l'analyse d'immunogénicité du traitement qui est associée à un taux élevé d'anticorps anti-médicaments qui atteint environ 30 % des patients qui ont été exposés au crovalimab. C'est tout de même quelque chose qui n'est pas nul et qui peut être associé à une perte d'efficacité du traitement.

L'étude COMMODORE¹, qui est la deuxième étude chez les patients qui avaient été exposés pendant au moins six mois à l'eculizumab, c'est une étude qui est un peu plus difficile d'interprétation. Puisqu'initialement, elle prévoyait deux bras randomisés en proportion un pour un, crovalimab versus eculizumab, chez les patients majeurs traités par eculizumab auparavant. C'est une étude de non-infériorité, c'est une stratification sur les antécédents transfusionnels et un bras descriptif sans comparaison qui comprend en réalité cinq cohortes, des patients de moins de 18 ans qui ont été traités par eculizumab, des patients déjà traités par ravulizumab, des patients déjà traités par eculizumab, mais chez qui la dose avait été augmentée, des patients avec un polymorphisme génétique du C5 et des patients de plus de 18 ans traités par eculizumab.

Les critères d'inclusion de cette étude sont classiques, sur les critères diagnostiques, sur la nécessité de vaccination, un poids de plus de 40 kilos, là encore on exclut les patients les plus jeunes, pédiatriques. Les critères d'exclusion comportaient encore une anémie inférieure à 7 grammes ou entre 7 et 9 grammes symptomatiques, là aussi potentiellement un petit biais sur le recrutement des patients.

La durée de traitement était aussi de 24 semaines avec une possibilité de changement du traitement pour le crovalimab chez les patients qui étaient dans le bras eculizumab, ce qui a été également suivi par une partie des patients.

Sur les critères de jugement principaux, c'était essentiellement sur l'incidence et la gravité des événements indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement, sur l'incidence des réactions d'hypersensibilité de type 3 chez les patients qui avaient *switché* de l'eculizumab pour le crovalimab. Les critères secondaires, c'était l'absence de recours à la transfusion, le contrôle de l'hémolyse, le pourcentage de patients avec des épisodes hémolytiques, une stabilisation des taux d'hémoglobine et les scores FACIT-Fatigue.

C'est une étude qui a été interrompue en raison des difficultés de recrutement, avec uniquement 89 inclusions, 45 dans le bras crovalimab et 44 dans le bras eculizumab au lieu des 200 qui étaient initialement prévus, et 38 patients qui ont été inclus dans le bras C descriptif, dont 21 avec un antécédent de traitement par ravulizumab. Les conclusions que l'on peut tirer de cette étude sont donc relativement limitées, d'ailleurs on n'a pas d'analyse associée, c'est purement descriptif.

Les bras n'étaient pas tout à fait comparables non plus, ce qui peut être lié à l'arrêt précoce de l'étude, notamment vis-à-vis du délai médian entre le diagnostic et l'inclusion, qui était de 6,3 dans un bras versus 10,4 ans dans l'autre, on a également un recours aux immunosuppresseurs qui est plus important que dans les études habituelles et qui est déséquilibré entre les bras, 42 % de patients sous immunosuppresseurs dans le bras crovalimab, contre 27 dans le bras eculizumab. J'ai cherché dans le dossier, mais j'ai eu du mal à comprendre exactement l'origine de cette différence et surtout le recours à ces immunosuppresseurs. On retrouve notamment la cyclosporine et les corticoïdes, mais cela ne permet pas d'expliquer la totalité. Il semble que l'eculizumab soit considéré comme un traitement immunosuppresseur, mais dans ce cas, on aurait dû avoir 100 % des patients qui avaient été exposés à des immunosuppresseurs. J'avoue que j'ai eu du mal à comprendre exactement quels étaient les immunosuppresseurs et pour quelles raisons ils avaient été utilisés dans cette étude.

Les critères de jugement, on les a déjà évoqués.

On a un taux d'événements indésirables graves qui est plus important avec le crovalimab qu'avec l'eculizumab, et un taux d'événements indésirables liés au traitement qui est aussi plus important avec le crovalimab qui est 31,8 % contre 0 % en bras l'eculizumab, et 45,7 % chez les patients qui ont *switché* de l'eculizumab vers le crovalimab dans le bras B de l'étude. On a beaucoup d'effets liés à une réaction d'hypersensibilité de type III : des patients qui ont présenté des tableaux fébriles, des réactions au point de perfusion, mais également des céphalées ou des arthralgies qui ont nécessité l'utilisation de corticothérapie parfois systémique, des maladies sériques ou des maladies à complexe immun sous traitement qui ont bien évolué, mais qui sont tout de même relativement fréquentes. À mon avis, il y a tout de même un point de vigilance vis-à-vis de l'utilisation du crovalimab en relais notamment des patients qui ont eu de l'eculizumab ou du ravulizumab. Là encore, on a tout de même une étude d'immunogénicité qui retrouve des anticorps anti-médicaments de façon relativement importante dans les différents bras de l'étude.

On n'a pas d'analyse des critères de jugement secondaire, c'est purement descriptif.

Ma conclusion sur ces deux études, c'est que sous réserve de la représentativité de la population de l'étude, principalement à cause des différences dans les critères d'inclusion par rapport aux études de référence sur l'eculizumab ou le ravulizumab, l'essai COMMODORE 2 semble démontrer une non-infériorité du crovalimab par rapport à l'eculizumab, mais on ne dispose pas de données vis-à-vis de l'autre comparateur pertinent qui est le ravulizumab, qui est le traitement majoritaire actuellement des patients.

Pour les patients qui ont déjà été exposés à l'eculizumab dans l'essai COMMODORE 1, on ne peut pas conclure du fait de l'arrêt de l'étude avant la fin de l'inclusion et de l'absence de données statistiques robustes. On note par contre un taux de réaction d'hypersensibilité qui est important et des anticorps anti-médicaments qui sont fréquents également, ce qui à mon avis pose la question de la sécurité d'utilisation du médicament en relais de l'eculizumab ou du ravulizumab.

L'apport du médicament dans la stratégie actuelle, en toute honnêteté, c'est relativement minime à mon sens, puisque la stratégie actuelle qui consiste à utiliser des anti-C5 en première ligne, soit avec l'eculizumab, soit plus fréquemment avec le ravulizumab, peut se faire à domicile avec des patients qui obtiennent une indépendance transfusionnelle dans près de 60 % des cas.

La deuxième ligne, ce n'est pas le sujet aujourd'hui, par contre l'apport d'un nouvel anti-C5 dans la stratégie actuelle est relativement limité, si ce n'est son administration possible par voie sous-cutanée.

L'impact que cela va avoir sur le parcours de soins est je pense aussi relativement limité. Il y a tout de même des effets secondaires qui sont associés au traitement de types maladies sériques en cas d'exposition préalable avec l'eculizumab ou des anticorps anti-médicaments avec une perte d'efficacité qui pose question sur la sécurité de ce médicament. Surtout, cela pose la question des traitements de deuxième ligne chez les patients qui seraient en échec de crovalimab. Actuellement, même si l'AMM des traitements de deuxième ligne concerne les patients qui ont été exposés à des anti-C5 sans précision supplémentaire, les études qui ont été réalisées en deuxième ligne ont été faites chez des patients préalablement exposés à l'eculizumab ou au ravulizumab. En cas d'échec du crovalimab en première ligne, on n'a objectivement pas de données actuelles pour confirmer la sécurité ou l'efficacité d'utilisation des traitements de deuxième ligne.

Cela résume globalement ce que je pense du traitement. La population cible est relativement minime parce qu'on a environ 6 à 700 patients qui sont diagnostiqués pour un HPN en France, dont environ 450 qui sont traités par des inhibiteurs du complément. Si on considère que les données dont on dispose sur le crovalimab sont essentiellement établies sur la non-infériorité chez les patients naïfs de traitement, cela veut dire que cela concerne environ 20 à 30 patients par an qui sont des patients qui n'étaient pas traités et qui vont nécessiter la mise en place d'un traitement, sans qu'on ait d'arguments qui nous permettent à ce jour de choisir objectivement un anti-C5 plutôt qu'un autre, si ce n'est les différentes modalités d'administration.

Voilà en résumé, je suis disponible pour les questions si vous le souhaitez.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci à vous. Je passe la parole à Étienne pour son expertise, ainsi que pour la présidence de la suite de la séance.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je vais être bref parce qu'aussi bien que la cheffe de projet que David ont extrêmement bien balayé les sujets de l'évaluation de ce médicament. Je vais faire la synthèse. En gros, c'est un nouvel inhibiteur de C5 qui cible un autre épitope que SOLIRIS et ULTOMIRIS, mais qui a le même mécanisme d'action. Cela a été dit. L'éventuel bénéfice de ce médicament, c'est sa voie d'administration qui est sous-cutanée, alors que le besoin médical aujourd'hui est couvert globalement assez largement par notamment ULTOMIRIS qui est une injection intraveineuse tous les deux mois.

Je ne reviens pas sur la maladie.

À l'appui de la demande, le développement qui a été fait est assez proche du développement qui avait été fait pour ULTOMIRIS avec deux études de non-infériorité, mais avec plus de limites et notamment sur les aspects de toxicité.

Je vais revenir sur quelques points qui m'avaient interpellé notamment sur COMMODE 2. COMMODE 1, je n'en parlerai pas vraiment parce qu'elle est complètement exploratoire. Sur la population d'inclusion, on a tout de même une petite interrogation sur le fait qu'il y avait des patients qui avaient possiblement des aplasies HPN ou des syndromes myélodysplasiques dont on se demande s'ils étaient complètement tous éligibles au début d'un traitement par anti-C5. C'était la même question que l'on s'était déjà posée pour ULTOMIRIS.

Sur le fait qu'il n'y a pas eu de comparaison à ravulizumab, c'est un point majeur puisque l'éventuel bénéfice attendu, c'est une amélioration des conditions d'administration et que ravulizumab s'en était une.

On peut aussi s'interroger, mais on n'avait pas beaucoup discuté de ce point pour ravulizumab, mais c'était peut-être moins un problème sur l'hypothèse de non-infériorité. On consent tout de même à une diminution de 20 % d'efficacité. La marge de non-infériorité qui était prévue pour démontrer la non-infériorité, c'était 20 %. Je vous ai remis les résultats de l'étude ULTOMIRIS, mais ici, on voit que la borne inférieure de l'intervalle de confiance, notamment pour l'absence de recours à la transfusion, c'est moins 15 % sur une analyse qui est faite sur la population ITT qui, si j'ai bien retenu mes cours de méthodologie, n'est pas la population la plus appropriée pour faire des études de non-infériorité. Ils présentent aussi une analyse dite de sensibilité dans une population per protocole où la borne inférieure de l'intervalle de confiance pour l'absence de recours aux transfusions est de moins de 18 %. On voit qu'on est assez proche de la marge qui avait été définie. Cela m'a posé la question de savoir si nous étions prêts à consentir à peut-être une perte d'efficacité de 20 % pour un bénéfice qui était essentiellement basé sur des facilités ou des commodités d'administration.

Je ne reviens pas sur l'éventuelle subjectivité de la décision transfusionnelle, c'était un peu discuté.

L'enjeu est aussi pas mal basé sur ce qui a été présenté en matière de toxicité. Dans la population *switch*, en dehors du fait qu'on a des analyses exploratoires sur l'efficacité, il y a tout de même beaucoup de maladies sériques et les événements indésirables sont à mettre en lien vraisemblablement avec des maladies sériques liées au complexe immunitaire qui limitent fortement la possibilité d'utiliser le médicament. Dans les deux populations, il me semble que le taux important d'anticorps anti-médicaments avec la démonstration que certains sont bloquants avec potentiellement une perte d'efficacité, c'est aussi une limite importante.

Pour toutes ces raisons, il me semble que la place dans la stratégie aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients en *switch* d'un autre anti-C5 est tout de même extrêmement difficile à définir parce que consentir à perdre de l'efficacité est possiblement de 20 %. Même si en effet, stricto sensu, ils démontrent une non-infériorité, mais avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance qui est à -15 % pour prendre un risque de toxicité. Tout cela pour avoir une injection sous-cutanée une fois par mois versus une injection intraveineuse tous les deux mois, cela m'interroge. Il me semble que, sans se concerter, nous étions globalement plutôt alignés.

M. MICHONNEAU. - Je suis complètement d'accord. Je trouve que la place du traitement en première ligne, même chez des patients naïfs, est très difficile à définir étant donné les limites de l'étude et les questions que cela pose sur la perte éventuelle de l'efficacité du fait des anticorps anti-médicaments. Encore une fois, ça me pose la question de savoir ce que l'on fait en cas d'échec en deuxième ligne, puisqu'on n'a pas de données sur l'utilisation des traitements de deuxième ligne des inhibiteurs proximaux chez les patients qui ont été auparavant exposés au crovalimab. Quand on voit que le passage de l'eculizumab vers le crovalimab s'associe tout de même à des réactions type III qui sont assez fréquentes, quelque chose de relativement nouveau, je me dis que rien ne garantit la sécurité d'utilisation des inhibiteurs proximaux en relais de ce nouveau traitement en absence d'études. On risquerait de se retrouver dans une situation où potentiellement, soit on n'a pas les données pour trouver une deuxième ligne de traitement, soit on va traiter les patients avec une deuxième ligne sans avoir la garantie de la sécurité de cette deuxième ligne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - On a une question de Jean-Christophe Lega, ensuite Patrick.

M. Le Dr LEGA, membre de la CT. - Je voulais tout d'abord vous remercier pour la qualité de vos commentaires. C'était à la fois pour aller dans votre sens et pour vous poser une question. Pour aller dans votre sens, cela veut dire que la démonstration de la non-infériorité est intrinsèque à l'acceptation de la perte consentie dans l'estimation de la différence d'effet. Ce n'est pas parce que l'industriel a pris une norme qu'elle ne peut pas être challengée, comme vous le faites, très justement par les cliniciens. D'autant plus que je n'ai pas complètement compris quel était le bénéfice pour le patient, à part peut-être le rythme d'administration. Mais il y a des alternatives thérapeutiques et vous l'avez dit, qui lèveraient cet écueil. Voilà pour mon commentaire.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Il y a la voie d'administration aussi, puisque SOLIRIS et ULTOMIRIS sont des perfusions intraveineuses.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je l'ai bien noté, mais c'était aussi le rythme qui peut-être pour les patients est encore plus important. On n'a pas d'étude de très bon niveau pour savoir quelle est la préférence des patients contre les effets désirables, le rythme de l'hôpital de jour. Il y a parfois même des patients qui apprécient l'hôpital de jour dans ma modeste d'expérience qui est dans d'autres champs.

M. MICHONNEAU.- Même indépendamment, maintenant, on peut utiliser ces traitements les autres anti-C5, l'eculizumab ou le ravulizumab à domicile. On n'est plus obligé de faire forcément un hôpital de jour tous les deux mois pour le ravulizumab. Les patients vont avoir leur suivi médical classique, comme ils l'auront de toute façon, quel que soit le traitement. C'est aussi une contrainte qui a été un peu réduite avec les facilités d'organisation qu'on peut avoir maintenant. C'est vrai que c'est de l'intraveineux pour le ravulizumab, ça prend un peu plus de temps. Le crovalimab, c'est du sous-cutané.

On l'a vu auparavant, quand on a évalué d'autres traitements, par voie sous-cutanée, je ne sais pas si on a le droit de les citer parce que ce n'est pas ce qu'on évalue aujourd'hui. Notamment le pegcetacoplan, les patients mentionnaient parfois que ça pouvait être également une source de difficulté, d'abord par rapport à la façon d'injecter le traitement. Quand on est seul et qu'on doit s'injecter le traitement, on peut se poser des questions si on a injecté la bonne dose, si on l'a injecté correctement, et quoi faire en cas d'échecs ou d'injection incomplète. La voie sous-cutanée, qui paraît être une forme intéressante pour préserver l'autonomie du patient, peut aussi être une source d'anxiété parfois lorsque le patient a des doutes sur le fait de s'être administré correctement le médicament.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'avais peut-être une vraie question qui va peut-être rapidement être évacuée. Sur COMMODORE, vous avez bien parfaitement indiqué le fait qu'il y avait une difficulté de recrutement qui rend tout le résultat exploratoire, mais j'ai du mal de comprendre l'intentionnalité de l'industriel, ou des investigateurs lorsqu'ils ont *designé* cette étude, puisque finalement on a l'impression qu'ils incluaient des patients qui étaient plutôt bien stabilisés, c'est-à-dire qu'il y avait des LDH qui étaient inférieurs à 1,5 fois la normale, on voit l'hémoglobine qui était à des niveaux corrects, sur la médiane. On aurait préféré avoir une étude de *switch* chez des patients qui étaient médiocrement répondeurs à une thérapeutique pour savoir si on arrivait à avoir un gain dans ce sous-groupe très particulier. Je ne sais pas si c'est votre avis, mais on a l'impression qu'il manque vraiment une étude.

M. MICHONNEAU.- On n'a pas d'étude de deuxième ligne, effectivement. C'est une étude plutôt de relais de l'eculizumab ou du ravulizumab. À mon avis, l'intentionnalité était de se dire qu'on va proposer un traitement dont la voie d'administration est différente, une voie sous-cutanée, et pour donner la possibilité aux cliniciens, lorsqu'ils ont commencé le traitement avec l'eculizumab ou le ravulizumab, de passer à un autre traitement, indépendamment de la réponse à cette première ligne. C'est simplement pour changer de voie d'administration. Là, on manque tout de même cruellement d'arguments, d'abord parce que l'étude ne permet pas de conclure formellement la non-infériorité, et parce qu'on a tout de même des petits points d'alerte sur la tolérance, sur les effets indésirables, et sur la perte d'efficacité du crovalimab.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La cheffe de projet voulait faire un commentaire ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, rapidement un commentaire, juste pour information, sur la marge de non-infériorité. C'est un élément supplémentaire. Cette marge était la même qui avait été utilisée pour ULTOMIRIS, à savoir une marge de moins 20 %, notamment en l'absence de transfusion. C'est-à-dire qu'on consent finalement au minimum un 50 % de l'efficacité de l'eculizumab versus le placebo. Ce n'est pas parce qu'ULTOMIRIS l'a fait qu'on le prend, mais je voulais juste rappeler ça.

Autre élément d'information, c'est un peu des comparaisons à la volée, mais ce que le Docteur Lengliné avait dit, c'est qu'on a finalement une marge inférieure qui est très proche du moins 20 %, que pour ULTOMIRIS, ce n'était pas forcément quelque chose qu'on avait observé, malgré le fait qu'il y ait effectivement ce même niveau de marge de non-infériorité, d'information supplémentaire.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je sais que 35 % des patients recevaient une corticothérapie systémique et de l'ordre un peu moins de 20 % des immunosuppresseurs. Je voulais savoir quelles étaient les indications de tels traitements dans l'HPN. En particulier, je vois que dans la population pédiatrique qui comporte des patients, ils ont reçu de manière concomitante des traitements immunosuppresseurs ou l'EPO ainsi que des antibactériens. Je voulais savoir un peu les indications de ce type de traitement en plus.

M. MICHONNEAU.- C'est une excellente question. Je me suis posé la question de l'utilisation des immunosuppresseurs dans cette étude. Généralement, les immunosuppresseurs et notamment la cyclosporine, puisque c'est celui qui est mentionné le plus souvent, sont utilisés chez des patients qui présentent une aplasie médullaire associée, donc une pathologie différente, mais qui est très fréquemment associée à l'HPN. C'est quelque chose qu'on observait déjà dans les études précédentes sur les anti-compléments. Il n'est pas rare que les patients atteints d'une HPN aient également une aplasie modérée, auquel cas on peut être amené à les mettre sous immunosuppresseurs.

Par contre, la question de la corticothérapie, je ne sais pas pourquoi ces patients étaient sous corticothérapie. Ce n'est pas du tout évident. Ce n'est pas un traitement standard qu'on va utiliser ni dans l'HPN ni dans l'aplasie médullaire. Encore une fois, c'est ce que je vous disais tout à l'heure, quand on s'intéresse, je pense, dans l'étude COMMODORE 1, à l'utilisation des immunosuppresseurs, j'ai eu beau reprendre le dossier, je n'ai pas réussi à comprendre très clairement quels étaient les immunosuppresseurs dans l'indication. Il faut que je retrouve les chiffres, mais je crois que ce n'était pas loin de 40 % des patients dans le bras crovalimab. Oui, c'est ça : 42 % des patients dans le bras crovalimab étaient exposés à des immunosuppresseurs.

Déjà, dans COMMODORE 1, il faut rappeler que tous les patients étaient censés avoir été exposés à l'eculizumab auparavant. Je ne l'aurais pas considéré comme un traitement

immunosuppresseur, ou il devrait être présent chez 100 % des patients. Or, vous voyez sur ce qui est montré ici que l'on a 31 % des patients qui ont eu de l'eculizumab dans le bras crovalimab et 22 % dans le bras eculizumab. Je ne sais pas comment ils comptabilisent. Je n'arrive pas à comprendre. Ça devrait être tout le monde ou personne, mais ce chiffre, je n'arrive pas à comprendre d'où il vient.

On voit qu'il y a la cyclosporine, mais une fois que l'on a dit cela, on ne comprend pas forcément l'utilisation des autres traitements que l'on voit en dessous, notamment les corticoïdes. Pourquoi ces patients en ont-ils reçu ? Pour ce n'est pas clair du tout. Je ne suis vraiment posé la question, je n'ai pas l'explication.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'est pas clair. On ne sait pas. On est en retard, donc si c'est possible, questions courtes, réponses courtes.

Une intervenante.- Je vais être très brève. J'ai une question concernant la compatibilité de crovalimab avec une grossesse. Est-ce quelque chose qui était mentionnant ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On ne sait pas. Hugues. Après on vote.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Juste pour les immunosuppresseurs et les corticoïdes, l'explication ne peut-elle pas être que c'est le traitement de la maladie sérique fréquente induite par le traitement ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est à la baseline.

M. MICHONNEAU.- Après, beaucoup ont reçu des corticoïdes, ça aussi, ça pose tout de même question, ce n'est pas anodin, ni chez l'adulte et encore moins chez l'enfant, mais développer une maladie des complexes humains qui nécessite une corticothérapie systémique, ce n'est pas une complication anodine, même si toutes les maladies sériques ont été d'évolution favorable.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup. On peut peut-être libérer le Docteur Michonneau. Merci beaucoup pour ton expertise.

(Docteur David Michonneau quitte la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Sylvie, une remarque ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- -Oui, parce que vous avez insisté sur la marge des non-infériorités sur le premier critère, mais sur le deuxième, je trouvais que c'était pire, puisque c'était relatif à un OR supérieur à 0,2, ça veut dire qu'on perdait 80 % de l'effet sur le contrôle de l'hémolyse, qui était en plus moins stringent que dans l'autre étude, où il prenait 0,39 ou 0,40 de mémoire. Là, c'est 0,20, c'est vraiment très faible.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. En plus, cette définition du contrôle de l'hémolyse était plus libérale dans cette étude que dans l'étude ULTOMIRIS, puisqu'ils considéraient que des LDH inférieurs à 1,5 fois la normale était un contrôle de l'hémolyse, alors que dans l'étude ULTOMIRIS, c'était inférieur à la normale, ce qui est plutôt en défaveur en effet de cette étude.

Je vous propose de passer au vote. Vous êtes d'accord ? Au bureau, on était plutôt aligné sur un SMR insuffisant dans les deux populations, naïf et en *switch*, étant donné tous les éléments que l'on a discutés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants et vous avez voté à l'unanimité pour un SMR insuffisant.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup.

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