

**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**Mercredi 16 mai 2018**

## 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 services, 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. Réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement de la sclérose en plaques

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous passons à la sclérose en plaques.

**M<sup>me</sup> TRANCHE, pour la HAS.**- M. Lorcerie et M. Viens doivent quitter la salle. Vous entendez M. Clanet en tant que partie prenante, en tant que président du comité de suivi du plan maladies neurodégénératives.

*(L'expert entre en séance)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Michel Clanet nous a rejoints. Je vous propose d'examiner tous les produits les uns après les autres (les nouvelles demandes et les anciens). ■■■■■ s'exprime puis nous passerons la parole à Michel Clanet.

■■■■■ **pour la HAS.**- Aujourd'hui, nous revoyons quatre médicaments en réévaluation : LEMTRADA, GILENYA, ELSEP et TYSABRI. Nous voyons deux demandes d'inscription : OCREVUS dans les formes rémittentes et MAVENCLAD.

Quelques rappels et définitions réglementaires, d'un point de vue réglementaire, pour l'AMM, les SEP dites « récurrentes » comprennent de l'événement démyélinisant isolé jusqu'au SEP secondairement progressives avec poussées. Les SEP récurrentes actives ne comprennent pas les éléments démyélinisants isolés. Quand elles sont actives, elles sont classifiées comme sclérose en plaques.

La définition des très actives est venue avec les AMM de TYSABRI et GILENYA. Elles sont définies en fonction du nombre, de la sévérité des poussées et des lésions IRM ou rapidement évolutives. D'emblée, la sclérose en plaques est considérée comme ayant une activité inflammatoire élevée et nécessitant un traitement plus fort.

Les SEP secondairement progressives sont incluses dans les libellés d'AMM des SEP récurrentes. L'AMM considère que l'on peut extrapoler l'activité inflammatoire des formes RR aux formes secondairement progressives, sans extrapoler le bénéfice sur le handicap.

Aujourd'hui, nous allons nous concentrer sur la réévaluation des médicaments dans les SEP très actives ou rapidement évolutives et dans les SEP secondairement progressives avec poussées. Il y aura la demande d'évaluation d'OCREVUS et MAVENCLAD.

Deux inscriptions : OCREVUS qui a l'AMM dans les SEP récurrentes actives. MAVENCLAD qui a une AMM dans les SEP récurrentes très actives définies comme une poussée ou plus au cours de l'année précédente et ayant présenté au moins une lésion rehaussée au gadolinium en T1 ou neuf lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond, ou deux poussées ou plus au cours de l'année précédente qu'ils aient été ou non sous traitement de fond. C'est indépendamment. Cela peut être une première ligne thérapeutique également.

En parallèle, quatre réévaluations : TYSABRI et GILENYA qui ont le même libellé d'AMM, soit plutôt une deuxième intention, les formes très actives malgré un traitement de fond, soit

potentiellement dès la première ligne, si les SEP sont qualifiées de sévères et d'évolution rapide (deux poussées invalidantes ou plus, associées à un nombre particulier de lésions à l'IRM). La réévaluation d'ELSEP qui a l'AMM dans les SEP-RR ou secondairement progressives dites agressives, définies comme deux poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et au moins une nouvelle lésion Gd+ ou la progression de deux points sur le score EDSS pendant l'année précédente. Également la réévaluation de LEMTRADA, alemtuzumab, qui a l'AMM dans les formes actives de sclérose en plaques RR, mais qui a été restreint par la Commission de la transparence aux formes sévères de SEP-RR définies par la Commission de la transparence par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus associées à une ou plusieurs lésions Gd+, malgré un traitement de première ou deuxième ligne.

Voici un schéma pour représenter les AMM et leur étendue. OCREVUS a une AMM large. MAVENCLAD est restreinte aux formes très actives qui comprennent les formes secondairement progressives. TYSABRI et GILENYA seulement les formes RR très actives rapidement évolutives. ELSEP est plutôt sur la droite du tableau. LEMTRADA a été restreint par la Commission de la Transparence.

Schématiquement, nous avons mis en parallèle l'étendue des AMM par rapport aux endroits où on avait des données. En pointillés, vous avez la case des AMM et la couleur représente le développement clinique. Nous parlons des essais cliniques pivots.

**[REDACTED] pour la HAS.** - J'entre plus précisément dans les données en commençant par la demande d'inscription d'OCREVUS (ocrélizumab). Vous avez vu son indication dans les formes primaires progressives. Nous examinons l'indication dans les formes actives de SEP récurrente.

La demande repose sur deux essais randomisés double aveugle versus interféron. La population, ce sont les patients avec une SEP-RR peu active, en médiane deux poussées en deux ans, score moyen à l'inclusion de 2,8, et en moyenne, 27 % des patients avaient déjà reçu un traitement.

Le protocole prévoyait possiblement l'inclusion des patients avec une forme secondairement progressive avec poussées, mais ces patients n'ont pas été identifiés dès l'inclusion. Ils ont essayé a posteriori d'identifier les patients avec une forme secondairement progressive. Ils ont estimé que ce serait entre 1,9 et 10,2 % des patients inclus.

Au final, sur ces deux études l'ocrélizumab était supérieur à l'interféron sur le critère de jugement principal, le taux annualisé de poussées à 96 semaines. Vous avez les résultats sur la diapositive et dans les documents préparatoires. Nous avons la supériorité d'ocrélizumab versus interféron sur des critères secondaires hiérarchisés, notamment la progression du handicap confirmée à 12 et 24 semaines, l'amélioration du handicap confirmée à 12 semaines (c'est la première fois que nous voyons ce critère dans les SEP-RR), et une supériorité sur les critères lésions IRM. Par contre, il n'y avait pas de différence sur la composante physique du score de qualité de vie SF-36, dernier critère secondaire hiérarchisé.

Au niveau de la tolérance, le profil est similaire à ce que vous avez déjà examiné dans les formes primaires progressives. Les risques importants identifiés au PGR, ce sont les réactions à la

perfusion qui peuvent être sévères et nécessite donc une surveillance rapprochée ; un risque aussi identifié d'infection qui peut également être sévère ; puis toujours, le risque potentiel de tumeur nécessitant un suivi à plus long terme.

Au total, il y a une supériorité robuste versus l'interféron, au détriment d'un profil de tolérance différent de l'interféron, dans les SEP plutôt RR, plutôt peu actives, avec une démonstration sur le taux annualisé de poussées et le handicap à court ou moyen terme. Pas de données versus les comparateurs indiquées dans les formes très actives. Ils ont mené des analyses post-hoc chez les patients avec SEP active (environ 30 % des patients). Pour ces patients, le comparateur interféron n'était pas cliniquement pertinent. Pas de données dans les formes secondairement progressives avec poussées pourtant incluses dans l'AMM.

Pour ce dossier, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients pour ce dossier.

**[REDACTED] pour la HAS.-** Je continue par MAVENCLAD, cladribine, un médicament par voie orale administrée par cycle (deux cycles sur deux ans) pour une efficacité qui pourrait être maintenue dans le temps, possiblement jusqu'à quatre ans ou plus (il y a une incertitude sur la durée d'efficacité). Ce médicament a demandé une première fois l'AMM en 2011 dans les SEP-RR actives. La demande a été refusée par le CHMP en raison d'un risque potentiel de tumeur. Le CHMP a donné un avis positif en 2018 pour une AMM restreinte aux formes R très actives, définies par le RCP du médicament comme je vous ai présenté au début.

Cette demande repose principalement sur un essai randomisé double aveugle versus placebo. Il était conduit essentiellement chez les patients RR avec une maladie peu active : 70 % avaient une poussée sur un an, un score moyen de 2,8 et moins d'un tiers avait été prétraité. Le protocole excluait les formes secondairement progressives.

Les formes de l'AMM, SEP-R très actives, représentaient moins de 35 % des patients de l'étude. Le critère de jugement principal a été rempli : une supériorité versus placebo sur le taux annualisé de poussées à 96 semaines. Les critères secondaires hiérarchisés étaient des critères IRM. On retrouve également une supériorité de la cladribine versus placebo. Sur les critères exploratoires, il y avait une supériorité sur la progression du handicap confirmée à trois mois, mais pas de différence sur la qualité de vie.

Toutes les analyses post-hoc conduites chez les patients avec une SEP R très active sont cohérentes avec ceux issus des analyses principales.

Le laboratoire a déposé une étude d'extension randomisée en double aveugle, mise en place après la fin de l'étude pivot, suite aux inquiétudes du CHMP sur le risque de tumeur maligne. Il y a eu une interruption moyenne de traitement entre la phase pivot et la phase extension de 41 semaines en moyenne.

Les patients étaient randomisés pour avoir un nouveau cycle de cladribine à différentes doses ou pas de nouveaux cycles. Les résultats ne suggèrent pas de bénéfice additionnel à recevoir un

nouveau cycle de cladribine. L'AMM a été restreinte à un traitement de deux ans, avec une efficacité probablement sur quatre ans, un peu plus ou un peu moins.

Le laboratoire a déposé une méta-analyse de comparaison indirecte, faute de données de comparaison directe. Il n'y a pas de différence sur les critères de jugement, taux annualisé de poussées, progression du handicap, versus les comparateurs cliniquement pertinents dans les SEP-R ou RR très actives.

Au niveau de la tolérance, les risques importants identifiés au PGR sont les lymphopénies sévères (mécanisme d'action du médicament), un risque de zona, un risque de tuberculose (un décès dans les essais cliniques en raison de tuberculose), de nombreuses incertitudes sur le profil de tolérance de la cladribine avec un risque potentiel de tumeur. Bien que nous ayons plus de données de suivi, c'est rassurant, on doit persister à suivre le médicament. On ne connaît pas le profil de tolérance de ce médicament chez les patients ayant déjà reçu un immunosuppresseur. Ce médicament est restreint aux formes très actives. La majorité en pratique courante a déjà reçu un immunosuppresseur. Nous avons très peu de données sur ces patients ayant déjà reçu un immunosuppresseur.

Au total, on a une démonstration uniquement versus placebo sur le taux annualisé de poussées et le critère IRM sur une population de patients majoritairement atteints de SEP-RR peu active. Il n'y a pas de données de comparaison directe versus un traitement actif, pas de données très robustes sur la progression du handicap et la qualité de vie. Les données sont également peu robustes dans les SEP-R très actives, cela repose sur des analyses post-hoc. Pas de données sur les scléroses en plaques secondairement progressives très actives, qui sont incluses dans l'AMM. Des incertitudes sur la tolérance et une question sur l'utilisation après deux ans, notamment si l'activité de la maladie repart. Il existe des incertitudes sur « faut-il introduire un nouveau traitement » sachant que l'efficacité de la cladribine peut être maintenue jusqu'à quatre ans.

Les revendications du laboratoire, c'est un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Nous avons reçu une contribution de la ligue française contre la sclérose en plaques. Vous avez reçu cette contribution. Les grands messages clés sont une facilité d'administration, mais son gros inconvénient est la contre-indication pendant la grossesse. C'est une thérapeutique différente de celles existantes. Elle permet une thérapeutique pour ceux qui n'ont accès à rien. Elle possède des modes de délivrance et d'administration aisés, ce qui permet des projets personnels et professionnels différents des thérapeutiques actuelles. Est efficace dans la diminution des poussées et par conséquent permet de limiter la survenue du handicap.

**██████████ pour la HAS.** - Je passe aux médicaments qui font l'objet d'une réévaluation : TYSABRI, natalizumab, anticorps par voie injectable, GILENYA, fingolimod, par voie orale. Pour ces dossiers, on n'a pas reçu de nouvelles études cliniques randomisées. Il y a eu un essai clinique initié par le laboratoire de Biogen pour comparer ces deux médicaments sur des

critères d'imagerie, mais cet essai a été interrompu de façon précoce suite à une discussion commerciale du laboratoire.

L'efficacité, dans les SEP-RR très actives ou rapidement évolutives (AMM de ces médicaments), repose toujours essentiellement sur les analyses post-hoc des essais pivots. Les données d'utilisation sur ces médicaments, qui commencent à être nombreuses aujourd'hui, montrent que les patients traités par TYSABRI sont plus sévères que ceux traités par GILENYA. Nous avons des données de méta-analyses de comparaisons indirectes, déposées par le laboratoire mais également la méta-analyse conduite par l'organisme ICER, qui suggère une supériorité, pas très importante mais quand même, du TYSABRI par rapport à GILENYA, mais pas de différence sur le handicap. Il faut souligner les limites de ces comparaisons indirectes. Les populations ne correspondent pas forcément à celles de l'AMM. Il peut aussi avoir des différences sur la définition des critères de jugement.

Plusieurs études en vie réelle comparatives sont disponibles et détaillées dans le document préparatoire. Les résultats sont assez contradictoires. Il est parfois mis en évidence une supériorité du TYSABRI sur le GILENYA sur le nombre et la fréquence des poussées, mais parfois une efficacité équivalente sur les mêmes critères. On ne trouve toujours aucune différence sur la progression du handicap.

Au niveau de la tolérance, ils ont des risques importants identifiés au PGR. TYSABRI est surtout caractérisé par son risque de LEMP qui peut limiter son utilisation au long cours. GILENYA a plusieurs risques importants identifiés au PGR. Nous notons les problèmes de tolérance cardiaque survenant surtout au moment de la première administration et nécessitant une surveillance rapprochée des patients au début du traitement. Il y a eu plusieurs nouvelles contre-indications de ce médicament pour les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiaque.

Les deux médicaments restent une référence dans les formes très actives. La majorité, ce sont des patients ayant déjà reçu un traitement. L'AMM peut prévoir l'initiation de ces médicaments pour les patients naïfs de traitement si la SEP est d'emblée très sévère. Il n'existe aucune donnée robuste permettant de différencier leur efficacité. Les données que nous avons, observationnelles, sont assez contradictoires. Les profils de tolérance sont différents, permettant d'utiliser l'un ou l'autre en fonction des caractéristiques du patient.

TYSABRI a un SMR important et une ASMR III. Le laboratoire sollicite le maintien de ces notes.

GILENYA a un SMR important et une ASMR IV. Le laboratoire souhaite une revalorisation de l'ASMR au niveau III.

Pour ces deux médicaments, nous avons aussi une contribution de la ligue française contre la sclérose en plaques. Pour TYSABRI, l'association souligne que le traitement est efficace et permet à des personnes ayant une SEP très agressive de la stabiliser en tout ou partie. Il est risqué à long terme en raison des risques de LEMP. Il oblige une hospitalisation régulière mais permet du même coup un suivi en milieu hospitalier. Les points positifs sont la forte efficacité et

le suivi médical qui est parfois perçu positivement par les patients. Les effets négatifs sont la tolérance qui expose à des risques rares mais graves, la compatibilité chez les patients séropositifs au virus JC et les difficultés d'utilisation pendant la grossesse même si ce médicament n'est pas formellement contre-indiqué pendant la grossesse.

Pour GILENYA, elle souligne que ce médicament est efficace et permet à des personnes ayant une SEP très agressive de la stabiliser tout ou en partie. Elle considère qu'il est moins efficace que certains traitements plus dangereux et qu'une bonne observance est nécessaire.

██████████ pour la HAS.- Je passe à LEMTRADA. Vous avez réévalué le médicament il y a peu. Nous avons souhaité le réévaluer aussi pour le mettre en parallèle avec l'ensemble des comparateurs pertinents. Pour cette réévaluation, aucune nouvelle étude clinique randomisée n'a été déposée. Pour rappel, l'avis favorable de la CT a été restreint aux formes sévères en raison de son effet rémanent et de la fréquence des événements graves, notamment auto-immuns. La fréquence de certains événements indésirables auto-immuns dépasse un sur 10 patients traités. Aucune donnée dans les formes sévères RR telles que définies par la Commission. Le laboratoire a déposé des analyses post-hoc dans des SEP RR très actives. Ils ne sont pas 100 % superposables et comparables à la définition de la commission. Sur les méta-analyses de comparaison indirecte, on souligne une supériorité de l'alemtuzumab versus les traitements de première ligne, mais finalement, ce ne sont pas les comparateurs cliniquement pertinents. Cela peut suggérer une tendance à la supériorité versus fingolimod, mais pas versus ocrélizumab ou natalizumab et aucune différence entre tous les traitements sur la progression du handicap.

Une seule étude observationnelle comparative a été identifiée. Les résultats sont cohérents avec la méta-analyse de comparaison indirecte. Pour information, le laboratoire n'a toujours pas fourni de protocole en réponse à la demande d'EPI de la commission, faite en janvier 2016 et renouvelé en janvier 2018 lors de la dernière évaluation.

Actuellement, LEMTRADA a un SMR modéré dans les formes sévères et insuffisant dans les autres formes et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire sollicite une hausse du SMR de modéré à important dans les formes très actives de SEP RR, comme TYSABRI et GILENYA.

██████████ pour la HAS.- Je termine avec ELSEP, mitoxantrone. C'est un médicament qui avait une AMM nationale. Il n'y a aucune nouvelle donnée pertinente, aucune nouvelle donnée clinique dans la population de l'AMM. Il n'y a pas de données de comparaison indirecte parce que ce traitement n'est pas inclus dans les méta-analyses de comparaison indirecte. L'efficacité dans les formes RR ou secondairement agressives, telles que définies dans l'AMM, repose sur un essai clinique qui inclut des patients avec des formes agressives mais naïfs de traitement de fond. Or l'AMM dit bien qu'ELSEP ne doit pas être utilisé en première ligne.

La fréquence des événements indésirables, notamment la survenue de leucémies aiguës et de syndromes myélodysplasiques, limite son utilisation assez perfusion sur six mois maximum.

L'utilisation en France est relativement limitée en raison du nombre d'alternatives disponibles.

Il a historiquement un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire sollicite le maintien de ces notes.

**[REDACTED] pour la HAS.-** Voilà pour les données cliniques. Je cède la parole au Professeur Clanet que nous avons sollicité en tant que président du comité de suivi du plan maladies dégénératives.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci de reprendre les points forts de chaque produit et de parler de la stratégie thérapeutique telle que tu la vois.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Merci Christian et merci de me donner la parole.

Je propose de reprendre quelques points sur OCREVUS et MAVENCLAD et de resituer tout cela dans le problème des stratégies thérapeutiques.

**M. le Pr CLANET.-** Dans une réunion précédente, nous avons beaucoup discuté de l'ocrélizumab. Je ne vais pas les reprendre. Dans le cadre des formes actives de la maladie, tous les éléments qui vous permettent d'évaluer l'amplitude d'efficacité de ce traitement qui a été analysé en comparaison avec un des médicaments que nous qualifions de première ligne, l'Interféron- $\beta$  trois fois par semaine, montre un effet thérapeutique supérieur avec une amplitude d'effet importante.

Je ne reviens pas sur les problèmes de méthodologie, qui me paraissent parfaitement analysés.

Je voudrais attirer votre attention sur l'indication de ce médicament. Ce sont les formes actives de sclérose en plaques. Par conséquent, nous sommes dans la situation où les formes actives sont définies dans l'EPAR. Ce sont des scléroses en plaques où nous avons la preuve qu'il y a une évolutivité de la maladie, soit par des poussées soit par des prises de contraste.

Comme je l'avais dit, aujourd'hui, il est possible de faire un diagnostic de sclérose en plaques après une première poussée, à condition que l'IRM soit compatible, c'est-à-dire puisse donner des arguments en faveur d'une dissémination spatiale des lésions et d'une dissémination temporaire des lésions. Sous-jacent, il y a la notion d'activité. Une poussée active avec des images d'IRM qui correspondent à ce que nous pourrions trouver dans une sclérose en plaques, c'est une sclérose en plaques après la première poussée.

Nous sommes dans la situation de pouvoir utiliser l'ocrélizumab au tout début dans toutes les scléroses en plaques et dans toutes les formes rémittentes de scléroses en plaques.

Jusqu'à présent (j'aborde le problème des stratégies thérapeutiques), nous avons une approche de stratégie thérapeutique, celle de l'escalade thérapeutique. Nous avons à notre disposition des traitements que nous avons progressivement qualifiés en Europe de traitement de première ligne, de traitement de deuxième ligne.

Je vous rappelle que cette distinction n'existe pas chez les collègues américains, notamment au niveau de la FDA. Ces traitements de deuxième ligne et plus sont ceux dont l'amplitude paraît plus importante et dont les effets indésirables paraissent plus importants. Nous avons l'utilisation de ces médicaments en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Nous nous trouvons dans une situation avec l'ocrelizumab où (je ne sais pas comment vous le classez et comment vous classez les anti-CD20) à un moment donné, nous aurons recours à un médicament que jusqu'à présent, les experts considéraient plutôt comme deuxième ligne, rituximab, en raison de l'amplitude de l'effet d'immunosuppresseur, même si c'est séquentiel et sur laquelle nous n'avons aujourd'hui aucune donnée de long terme.

À partir du moment où on utilise l'ocrelizumab (je ne suis pas du tout défavorable à cette possibilité, puisque le traitement paraît efficace), la question qui se pose, c'est : si je traite quelqu'un à 20 ans, qui va bien aller, pendant combien de temps je vais le traiter. Si nous avons des données avec le rituximab sur la sclérose en plaques (nous en avons dans d'autres pathologies, mais ce n'est pas pareil), la question qui va se poser, c'est que nous n'avons aucune donnée de l'utilisation de l'ocrelizumab sur le long terme.

Nous voyons dans la littérature qu'il y a quand même la possibilité pour qu'il y ait des effets indésirables sur le long terme plus important, dont nous ne connaissons pas tous quels ils peuvent être. Nous voyons déjà que des gens écrivent qu'à un moment donné, nous risquons d'avoir une diminution du taux d'immunoglobuline circulante. Par conséquent, nous devons peut-être traiter des patients avec des anti-CD20 en injectant assez régulièrement des Ig IV.

Nous sommes dans une situation avec l'ocrelizumab où, vis-à-vis du concept des médicaments première et deuxième ligne, nous sommes à cheval. Nous changeons de paradigme. Je voulais attirer l'attention dessus. Il y a des pays aujourd'hui, notamment en Norvège, dans les pays scandinaves, où non pas l'ocrelizumab mais le rituximab est devenu l'un des médicaments les plus utilisés en première ligne, avec 40 % du marché. Ce sont des prospectives faites dans les études d'évolution de l'utilisation des produits pharmaceutiques dans les prochaines années, notamment aux États-Unis. J'en ai parlé la dernière fois.

Je voulais attirer l'attention sur ce sujet, sur l'importance qu'il y a à avoir des données sur le long terme, donc avoir la possibilité de recueillir des données observationnelles de qualité, ce que nous allons pouvoir, effectivement, accumuler, nous permettant peut-être d'identifier un peu mieux la façon dont nous pouvons utiliser ce type de médicaments dans les stratégies thérapeutiques. Je vais y revenir dans un petit moment.

**M. le Pr CLANET.**- Le deuxième sujet que je voulais aborder avec vous, c'est celui de la cladribine. C'est un médicament connu depuis pas mal de temps. Il avait fait l'objet d'une première évaluation, montrant une efficacité thérapeutique dans les formes rémittentes. Il y avait eu une opposition frontale de la part des agences pour donner l'AMM en raison de ce risque carcinologique qui apparaissait important malgré les arguments qui avaient pu être soulevés à un moment par la compagnie pharmaceutique pour essayer d'infléchir un peu les décisions.

La réévaluation était essentiellement liée à des données complémentaires issues de l'étude d'extension. Cette étude vaut ce qu'elle vaut. Ce n'est pas une référence de type pilote. Elle était intéressante. Elle a montré qu'il n'était pas utile de traiter une troisième année, puisque l'effet thérapeutique, quand il existait, semblait être persistant. Nous arrivons à ce que l'autorisation de mise sur le marché propose un traitement deux années consécutives et pas au-delà.

Il est bien clair que ce type de médicament est lui considéré comme un médicament de deuxième ligne, dans l'approche plus classique que nous en avons, dont j'ai parlé tout à l'heure. Il est réservé aux formes très actives de sclérose en plaques.

Le profil de sécurité reste le même. Il y a des données et une argumentation que je vous laisse le soin (vous l'avez vu) d'interpréter. Il ne remet pas complètement à zéro la réflexion sur ce risque. Il y a également ces effets lymphopéniants.

J'ai mis dans ma petite conclusion deux références pour montrer qu'un certain nombre d'experts actuellement pensent que ce type de médicaments, s'il est efficace, l'est parce qu'il agit particulièrement sur les lymphocytes B, et particulièrement sur les lymphocytes B mémoire. Dans l'évolution, il y a une action différentielle sur les lymphocytes, notamment les lymphocytes B ont une déplétion plus profonde mais qui remonte plus rapidement. Nous le voyons avec l'alemtuzumab. Il y a un effet différentiel.

Un certain nombre de collègues pensent et proposent que l'effet thérapeutique de la cladribine est lié à l'effet sur les lymphocytes B, le rapprochant de l'effet vu avec les anti-CD20.

Quoi qu'il en soit, il y a un certain nombre d'effets indésirables faisant que c'est un médicament dans lequel les risques thérapeutiques ne sont pas négligeables.

Je rappelle que ce médicament sera utilisé en deuxième ligne, après les traitements de première ligne. La majorité des traitements de première ligne actuellement sont lymphopéniants. L'Interféron- $\beta$  l'est sauf la COPAXONE. Et le diméthyle fumarate et le tériflunomide ont des effets sur les lignées hématologiques et des lignées lymphocytaires. Dans tous les cas, le médicament sera utilisé chez les personnes dont il y a eu déjà un priming sur l'ensemble du système lymphocytaire.

Les experts ont souligné dans la réflexion qu'ils ont eue avec les experts de l'agence européenne la facilité d'utilisation. Par rapport à l'ocrelizumab ou d'autres, c'est beaucoup plus facile à utiliser avec peut-être des éléments de surveillance plus espacés. Il faudra prendre cela en considération.

Ce qui me paraît important, c'est la limite de temps à deux ans au maximum. Cela pose le problème de ce que l'on fait quand les patients qui rechutent. Un nombre assez conséquent de patients peut rechuter. Nous le voyons avec des médicaments comme l'alemtuzumab. Il y a une réflexion globale à avoir sur la stratégie thérapeutique. Puis, bien sûr le problème sur la fertilité, la femme enceinte. C'est à votre esprit.

**M. le Pr CLANET.**- Le point sur lequel je voudrais revenir, c'est le problème des stratégies thérapeutiques. Vous avez discuté celui du TYSABRI versus GILENYA. Aujourd'hui, comment cela se passe ? Dans cette stratégie d'escalade thérapeutique, nous avons quatre médicaments, une première ligne : la COPAXONE, les interférons, le diméthyle fumarate, le tériflunomide. On traite les patients. On les suit. Il y a des recommandations américaine et européenne qui viennent de sortir (2018). Elles sont précises et elles ont été établies en fonction des critères, qui sont développés par l'Académie américaine de neurologie. C'est indépendant. Les recommandations sont complémentaires.

Nous suivons les patients cliniquement. Les deux objectifs, ce sont les poussées et le handicap. Nous suivons les patients sur le plan de l'IRM. Il est maintenant devenu classique dans les recommandations de dire que nous faisons une IRM quand nous débutons un traitement dans les trois mois qui suivent le début du traitement pour éviter l'effet de montée en puissance de l'effet thérapeutique et d'avoir une IRM de base après que le médicament a commencé de faire son efficacité.

Puis, nous suivons tous les ans. À partir de là, nous allons recueillir un certain nombre d'informations sur l'IRM : les prises de contraste (les nouvelles lésions qui prennent le contraste) ou de plus en plus, les neuroradiologues et radiologue sont informés, l'augmentation de la charge lésionnelle et les nouvelles lésions.

À partir de cela, nous allons décider s'il y a une réponse insuffisante et changer de médicament. La première discussion se situe sur le critère de non-réponse. Il y a deux possibilités pour cela. La première, c'est de faire appel aux données d'évidence basées sur les études observationnelles. Il y a des études observationnelles qui ont essayé d'identifier les critères de pronostic quand j'ai une poussée, deux poussées, plusieurs lésions à un et deux ans. Quel est le pronostic à cinq et six ans ?

À partir de là, nous avons des critères validés au niveau scientifique, de Rio. Beaucoup de neurologues s'appuient dessus pour dire que la réponse est insuffisante ou il y a une prise de contraste mais cela ne suffit pas à changer de traitement. J'ai mis de façon anecdotique les recommandations de collègues canadiens ayant établi un système compliqué avec des critères, qui sont très précis et qu'ils utilisaient — je ne sais pas s'ils le font encore — pour décider s'il y avait ou pas une réponse, et donc de changer de traitement et de passer à un traitement de deuxième ligne.

Il y a de plus en plus, actuellement, un nombre d'experts considérable qui considère qu'il faut avoir une attitude de tolérance zéro. C'est le critère que vous voyez apparaître, que l'on appelle NEDA (no evolution disease activity). Il n'y a pas de poussée, pas d'évolution du handicap, pas d'anomalie sur l'IRM. Dès que quelque chose bouge, on change de médicament et on passe en deuxième ligne.

Il y a déjà une modulation avant de passer à un traitement plus agressif ou pas, en fonction du critère de réponse ou de non-réponse utilisé.

Aujourd'hui, la grande majorité des experts en France considère plutôt des critères de Rio, mais il y a actuellement, progressivement, un glissement des pratiques sur ce sujet.

À partir de là, nous avons deux médicaments : TYSABRI et GILENYA. Comme nous savons les risques du TYSABRI et que nous avons pris en compte la gestion du risque, nous commençons par faire la recherche d'anticorps antivirus JC. Si le patient est négatif, il est traité par TYSABRI. Vu les données que nous avons, nous considérons que le TYSABRI et dans mon expérience, c'est probablement le médicament qui m'a apporté le plus la preuve que l'on pouvait changer le profil évolutif d'une maladie. On utilise TYSABRI en faisant une réévaluation et un dosage systématique tous les six mois de la recherche d'anticorps antivirus JC.

Si les patients sont positifs (cela dépend si l'index est en dessous ou au-dessus de 0,90, j'ai mis un papier qui vient de sortir sur la leucoencéphalopathie multifocale progressive et une mise à jour sur le sujet), ou bien on traite les patients pendant un an et on change de médicament, ou bien pendant deux ans et on change de médicament. S'ils sont au-dessous de 0,90, nous appliquons des critères de suivi différents, notamment avec des IRM tous les trois mois pour dépister le plus tôt possible les risques de LEMP.

De plus en plus, nous avons tendance à changer de traitement. C'est alors que l'on discute du GILENYA ou que l'on en discutait. Chez les patients avec des profils évolutifs de sclérose en plaques JC positifs, nous proposons du GILENYA. Il y a là aussi un glissement des indications. Une grande majorité des patients sous TYSABRI ou chez qui nous arrêtons TYSABRI en raison du risque de LEMP sont mis sous anti-CD20. 600 ou 700 patients sont traités par du rituximab dans cette indication. L'ocrelizumab va entrer dans cette indication et sera considéré comme un traitement de deuxième ligne en raison de son effet thérapeutique et du fait que c'est un médicament dont l'amplitude d'effet a démontré dans des études observationnelles que, venant après le TYSABRI, il a à peu près la même efficacité dans la prévention des poussées. Cela vient des Scandinaves également.

Nous en sommes dans cette situation. Dans la stratégie, qu'est-ce qu'on fait de la mitoxantrone et du LEMTRADA ?

La mitoxantrone, on ne l'utilise quasiment plus en France. Dans la recommandation américaine, il est écrit qu'il ne faut plus utiliser le produit. C'est clairement affirmé. C'est encore un peu utilisé en France, dans les indications de sclérose en plaques extrêmement agressives dans lesquelles les autres médicaments n'ont pas pu être utilisés. De plus en plus dans cette indication, il est proposé d'utiliser le LEMTRADA. Ce serait en troisième ligne. Quand nous ne pouvons pas utiliser le TYSABRI et le rituximab, on dit que l'on va utiliser le LEMTRADA dans certaines formes extrêmement agressives de sclérose en plaques. Ce n'est pas possible de le faire puisque le LEMTRADA n'est pas disponible en France du tout. Il n'y a pas d'utilisation du LEMTRADA possible.

Dernier point, il y a un certain nombre de collègues qui introduisent le terme d'« immune reconstitution therapy ».

En face de cette approche d'escalade thérapeutique, mise en place au fur et à mesure et en particulier en raison des conditions d'AMM, il y a une autre approche qui considère qu'il pourrait être pertinent de réfléchir à une forme d'induction, c'est-à-dire de commencer par des traitements plus agressifs. Il est vrai que l'on restreignait cette approche aux maladies très actives et très agressives. Nous voyons de temps en temps des scléroses en plaques qui mettent d'emblée les patients en secteur de réanimation. Chez ceux-là, nous avons été amenés à utiliser des thérapeutiques très agressives. Mais l'induction n'était pas une approche proposée.

Dans une nouvelle évaluation de la classification des immunosuppresseurs, considérant qu'utiliser un immunosuppresseur au long cours comme le tériflunomide, ce n'est pas la même chose quand on utilise MAVENCLAD ou ocrélizumab puisqu'on fait des immunosuppressions séquentielles. Un nombre d'experts non négligeable a tendance à considérer qu'il faudrait peut-être changer les stratégies thérapeutiques. Ceci étant, cela ne repose pas sur des données solides. Par conséquent, et je termine par cela, quand nous regardons l'analyse stringente de la littérature, telle qu'elle est faite dans les recommandations et en particulier celles de l'académie de neurologie et que nous regardons ce type d'approche, il y a pas mal de temps avant que l'on puisse changer de stratégie thérapeutique au quotidien.

Voilà ce que je voulais situer. Je ne sais pas si cela vous aide, mais je suis prêt à répondre à vos questions.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Cela nous aide beaucoup. C'était la question posée : comment situer les produits les uns par rapport aux autres en termes de stratégie thérapeutique ?

L'avantage d'examiner une classe, c'est de les situer les uns par rapport aux autres et de faire preuve d'équité entre l'intérêt des différents produits. Merci beaucoup.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Je voudrais une référence historique. Quand l'étude de MAVENCLAD a commencé, c'était contre placebo. À ce moment-là, était-ce considéré comme éthiquement justifié ? Ou y avait-il des médicaments déjà utilisables ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Cela a commencé après la première période des interférons quand on recherchait des médicaments par voie orale. C'est la période des premiers essais du tériflunomide. Il y avait des données de la cladribine par voie intraveineuse. Il était considéré qu'il était éthique de réfléchir à l'utilisation de la cladribine. Les autorisations d'utilisation de la cladribine étaient données.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous aurions pu randomiser les deux approches thérapeutiques ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Contre un comparateur ? Non, les premiers essais faits à la fin de la période, autour des années 2000, que ce soit le tériflunomide ou les autres médicaments, cela a toujours été fait contre placebo. L'utilisation du placebo jusqu'aux années 2000-2002 était considérée comme justifiée sur le plan éthique. Ce n'est qu'à partir de cette période que l'on a commencé à considérer que ce n'était plus éthique. Jusque-là, c'était considéré comme éthique de faire des essais contre placebo. Nous avons beaucoup de discussions.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** MAVENCLAD a été commencé à quelle date ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** À peu près à cette période.

**[REDACTED] pour la HAS.-** Le premier patient inclus dans l'essai pivot de MAVENCLAD était 2005. La comparaison était faisable.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Oui, la comparaison était faisable. Des études étaient commencées. Mais éthiquement, il était considéré que c'était justifié, parce qu'il était considéré que l'amplitude d'effet de l'interféron était faible. Les gens utilisaient l'interféron-β IA comme comparateur. Vous le voyez dans les analyses comparatives que l'effet de l'interféron-β IA est marginal, puisqu'il est sous-dosé. Les gens prenaient cela ou la COPAXONE, considérant qu'elle n'avait pas beaucoup d'effet thérapeutique.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Pour OCREVUS et MAVENCLAD, alors qu'il y a l'air d'avoir des effets significatifs, qu'est-ce qui explique que nous n'avons pas de significativité quant à la qualité de vie ? L'importance des effets secondaires ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Les échelles de qualité de vie ont été ajoutées dans la qualité de vie. Elles prennent de plus en plus d'importance. Je n'ai pas de réponse précise à la question sur ocrélizumab. Je n'ai pas de réponse scientifiquement rationnelle. Je pense que les effets indésirables de l'ocrélizumab ou des anti-CD20 au moment de la perfusion ne sont pas négligeables.

**M. Le P<sup>r</sup> PONSONNAILLE.-** J'ai bien entendu : concernant ocrélizumab, OCREVUS, vous le mettriez maintenant en troisième position après TYSABRI.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Non ! Non ! Non ! Non ! Dans l'utilisation telle qu'est faite actuellement, le rituximab était considéré comme un traitement de deuxième ligne. Mais comme il n'a pas d'AMM, il arrivait à la place du GILENYA quand on ne peut pas donner de TYSABRI de plus en plus.

**M. Le P<sup>r</sup> PONSONNAILLE.-** Pour revenir à OCREVUS, vous le mettriez à quelle position ? C'est un des premiers à avoir une étude versus interféron. TYSABRI a été étudié versus placebo.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Effectivement. Alemtuzumab a été utilisé contre le REBIF.

**M. Le P<sup>r</sup> PONSONNAILLE.-** Fingolimod a eu une étude versus placebo, une deuxième étude versus interféron. Et eux aussi arrivent avec une étude versus interféron. C'est pourquoi nous l'aurions vu un peu plus précocement.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Oui, mais le glissement de réflexion : par exemple, pourquoi le GILENYA est en deuxième ligne ? Aux États-Unis, il est en première ligne. On peut l'utiliser en première ligne en raison de l'amplitude de son effet. Il a été classé en deuxième ligne en Europe, en raison des risques et des effets indésirables. Jusqu'à présent, les médicaments étaient plus classés en deuxième ligne en raison de l'importance de leur effet indésirable. L'amplitude d'effet...

Si nous poussons jusqu'au bout, quelqu'un qui a une sclérose en plaques active en première ligne, qu'est-ce qui empêche de le traiter avec TYSABRI s'il est JC négatif et que le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive est quasi nul ? La réflexion n'est pas facile.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Qu'est-ce que vous faites d'un sujet jeune qui demande OCREVUS parce qu'il a vu les résultats et qu'il pense que le résultat sur le handicap est très important pour lui ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je pense que nous allons aller de plus en plus à l'utilisation de l'OCREVUS. Ayant une amplitude d'effet importante, maintenant que l'indication va entrer et que le médicament va être disponible, nous allons remonter de manière significative l'utilisation de l'OCREVUS en première intention.

C'est là que j'ai attiré votre attention sur le fait que le problème de la sécurité d'utilisation du médicament pendant les deux ou trois premières années. On a appris à utiliser les anti-CD20. Le problème, c'est la surveillance à plus long terme. Qu'est-ce qu'on fait après cinq ans ou 10 ans de traitement chez quelqu'un qui a 20 ans et qu'on va traiter avec de l'OCREVUS ? Peut-être que dans 10 ans, nous nous dirons qu'il n'y avait pas de sujet. Quand nous avons commencé les essais thérapeutiques de traitement des personnes aux premières poussées, dans les années 95, avec l'interféron, on n'avait pas osé le mettre trois fois par semaine puisque nous avons peur des effets indésirables graves. On est peut-être dans cette situation. Pour le moment, je ne sais pas.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tu dis que la situation évolue vite, qu'OCREVUS a un niveau de preuve important, qu'il va être de plus en plus souvent prescrit. Le bémol, c'est le long terme. Parallèlement, tu dis qu'en cas de forme active, on sera tenté de donner du TYSABRI, même en première intention.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Aujourd'hui, personne ne le fait parce que nous n'avons pas l'AMM pour. On n'utilise pas TYSABRI parce que nous n'avons pas l'AMM pour. Il n'est pas retenu pour cela.

Aujourd'hui, des experts disent : pourquoi ne pas traiter avec le TYSABRI en première ligne à partir du moment où le virus JC est négatif ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Si on compare TYSABRI et GILENYA ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- On a tendance à mettre TYSABRI plus que GILENYA, alors que dans des données observationnelles, il y a eu des contradictions. Il y a eu des travaux faits avec l'OFSEP et des collègues dans une autre base de données. Parce qu'il y a cette contradiction, il y aura une étude faite sur le sujet pour voir comment il y a des contradictions entre les deux études.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il faut les situer et que nos évaluations soient cohérentes. Actuellement, entre TYSABRI et GILENYA, c'est différent en termes d'ASMR. L'ASMR compare les différents traitements, donc touche à la stratégie thérapeutique. La question n'est pas anodine.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il y a quelques données à tirer dans l'analyse des recommandations sur les amplitudes d'effet. Après, cela repose aussi sur des consensus d'expert. Ils considèrent que le

TYSABRI a une supériorité par rapport au fingolimod. Sur l'affirmation de cela, nous manquons quand même de données stringentes.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Si nous revenons à MAVENCLAD, tu as dit que c'était un traitement de deuxième ligne, d'accord, pour les formes actives, d'accord. Il y a des effets indésirables, notamment lymphopénie. Le niveau de preuve est assez faible pour MAVENCLAD par rapport aux autres.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il y a une seule étude. Une AMM a été donnée sur une seule étude. Une seule étude a permis d'avoir l'AMM dans l'indication d'OCREVUS dans les formes progressives primaires. C'est moins convaincant que dans deux études qui confirment avec un comparateur.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Pour revenir sur OCREVUS, dans les pays nordiques, 40 % des patients sont traités par rituximab. Est-ce que OCREVUS va être développé dans ces pays ? Rituximab est-il utilisé en première ou deuxième intention ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Je vous avais donné, la dernière fois, quelques éléments, notamment deux publications sur lesquelles il y avait une grosse discussion entre rituximab versus ocrélizumab avec les avantages et les inconvénients et pourquoi utiliser ocrélizumab alors que rituximab est moins cher.

Un argument qui peut faire que l'on utilise plus ocrélizumab, c'est qu'il n'y a pas de données avec le rituximab. Il y en a quand même avec les formes à poussées, puisqu'une étude avait été faite. Deuxièmement, le rituximab est beaucoup plus immunogène. 25 % des personnes développent des anticorps rituximab, et moins avec l'ocrélizumab. Nous ne savons pas quel est l'effet biologique des anticorps rituximab. La discussion doit être faite en termes de santé publique. Cela paraît important.

Chez les collègues scandinaves, l'utilisation en première ligne de l'ocrélizumab se met en place.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Si nous revenons au MAVENCLAD, en termes de niveau de preuve, de tolérance etc., il a encore sa place dans ton esprit dans le panel de produits à disposition ? Je le sens déclassé.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il va être placé dans les traitements de deuxième ligne chez des personnes (c'est bien souligné par les experts notamment dans l'EPAR) par la facilité d'utilisation, par le fait que l'on traite une fois, on traite deux fois, puis des personnes qui, pour des raisons particulières, ont un intérêt matériel à ne pas avoir, par exemple, des perfusions mensuelles. La place exacte du MAVENCLAD ne me paraît pas encore parfaitement claire. C'est un médicament supplémentaire qui peut être utilisé dans le traitement de deuxième ligne avec le TYSABRI et le GILENYA. Il faudra effectivement lui trouver sa place par rapport à l'ocrélizumab quand l'ocrélizumab et l'anti-CD20 sont utilisés en deuxième ligne.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Si la position de MAVENCLAD ne l'est pas maintenant, elle ne le sera jamais.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** La position de MAVENCLAD est à définir.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il manquerait dans l'arsenal thérapeutique.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je pense que c'est un élément de plus dans l'arsenal thérapeutique.

**M. Le P<sup>r</sup> PONSONNAILLE.**- Est-il acceptable en 2018, pour nous commission qui sommes amenés à prendre une décision, de prendre un médicament qui est étudié versus placebo dans une pathologie aussi grave que celle que vous traitez, alors même qu'il y a une série de traitements qui ont fait leur preuve, notamment certains versus interféron ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je pense que l'on utilise beaucoup des médicaments qui ont fait leur preuve devant placebo. Nous avons insuffisamment de données concernant des études face à face de médicament. Nous sommes d'accord. Je ne pense pas que ce soit le fait qu'il y ait eu une étude faite contre placebo qui le décline. Un nombre considérable des médicaments utilisés ont été évalués contre placebo. Ce n'est pas un élément suffisant à mes yeux pour le déclasse. L'amplitude d'effet par rapport au placebo est significativement assez importante. Par ailleurs, il y a un effet sur le handicap.

██████████ pour la HAS.- Dans les critères exploratoires.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- L'Interféron-β IB n'avait rien fait sur le handicap quand on a utilisé pour la première fois.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Sur le face-face, ██████████, vous avez dit qu'il y avait une étude GILENYA versus TYSABRI qui a été interrompue. Vous en savez plus ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Non, Biogen a décidé d'arrêter. Pourquoi ? Je ne sais pas.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est fou.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Oui. Nous n'avons aucune étude face à face. C'est difficile sur des nombres considérables de patients de faire des études face à face académiques vu le coût des études.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Sans autre question ni remarque, 1000 fois merci. Nous allons maintenant disserter entre nous.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je comprends. Vous avez de quoi !

*(L'expert quitte la séance.)*

*(L'examen du dossier est suspendu de 15 h 55 à 16 h 36.)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous avons eu des exposés très détaillés avec des diapositives très explicites. Nous avons eu l'exposé de Michel Clanet qui répondait exactement à ce qu'il nous demandait. Il nous revient de réévaluer les produits. Puisque nous avons tout en tête, nous pouvons le faire à la classique.

a) Vote OCREVUS

Nous commençons par OCREVUS. Je ne rappelle pas ce qui a été dit. En termes d'efficacité, il a un niveau de preuve très important. Il semble de plus en plus utilisé et pas seulement en recours. Il a montré son efficacité sur le handicap, ce qui est assez rare, voire unique, c'est la première fois, dans le domaine de la sclérose en plaques avec comme effet indésirable des réactions au point de perfusion, une interrogation sur les tumeurs à très long terme, comme c'est toujours le cas avec ce genre de substance.

Le laboratoire demande SMR important et ASMR III dans la stratégie.

Avez-vous des remarques sur ce produit ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Dans la rédaction, il faudra bien montrer que nous ne sommes pas dupes de passer d'un anti-CD20 à un autre.

**[REDACTED] pour la HAS.**- J'attire votre attention sur le fait qu'il y a beaucoup de médicaments dans la stratégie thérapeutique. Il faudra réfléchir au libellé de l'ASMR qui est comparative.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Pour une fois, c'est versus interféron. Cela fait la solidité de l'étude.

**[REDACTED] pour la HAS.**- Pour reprendre le schéma, l'interféron est un comparateur cliniquement pertinent ici et ne l'est pas ici où nous n'avons pas les données.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- Comme nous abordons le problème pratique du hors AMM du MABTHERA dans les pays du nord de l'Europe qui le compare directement à l'OCREVUS...

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- On l'a mentionné dans les comparateurs cliniquement pertinents en expliquant qu'il y avait en plus une étude dans cette indication la SEP-RR. Elle est mentionnée dans le paragraphe cliniquement pertinent. Pour autant, il n'est pas retenu comme un CCP. Les autres ont l'AMM et il n'a pas un niveau de preuve suffisant dans les recommandations.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- On ne peut pas s'empêcher de penser qu'il y a une sorte de gestion de sortie de brevet.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Sans autre question ni remarque, la revendication est un SMR important.

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : unanimité.

Le laboratoire revendique un ASMR III dans la stratégie.

██████████, pour la HAS.- Si c'est une ASMR versus interféron, il faudra libeller la population dans les formes pour lesquelles c'est pertinent, c'est-à-dire dans les formes peu actives avec une ancienneté modeste de la maladie, un handicap peu avancé, etc. Si c'est versus interféron, c'est forcément cette case-là. Nous n'avons aucune donnée.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Soit nous disons III sans précision, soit on précise versus interféron mais c'est III dans les formes peu actives.

██████████, pour la HAS.- Il faudra voter en creux. Il faudra se prononcer versus tous les autres médicaments, notamment les médicaments plus actifs où la comparaison était faisable.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Premier cas de figure, c'est III versus tout traitement.

██████████ pour la HAS.- Si c'est III dans la stratégie thérapeutique des SEP actives, cela revient à donner un III versus tous les comparateurs cliniquement pertinents, de l'interféron à ELSEP, pour faire large.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est peut-être un peu excessif par rapport à la catégorie des patients étudiés. Alors nous devons scinder, donc dire ASMR III dans la première colonne.

██████████, pour la HAS.- Dans les patients avec une activité de la maladie modérée, une maladie précoce en termes de durée et d'activité inflammatoire. Maladie précoce en termes de durée de la maladie, niveau de handicap, niveau d'activité inflammatoire.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Le préciser. Puis, IV dans les autres situations.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Dans les autres situations, il n'y a pas de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents.

██████████ pour la HAS.- Les autres situations sont bien celles où il y a TYSABRI, GILENYA, ELSEP, LEMTRADA, à venir MAVENCLAD où il n'y a pas de comparaison et très peu de données. Il n'y a aucune donnée dans les SEP secondairement progressives, des analyses post-hoc sur moins 30 % sur les données dans les formes très actives.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous précisons : III dans la stratégie versus interféron. Faut-il préciser versus interféron ?

**M. Le P<sup>r</sup> PONSONNAILLE.-** Oui.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Dans les autres, ils ne sont pas comparés. C'est un V puisqu'il n'y a pas de comparaison. Nous votons en deux fois. Vous voterez ce que vous voulez. Je parle du raisonnement global.

Êtes-vous pour un III versus interféron dans les SEP actives, avec activité inflammatoire, par conséquent ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR III : 11 voix

ASMR IV : 3 voix

Dans les autres situations ? ASMR III dans la stratégie ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR V : unanimité.

**b) Vote MAVENCLAD**

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous avons précisé le type d'étude qui avait abouti à la mise sur le marché de ce médicament. C'était contre placebo. Nous avons bien précisé aussi qu'il y avait une facilité d'utilisation. C'est clair. Le niveau de preuve était faible. Il y avait des problèmes de lymphopénie. J'avais soulevé la question de savoir si réellement ce produit restait très utile et donc était demandé par les spécialistes, compte tenu du fait que par rapport aux autres produits à notre disposition, il paraît un peu en retrait. Après, nous allons aborder TYSABRI, GILENYA, etc. Michel Clanet a dit oui.

À nous de nous prononcer. Avez-vous des réactions ? Question ? Proposition ?

**M. Le P<sup>r</sup> PONSONNAILLE.-** *hors micro (6:48).*

**M. LE PRÉSIDENT.-**

Entre important et insuffisant, il y a modéré et faible.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Pour prendre le contrepied, puisque Jean est un peu brutal, si j'ai bien compris ce qu'a dit M. Clanet, c'est un traitement qui se fait de manière relativement limitée dans le temps. Il peut correspondre à une population qui peut en bénéficier. Il y a des doutes sur la carcinogénèse, etc. Mais mettre insuffisant... Je n'ai pas l'impression qu'il l'avait évacué de son arsenal.

On ne peut peut-être pas le valoriser de la même manière que les autres au niveau SMR, mais le sortir de la pharmacopée, cela me paraît dur.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui, je ne suis pas tellement partisan de le sortir. Ensuite, il faut voir ce que nous pouvons faire. Compte tenu de ce qu'a dit Jean, nous pouvons y être sensibles. Nous réévaluons une classe de médicaments en 2018. Si on se cale sur les autres médicaments et autres niveaux de preuve, il est quand même en-deçà. SMRi, cela paraît sévère de le supprimer. SMR important, c'est peut-être excessif, mais vous allez en décider.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** La FDA n'a pas pris le médicament. Pourquoi ?

██████████ pour la HAS.- Il a eu un refus d'AMM par l'EMA et par la FDA. Suite à une discussion avec le CHMP, ils ont eu en Europe une AMM restreinte sur la base de données post-hoc. À ce jour, le laboratoire n'a pas resoumis de demande d'AMM auprès de la FDA. Je n'ai pas d'élément sur le fait qu'ils souhaitent obtenir une AMM aux États-Unis.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tu as la réponse à ta question.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Je pense qu'ils l'ont jugé insuffisant.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Ce sont surtout des problèmes de tolérance.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Est-ce qu'on échangerait une sclérose en plaques contre un cancer ?

██████████ pour la HAS.- Il y a une question sur l'efficacité. Les données sont bien moins robustes. Sans parler du comparateur, les données reposent sur des analyses post-hoc, chez des patients essentiellement naïfs de traitement. Chez des patients préexposés à des immunosuppresseurs, il n'y a aucune donnée sur la tolérance ni sur l'efficacité.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Souhaitez-vous ajouter quelque chose ?

En termes de niveau de preuve, c'est le moins solide. Ce n'est pas comparable.

Le SMR demandé par le laboratoire est important.

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 0 voix

SMR faible : 5 voix

SMR insuffisant : 8 voix

### c) Vote TYSABRI et GILENYA

**M. LE PRÉSIDENT.**- Ce tandem est important à examiner en même temps. Même si Michel Clanet a souligné qu'il n'y avait pas nécessairement de preuve, essai clinique à l'appui, il a souligné que le TYSABRI est un médicament très efficace, dans des formes très actives. Certes, il expose à un risque de LEMP, mais il faut catégoriser les patients (qui est JC et qui ne les parents). Par rapport à GILENYA, il préférerait (vous me reprenez) prescrire TYSABRI dans ces formes qui était, semble-t-il, plus efficace. S'il y a risque de LEMP, il passait à GILENYA après TYSABRI.

OCREVUS, il l'a cité pour chaque médicament. C'est pourquoi nous avons eu raison de le valoriser. Pour lui, il est extrêmement efficace avec un niveau de preuve élevée. C'est un recours incontestable.

Êtes-vous d'accord pour l'examen ensemble avec la comparaison d'effet ? Souhaitez-vous intervenir ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Actuellement, c'est bien TYSABRI III et GILENYA IV ? SMR important.

██████████ pour la HAS.- Ils ont SMR important. TYSABRI a une ASMR III, et quelques années plus tard, GILENYA a eu IV dans la stratégie thérapeutique. Indirectement, c'est un IV par rapport à un comparateur qui a III. Aujourd'hui, si vous maintenez une différence d'ASMR, il y aura forcément un médicament qui aura une valorisation par rapport à un autre. Il y a des paroles d'experts et de parties prenantes. Les recommandations n'affichent pas clairement la supériorité de l'un par rapport à l'autre, car il n'y a aucune donnée robuste. Les études observationnelles comparatives donnent des résultats contradictoires sur les poussées avec parfois une supériorité de l'un sur l'autre mais avec des résultats peu robustes. Sur la progression du handicap, il n'a jamais été mis en évidence de différence que ce soit sur la base des méta-analyses de comparaisons indirectes et que sur celle des études observationnelles comparatives.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Sur la progression du handicap, il n'y a qu'OCREVUS.

██████████, pour la HAS.- Versus interféron.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Cela va être difficile de les différencier à cause de ce que vient de dire ██████████. Puis, il y a le problème de la tolérance. La séropositivité JC est très importante dans la population générale. Le nombre de patients qui peuvent avoir TYSABRI est relativement limité. Valoriser TYSABRI par rapport à GILENYA, je ne vois pas sur quel argument le faire. Il faut les mettre au même niveau.

**M. Le P<sup>r</sup> PONSONNAILLE.**- L'histoire les a séparés. TYSABRI est arrivé en premier et GILENYA quatre ou quatre ans après. C'est pourquoi la Commission avait mis IV.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- IV par rapport à III, il est valorisé par rapport à TYSABRI.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il semble qu'on s'oriente vers une homogénéisation des deux évaluations.

La revendication est un SMR important. La revendication est un SMR important.

Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : unanimité (TYSABRI) et SMR important : unanimité (GILENYA).

L'ASMR : TYSABRI a III et GILENYA a IV. Qui est pour un ASMR III pour TYSABRI ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR IV : unanimité.

ASMR III pour GILENYA ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR III : 1 voix

ASMR IV : 12 voix

**M<sup>me</sup> d'ANDON, pour la HAS.-** Êtes-vous d'accord que nous écrivions que TYSABRI comme GILENYA ou GILENYA comme TYSABRI apporte une ASMR IV dans la stratégie.

*(Réponse positive)*

**M<sup>me</sup> d'ANDON, pour la HAS.-** Êtes-vous d'accord que nous écrivions que TYSABRI comme GILENYA ou GILENYA comme TYSABRI apporte une ASMR IV dans la stratégie.

*(Réponse positive)*

**d) Vote LEMTRADA**

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il n'y avait pas beaucoup d'études nouvelles. Il y avait une seule étude observationnelle comparative à disposition, des méta-analyses de comparaison indirecte, pas de données dans les formes sévères. Le laboratoire n'a toujours pas fourni de protocole en réponse à la demande d'étude post-inscription, formulée en janvier 2016.

Le SMR revendiqué est important, qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR modéré : unanimité

Pour l'ASMR, la revendication est un ASMR V. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR V : unanimité.

**e) Vote ELSEP**

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous passons à ELSEP. Les conditions de prescription pour Michel Clanet étaient relativement modestes. Vous me reprenez si je me trompe. Il réservait ce produit à des SEP très agressives, si les autres avaient prouvé leur inefficacité.

Le problème est de savoir comment évaluer ce médicament. L'utilisation est limitée. Il est encore utilisé. Il peut encore rendre service. Cela paraît clair.

Le SMR demandé par le laboratoire est important. Actuellement, c'est modéré. Votez-vous pour un SMR important ?

**██████████** pour la HAS.- Actuellement, il a SMR important et ASMR III. Il n'avait jamais été réévalué depuis son inscription.

**M. LE PRÉSIDENT.**- D'accord.

Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR faible : 10 voix

SMR insuffisant : 3 voix

L'ASMR est actuellement de III. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR V : unanimité.

