



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mai 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. MAVENCLAD – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum.

Nous pouvons faire entrer les personnes du laboratoire et l'expert.

La Commission siège sans lien.

(Les représentants de Merck Serono rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous laisse vous présenter, puis il y a une présentation du dossier par le chef de projet. Vous aurez présentation pendant un quart d'heure, puis nous poserons des questions pendant un quart d'heure. Puis nous délibérons.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, M. Daubert a des liens et ne participe pas à l'audition.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'est pas là.

M. LE PRÉSIDENT.- Il le savait.

M^{me} DORÉ (Merck Serono).- Je suis Carole Doré, responsable directeur du market access et des affaires publiques pour le laboratoire Merck. Je suis accompagnée de Marianne Payet, responsable médical, et Emmanuelle Prévost, en charge de l'accès au marché, et du Professeur Gilles Edan, expert, qui se présentera tout à l'heure.

[REDACTED], pour la HAS. Il s'agit de l'audition de MAVENCLAD, cladribine, indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie.

C'est un médicament évalué en première fois en 2018 en parallèle de l'évaluation des médicaments indiqués dans les scléroses en plaques très actives. C'était la réévaluation des spécialités LEMTRADA, GILENYA et TYSABRI ainsi que des spécialités à base de mitoxantrone. C'était fait de façon concomitante avec la primo-évaluation de la spécialité OCREVUS, ocrélizumab.

À la suite de cette première évaluation, vous aviez conclu à un SMR insuffisant en raison d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique.

À la demande du laboratoire, vous avez réévalué ce médicament au début de l'année 2020 et vous avez maintenu votre SMR insuffisant. Pour rappel, vous aviez considéré qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique prenant en compte la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie, alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable, dans une

étude de phase III (étude CLARITY) ; la comparaison réalisée dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (ce qui n'était pas dans l'AMM, l'ASMR a été restreinte aux SEP très actives) ; le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30 % des patients de l'étude CLARITY) qui étaient majoritairement (60 %) naïfs de traitement ; les nouvelles données déposées reposant essentiellement sur une étude observationnelle, qui ne permettent pas d'évaluer l'apport de MAVENCLAD dans la mesure où les résultats sont issus de patients traités majoritairement par l'AMM ; l'absence de donnée chez les patients atteints de SEP-SP très active, pourtant inclus dans l'AMM ; et l'absence de donnée robuste validant l'intérêt thérapeutique et la sécurité d'utilisation d'une stratégie d'induction par rapport à une stratégie d'escalade.

Vous avez maintenu le SMR insuffisant, objet de l'audition aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci. Nous vous cédon la parole.

M^{me} DORÉ (Merck Serono).- Merci. Est-ce que tout le monde a les slides sous les yeux ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous les avons.

M^{me} DORÉ (Merck Serono).- Je passe rapidement le slide 1, la liste des participants à cette audition. Je vais directement sur le slide 2, pour préciser l'objectif de la rencontre. C'est de repréciser, pour vous et par la voix d'un expert, le besoin médical non couvert dans les SEP très actives aujourd'hui et la place de MAVENCLAD dans la stratégie thérapeutique et solliciter un accès au remboursement pour MAVENCLAD en demandant un SMR faible.

M. Le Pr EDAN, pour Merck Serono. Je suis professeur de neurologie et consultant au CHU de Rennes. Je suis aussi coordonnateur national d'un réseau de recherche clinique, FCRIN pour la sclérose en plaques, qui réunit l'ensemble des CRC sclérose en plaques françaises dans l'idée de favoriser en France la recherche clinique pour la sclérose en plaques, académique ou industrielle.

Au cours des 25 dernières années, j'ai été investi comme principal investigateur dans de nombreux essais thérapeutiques de phase II et de phase III pour l'essentiel des médicaments qui ont aujourd'hui une AMM dans la sclérose en plaques.

La diapositive 4 indique quelle AMM MAVENCLAD a obtenu en Europe : pour des formes très actives définies sur des critères IRM et cliniques extrêmement précis, correspondant à environ 10 % de la population de la sclérose en plaques, dont on sait qu'elle est de l'ordre de 112 000 actuellement.

Il y a trois médicaments concurrents : le GILENYA est un inhibiteur du récepteur de la sphingosine 1-phosphate qui empêche le lymphocyte de sortir du ganglion et d'aller dans le sang circulant. Le TYSABRI empêche le lymphocyte d'entrer dans le tissu cérébral. L'OCREVUS est un médicament anti-CD20.

Diapositive 5, depuis l'AMM, elle indique les pays qui ont le MAVENCLAD à leur disposition. Plus de 18 000 patients ont été traités par MAVENCLAD pour une sclérose en plaques.

La diapositive 6 vise à définir dans la stratégie thérapeutique la place du MAVENCLAD. L'essentiel de la stratégie thérapeutique dans la sclérose en plaques est une stratégie d'escalade. Nous avons une dizaine de molécules qui principalement agissent dans le sang périphérique sur les clones autoréactifs qui sont responsables et qui colonisent le tissu cérébral. La puissance est variable de modérée à plus active, et elles ont aussi des effets indésirables sérieux de faibles à plus marqués.

La balance tolérance/efficacité est un élément extrêmement important de la discussion pour des médicaments qui vont être prescrits pendant une durée prolongée. Le principe de l'escalade pour tous les médicaments utilisés aujourd'hui en vous, c'est qu'ils sont donnés de façon systématique pour des durées indéterminées. Si on les arrête, il y a un signal négatif, une reprise de l'activité ou un effet secondaire.

De l'autre côté, il y a une autre stratégie, celle d'induction thérapeutique. C'est un autre paradigme initié par l'expérience acquise avec la mitoxantrone et l'alemtuzumab et qui trouve avec MAVENCLAD une place particulière. Ces médicaments ont une action globale sur le système immunitaire. Ils vont être prescrits pendant une durée limitée et surtout vont être suivis d'une période sans nécessité de maintenir un traitement immunosuppresseur.

Les caractéristiques (diapositive 7) qu'il faut mettre en avant pour bien présenter le produit, c'est que c'est un traitement simple qui, pour l'essentiel, conduit à une lymphopénie modérée, attendue mais transitoire, et qui a un rapport bénéfice/risque favorable sur le long terme grâce à son effet rémanent.

Diapositive suivante, c'est un traitement simple. Vous en avez l'illustration. Il s'agit de donner pendant quelques jours, une semaine à deux mois d'intervalle, deux fois au cours d'une année, pendant deux années, ce médicament qui sera suivi d'une période de deux ans pendant laquelle il n'y a pas nécessité de traiter. C'est un point important, cette possibilité de ne pas traiter les patients, notamment dans la situation de ces femmes. Dans la sclérose en plaques, c'est trois femmes pour un homme. Elles sont jeunes au début de maladie, 25 ans, avec des projets de grossesse. C'est un médicament approprié pour des femmes ayant eu ce médicament, ayant été traitées, six mois plus tard, elles peuvent avoir la cladribine pour avoir une grossesse dans de bonnes conditions au contraire de ce qui se passe avec le GILENYA et surtout le TYSABRI où il y a un risque de réactivation.

Diapositive 9, la cladribine est une prodrogue qui doit être activée pour agir...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous entendons de façon assez hachée.

M^{me} DORÉ (Merck Serono).- Il faudrait couper la caméra pour récupérer de la bande passante.

M. Le P^r EDAN, pour Merck Serono.- Est-ce que vous m'entendez ?

M. LE PRÉSIDENT.- Cela coupe encore. Allez-y pour tester.

M. Le Pr EDAN, pour Merck Serono.- Cela conduit à une apoptose lymphocytaire et non pas une cytolysse qui n'expose pas au risque d'orage cytokinique comme avec OCREVUS ou l'alemtuzumab. La durée de vie plasmatique est de moins de 24 heures et la durée de vie tissulaire de moins d'une semaine.

La diapositive 10 illustre la lymphopénie modérée qui survient au cours des deux premières années avec un grade III pour 25 % des patients et un grade IV chez moins de 1 % des patients. Il n'y a pas de lymphopénie chez les patients au cours de la troisième et la quatrième année. Cela fait que quand nous considérons le risque d'infection, notamment virale, ce qui aujourd'hui est un point important, il y a certes plus infections virales chez les patients traités par cladribine par rapport à placebo (infection des voies respiratoires supérieure ou herpès labial), mais il n'y a pas ces complications que l'on observe avec le TYSABRI. Au bout de six ans, nous avons près de 3 % des gens exposés qui développent une leucoencéphalopathie multifocale progressive, qui est une complication gravissime.

Du point de vue de l'efficacité, c'est illustré diapositive 12, on voit que 92 % des patients sont sans poussées au cours de la première et de la deuxième année alors que le groupe placebo était de 60 %. Le point particulier, original, c'est que quand nous regardons deux ans plus tard, c'est 80 % des patients qui n'ont pas fait de poussée. Quand on regarde l'effet sur le handicap, mesuré par échelle EDSS, alors que le placebo aggrave l'EDSS se au cours de l'essai passant de 2,5 à 3 points, sous cladribine, on passe de 3 à 2,5 pour cladribine. Ce bénéfice est conservé jusqu'à la quatrième année, sans reprise d'aggravation de la maladie.

C'est illustré sur le biomarqueur auquel on accorde beaucoup d'importance, l'IRM, marquant bien la colonisation tissulaire des lésions inflammatoires. Diapositive 13, sous cladribine, 95 % des patients n'ont pas de prise de contraste au cours de la première et deuxième année alors que c'est 50 à 70 % dans le groupe placebo. Le bénéfice est présent à la quatrième année : 90 % ne prennent pas de produit de contraste.

Sur l'accumulation des lésions T2, on a le même signal : 80 % n'ont pas d'accumulation de lésion contre 50 % dans le groupe placebo. Ce bénéfice se maintient au cours des deux années suivantes.

La diapositive 14 concerne une question beaucoup discutée, le risque de cancer. Il a été soulevé, car dans le groupe placebo, il y a eu zéro cancer, ce qui est très inhabituel. J'ai regardé 13 essais thérapeutiques de phase III de la même durée, ce n'est jamais arrivé dans les autres essais. En général, c'est entre 1 et 10. Cela explique que par rapport au groupe traité qui a eu trois ou quatre cancers, une question a été posée. Mais quand on regarde l'expérience, sur près de 1000 patients, comparé à des aback qui viennent de l'OMS pour les mêmes populations, on n'a pas de signal indiquant un risque de cancer.

Autre élément important, quand nous parlons de cancer, nous parlons de cancer solide. On sait que c'est avec la durée d'exposition que nous voyons le risque augmenter. Sur les données qui

nous viennent jusqu'à huit ans, on n'a pas d'indice d'augmentation entre les quatre premières années et les quatre années suivantes chez les patients ayant reçu de la cladribine.

Il n'y a pas eu de lymphome ni de leucémie avec la prescription de cladribine jusqu'à présent.

Diapositive 15, elle souligne que c'est bien le laboratoire Merck qui vient devant la commission pour faire une demande pour avoir ce médicament enregistré, mais c'est aussi une demande forte de la part de l'ensemble des centres de ressource et de compétence sclérose en plaques. Vous avez ici le nom de tous les responsables qui ont tous accompagné la demande et tous incité le laboratoire à refaire une demande. Nous sommes le seul pays à ne pas l'avoir à disposition. On pense que ses caractéristiques méritent qu'il soit à disposition des patients français.

Les CRC font une proposition. Comme ce qui se passe pour le cannabis thérapeutique, dont j'ai fait partie du jury pour définir les conditions d'obtention, de la même façon, qu'il y ait une période première pendant laquelle le traitement est mis à disposition ou ne peut être prescrit par les CRC. Il nous faudrait environ 25 patients par an (diapositive 16) et ces CRC dont c'est la mission sont créés sous l'influence et le travail considérable du Professeur Clanet que vous connaissez bien. Il y a des structures DGOS accréditées qui sont tout à fait motivées et prêtes à ce qu'il y ait cette période d'expérimentation et de mesure du bénéfice et des risques de ce produit.

Anticipant la possibilité d'avoir le produit, nous avons déjà motivé des organismes, l'observatoire de la sclérose en plaques, les CRC, FCRIN, pour nous engager dans cette direction avec un comité scientifique veillant à clairement choisir les indicateurs demandés et permettant, dans des études observationnelles, éventuellement de faire des comparaisons. Je souligne la présence dans ce comité de deux personnalités, le Professeur Sormani, épidémiologiste et mathématicienne bien connue des neurologues et chercheurs qui travaillent sur la thérapeutique, et Emmanuelle Leray, professeur d'épidémiologie à l'école de santé publique à Rennes.

Je laisse le laboratoire exprimer sa demande sur sa diapositive suivante.

M^{me} DORÉ (Merck Serono).- Merci beaucoup. Je vois que le temps est compté. Je conclus, au vu de ce qui a été présenté, en disant que nous sollicitons un SMR faible et une ASMR V pour notre produit MAVENCLAD dans le cadre de son AMM. Nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Michel Clanet.

M. le P^r CLANET.- Gilles, bonjour et merci. Nous reconnaissons toujours ta passion dans ton investissement dans le traitement des patients dans la sclérose en plaques.

Effectivement, l'une des critiques faites lors de la première évaluation faite par la Commission de transparence, c'était en particulier l'absence de comparateur dans une période où le comparateur aurait pu être intégré dans l'essai thérapeutique.

La réévaluation demandée est faite en particulier sans véritables nouvelles données, en particulier sans données qui puissent nous permettre de faire une comparaison. L'étude CLARINET est une petite étude observationnelle dans laquelle les patients ne répondent pas tous à l'AMM. Au bout de 60 mois, dans l'étude, la moitié des patients ont déjà reçu une autre thérapeutique.

Deuxièmement, et j'irai assez vite, nous savons très bien que tu t'engages depuis des années sur l'approche de l'induction thérapeutique par rapport à l'escalade thérapeutique, tout en sachant aujourd'hui que nous n'avons pas de preuve robuste concernant l'induction thérapeutique. Tu sais comme moi qu'il y a deux études prospectives sur le sujet en cours aux États-Unis, l'étude DeliverMS et l'étude TraiteMS qui nous permettront d'avoir une réponse plus robuste avec des études randomisées même observationnelles sur l'effet d'induction par rapport à l'effet d'escalade.

Je voudrais te demander de revenir sur la place que tu vois dans ce médicament aujourd'hui où nous avons, par ailleurs, d'autres thérapeutiques, notamment les anti-CD20. Deuxièmement, nous avons eu beaucoup de discussions sur le risque de ces médicaments, les effets indésirables en particulier et entre autres choses, sur les femmes avec le risque de grossesse et les risques de complication qu'il peut y avoir.

M. Le Pr EDAN, pour Merck Serono.- Je voudrais vous attirer dans les avantages d'une approche d'induction. L'avantage est que cela permet à des patients de ne pas forcément être traités de façon systématique. C'est quand même quelque chose d'imaginer qu'un patient qui commence un traitement à 25 ans en traitement sera pendant 10, 20 ou 40 ans en traitement.

Là, avec ce type de traitement, nous allons donner un traitement deux ans et le suivre. Nous avons des outils, cliniques et d'IRM, extrêmement efficaces pour nous assurer qu'il n'y a pas de nouvelle colonisation dans le tissu cérébral. C'est l'approche qu'il faut entendre et donner à des patients la possibilité de ne pas nécessairement devoir systématiquement continuer à venir tous les mois à l'hôpital ou très régulièrement pour des traitements à durée indéterminée.

Nous ne savons pas si ce sera 30, 40, 50 % qui n'auront pas besoin de traitement pendant de longues périodes. Mais cela a du sens pour une maladie chronique de donner l'espoir à des patients de pouvoir ne pas forcément être traités.

Pour la grossesse, je fais l'analyse inverse. On sait qu'il n'y a plus le produit au bout d'une semaine. Les RCP, c'est : au bout de six mois, on peut envisager une grossesse. Nous sommes beaucoup plus rassurés, avec un patient traité par cladribine, de pouvoir six mois après lui proposer d'envisager une grossesse en n'ayant aucun médicament. Nous savons avec TYSABRI et maintenant GILENYA qu'il y a une réactivation trois mois après. Nous savons qu'il y a des

rebonds dramatiques qui sont survenus pendant les grossesses. Nous ne sommes pas exposés à ce risque avec la cladribine.

C'est pourquoi je plaide, Michel, pour cette période d'observatoire. J'ai entendu parler d'un SMR conditionnel. Je ne sais pas à quoi cela correspond. Mais cela ferait cette première possibilité pour des Français d'avoir accès à ce type de médicament très séduisant. En plus, c'est une prise en charge orale. Au fond, on n'a pas de signal majeur en termes de dangerosité et que nous sommes à 18 000 patients.

Il faut prendre les lunettes du traitement inducteur. Avec la mitoxantrone et l'alemtuzumab, nous avons démontré le concept de l'induction. Avec alemtuzumab, il n'y a pas besoin d'être traité toutes les années, pas tous, mais un certain nombre (50 %).

Tu as fait partie de l'étude avec la mitoxantrone où on a montré que lorsqu'on prépare un traitement avec mitoxantrone et que l'on met de l'interféron par rapport à l'interféron seul, la moitié des patients sont sans poussée et contrôlé au bout de trois ans après cette démarche thérapeutique. Le concept existe. Au fond, il y a une frustration ressentie quand, ayant été parmi ceux qui ont apporté des arguments pour défendre l'induction, nous avons la possibilité d'avoir un médicament relativement facile d'utilisation et cela a du sens pour une maladie chronique de pouvoir peut-être être une stratégie nouvelle, innovante, offerte, en prenant des sécurités de le faire sous le contrôle des RCP que tu connais bien. Tu les as créés pour qu'ils soient innovants et qu'ils mesurent qu'il y ait de bonnes mesures observationnelles. C'est aussi ton engagement pour l'observatoire français de la sclérose en plaques. Nous sommes organisés en France. Avec l'OFSEP, FCRI, les CRC, nous avons ce qu'il faut pour sécuriser la prescription de ce produit. C'est vraiment dommage d'être le seul pays à ne pas avoir accès à ce médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous insistez sur la facilité d'utilisation, la bonne tolérance. Il n'y a pas de rash cytokinique. Notre souci est que les essais cliniques que l'on nous montre ne correspondent pas à l'indication des patients qui entrent dans le cadre de l'AMM. Notre problème, c'est le niveau de preuve et comment l'inscrire dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques. Ce n'est pas clair. Même si c'est un traitement d'appoint, facile d'utilisation, etc.

M. Le Pr EDAN, pour Merck Serono.- Le seul médicament qui a été utilisé pour des formes très actives, c'est la mitoxantrone. Il y a eu une seule étude. Ni le GILENYA ni le TYSABRI n'ont été pour des formes très actives alors que l'on a demandé qu'il y ait une AMM pour cette indication. C'était un travail demandé par les agences pour avoir une période de prudence pour mesurer éventuellement, commencer par des patients que l'on juge plus à risque. Nous faisons la même chose pour le MAVENCLAD. Nous allons regarder ensemble, mais je vous assure que l'idée de ne pas systématiquement recevoir un immunosuppresseur pour des durées indéterminées pendant des décennies, même si c'est 20 ou 30 % des patients, c'est dommage de s'en priver.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends.

M. Le Pr EDAN, pour Merck Serono.- Nous ne savons pas arrêter le médicament. Nous ne savons pas arrêter le GILENYA ou le TYSABRI. Nous ne l'arrêtons que quand il ne marche pas ou quand il y a un effet secondaire. Là, nous l'arrêtons pour un effet positif, parce qu'on pense que l'on n'en a pas besoin. On a l'expérience de ne pas avoir besoin pendant des années. Là, c'est deux ans, et cela peut être plus pour d'autres malades.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette réponse précise et bien argumentée. Est-ce que quelqu'un veut prendre la parole ?

(Réponse négative)

Nous allons pouvoir nous quitter. Merci pour l'explication et l'exposé. Nous allons délibérer entre nous.

M^{me} DORÉ (Merck Serono).- Merci à tous et bon après-midi.

(Les représentants de Merck quittent la visioconférence.)

Michel ?

M. le Pr CLANET.- Vous avez vu que c'est quelqu'un de tout à fait passionné dans ce qu'il fait. Mais la dernière fois, nous avons dit que dans la réévaluation, il n'y a pas d'élément nouveau. La difficulté reste toujours celle d'identifier la place du médicament, d'autant plus que les anti-CD20 prennent une proportion thérapeutique de plus en plus importante.

Ce médicament apporte une facilité d'utilisation. Il est utilisé deux ans et la majorité des patients, comme dans CLARINET, cela ne correspond pas à l'AMM. C'était des patients dans les études préalablement. Plus de la moitié a déjà eu un traitement après deux ou trois ans de ce traitement préalable.

De toute façon, il faut se rendre compte que la majorité des patients aura à un moment donné un autre traitement qui sera associé. C'est le cumul de l'ensemble de ces traitements, mais c'est un peu vrai comme dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes, nous pouvons avoir des inconvénients à long terme.

Si j'avais voté la première fois, puisque j'étais l'expert, je reste persuadé qu'un petit groupe de patients pourrait utiliser ce médicament. Pour moi, cela reste un SMR faible, mais je comprends l'attitude de la Commission sur les données apportées par le laboratoire et sur le fait que c'est un médicament qui a été extrêmement mal développé pour le laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce que tu dis est important. Cela ne résout pas tous les problèmes, on ne pourra pas le donner pendant toutes les années, mais tu adhères à l'idée que cela peut permettre de ne pas avoir d'immunomodulateur pendant quelque temps. C'est un traitement bien toléré. Pourquoi s'en priver à condition de s'en donner un SMR faible ?

M. le P^r CLANET.- Au niveau de la deuxième ligne, l'alternative, c'est soit un anti-CD20 soit le natalizumab, soit le fingolimod. Beaucoup de personnes ne prennent pas ce type de traitement. Le natalizumab, beaucoup de gens en ont peur à cause des leucoencéphalopathies multifocales progressives. Un petit groupe de patients pourrait être traité.

Sur le dossier, vu sous l'angle de la Commission de la Transparence, je peux comprendre les réticences de la Commission. En revanche, sur les effets indésirables, actuellement, le PGR et les évaluations faites depuis montrent que le risque soulevé au départ ne se confirme pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Il avait l'air de le dire aussi.

M. le P^r GUILLOT.- L'étude a été faite contre placebo. Ce n'était pas éthique. De faire une étude en add-on : laisser le traitement pendant lequel les patients échappaient et ajouter le produit versus placebo ? Nous sommes un peu sur notre faim.

Sur l'échelle EDSS, il parle d'une diminution de 0,5 point. Est-ce que cela a une signification clinique ? Je ne maîtrise pas cette échelle.

Enfin, sur la tolérance, nous étions surpris dans les résultats de l'étude discutée d'une grosse augmentation du risque de lymphome par rapport au groupe témoin. Là, l'expert nous montre une plaque, la n° 14, où l'incidence de cancer observé versus attendu n'est pas différente, enfin pas significativement. Je suis un peu surpris de la discordance entre ce que l'on avait vu dans l'étude et ce qui nous est présenté. Qu'en est-il des risques de leucoencéphalopathie multifocale progressive qui sont aussi présents avec d'autres médicaments de la SEP ?

M. le P^r CLANET.- Sur éthique et placebo, cela correspond au fait que le médicament a eu un très mauvais développement. Il a commencé à être développé à la fin des années 90. Il y a eu ce signal sur les risques de lymphome. Pendant les périodes 90, nous faisons encore des essais thérapeutiques contre placebo. Ensuite, lorsque ce signal n'a pas confirmé dans d'autres études, puisque la cladribine est utilisée dans le traitement des pathologies hématologiques à des doses beaucoup plus importantes, ils ont repris le développement du traitement alors qu'il y avait d'autres médicaments parfaitement utilisables en tant que comparateur et ils n'ont pas pris de comparateur.

L'échelle EDSS n'est pas tout à fait simple. Il n'y a pas la même différence entre un demi-point, entre 5,5 et 6 où nous passons à prendre une canne et perdre 100 m de marche et entre 0,5 et entre 1 et 3 au début de la maladie. S'il y a un signe de Babinski complémentaire, tu prends un demi-point. C'est une échelle qu'il faut connaître. Cela n'a pas le même sens au début que dans une forme plus évoluée de la maladie.

Sur la tolérance, les études ultérieures ont confirmé que ce signal sur les lymphomes ne se confirmait pas. Cela va dans le même sens sur la leucoencéphalopathie multifocale progressive. Comme tu fais deux petits boosts d'immunosuppression à un an d'intervalle et que tu n'en fais plus, le risque d'immunosuppression au long cours existe moins. Actuellement, vis-à-vis de la leucoencéphalopathie multifocale progressive, il n'y en a pas de rapportée au niveau de la

cladribine. Mais ces malades vont recevoir d'autres traitements immunosuppresseurs après. Il y aura une accumulation des effets indésirables du médicament. C'est sûr.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Michel, pour les nombreuses réponses.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'après ce qu'ils présentent, les gens de la SEP sont assez organisés. Il y a des centres qui sont prêts à travailler la molécule. Je suis étonnée que, depuis que cette molécule existe, les gens n'aient pas initié des travaux collaboratifs et ils en arrivent à demander un AMR conditionnel. Est-ce que tu peux commenter ? C'est bizarre. Sur les effets secondaires, cela fait un moment que nous savons qu'ils sont moins sévères que ce que nous croyions. En termes de maladie auto-immune, les traitements d'induction, il n'y a pas que la SEP qui les propose.

M. le P^r CLANET.- Sur l'organisation au niveau de la sclérose en plaques, c'est une volonté du plan maladies neurodégénératives : nous avons créé des centres dans tous les CHU des centres de ressources et de compétence de sclérose en plaques avec, dans le cahier des charges, la nécessité de pourvoir des données en observatoire français de sclérose en plaques, donc d'avoir une étude prospective des malades traités, et deuxièmement, d'avoir des réunions de concertation thérapeutique comme nous le faisons dans le cadre du cancer.

Après, dans la deuxième réponse, sur la cladribine, quand je disais que cela avait été mal développé, les résultats de l'étude CLARITY sont récents. Ce sont les mêmes malades inclus dans la première étude qui ont été repris dans CLARITY. Il n'y a pas eu de la part du laboratoire de volonté de développer.

D'autre part, nous sommes en majorité, même si je ne suis plus dans l'activité thérapeutique, dans le cadre de l'escalade thérapeutique. Les recommandations actuelles sont celles de l'escalade et non pas de l'induction. L'induction thérapeutique est portée par quelques experts en Europe et dans le monde, mais pour le moment, il n'y a pas de preuve qu'il faille traiter au départ tout le monde avec des médicaments extrêmement agressifs. Cette notion, partagée dans toutes les maladies auto-immunes, fait que dans la majorité des cas, par exemple dans la polyarthrite rhumatoïde, on commence par le méthotrexate et non pas des biothérapies lourdes, etc.

C'est pareil, il faut qu'il y ait une démonstration robuste du fait de changer notre approche thérapeutique.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'ocrélizumab est sur le même palier que la cladribine. C'est donc un médicament qui fait sa place assez rapidement.

M. le P^r CLANET.- L'ocrélizumab et les anti-CD20 dans la sclérose en plaques se sont une vraie innovation thérapeutique.

M. Le D^r BINARD.- Pour la polyarthrite rhumatoïde, il y avait la tendance de dire de traiter fort d'emblée et mettre tout le monde en rémission pour avoir une « lune de miel » de la maladie.

Toutes les études sont négatives sur ce genre de traiter fort d'emblée et avoir un bénéfice prolongé après avec moins d'exposition thérapeutique. Maintenant, cela ne se fait pas du tout.

M. LE PRÉSIDENT.- Je retiens ce que tu viens de dire et ce que disait Michel sur l'induction. Pourquoi associer ce médicament à l'induction ? Il n'a pas besoin d'être administré pour frapper fort depuis le début.

M. le P^r CLANET.- Je pense que c'est un argument qui a été développé pour essayer de lui donner une place originale. À mon sens, c'est un argument d'orientation et de vente du médicament dans un environnement qui commence à être assez important en termes de médicaments alternatifs.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Je voudrais avoir l'avis de Michel sur ce que l'expert du laboratoire a dit sur la grossesse, le fait d'avoir une fenêtre longue sans traitement et le fait d'avoir moins de risques de poussée pendant la grossesse. Est-ce une réalité ?

M. le P^r CLANET.- Nous savons que pendant la grossesse, le risque de poussée diminue, notamment dans le deuxième et troisième trimestre. C'était Christian Convafreux qui l'avait démontré. Dans les trois mois qui suivent l'accouchement, il y a un risque augmenté de poussée.

Par contre, ce sur quoi il faudrait revoir les choses, c'est que nous avons pu démontrer que malgré ce qui est dit que l'on n'en trouve plus au bout de huit jours, des modifications au sein des lymphocytes, on peut en trouver plus longtemps. Je ne sais pas ce qui se passe au niveau des cellules de la fertilité. Nous n'avons pas de données au long terme sur ce qui pourrait se passer sur des femmes qui ont reçu de la cladribine et qui ont des grossesses un, deux ou trois ans après. Nous n'en savons rien. Nous n'avons aucune donnée.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Si vous n'avez pas d'autres questions, nous pouvons passer au vote. Merci pour tes précieuses contributions Michel.

Le laboratoire demande un SMR faible et une ASMR V dans la mesure où, actuellement, il a un SMRi. Nous pouvons passer au vote avec Élisabeth.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Est-ce que nous faisons suffisant, insuffisant et le degré du SMR ?

M. LE PRÉSIDENT.- Comme le laboratoire demande un SMR faible, nous pouvons voter pour ce qu'il demande : SMR faible ou pas. Qu'en penses-tu ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Faible ou insuffisant. Si vous voulez voter plus haut, vous pouvez. Nous pouvons faire faible ou insuffisant. Ceux qui veulent voter autre chose peuvent l'exprimer, mais vu les discussions, cela risque être minoritaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Faible ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR faible : 11 voix

SMR insuffisant : 8 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Compte tenu de cela, tu veux voter à nouveau sur un SMR plus important ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est un SMR faible voté à la majorité. C'était la revendication du laboratoire. Mais il faut voter pour un niveau d'ASMR. Je ne sais pas si le laboratoire a fait des revendications.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ont demandé V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut voter l'ASMR puisque le médicament est admis au remboursement.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ASMR V : unanimité — 19 voix.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED] veut préciser, en vue de l'adoption du projet d'avis, pour que ce médicament ait les mêmes recommandations que les autres. Je lui passe la parole en termes de suivi.

[REDACTED], **pour la HAS.**- D'une part, je voulais vous demander si vous voulez la même recommandation sur les autorisations de prescription pour les comparateurs. Dans les autres médicaments de la SEP, RR très active, vous avez recommandé que les initiations et les arrêts de traitement se fassent après avis d'un CRC. Êtes-vous d'accord ou non pour étendre la recommandation à MAVENCLAD ?

Pour les comparateurs, les avis sont accompagnés d'une demande d'EPI via le réseau OFSEP, faut-il faire la même chose ?

M. le D^r CLANET.- Absolument. C'est l'engagement qu'ils ont pris. Nous en avons absolument besoin.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ont demandé un conditionnel. Nous pouvons le formuler comme cela aussi.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons demander une EPI précisément.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons beaucoup hésité parce que personne ne sait ce qu'il faut faire.

Seul l'avis de la CT fait foi pour Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

M. LE PRÉSIDENT.- Le terme conditionnel a une signification précise : traitement innovant, conditionné par les données nouvelles, etc. Là, c'est un traitement...

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas le terme à utiliser.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, exactement. C'est le terme qui me gêne. Il faut tourner cela.

Michel va pouvoir nous aider sur la stratégie thérapeutique. Il y avait un mode de rédaction dans le projet d'avis qu'il faudra peaufiner compte tenu des réserves émises.

M. le P^r CLANET.- Nous verrons cela avec [REDACTED].

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y aura un enjeu de rédaction dans la place dans la stratégie. Il faut définir les patients qui peuvent bénéficier de ce traitement par rapport aux alternatives. Nous proposons d'adopter le 27 mai la rédaction.

M. LE PRÉSIDENT.- Et Michel verra avec [REDACTED]. Merci beaucoup.

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