



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juin 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. MAYZENT 0,25 - 2 mg — Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] présente et Michel est l'expert. Il y a une contribution d'association de patients.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport. M. Daubert n'est pas là.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout le monde peut contribuer aux discussions.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de Mayzent, siponimod, qui a obtenu l'AMM dans le traitement des scléroses en plaques secondairement progressives actives telles que définies par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'inactivité inflammatoire.

Cette demande repose sur une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez 1 651 patients atteints d'une sclérose en plaques secondairement progressive active ou non. C'est l'étude EXPAND.

L'AMM de cette spécialité a été restreinte par rapport à la population incluse dans cette étude pivot au seul groupe de sclérose en plaques secondairement progressive active. Le groupe a été défini a posteriori, représentant 49 % des patients randomisés dans l'étude.

C'est une situation avec comparateurs cliniquement pertinents. La conséquence, c'est que l'ensemble des données d'efficacité repose sur les analyses post hoc.

Dans la population ITT, l'âge moyen était de 48 ans. Ils avaient un diagnostic de sclérose en plaques plutôt récent et une transition vers la forme progressive depuis la forme RR relativement récente également, 3,8 ans en moyenne.

Le score médian EDSS était de 6 et environ 78 % des patients avaient eu au moins une fois un traitement de fond pour leur sclérose en plaques, il s'agissait d'Interféron principalement.

Les caractéristiques des patients dans le sous-groupe de la population de l'AMM, une forme active est globalement comparable avec les caractéristiques de la population ITT, avec un score EDSS moyen un peu plus faible à l'inclusion, de 15,4.

Sur l'efficacité, le siponimod est supérieur au placebo sur le critère de jugement principal.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela coupe.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais parler plus près dans le micro. Le critère de jugement était une progression sur l'échelle EDSS, qui est toujours visible à la visite suivante trois mois plus tard.

Au total, à l'analyse principale, 26,3 % des patients du groupe siponimod avaient une progression confirmée à trois mois, contre 31,7 % des patients du groupe placebo, un hazard ratio à 0,79.

Dans les analyses post hoc effectuées dans les scléroses en plaques secondairement progressives actives, on observe un résultat globalement similaire au résultat en analyse en ITT avec un gain qui semble un peu plus important, d'où la restriction d'AMM avec un hazard ratio à 0,69.

Je souligne qu'ils ont réalisé plusieurs analyses de sensibilité. Ils ont observé plusieurs déviations majeures au protocole, ce qui jette un doute sur l'aveugle de 213 patients. Il a été estimé que l'évaluateur du score EDSS ayant servi pour l'analyse du critère de jugement principal aurait pu avoir un accès au traitement reçu par les patients. Quand ils ont exclu ces 213 patients, il n'y avait plus de supériorité par rapport au placebo. Ils ont observé que, chez les 213 patients, la taille d'effet par rapport au placebo semblait plus importante avec un hazard ratio autour de 0,4 par rapport à celui de 0,8 dans la population ITT.

Le protocole prévoyait deux critères de jugement secondaires hiérarchisés. Le premier est le temps jusqu'à progression d'au moins 20 % sur un test de marche chronométré à trois mois, confirmé. Malheureusement, la supériorité du siponimod versus placebo n'a pas été mise en évidence sur ce critère de jugement secondaire. Par conséquent, le deuxième critère de jugement secondaire est également considéré comme négatif. C'était le volume total des lésions en T2.

Le temps jusqu'à progression du handicap confirmé à six mois a été analysé de façon exploratoire. Nous rapportons les données, car c'était un critère plus intéressant, avec une configuration du handicap sur un recul un peu plus long, à six mois. Nous observons environ 20 % des patients du groupe siponimod qui avaient une confirmation du handicap confirmé à six mois, contre 25,5 % des patients du groupe placebo. Un hazard ratio à 0,74.

Des analyses post hoc dans le groupe des SEP actives qui sont globalement cohérentes avec l'analyse principale. La quantité de gain est un peu plus faible que sur la progression du handicap confirmé à trois mois, qui était le critère de jugement principal, un delta d'environ 5 %. Nous notons que certains patients qui avaient une progression à trois mois ont finalement récupéré lors de l'analyse à six mois.

Sur la tolérance, il y avait un nombre un peu plus élevé d'événements indésirables dans le groupe siponimod que dans le groupe placebo. 89 % versus 82 %. Les risques importants identifiés au PGR de cette spécialité sont globalement cohérents avec les risques connus dans cette classe pharmacologique, puisqu'il existait déjà le fingolimod qui appartient à la même classe, mais qui est indiqué dans les SEP-RR très actives.

Les risques importants sont le risque de réactivation d'infection par le virus varicelle et zona. Les patients non immunisés n'ont pas été inclus dans l'essai pivot. Le risque de méningite cryptococcique, le risque bradyarythmie, y compris défauts de conduction pendant l'initiation du traitement, et puis le risque d'œdème maculaire. Voilà pour les données.

Le laboratoire sollicite un SMR important sans ISP et une ASMR IV.

Je laisse la parole à Michel Clanet. Vous avez reçu une contribution d'une association de patients.

Je vais projeter les slides tout de suite.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, [REDACTED].

M. le Pr CLANET.- Bonjour à tous. Je vais discuter de ce dossier avec cinq diapositives. Les deux premières vont me permettre de vous situer le problème de ce traitement, de ce type de médicament.

Un rappel sur la sclérose en plaques. Ce que vous voyez en rouge, c'est ce que nous voyons dans le cadre de l'activité clinique, une maladie qui commence par des poussées que vous avez représentées, d'abord, sans séquelles dans la phase rémittente, puis vous voyez que le nombre de poussées diminue, alors qu'il y a une progression plus continue de l'incapacité fonctionnelle correspondant à un mécanisme dégénératif.

Nous avons deux moyens de qualifier l'inflammation. La première, ce sont les poussées cliniques, qui ne représentent que la partie émergée de l'iceberg. Ce qui est dessous, le seuil clinique, représente ce que nous voyons sur l'IRM. Nous pouvons voir qu'il y a des lésions, beaucoup plus que ne le montre la clinique. Nous voyons des lésions actives par les prises de contraste.

Cela permet d'identifier une phase pré-symptomatique de la maladie. L'IRM seule montre des anomalies. La première poussée, la phase rémittente. Dans la phase secondairement progressive, celle qui va nous intéresser, nous avons un chevauchement entre la progression continue du handicap et pendant la première partie de la phase secondairement progressive, de durée variable chez les patients, l'association avec des manifestations inflammatoires.

Ce que vous voyez en vert, c'est le mécanisme dégénératif dont nous savons qu'il commence dès le début de la maladie et s'intensifie pendant la phase secondairement progressive.

L'enjeu d'un traitement dans la phase secondairement progressive, ce n'est pas tellement l'inflammation, puisque nous avons un nombre de traitements anti-inflammatoires important que l'enjeu de la neuroprotection et de la diminution de la neurodégénérescence pour laquelle nous n'avons aucun traitement.

La famille des agonistes sphingosine-1-phosphate et la signalisation S1 phosphate sont très importantes. Le S1P est complexe. Le S1P exerce ses activités à travers divers types de récepteurs ubiquitaires, qualifiés de 1 à 5. En haut à gauche, vous voyez que les activités de S1P sont très diverses dans le système immunitaire, cardiovasculaire, dans le système nerveux central. Cela joue probablement un rôle important dans les mécanismes de fibrose d'organe.

En ce qui nous concerne, l'effet le plus important de S1PR, le premier récepteur, dont l'activité est essentiellement de maintenir, c'est un agoniste qui agit comme un antagoniste fonctionnel et qui maintient le lymphocyte dans les ganglions et crée une immunosuppression en créant une

lymphopénie relative en particulier dans certaines sous-populations de lymphocytes. C'est son action principale qui est recherchée dans le traitement de la maladie.

Il pourrait y avoir, en haut à droite, une action intéressante du médicament, puisqu'il pourrait y avoir un effet sur les oligodendrocytes, en particulier sur la neuroprotection et la remyélinisation. Cela n'a pas été démontré cliniquement.

Il y a des effets indésirables bien connus avec le premier médicament que nous avons utilisé, le fingolimod, qui agit sur le système cardiovasculaire en particulier, responsable d'une bradycardie, de la pression sanguine artérielle avec les effets secondaires que nous connaissons.

L'objectif des laboratoires, le premier traitement est le fingolimod qui a une efficacité reconnue avec une AMM dans la forme rémittente inflammatoire. Il est agoniste S1P1 et aussi S1P3, 4 et 5. Le développement de ces produits, il y en a sept en cours de développement, c'est d'essayer de maintenir l'efficacité immunosuppressive avec peut-être un effet sur le système nerveux central en évitant les effets indésirables.

Il faut bien préciser que le siponimod, celui que nous utilisons aujourd'hui est S1P1 agoniste et S1P5 agoniste. Il a le même profil que le fingolimod, mais sa demi-vie est plus courte.

Nous passons au traitement. Je ne reviens pas sur le détail de ce qu'a présenté [REDACTED]. Vous avez à gauche, effectivement, dans la population en ITT, une efficacité modérée, une aggravation de l'EDSS confirmée à trois mois avec une réduction du risque relatif de 21 %, mais la réduction du risque absolu représente 5,5 à 6 %.

L'essai devait normalement durer trois ans, mais l'analyse principale était prévue pour être effectuée à partir de 374 événements quand les patients auraient aggravé leur score d'un demi-point ou un point, suivant le niveau de l'échelle dans les trois mois qui suivaient.

La durée d'exposition médiane est plus courte dans l'essai. Elle a duré 18 mois, ce qui est extrêmement court pour une forme secondairement progressive. Vous voyez également que le premier critère hiérarchisé, les gens qui s'aggravent notamment au niveau de cette échelle, s'aggravent au niveau de la marche. Cela ne fait rien sur la marche. Cette échelle de marche est celle utilisée, il n'y a pas longtemps, pour revoir un certain nombre de médicaments qui ont un effet sur les aspects fonctionnels de l'évolution de la maladie.

Les experts de l'AMM de l'EMA se sont demandé ce qu'apporte de plus ce médicament par rapport à celui dont nous savons que l'effet anti-inflammatoire joue un rôle important au début de la phase secondairement progressive. Ils ont demandé les études post hoc pour essayer de voir s'ils pouvaient dissocier l'effet sur la dégénérescence par rapport à l'effet anti-inflammatoire.

Toutes ces études post hoc démontrent que l'effet est médié par l'aspect anti-inflammatoire de ce médicament, ce qui ne nous étonne pas, puisque c'est comme le fingolimod.

Vous avez ici sur ces deux schémas, d'une part, les patients qui sont en progression rapide, très inflammatoire, et qui ont eu des poussées dans les deux ans qui précédaient la maladie. C'est plus efficace, effectivement. Nous l'avons trouvé dans d'autres formes de maladies, dans les formes progressives, pour les médicaments anti-inflammatoires. L'effet apparaît sur l'IRM chez les patients qui ont une efficacité sur l'évolution des images IRM. C'est le reflet de l'effet anti-inflammatoire.

L'EMA, après en avoir discuté ailleurs avec des experts, a dit qu'elle donnait l'AMM, mais uniquement chez les patients qui ont une forme secondairement progressive active, qui présentent des poussées, soit cliniques, soit des poussées avec des images IRM.

Pour le siponimod, il n'y a qu'un seul essai thérapeutique, un profil pharmacologique comparable au fingolimod, des réserves méthodologiques sur l'étude EXPAND, dont l'AMM est un sous-groupe post hoc et il y a des réserves sur la validité interne de l'étude avec un critère principal non atteint si les SEP secondairement progressives, dont l'aveugle est incertain, sont exclues.

L'autre point important, c'est que les guidelines pour les formes secondairement progressives, précisent qu'il faut, non pas une aggravation du handicap à trois mois, mais à six mois. Nous nous rendons compte dans l'étude que, si nous faisons cette analyse, 30 % des patients, que ce soit dans le groupe placebo ou que ce soit dans le groupe des patients traités, ne confirment pas l'aggravation à six mois, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas en phase de progression continue, mais qu'ils se sont améliorés, parce qu'ils ont fait une poussée.

Cela diminue encore le nombre de patients bénéficiant de ce type de traitement.

Si nous sommes dans cette situation, alors il existe des comparateurs pertinents dans les SEP secondairement progressives actives. Il y a 20 ans, le Betaferon avait démontré dans l'une des études, qu'il y avait, sur une étude qui avait duré trois ans, une amélioration avec une diminution du risque absolu de 10 %, plus importante que dans le contexte de siponimod. Ce sont des comparaisons sauvages, j'en irai pas plus loin.

Nous avons Betaferon et Extavia ont une AMM dans ce contexte et ce que l'on appelle les scléroses en plaques actives et très actives, qui sont les scléroses en plaques soit rémittentes soient secondairement progressives, telles que définies par l'EMA et l'ANSM. Nous avons des comparateurs, en particulier le Rebif, mais Ocrevus, Mavenclad et l'Elsep.

Sur le profil de sécurité, nous connaissons bien le profil de sécurité du fingolimod. Les problèmes cardiovasculaires qui nécessitent que la première prise de médicament soit faite à l'hôpital pour le fingolimod. Là, il y a une titration en augmentation très progressivement la posologie, mais une bradycardie peut apparaître et il y a quelques troubles qui sont présents. Tous les effets immunosuppresseurs et la lymphopénie qui est souvent importante et qui est un stigmate d'effet thérapeutique, puisque les lymphocytes sont trappés dans les ganglions. Il y a des effets sur l'œdème maculaire, des possibilités de lésion cutanée, de cancer cutané.

Tout ce profil est le même pour le fingolimod. Par conséquent, le médicament n'a pas de différence par rapport au fingolimod qui, dans une forme progressive plus primaire, plus tardive, n'a pas montré d'efficacité.

Dernier point de différence par rapport au fingolimod, on est obligé de génotyper les patients sur le plan du cytochrome CYP2C9, parce que des patients homozygotes sur un de ces génotypes peuvent présenter une accumulation du médicament avec événements indésirables graves.

Si nous reprenons la doctrine de la Commission de la Transparence, je ne vois pas comment proposer à ce médicament un SMR suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Michel. Nous pouvons laisser la diapositive de synthèse affichée.

Avant de céder la parole aux membres de la Commission, il y a une question de fond. La classification de la sclérose en plaques est un peu complexe. Nous avons revu les médicaments de la sclérose en plaques l'année dernière. Dans son mode d'action, il est comparable au fingolimod. Qu'est-ce qui fait que nous avons utilisé le fingolimod dans la forme rémittente, et on choisit d'étudier le siponimod dans la forme secondairement progressive ? C'est peut-être une question basique, mais je suis perdu. Quel est le critère de choix ?

M. le P^r CLANET.- Il a été développé avec une phase II faite dans la forme rémittente démontrant une efficacité. Aux États-Unis, le siponimod a une AMM pour la forme rémittente.

Là, ils ont décidé de ne le développer que dans la forme progressive. Je rappelle simplement que le fingolimod est arrivé depuis presque une dizaine d'années. Il va arriver dans la fin de sa phase de brevet. Le siponimod voulait bénéficier d'une opportunité qui aurait été intéressante si elle avait montré une efficacité sur la dégénérescence, ce qui n'est pas le cas.

À partir du moment où il se situe dans une approche purement anti-inflammatoire, ils ne l'ont pas développé dans une phase III dans la forme rémittente, parce qu'il y a des comparateurs importants. C'est une indication d'opportunité, si vous voulez.

M. LE PRÉSIDENT.- En agissant sur la dégénérescence, il aurait pu être préconisé encore plus facilement.

M. le P^r CLANET.- Ce serait le premier médicament qui aurait démontré que nous pouvons faire autre chose que l'anti-inflammatoire. Dans la sclérose en plaques, nous avons fait des progrès considérables avec tous les médicaments immunosuppresseurs, immunomodulateurs, en améliorant petit à petit notre façon de traiter, mais nous ne pouvons pas agir sur le mécanisme qui fait toute la gravité de la maladie, qui est la dégénérescence.

M. LE PRÉSIDENT.- Je me fais rappeler à l'ordre à juste titre par Jean-Pierre qui va présenter la contribution patients.

M. Le P^r THIERRY.- Non, ce n'est pas une remise à l'ordre !

C'est une présentation de la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques qui réunit 20 associations et structures agréées et non agréées avec 700 adhérents directs. Ils se sont rapprochés des neurologues pour avoir des témoignages de patients et ont interrogé l'investigateur principal. La contribution a été remplie avec des patients experts, sur la base de l'étude de la littérature.

Il y a un rappel du fardeau de la maladie qui insiste surtout sur les phases avancées, secondaires progressives, sans doute, ou des poussées fortes, pour venir à l'essentiel, qui est une défense du médicament sur plusieurs critères.

Le critère le plus important a lieu avec l'AMM, le fait que le médicament soit positionné sur le secondaire progressif uniquement. Ils disent que c'est des EDSS élevés avec un âge avancé. Ils pensent que le choix d'une cohorte pourrait rendre plus optimiste sur les résultats en vie réelle. Ce sont des commentaires sur l'étude EXPAND qu'ils trouvent très efficaces.

Ils citent aussi l'intérêt d'avoir une prise par comprimé plus facile à utiliser. Ils espèrent que le produit pourra être prescrit en ville et retiré en pharmacie de ville. Le traitement peut être contraignant. Les effets secondaires sont moins graves que pour le fingolimod, mais proches. Dans les points négatifs, il y a l'incompatibilité avec la grossesse, mais modérée par le fait que comme c'est un âge plus avancé, cela doit être pris en compte.

Puis, ils insistent sur les prises en charge rééducatives qui sont parfois difficiles d'accès.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avons pas parlé du mode d'administration. Les comprimés, c'est un avantage. Nous n'avons pas parlé d'étude en vie réelle. Michel a focalisé à juste titre sur l'étude à notre disposition.

M. le P^r DUFOUR.- C'est une question pour Michel. Dans le rapport qu'il a fourni, il y a un tableau avec une partie en bleu sur le design de l'étude. Il semble, d'après ce qui est marqué, que la partie réelle de comparaison est sur 11 mois.

Il y a la titration qui était auparavant. À la fin de cette titration, les deux groupes sont-ils toujours équilibrés ou pas ? Finalement, une évolution s'est faite entre-temps.

M. le P^r CLANET.- Dans cette étude, comme je le disais tout à l'heure, le temps médian sous traitement était 18 mois. Les patients, dès qu'ils avaient atteint une aggravation, avaient le choix, soit de quitter l'étude, soit d'intégrer la phase de suivi et de prendre le médicament s'ils étaient sous placebo.

Cette étude n'a pas duré au minimum 24 mois, ce que demande l'EMA pour les études secondairement progressives, et généralement, c'est trois ans. C'est un point important que tu soulèves, Patrick.

M. le P^r DUFOUR.- Par ailleurs, dans ton exposé, tu disais que la différence en valeur absolue était de 6 %. Cela n'a-t-il pas de pertinence clinique ou est-ce une pertinence clinique très faible ?

M. le P^r CLANET.- Ils ont une pertinence clinique faible. C'est pourquoi j'ai rappelé que le Betaferon avait fait 10 % sur une étude de meilleure qualité, parce qu'elle avait duré trois ans sur les patients suivis. C'était il y a 20 ans et les patients inclus dans les études sont différents. C'est faible. Cela montre que, pendant la période de début de la progression, nous avons encore un petit impact thérapeutique par les médicaments anti-inflammatoires. Actuellement, les collègues utilisent beaucoup plus les anti-CD20 ou des médicaments comme ceux-là, notamment le rituximab, même hors AMM.

Je rappelle que nous pouvons être dans une situation où vous avez des patients que vous traitez pour une forme rémittente avec fingolimod et ils passent en phase secondairement progressive. Ce n'est pas facile, et en général, c'est rétrospectif. On ne va pas leur donner du siponimod derrière, qui est le même médicament que le fingolimod.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais deux questions pour Michel. Les autres molécules en cours de développement dans la même famille se comparent-elles au placebo ou à des médicaments actifs ?

M. le P^r CLANET.- S'ils sont développés dans des formes rémittentes, ils se comparent aux médicaments actifs. Vous avez vu la discussion sur Mavenclad qui était développé il y a 15 ans et qui n'avait pas de comparateur actif. Là, ils en ont tous.

Dans les vraies formes progressives, il n'y a pas de comparateur actif. C'est le placebo. Pour le moment, aucun n'est développé. Nous allons en voir un autre prochainement, l'ozanimod, développé dans des formes rémittentes.

M. le D^r KOUZAN.- Nous pourrions nous demander de le prendre comme un me-too. Ce qui s'oppose à cela, c'est que la méthodologie de développement était mi chèvre, mi chou et a raté des deux côtés avec défaillance méthodologique.

M. le P^r CLANET.- Effectivement. La population de patients de l'AMM repose sur une étude post hoc d'un petit sous-groupe de patients de l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- L'indication demandée.

M. le P^r CLANET.- L'indication de l'AMM.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce n'est peut-être pas très important, mais je m'interrogeais sur le critère d'exclusion dans l'étude d'avoir une sérologie positive pour VZV, alors que la séroprévalence dans la population française pour VZV est très importante. Plus de 90 % des adultes en France ont une sérologie VZV, qui ont déjà fait la varicelle.

Je me demande à quel point les patients sont sélectionnés. Puis, ils décrivent des zonas. C'est bizarre. S'ils sont séronégatifs, une primo-infection, c'est plutôt une varicelle. Est-ce pareil avec

le fingolimod ? Le risque infectieux n'est-il pas sous-évalué si nous sélectionnons des patients qui sont séronégatifs pour VZV ?

M. le P^r CLANET.- Actuellement, ce n'est pas comme cela que cela se passe sur le plan de gestion des risques. Dans le consensus développé pour l'utilisation de tous ces médicaments immunosuppresseurs, c'est en particulier que tous les patients sont testés sérologiquement et ceux séronégatifs sont vaccinés pour diminuer le risque, parce qu'il est réel et qu'il y a des zones qui peuvent être développées.

Dans le contexte de la pratique clinique et ce qui est demandé dans le plan de gestion des risques, qui est un consensus d'experts, c'est qu'il y ait des vaccinations faites pour tous les patients séronégatifs.

M. le D^r BLONDON.- J'ai été frappé par le taux de 82 % d'effets indésirables dans le groupe placebo. Je suppose que cela capture pas mal les symptômes de la maladie, mais cela me paraît inhabituel par rapport aux autres dossiers que l'on voit. Je ne sais pas si tu as un commentaire.

M. le P^r CLANET.- Ce sont des patients qui sont dans une évolution plus marquée de la maladie. En particulier, ils sont à un niveau de handicap aux alentours de 6. Ce sont des patients qui marchent avec une canne, avec des infections urinaires et des événements indésirables divers.

Fréquemment, dans cette population, qui n'est pas le reflet de la population plus précoce, en phase rémittente, il y a des événements indésirables significatifs, même dans le groupe placebo, qui sont importants.

M. le P^r THIERRY.- J'essaie de comprendre à partir du positionnement de cette molécule, peut-être en relation avec la perte de brevets du fingolimod. N'est-ce pas un problème de modification thérapeutique plutôt qu'un mé-tro ? Si nous validions dans l'indication de secondaire progressive, nous validions l'indication de fingolimod dans cette indication. Nous n'avons pas plus d'éléments dans un cas comme dans l'autre pour valider une modification de cette stratégie thérapeutique.

Cela induit-il une perte de chances si c'est plus prescrit dans l'indication de ce médicament regardé aujourd'hui ?

M. le P^r CLANET.- Tu as tout à fait raison. Nous avons eu exactement le même type de problème avec Ocrevus dans la forme progressive primaire. La Commission de la Transparence n'avait pas accepté. C'est pareil. Quand nous agissons au tout début, nous savons que si les patients sont plus jeunes, et s'il y a des poussées inflammatoires avec image IRM, dans cette population, nous avons obtenu aussi une efficacité.

La discussion se situe exactement de la même façon. Je disais que pour le siponimod aux États-Unis, ils ont donné une AMM dans la forme rémittente. Cela trouve qu'il se situe comme les autres médicaments. L'indication retenue et faite là est pour moi une indication d'opportunité.

Ce médicament est un me-too, pour moi, mal développé dans cette indication, avec une seule étude qui a des inconvénients méthodologiques. C'est plutôt un SMR insuffisant. C'est à votre discussion.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand tu dis que c'est un me-too, penses-tu au fingolimod ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais il n'a pas d'indication dans cette forme.

M. le P^r CLANET.- Il n'a pas été testé dans cette forme, mais dans une forme progressive primaire, avec des patients plus graves et plus évolués dans la maladie et il n'a pas montré d'efficacité.

L'effet qui nous intéresse, celui que je montrais sur la diapositive en haut à droite, qui serait l'effet important dans ces formes, pour le moment, n'est resté qu'un effet expérimental. Nous n'avons pas montré qu'il apportait plus.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela. Mais tu pars du principe qu'il n'y a pas de perte de chances si nous suivons ton avis, SMRi, compte tenu des limites concernant l'interprétation des résultats que nous avons.

M. le P^r CLANET.- Je ne le crois pas.

M. le P^r NIAUDET.- Je reviens sur le problème de la sérologie varicelle, dans la mesure où de plus en plus de jeunes maintenant sont vaccinés et séropositifs, alors qu'ils n'ont pas eu la varicelle.

Ceci dit, ces patients doivent-ils être inclus ou pas ? Par ailleurs, certains patients qui ont été vaccinés peuvent, en contact avec le virus, développer des formes légères et donc avoir le virus vivant qui perdure dans leur organisme. Ce n'est pas très facile, sur ce sujet de savoir qui peut ou qui ne peut pas recevoir.

M. le P^r CLANET.- Tu as raison, Patrick. Je t'ai dit que ce qui était recommandé par les experts et le plan de gestion des risques mis en place pour ce type de médicament. C'est un risque réel avec, de temps en temps, des complications graves avec des infections graves et des zonas non extensifs. Cela arrive dans la pratique.

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes assez sensibles au fait qu'il y a 213 ruptures d'aveugle, ce qui est énorme par rapport à la population. Cette rupture a-t-elle un rôle sur l'évaluation sur le critère de jugement principal ou s'il était, de toute façon, complètement indépendant de l'aveugle ?

M. le P^r CLANET.- [REDACTED] me confirmera. Si nous prenons toute la population et si nous enlevons l'aveugle, cela ne devient plus significatif. [REDACTED] le disait tout à l'heure.

M. le P^r GUILLOT.- Le critère de jugement principal est-il sensible à l'aveugle ? Certains sont très indépendants.

M. le P^r CLANET.- Oui, il est sensible à l'aveugle.

Dans toutes les études de SEP, il y a un évaluateur qui doit être très aveugle pour l'évaluation de l'EDSS, indépendant de la personne qui traite les patients. C'est absolument essentiel.

M. le P^r GUILLOT.- Parfait. Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Une remarque de [REDACTED] et nous terminerons la discussion.

[REDACTED], pour la HAS.- Très vite, je souhaite faire une précision sur le caractère comparable au fingolimod. Les AMM délivrées par l'EMA ont été assez instables ces dernières années en lien avec l'évolution des guidelines. Les derniers traitements de la sclérose en plaques, Mavenclad et Ocrevus, sont indiqués dans les formes récurrentes. Ils extrapolent de façon systématique aux formes progressives actives.

Aujourd'hui, vous verriez fingolimod, je pense qu'il aurait aussi l'indication dans les formes secondairement progressives actives. L'EMA considère que le mécanisme inflammatoire est le même dans les formes récurrentes rémittentes ou secondairement progressives. Fingolimod aurait une AMM en 2020, il serait un comparateur de siponimod. Les libellés ont un peu évolué. C'est pourquoi, à l'époque, ils délivraient uniquement dans les formes récurrentes rémittentes.

M. LE PRÉSIDENT.- Entre ces deux formes, c'est compliqué, comme le soulignait Michel.

En synthèse, nous voyons qu'il y a un effet sur la progression du handicap de 5 ou 6 %. Malheureusement, il est observé à court terme. Il y a des problèmes méthodologiques dans la mesure où il n'y a pas de comparateur, que quand il y a une levée de l'aveugle sur 213 patients, on perd la significativité des effets observés. Pour les critères secondaires, nous n'y sommes pas revenus, mais il n'y a pas d'effet sur la marche ni sur les lésions IRM.

Il y a des limites à ces études, mais il y a un effet observé à court terme dans certaines conditions, c'est-à-dire avant la levée de l'aveugle d'un certain nombre de patients.

Nous pouvons passer au vote. Merci à Michel pour son exposé et ses réponses très claires aux questions.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

MM insuffisant : 18 voix

Merci.