



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 22 juillet 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 – Inscription (Audition)

(Les représentants de Novartis entrent en séance.)

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Il n'y a pas de déport.

**Mme DEGOS, présidente.**- Bonjour, je suis vice-présidente de la CT. Nous vous accueillons pour le siponimod Mayzent.

Le chef de produit va résumer le dossier et vous aurez un quart d'heure pour votre présentation.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Vous avez examiné la demande d'inscription de Mayzent, siponimod qui AMM dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive active, telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristique d'une activité inflammatoire.

En juin dernier, vous avez conclu à un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Vous considérez qu'il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP de forme secondairement active en regard des alternatives disponibles, compte tenu de la démonstration de la supériorité de Mayzent sur le placebo sur la progression de l'invalidité confirmée à trois mois dans une population plus large que celle de l'AMM, associée dans des SEP secondairement progressives, actives ou non actives, conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot, de la pertinence clinique discutable de cette démonstration, dans la mesure où le gain absolu est considéré comme modeste, avec 26 % contre 31,7 % pour le placebo, établi sur un critère d'aggravation de l'invalidité évalué sur court terme uniquement 3 mois, des doutes sur la validité interne de l'étude dans un contexte où les données de 213 patients ont pu être affectées par une levée non intentionnelle de l'aveugle, de la faible robustesse des données disponibles dans la population de l'AMM dans la mesure où les données reposent sur des analyses post hoc, de l'absence de comparaison versus les comparateurs cliniquement pertinents, alors que celle-ci était réalisable, et du profil de tolérance de la spécialité, marqué par des risques cardiaques à l'initiation du traitement et des risques infectieux.

Voilà pour le rappel du dossier. Je laisse la parole au laboratoire.

**M<sup>me</sup> KAUFFMANN (Novartis).**- Merci et bonjour. Je vous remercie de nous recevoir pour cette audition. Je suis Léa Kauffmann, responsable de l'accès au marché neuroscience, je suis accompagnée pour Novartis par Isabelle Chouette, directrice médicale neuroscience et Alexandre Bastien, expert d'accès au marché.

Nous avons le plaisir d'avoir avec nous le Professeur Vermersch, neurologue au CHU de Lille. Il va pouvoir partager son expérience sur la prise en charge des patients atteints de SEP, plus particulièrement de la SEP secondairement progressive active et sa vision de l'intérêt du siponimod pour cette population.

Diapositive 2, le but de notre audition est de solliciter une prise en charge de Mayzent pour la population de patients SEO SP de forme active avec la reconnaissance d'un SMR faible dans l'indication de son AMM.

**M. le Pr VERMERSCH, pour Novartis.**- Bonjour, je suis professeur de neurologie à Lille, vice-président recherche de mon université et je préside depuis une vingtaine d'années un réseau de santé pour la prise en charge globale de la sclérose en plaques, au niveau du soin ou de la recherche. Voici mes liens d'intérêt.

Sur la diapositive 4, j'aimerais introduire pour les membres non familiers avec la pathologie la gravité de la forme secondairement progressive active. C'est une évolution naturelle de la sclérose en plaques récurrente rémittente survenant dans un délai médian de 15 à 20 ans après le premier événement, concernant environ 60 % ou plus des patients atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente.

Concernant les profils des patients évoluant en forme secondairement progressive, ce n'est pas homogène. Il y a une neuro-dégénérescence continue, se traduisant par la progression d'un handicap irréversible, indépendant d'une activité inflammatoire focale. Néanmoins, dans les premières années, nous observons la persistance d'une activité inflammatoire focale qui s'ajoute à cette progression irréversible. C'est la phase dite de sclérose en plaques secondairement progressive active.

Chez ces patients, cette acquisition se traduit par la sévérité des troubles moteurs, le handicap essentiellement physique, et cognitif, qui évolue parfois sévèrement et par une accentuation de l'état de fatigue chronique, en général plus conséquent qu'au cours de la phase récurrente rémittente. Nous avons une altération majeure de la qualité de vie au quotidien, sur le plan personnel, professionnel, les conduisant pour une majorité à arrêter leur travail et être dépendants d'aide à la marche ou de fauteuil roulant pour se déplacer.

Toutes les nouvelles données de la littérature scientifique replacent le rôle déterminant de l'inflammation surajoutée, facteur aggravant du handicap dans cette nouvelle phase de la maladie, d'autant plus marquée par une errance importante du diagnostic, de cette forme secondairement progressive, principalement due indiscutablement à un sous-diagnostic de cette forme et un retard de l'annonce du diagnostic par les neurologues, lié à l'absence flagrante de solutions pour nombre de patients atteints de SEP-SP.

Diapositive 5, sur la prise en charge de la SEP secondairement progressive, en France, il y a une impasse mise en évidence par les données de la base OFSEP. Cette impasse, vous pouvez appréhender dans l'étude menée chez les patients atteints de SEP-SP, en France, réalisée grâce aux données de cette base reconnue internationalement.

Un tiers des patients ne sont pas traités. 62 % des patients sont traités par des produits non autorisés. Même si nous essayons les Interférons- $\beta$ , dans un nombre important de cas, 70 %, les patients arrêtent les traitements deux ans après le diagnostic de phase secondairement progressive.

Un focus sur la prise en charge de la SEP-SP, en France, dans des cas de SP de forme active. De nombreux patients sont encore sans solution thérapeutique.

Faisons un focus plus précis chez ces patients actifs présentant une activité dans les deux ans après leur passage en forme secondairement progressive. Que constatons-nous ? Des résultats concordants avec la diapositive antérieure. 35 % des patients laissés sans aucun traitement, alors que la maladie est active et s'aggrave irrémédiablement.

Moins de 4 % des patients sont traités par des molécules autorisées dans la SEP-SP active. C'est l'observation d'un manque de solution thérapeutique efficace et d'un profil de tolérance difficile à gérer pour les produits possédant une AMM pour une partie de cette population SP active. Nous savons que l'Interféron- $\beta$ , bien qu'ayant une AMM, a un niveau de preuves faibles, et est associé à l'apparition d'effets secondaires, notamment l'aggravation de la spasticité, qui conduit à l'arrêt du traitement. Il est peu ou pas utilisé dans la forme secondairement progressive.

Il reste l'option de l'ocrelizumab. C'est un apport indéniable dans l'arsenal thérapeutique. Cependant, aujourd'hui, il n'est pas réaliste d'imaginer pouvoir traiter la totalité des patients SP active par ocrelizumab, compte tenu des différences de sévérité inflammatoire des patients et surtout des données actuelles très limitées dont nous disposons. Il n'y a pas de données d'efficacité dans cette population avec l'ocrelizumab.

Des études récentes semblent souligner, notamment une grande étude scandinave, le risque d'infection grave, le risque d'hypogammaglobulinémie ne justifiant pas un usage massif dans cette population.

En absence de traitement approuvé, le mésusage est conséquent, avec une poursuite ou une prescription à tort des traitements de fond indiqués dans la SEP-RR, soit des traitements à titre compassionnel sans indication comme le mycophenolate, le méthotrexate, par exemple.

Ces données de vie réelle doivent nous interpeller et illustrent notre incapacité à prendre en charge les patients de façon appropriée.

Diapositive 7, un rappel des données sur la progression du handicap dans une population représentative de SEP secondairement progressive active avec siponimod. Ce siponimod, nouveau modulateur sélectif de certains récepteurs de la sphingosine-1-phosphate apporte une réponse. Mayzent est le premier traitement de fond par voie orale à démontrer une efficacité significative dans la réduction du risque de handicap par rapport à un placebo dans une étude et dans une population représentative de ce que nous voyons dans la SEP secondairement progressive dans un grand essai clinique de phase III.

Nous avons conscience des réserves méthodologiques relevées par la Commission suite à l'évaluation, et nous les comprenons. La différence, c'est le critère primaire, qui évalue la progression du handicap confirmée à 3 mois est de 5,4 % dans la population en intention de traiter et de 10 % dans la population SP active, celle de l'autorisation de mise sur le marché.

La taille d'effet est reconnue comme modeste. Nous sommes en accord. Néanmoins, si le gain apparaît modeste, mes collègues cliniciens et moi-même considérons que la différence est cliniquement pertinente pour les patients atteints de SEP secondairement progressive et présentant une activité inflammatoire. Dans l'étude EXPAND, avec un score EDSS médian à l'inclusion de 6, la progression du handicap confirmée qui correspond à un passage au score 6,5, étape suivante dans cette échelle, cela correspond à un passage d'une canne comme aide à la marche pour faire une centaine de mètres au besoin d'une aide permanente, bilatérale, à un déambulateur pour marcher seulement 20 mètres sans s'arrêter.

De mon point de vue, en tant que clinicien, pour l'indépendance du patient, un tel ralentissement est un gain non négligeable pour le patient et donc cliniquement pertinent.

Sur la diapositive suivante, la numéro 8, quand nous faisons une comparaison des études pivotales menées dans la SEP secondairement progressive, quatre études principales ont été évaluées respectivement. Le siponimod, natalizumab ou l'Interféron- $\beta$  par rapport à un placebo. Nous observons les caractéristiques des patients qui montrent que dans la population de l'étude EXPAND, c'est similaire aux autres grandes études majeures pivotales à l'exception de l'étude européenne menée il y a plus de 20 ans et évaluant l'efficacité du betaferon, dont il faut souligner des éléments clés différenciant dans les caractéristiques des patients inclus. Des patients très jeunes, autour de 41 ans, une grande majorité de patients qui présentent une activité surajoutée, une majorité de patients avec lésions rehaussées par le gadolinium et surtout, ce qui est spécifique, avec un taux annualisé de poussées durant l'étude dans le groupe placebo de 0,64.

Pour information, c'est un taux nettement supérieur à celui observé dans les études, chez les patients en forme récurrente rémittente, c'est une population très spécifique.

L'étude européenne est la seule apportant un résultat positif de l'Interféron- $\beta$ -1b, mais les patients SP sont différents dans la pratique quotidienne.

Dans l'étude avec le même produit, réalisée aux États-Unis, évaluant l'Interféron- $\beta$ -1b, sur une population plus proche de celle de l'étude EXPAND, il ne démontre aucune efficacité chez les patients atteints de SEP secondairement progressive.

Sur l'étude évaluant le natalizumab, c'est aussi négatif dans une population proche de l'étude EXPAND en dépit d'une action anti-inflammatoire importante du natalizumab. Cela suggère qu'une action anti-inflammatoire aussi puissante soit elle n'est pas suffisante pour agir sur la progression du handicap chez les patients atteints de SEP SP active ou non. C'est concordant avec certaines caractéristiques pharmacologiques du siponimod avec un mécanisme d'action qui n'est pas seulement anti-inflammatoire, nous pourrions en discuter.

Ainsi, même si l'amplitude du gain peut être considérée comme modeste, seule l'étude EXPAND démontre un bénéfice clinique statistiquement significatif du siponimod dans une population représentative.

Parlons de la position dans la stratégie thérapeutique. Pour mieux comprendre pour quel patient siponimod est bénéfique, je souhaite revenir sur deux profils de patients que nous rencontrons en pratique dans les formes SP actives. J'utilise le « nous » en raison de mon expérience personnelle de clinicien, mais aussi de responsable d'un centre ressources et compétences dans le Nord et pour refléter les discussions avec les experts des autres CRC.

À gauche, les patients avec une sclérose en plaques récurrente rémittente, active, inflammatoire avec passage en deuxième ligne. Ils présentent au moment du diagnostic de la forme SP plusieurs poussées surajoutées sur une période de 2 ou 3 ans, avec la persistance d'une inflammation focale significative, prise de gadolinium, par exemple, ou accumulation de lésions en mode T2. La persistance de cette inflammation focale à l'IRM et ses poussées impacte de façon conséquente la progression du handicap.

Chez les patients SP active, avec une telle activité inflammatoire, prononcée, même si nous avons des données qui ne reposent pas sur les études cliniques, je priorise l'utilisation d'un anticorps anti-CD20.

À l'opposé, et c'est une population importante, une majorité de patients ont eu une SEP récurrente rémittente, avec une activité inflammatoire modérée, qui n'ont pas entraîné la nécessité d'une escalade thérapeutique en 2<sup>e</sup> ligne. Ce sont des patients sous traitement de première ligne qui ont subi avec une poussée récente avec une inflammation modeste, pour lequel nous avons des arguments pour penser que leur handicap évolue indépendamment de cette poussée plus ou moins récente. Pour ces patients, nous n'avons pas de rationnel justifiant l'utilisation d'un traitement par anti-CD20.

À ce jour, nous n'avons pas d'autre option que de poursuivre, soit à tort des médicaments de première ligne de la SEP RR, soit que nous savons qu'ils ont évolué par une forme secondairement progressive. C'est couramment le teriflunomide, le dimetilfumarate, ou encore les Interférons- $\beta$  ou la copaxone. Je ne peux pas me satisfaire de ne pas traiter un patient avec une activité dans cette forme SP. Pour ces patients, je préserverais le siponimod.

Je laisse la parole au laboratoire pour la conclusion.

**M<sup>me</sup> KAUFFMANN (Novartis).**- Merci pour la présentation. En conclusion et compte tenu de tous les éléments soulignés par le professeur Vermersch, illustrant le besoin médical non couvert pour les patients atteints de SEP-SP active et le rapport bénéfices-risques favorable de Mayzent, nous sollicitons une place de Mayzent dans la stratégie thérapeutique dans laquelle persiste un besoin médical non couvert avec la reconnaissance d'un SMR faible et d'une ASMR V dans l'indication de l'AMM.

Nous vous remercions de votre écoute et sommes disposés à répondre à vos questions.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Merci.

**M. le Pr CLANET.**- Merci. Bonjour, Patrick. Je t'ai écouté avec beaucoup d'intérêt. Je souhaite faire un commentaire sur les diapositives et puis je te poserai des questions, et je laisserai la parole aux membres de la Commission.

Tu as insisté de façon importante sur l'hétérogénéité phénotypique chez les patients au début de la SEP secondairement progressive, liée à cette grande hétérogénéité dans les mécanismes, avec les uns qui ont une forme purement progressive et une grande partie qui ont en même temps un amalgame avec une maladie très inflammatoire.

Cela explique que, dans toutes les études faites dans les secondaires progressives, nous puissions avoir des phénotypes totalement différents suivant que nous prenions plus ou moins tôt les patients au moment du début de la phase secondairement progressive. Dans les études de M. Christian Confavreux, le début de la phase progressive était à 39 ans.

Ce qui est gênant en diapositive 8, c'est qu'il est marqué que le Nord-Américain et l'Européen, qui, l'un est à 47 ans et l'autre, à 41 ans, sur les études européenne et américaine d'Interféron- $\beta$ , mais on n'a pas rappelé qu'il y avait spectrine, lui, avec Interféron- $\beta$  1a, à 42 ans.

Suivant quand nous prenons les patients dans l'étude, et je suis d'accord que l'histoire naturelle a bougé, nous sommes dans des situations où nous pouvons avoir plus ou moins d'impacts et d'efficacité sur les manifestations inflammatoires.

Sur les questions, dans l'essai thérapeutique, 30% des patients qui avaient confirmé à 3 mois n'ont pas confirmé à 6 mois. Cela laisse présager qu'ils n'étaient pas obligatoirement en phase progressive vraie et que cette fluctuation du handicap était plus en lien avec des manifestations inflammatoires.

Deuxième question, la surprise de voir que nous avons un effet sur l'échelle EDSS, alors qu'il n'y a rien sur l'index ambulateur, dont tu sais qu'il est un des éléments de l'échelle MSFC, considéré comme plus sensible et que nous avons beaucoup utilisé dans les formes progressives, mais si nous nous en sommes éloignés.

Troisième sujet, le plus important, je ne vois pas de grandes différences pharmacologiques entre le fingolimod et le siponimod. Ils ont tous les deux, en dehors de leur demi-vie, une action sur des récepteurs PR1 et PR5. Est-ce l'un ou l'autre ? Chez des patients rémittents qui passent en phase secondairement progressive, qui sont sous fingolimod, les mets-tu sous siponimod ?

**M. le Pr VERMERSCH, pour Novartis.**- Merci, Michel. Au vu de ton expérience, je partage une bonne partie de ton point de vue. Sur le 3 mois versus 6 mois pour la confirmation de progression, sans doute, nous avons des patients encore dans une zone un peu grise de transition de la RR à la SP active. Néanmoins, cela souligne que la diminution du risque de progression confirmée à 6 mois est meilleure. Nous passons d'un pourcentage plus élevé de 21 à 26 %. C'est mieux. À 6 mois, c'est plus robuste et siponimod apporte un résultat meilleur sur la confirmation à 6 mois, plutôt que 3 mois. C'est mieux.

Je suis d'accord pour penser que cela doit être lié plus à une activité inflammatoire, cette récupération, mais même en forme progressive, il y a des ressources en termes de réserves et de plasticité cérébrale qui font que même sans réparation, des patients font quelques progrès. Ce n'est pas majeur, mais c'est important. Cela ne repose pas que sur l'inflammation. La plasticité cérébrale fait effet.

Deuxième question, l'index ambulatoire qui ne ressort pas, avec un EDSS médian de 6, clairement en index ambulatoire, cela sort très peu quelles que soient les données que l'on a dans la littérature. La période optimum pour utiliser l'index ambulatoire a été publiée en Belgique par un rééducateur de renom pour la marche, la phase optimum est de 3,5 à 5,5 points. Nous sommes chez des patients avec un handicap trop élevé pour tester l'index ambulatoire comme un critère important d'évaluation.

Troisième point, la pharmacologie. Je suis d'accord pour dire que fingolimod et siponimod sont des modulateurs des S1P, les sous-récepteurs 1 et 5, mais pour le 5, il y a une différence sur la concentration pharmacologique, il faut un lobe d'écart sur S1P5 en faveur du siponimod. On n'a pas de résultat chez l'humain, mais chez les animaux, dans des cultures cellulaires, dans des travaux faits à la Salpêtrière, ils ont comparé des molécules pour la capacité proremyélinisante. Il y avait une grande différence pharmacologique, c'est un travail en termes de concentration molaire du produit, en faveur du siponimod. Compte tenu des études comparatives, nous pouvons penser, des études le montrent, pas in vivo chez l'humain, que nous avons un impact sur d'autres types cellulaires, sur les oligodendrocytes, sur les astrocytes, avec un rôle « favorable » et neuro-protecteur, même si c'est modeste.

**M. le Pr CLANET.** - Cela n'avait pas convaincu les collègues de l'EMA et du CHMP. Y a-t-il d'autres questions ? Je n'en vois pas dans le chat.

Nous allons vous remercier et nous allons délibérer après vous avoir entendu.

*(Les représentants de Novartis quittent la visioconférence.)*

En ce qui me concerne, je ne suis pas beaucoup plus convaincu par la présentation. Elle était bien faite. Des angles d'attaque un peu originaux, certes, mais cela ne vient pas, à mon sens, répondre aux faiblesses de l'étude et de l'essai. Je rappelle simplement la faiblesse de l'intensité de l'effet avec un risque absolu en réduction de 5,4 %, avec les éléments notés, notamment sur le fait que l'EMA a décidé de donner l'AMM uniquement sur une partie de la population, c'est-à-dire la partie qui représente les patients actifs, mais c'est une étude post hoc, pas du tout prévue au départ.

Je rappelle également la fragilité de ces résultats, puisque, et c'est bien écrit dans le document, il y a une incertitude sur un nombre de patients qui n'auraient pas été en aveugle. Lorsque nous sortons de l'étude et de l'analyse statistique, l'ensemble des patients qui étaient suspects de ne pas être en aveugle, cela ne sort plus.

Enfin, dans ce qu'il disait vis-à-vis de la différence entre le fingolimod et le siponimod, pour le moment, en dehors de quelques éléments chez la souris, cliniquement, il n'y a aucune différence entre les deux. Le fingolimod est utilisé depuis de nombreuses années dans ce contexte et dans les formes rémittentes.

Dernier élément de mon commentaire, j'ai fait passer un petit texte, peut-être que quelques-uns l'ont lu si cela les intéressait, mais le problème actuel n'est plus simplement de savoir s'ils sont des patients en phase secondairement progressive ou rémittente. Le problème est de savoir si les patients sont actifs ou non.

S'ils le sont, ils peuvent bénéficier de tous les traitements immunomodulateurs que l'on a à notre disposition. Ce sont les comparateurs que l'on a mis dans le dossier, forme secondairement progressive, comme les autres. Si ce sont des patients évolutifs, comme le dit l'article que je vous ai passé, ce sont des patients en phase d'évolution progressive. Ils ne répondent pas au traitement anti-inflammatoire. Il faut éviter de continuer à donner des médicaments comme cela a été fait il y a plusieurs années.

Il n'a pas d'élément permettant de changer l'appréciation. S'ils avaient voulu identifier des patients qui, dans ce contexte flou d'hétérogénéité phénotypique de début de la phase progressive, identifiés des patients, en prospectif, pouvant être susceptible d'avoir une plus grande efficacité avec une définition de quelques marqueurs, cela aurait été plus intéressant que ce qu'ils apportent. C'est une indication d'opportunité sur un médicament qui est pratiquement équivalent au fingolimod.

Je rappelle ce que j'avais dit la dernière fois. Des agents agonistes des récepteurs SE1P, il y en a 7 en phase de développement, dont certains seront plus sélectifs certainement. Nous verrons s'ils apportent quelque chose en plus sur l'aspect dont il parlait au dernier moment, la dégénérescence dans la remyélinisation.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.** - Sur l'aspect anti-inflammatoire, ils contestent le fait que nous avons considéré que l'Interféron est un comparateur pertinent. Qu'en penses-tu ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.** - Il est moins utilisé, parce qu'il est injectable, mais il a toujours l'indication dans cette phase secondairement progressive. Un autre médicament a l'indication, avec une AMM, la mitoxantrone, que nous essayons d'éviter. Puis, tous les médicaments pour les patients qui sont considérés comme actifs, en poussée inflammatoire, clinique ou IRM. Ces médicaments peuvent être considérés comme des comparateurs.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.** - Nous n'accéderons pas à cette demande.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.** - Je ne pense pas. L'EMA a franchi le pas. Ils évaluent les patients actifs et les médicaments en fonction de l'activité anti-inflammatoire pour les patients actifs, en phase secondairement progressive. Nous avons la même chose sur l'ocrelizumab en phase primaire progressive où seuls les patients actifs réagissent. La forme primaire progressive n'est pas très différente de la secondaire.

Il y a une réflexion plus globale à avoir sur ces sujets. Nous attendons des traitements agissant sur le mécanisme dégénératif, enclenché par les phénomènes inflammatoires. Mais pour le moment, c'est zéro.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Le fingolimod n'est pas un comparateur, parce qu'il n'a pas l'AMM dans le même périmètre ? Je ne comprends pas.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il a l'AMM dans les formes actives de la maladie et les formes rémittentes, parce qu'il a été essayé dans les formes rémittentes. Le siponimod, ils ont eu une AMM pour les formes actives aussi bien secondaires progressives qu'en rémittentes aux États-Unis. C'est un peu compliqué et cet amalgame compliqué permet mal d'y voir clair dans ces indications.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** À la fin de son exposé, il a proposé des attitudes thérapeutiques, notamment avec le rituximab dans les formes très évolutives. Il semble, d'après ce que j'ai vu, que c'était hors AMM. Quel est ton avis sur l'utilisation du rituximab ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il est utilisé depuis des années hors AMM dans le traitement des formes actives et un peu agressives de la sclérose en plaques. Il avait été développé dans les formes progressives, et ils ont arrêté le développement en forme rémittente parce que le médicament était un biogénérique tombé dans le droit commun. Il n'y avait plus de brevet. Ils ont développé dans les mêmes indications l'ocrelizumab. Aujourd'hui, nous avons à notre disposition un autre anti-CD20, ocrelizumab, avec AMM pour les formes actives et très actives de sclérose en plaques. De plus en plus, l'ocrelizumab va remplacer le rituximab qui était largement utilisé. Les amis scandinaves l'utilisent, parce qu'ils considèrent que sur le plan économique, c'est pareil et cela coûte moins cher.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Quand vous avez évalué l'ocrelizumab, dans la SEP, le Président a demandé d'évaluer l'opportunité d'une RTU pour rituximab. Je ne crois pas que cela avait été fait.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Je l'avais demandé au cabinet du Ministère, puisque j'ai été dans le Plan maladies neurodégénératives. J'avais dit qu'un PHRC serait intéressant. Un PHRC a été proposé l'année dernière, et pour des raisons que je ne comprends pas, il a été refusé. Dont acte. Mais nous allons voir d'autres anti-CD20 rapidement.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.-** Sans autre question, le laboratoire demande un SMR faible et une ASMR V. Nous avons voté SMR insuffisant. Nous pouvons procéder au vote. Nous faisons suffisant ou insuffisant.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Maintien ou pas maintien.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** [REDACTED], j'en profite, le laboratoire avait des observations sur les comparateurs. Le maintien de l'avis initial implique le maintien des comparateurs tels que libellés aujourd'hui.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.-** Michel a dit qu'il fallait les garder. Maintien ou non ?

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

Pour le maintien : 17 voix

Y a-t-il des objections à adopter l'avis sur table ?

*(Réponse négative)*

Il est adopté sur table.

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