



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. SOLIRIS – Extension d’indication (Examen)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de déport.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez Soliris sur la liste des spécialités agréées aux collectivités. C’est un médicament indiqué dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 qui sont atteints de la forme récurrente de la maladie.

Soliris est un anticorps monoclonal humanisé inhibant l’activation de la voie terminale du complément impliqué dans la démyélinisation des neurones chez les patients présentant ce type d’anticorps. Il s’administre par perfusion toutes les semaines pendant les quatre premières semaines et tous les 15 jours à partir de la cinquième semaine.

C’est une maladie auto-immune inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, qui évolue par poussées. 65 à 90 % des patients présentent des anticorps anti-aquaporine 4. C’est une maladie rare, touchant les patients jeunes avec un âge moyen au diagnostic de 40 ans, particulièrement les femmes. Cela varie en fonction de la sévérité et la fréquence des poussées.

Le laboratoire revendique un SMR important et un ASMR de niveau II sur la prise en charge actuelle et pas d’ISP.

Le dossier repose sur une étude de phase III, PREVENT, randomisée en double aveugle, évalué éculizumab versus placebo associé ou non à un traitement de fond et les traitements de fond étaient les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique dans la neuromyéélite optique, hors AMM, utilisés sur la base de consensus d’experts, sans standard thérapeutique défini, considérés comme les comparateurs de Soliris.

C’est l’azathioprine et du Mycophenolate Mofetil. Le rituximab est aussi utilisé, mais compte tenu d’interactions médicamenteuses avec Soliris, il était interdit dans l’étude. Les patients ne devaient pas avoir reçu de rituximab dans les trois mois précédant l’inclusion de l’étude.

143 patients inclus, 96 dans le groupe éculizumab et 47 dans le groupe placebo. C’étaient des patients atteints de la forme récurrente de la maladie. Ils devaient avoir eu deux crises au cours de la dernière année ou trois crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l’année précédente avec des anticorps anti-aquaporine 4 conformément à l’AMM.

Le critère principal était le délai avant la première poussée de neuromyéélite optique, poussée définie comme toute nouvelle apparition de symptômes neurologiques ou aggravation des symptômes existants, avec un changement objectif à l’examen neurologique persistant plus de 24 heures.

Le critère était évalué par l'évaluateur certifié EDSS, l'échelle d'invalidité, et l'investigateur et confirmé par un comité indépendant.

Le délai médian avant la première poussée a été de 103 semaines dans le groupe placebo et n'a pas été atteint dans le groupe éculizumab.

L'étude jusqu'à observation de 24 événements a démontré une nette diminution du risque de poussée de 94 %, en faveur d'éculizumab. 3 % versus 43 % de poussées dans les groupes respectifs.

L'étude a démontré la supériorité de l'éculizumab versus placebo en termes de réduction du taux annualisé de poussées, qui était le critère de jugement secondaire hiérarchisé avec 95,5 % de réduction du taux annualisé de poussées. La séquence hiérarchique a été interrompue à partir du deuxième critère de jugement secondaire en l'absence de différence significative. C'était la variation du score EDSS depuis l'inclusion, un score d'invalidité basé sur examen neurologique. L'étude n'a pas démontré de gain sur les autres critères secondaires d'invalidité et de qualité de vie.

Autre point, une étude de suivi de cette étude est en cours. Elle est non comparative, incluant les patients issus de l'étude PREVENT, souhaitant poursuivre le traitement par éculizumab. Les résultats de la première analyse intermédiaire sont disponibles et suggèrent le maintien de l'efficacité après un suivi médian de 85 semaines sur 33 patients, avec un effectif de patients faible.

Il serait intéressant de disposer des résultats finaux de l'étude pour lever les incertitudes sur l'efficacité au long cours.

Il y a des incertitudes sur la durée de traitement optimal et sur la stratégie d'utilisation, puisqu'il n'y a pas de comparaison versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique, notamment le rituximab.

Concernant la tolérance de Soliris, connue pour être associée à un risque infectieux grave, elle semble maîtrisée dans l'étude, puisqu'aucune infection n'est rapportée. Elle est cohérente avec le profil de tolérance observée dans les précédentes indications.

Le profil est comparable entre les deux groupes à l'exception des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées plus fréquentes avec éculizumab.

Soliris nécessite une perfusion en hospitalisation de jour toutes les semaines pendant un mois et toutes les deux semaines à partir de la 5e semaine.

Nous avons une contribution de patients. M. Clanet est rapporteur. Nous avons aussi sollicité l'expertise du professeur Debouverie, chef de service de neurologie du CHU de Nancy. Vous avez son rapport.

Il attire l'attention sur l'extrapolation des résultats de l'étude sur les populations européennes qui représentent un tiers des patients de l'étude, étant donné les différentes formes de neuromyérite optique selon les origines ethniques, avec des formes plus sévères chez les patients asiatiques et afro-américains.

Concernant l'absence de bénéfice observé sur l'invalidité, il rappelle que le handicap de la maladie est lié au nombre et à la sévérité des poussées. Le faible nombre de poussées observées dans l'étude rend les conclusions délicates. Il attire l'attention sur le type de patients inclus, une population active avec un taux annualisé de poussées à l'inclusion de deux par an versus 0,5 selon les données épidémiologiques françaises de la cohorte Nomadmus entre 2010 et 2019.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, en l'absence de comparaison au traitement de fond utilisé en pratique hors AMM, notamment de rituximab, il est regrettable, selon lui, qu'il n'y ait pas de comparaison directe versus le rituximab ou ses biosimilaires qui restent le traitement de référence actuel bien toléré. La stratégie est plus d'utiliser le rituximab rapidement dans ce type de neuromyérite avec anticorps antiaquaporine 4 et de garder durablement ce traitement jusqu'à ce que le patient soit équilibré. Il souligne l'impact organisationnel avec 26 hospitalisations de jour par an pour éculizumab, contre deux pour le rituximab dont l'administration est semestrielle.

Il dit, en conclusion, que malgré les limites de l'étude, il conclut à une efficacité incontestable d'écilizumab versus placebo. La qualité de vie des patients traités par éculizumab est préservée et le profil de tolérance comparable à celui du groupe contrôle est cohérent avec celui observé dans les précédentes indications. Selon lui, même si éculizumab est le seul traitement avec une AMM dans cette pathologie rare, il est indispensable d'avoir une étude comparative versus rituximab ou ses biosimilaires. Dans le cas de la mise à disposition en France, il souligne la nécessité de bien encadrer les prescriptions pour éviter une utilisation à d'autres patients que ceux représentés dans l'étude.

Monsieur Clanet, je vous laisse la parole.

M. le P^r CLANET. - Pourriez-vous me passer les diapositives que j'ai envoyées hier au bureau ? J'ai trois diapositives sur la maladie et trois sur l'étude.

Deux mots sur la maladie pour la resituer sur les autres maladies inflammatoires du système nerveux. Il y a un spectre de ces maladies démyélinisantes du système nerveux, dans lesquelles vous avez la sclérose en plaques, qu'elle soit contrairement progressive ou rémittente, puis à gauche, les maladies aiguës, qui sont en particulier les encéphalites aiguës disséminées et à droite, une maladie plus chronique, la maladie de Devic, la neuromyérite optique, décrite par un neurologue lyonnais au siècle précédent.

C'est une maladie que l'on trouve chez nous rarement, alors qu'elle est plus fréquente dans les pays asiatiques où il y a moins de scléroses en plaques. L'épidémiologie de la neuromyérite optique est largement, dans nos régions, comme une maladie rare par rapport à la sclérose en plaques.

Sur la diapositive suivante, je souligne un point important. Au cours des 15 dernières années, nous avons identifié le spectre de la neuromyéélite optique, comme une maladie auto-immune, dirigée contre l'antigène anti-aquaporine 4, un canal ionique membranaire qui permet les échanges d'eau, largement retrouvé dans le système nerveux central, mais pas que.

Une fois que l'on a identifié cette auto-immunité avec un biomarqueur, qui est spécifique, nous nous sommes rendu compte qu'il y avait, en dehors de l'atteinte médullaire et optique, d'autres tableaux cliniques, atteintes dites encéphaliques, la rétinite, qui entraient dans ce spectre de neuromyéélite optique, c'est pourquoi nous parlons de spectre.

Des tableaux cliniques ressemblaient, mais n'étaient pas associés à des anticorps anti-aquaporine 4. Elles sont séronégatives, et la moitié d'entre elles ont des anticorps antima.

Nous parlons aujourd'hui de l'entité maladie auto-immune, neuromyéélite optique, spectre neuromyéélite optique avec AQP4.

Je rapporte les signes cliniques, mais c'est différent de la sclérose en plaques. Il n'y a pas de forme progressive. Le handicap évolue rapidement. Dans les 5 ans suivant le début de la maladie, plus de 50 % des patients avec une maladie récurrente ont une cécité uni ou bi-oculaire ou requièrent une aide à la marche. Ils deviennent tétraplégiques ou paraplégiques. C'est une maladie grave en raison des poussées.

Le fait de réduire significativement et de manière importante les poussées est un point important. Nous les traitons avec les bolus de Solumedrol et comme cela ne marche pas suffisamment bien, souvent, on utilise aussi des échanges plasmatiques.

Aujourd'hui, il n'y a pas de stratégie thérapeutique fixée définitivement, mais très rapidement, les collègues utilisent les immunosuppresseurs oraux, et beaucoup de ces patients sont mis rituximab depuis pas mal de temps.

La diapositive suivante, je passe vite, c'est le design de l'étude. Je rappelle que dans l'étude, les patients sont les patients récurrents avec plus de deux poussées en un an ou trois dans les deux ans. Ce sont des malades récurrents. Et 80 % d'entre eux ont déjà eu un traitement immunosuppresseur dont 50 % vont le poursuivre pendant l'étude. Il y a une association de l'immunosuppresseur et de l'écilizumab.

Le résultat thérapeutique, il n'y a aucun doute, chez ces patients, 3 patients sur 96 ont présenté une nouvelle crise, alors que 20 patients sur 47, dans une étude de suivi qui n'a pas duré très longtemps, moins de deux ans, 20 patients sur 47 dans le groupe placebo ont fait une poussée. C'est d'ailleurs pourquoi ils ont arrêté. Ils avaient la puissance suffisante au bout de 23 événements.

Dernière diapositive. Incontestablement, il y a une efficacité sur le délai à la première poussée et la fréquence annualisée. Il n'y a pas d'amélioration significative sur l'évolution de l'invalidité. Mais

c'est dans toute étude. Il y a un anti-CD 19 qui va arriver vraisemblablement rapidement, notamment.

Les durées d'étude sont courtes pour démontrer et le nombre d'événements faible pour démontrer qu'il y a un impact sur l'EDSS.

L'effet thérapeutique est équivalent chez les patients naïfs ou traités par immunosuppresseur.

Les effets indésirables, vous en avez parlé, il y a un patient jeune, mais avec beaucoup de comorbidités, paraplégique, qui est décédé d'une pneumonie. Ce médicament reste un médicament à risque. C'est bien entendu.

La requête de l'EMA, que je partage, c'est de récupérer l'étude à long terme ECU-NMO-302.

À mon avis, le SMR est important dans la population des patients avec anticorps antiaquaporine 4, avec crises récurrentes, et dans la population spécifique de l'indication, avec deux crises au cours de la dernière année ou trois en deux ans, malgré un traitement immunosuppresseur de première ligne. C'est un traitement de recours. Le rituximab est compris dans le traitement actuellement utilisé.

L'ASMR, je considère qu'elle est de niveau III, en raison de l'intensité de l'effet sur la prévention des poussées, tout en reconnaissant que nous avons une incertitude sur l'efficacité et la stratégie d'utilisation au long cours.

Le parcours de soins des patients, vous l'avez dit, même s'il y a une amélioration de la qualité, je pense que la fréquence des perfusions fait qu'il est difficile de proposer un ISP. À mon sens, enfin, l'indication de ce traitement devrait être portée par des neurologues exerçant dans un centre de ressources et de compétences. L'indication sera prise en plaques au cours d'une réunion de concertation thérapeutique avec une restriction restreinte aux neurologues.

Il faut une demande de résultats de l'étude ECU-NMO-302 et obtenir les données de l'utilisation en France au travers de Nomadmus, une cohorte française, mais européenne et mondiale qui est à la pointe, dans le cadre de leur SEP.

Je sais que je ne partage pas tout à fait le sentiment de notre vice-présidente, Françoise, qui est pour une ASMR IV.

Nous en reparlerons un peu, ce sera l'occasion d'aborder le débat devant notre nouveau président. Ce qui est important pour moi, c'est que la restriction que j'ai proposée, le médicament doit être accessible aux patients qui en ont besoin.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci. Nous commençons la discussion.

M. le P^r GUILLOT.- Merci. Tu as répondu un peu à ma question. Je suis gêné dans l'étude par le fait que certains patients maintiennent un traitement de fond, je ne sais pas si c'est adapté, et

d'autres n'en ont plus. Cela ne permet pas de savoir la place du médicament. Vient-il remplacer tout le reste ? Vient-il quand on est en échec du reste ? Faut-il l'associer ?

Tu as répondu plutôt en deuxième intention, mais pourrais-tu préciser cela ?

Dans les analyses en sous-groupe, puisque c'était stratifié sur la persistance du traitement de fond ou pas, y a-t-il des différences de réponse ? Majoritairement, 77 % des patients ont un traitement de fond qui continue ? Tu vois le sens de la question ?

M. le Pr CLANET.- Il n'y a pas de différence. Les patients qui n'ont pas de traitement immunosuppresseur ou ceux qui en ont, l'efficacité thérapeutique en sous-groupe et ce sont des petits sous-groupes, est la même.

Pour moi, aujourd'hui, le médicament est un médicament de recours, de deuxième ligne. Rien n'est stabilisé. Comme je le disais, nous aurons un antiCD-19, publié récemment. Ce n'est pas la même population, mais une population moins grave que ces patients. Ils sont plutôt en phase de maladie dans laquelle il y a moins de rechutes, au tout début.

On a 39 % dans les groupes placebo et 12 % dans le groupe traité. Quant au rituximab, il n'a jamais fait l'objet d'une étude type double insu. Une est publiée dans le Lancet Neurology, mais il y a 20 patients dans chaque bras. On ne peut pas dire grand chose. C'est un médicament de recours.

M. le Pr GUILLOT.- Et la population cible représente combien de patients ?

[REDACTED], pour la HAS.- Si nous nous basons sur la cohorte Nomadmus, c'est 550 patients avec 50 nouveaux patients par an.

M^{me} DEGOS, Présidente.- À propos de Nomadmus, peux-tu préciser le fait que les patients asiatiques ont une maladie plus grave et sont préférentiellement inclus dans l'étude ?

M. le Pr CLANET.- Les études que nous allons voir sont faites par les Asiatiques, les Japonais. Beaucoup de patients sont inclus, parce que la fréquence de la maladie est plus importante.

Les phénotypes asiatiques ont une évolutivité plus importante. Les patients Japonais, par exemple, sont systématiquement mis aux corticoïdes dès la première poussée, plus azathioprine ou un autre immunosuppresseur. Ils utilisent les autres médicaments par la suite. Rien n'est stabilisé dans la maladie. Ça va bouger.

M. le Pr DUFOUR.- Il était dit qu'un traitement standard est le rituximab en première ligne. Il n'y a pas d'étude bien construite, mais en pratique, que cela donne-t-il ? Ici, les résultats sont impressionnants en termes de prévention des rechutes, c'est 95 %. C'est quoi, avec le rituximab ?

M. le Pr CLANET.- Avec un antiCD-19, puisque j'ai une étude certaine, mais ce n'est pas la même population, il y a 12 % de rechute avec le traitement sur des patients, il y a plus de 100 dans chaque bras, contre 39 % dans le groupe placebo. C'est chez des patients moins graves, dans une étude qui dure deux ans.

M. le P^r DUFOUR.- Quel est le recul avec ce produit ? Nous avons quasiment un plateau. Combien de temps se maintient-il ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je peux retrouver la durée pour le suivi médian, mais il y a une étude en cours, prévue sur 5 ans, et les résultats intermédiaires sont donnés à deux ans, avec un maintien de l'efficacité à 2 ans, mais uniquement sur 33 patients.

M. le P^r CLANET.- Ce n'est pas possible. Il n'y a pas suffisamment de recul.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ma question rejoint celle de Bernard et Patrick. Ils ont sélectionné des patients avec une forme de maladie particulièrement grave, pas contrôlée par les traitements qu'ils recevaient. Je m'interroge, si on veut randomiser les patients contre placebo. Je ne sais pas comment ils ont présenté l'étude. Les patients du bras placebo n'ont pas de rituximab.

M. le P^r CLANET.- Le problème, c'est que le rituximab n'a pas été développé correctement là-dedans. Il y a quelques études observationnelles. Il a commencé à être utilisé il y a 6 ans. Il n'y a pas de stratégie thérapeutique. Elles varient. Celles des Asiatiques ne sont pas les mêmes que celles des Américains.

M. le D^r LENGLINÉ.- N'est-ce pas choquant de randomiser contre placebo ?

M. le P^r CLANET.- Non.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons en discuter.

M. le D^r LENGLINÉ.- Tu dis que l'on va avoir des médicaments bientôt. Les designs sont-ils similaires ? J'ai compris que cela s'adressait à des populations moins sévères, mais cela risque d'être important quand nous discuterons d'ASMR. C'est dans la stratégie. Il n'y a pas de comparaison à Soliris ou d'autres traitements.

M. le P^r CLANET.- Il y a deux anti-IL6. Les publications datent de fin 2019 ou début 2020. Deux anti-IL-6 contre placebo, comme le rituximab.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous aurons du mal à les positionner les uns à côté des autres.

M. le P^r THIERRY.- Tu parles d'une absence d'évolution de l'invalidité. Ne devrait-on pas la retrouver avec une diminution aussi importante des poussées ? C'est la même période ?

M. le P^r CLANET.- Oui, c'est une période courte. Marc Debouverie le disait. Le nombre d'événements n'est pas très important. Sur le nombre de poussées, nous ne voyons pas la différence dans l'étude. C'est une explication. Il faut bien confirmer dans cette maladie que l'objectif est d'empêcher les poussées, qui donnent l'aggravation de l'invalidité.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Mais ils n'ont pas démontré le handicap.

M. le Pr NIAUDET.- Quand nous connaissons le mécanisme d'action du Soliris, nous pouvons imaginer rapidement que le traitement devra être poursuivi à vie, dans la mesure où cela n'a aucune efficacité sur la production des auto-anticorps anti-aquaporine 4. Je ne sais pas si cela a été mesuré de façon précise dans les études, mais étant donné le mécanisme d'action, cela ne doit pas jouer beaucoup sur la production des anticorps.

Deuxièmement, nous pouvons encore nous poser la question de savoir pourquoi le rituximab n'a pas été mieux étudié dans cette pathologie. C'est probablement de la grande responsabilité du laboratoire Roche qui, comme dans beaucoup d'autres pathologies auto-immunes, n'a pas voulu développer ce médicament, dans la mesure où ils avaient un monopole. Ce monopole est passé dans la pratique. Nous n'avons pas d'étude correctement faite de comparaison. L'étude proposée, où dans le groupe placebo, on mélange des patients sans traitement, des patients avec MFF, de l'azathioprine ou du rituximab, ce n'est pas une vraie comparaison. C'est décevant. Je rejoindrais Françoise, de dire que l'amélioration n'est pas de haut niveau, car les comparateurs ne sont pas corrects.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je n'ai pas fait de proposition.

M. le Pr NIAUDET.- J'ai entendu que vous n'étiez pas d'accord.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est exact.

M. le Pr CLANET.- Effectivement, le médicament n'a pas d'impact sur la physiopathologie de la maladie. Le rituximab n'a pas été probablement développé pour les mêmes raisons qu'il n'a pas été développé dans la sclérose en plaques, comme je le disais tout à l'heure, alors que nous voyons arriver un anti-CD-19, qui est aussi un médicament qui agit sur les lymphocytes. Celui-là aura probablement une AMM.

Cela veut dire que nous serons amenés à mettre en place des stratégies à la fois de diminution de la maladie auto-immune vers elle-même sur le plan de la pathogénie, et d'autre part, lorsqu'elle échappe, d'avoir des traitements qui agissent plus sur l'impact immédiat de l'évolution de la maladie au sein des lésions, avec l'effet du Soliris ou d'autres, les anti-IL-6, d'ailleurs.

Sur l'ASMR, je serais prêt à partager votre avis si le médicament est disponible pour les patients qui pourront en bénéficier.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Contribution des patients.

M^{me} SIMONIN.- C'est l'association Neuro immunité basée dans l'Isère. Il n'y a pas le volet administratif de l'association. Je vais vous parler du fardeau de la maladie. Ils ont repéré deux patients atteints dans leur association. Ils font état de symptômes les plus importants. Fatigue chronique, difficulté motrice, incontinence de la vessie régulée par du botox intravésical, scotome visuel fluctuant, vision brouillée, les yeux secs, des spasmes des membres inférieurs, des douleurs neuropathiques, de l'anxiété, troubles intimes liés à la vessie, neurologiques.

Pour le deuxième, ce sont des douleurs neurologiques dans les jambes et les yeux avec une fragilité augmentée, des difficultés à se déplacer, une irritabilité, une anxiété, par rapport à l'éducation et des difficultés à suivre la scolarité.

La maladie peut causer la cécité ou la tétraplégie. Isolement, perte de repères, difficulté de concentration et orientation, des difficultés pour réaliser les gestes au quotidien qui peuvent être avec une aide d'une tierce personne.

Quand nous parlons d'invalidité, nous sommes au summum.

L'entourage et les proches aidants manquent d'informations et de compréhension des symptômes. Il n'existe pas de structure permettant l'intégration dans le parcours de la maladie. L'expérience thérapeutique, ils parlent du rituximab, ils n'ont pas d'expérience avec ce traitement, mais ils ont parfois accès à de la médecine alternative, genre acupuncture ou hypnothérapie pour améliorer les symptômes.

Sur le plan scolaire, il y en a un des deux qui a été particulièrement affecté et qui n'a pas pu passer son BTS.

Le deuxième est sous rituximab et pour le moment, cette thérapie semble efficace, car il n'y a pas de rechute. C'est une maladie qui semble évoluer en poussées.

Il y a une errance de diagnostic qui retarde la mise en place des traitements. Avantage de la perfusion semestrielle, c'est de se libérer l'esprit de la maladie qui n'est pas soumise à un comprimé quotidien et de pouvoir avoir l'avantage d'une prise en charge en milieu hospitalier pour la perfusion.

Ils demandent également un accompagnement par une infirmière dédiée pour l'explication des traitements qu'ils n'ont pas suffisamment avec les médecins, et pour avoir une idée de l'indication des traitements et des effets indésirables de ce traitement.

Le souhait sur le médicament, c'est qu'il ne soit pas hors AMM pour réduire les risques carcinologiques, des allergies liées au traitement et augmenter le bénéfice pour réduire les risques.

En conclusion, ils sont conscients d'une maladie rare. Ils espèrent que la recherche conduira à d'autres traitements et qu'en 2020, le handicap lié à la maladie soit définitivement réduit.

M. le Dr KOUZAN.- Michel, quand on a le handicap, est-ce réversible ? Cela fluctue-t-il ? La poussée inflammatoire laisse-t-elle un handicap irréversible avec un effet cliqué vers l'aggravation d'où l'absence d'effet sur le handicap dans l'essai dont nous discutons ?

M. le Pr CLANET.- Les poussées médullaires ou au niveau des yeux sont plus graves que celles vues dans la sclérose en plaques. En général, elles laissent des handicaps plus importants que

dans la sclérose en plaques où, avec un bolus de Solumedrol, nous récupérons les patients rapidement. Ce sont des poussées en général graves.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Étienne, as-tu un autre commentaire ?

Beaucoup de choses ont été dites. Le médicament a manifestement un effet sur les poussées, chez des patients dont la gravité était hétérogène. Comme tu l'as dit, Michel, c'est beaucoup de patients asiatiques et la cohorte française montre des patients moins graves. La comparaison des traitements laisse à désirer, puisqu'il y a tout type de traitement dans les deux groupes de patients. Il aurait été simple de faire une comparaison versus rituximab, arrêtée chez les patients pour les entrer dans l'étude.

Le handicap n'a pas été chiffré, puisque nous avons des résultats précoces à deux ans. Ce sont des patients qui font une à deux poussées par an. Au terme de plusieurs années, nous pourrions chiffrer le handicap. Il reste un problème sur l'organisation des soins, puisque le traitement nécessite des administrations fréquentes.

Pour moi, c'est un médicament qui a besoin d'être mis à disposition en France, mais dont les données cliniques et les résultats actuels ne justifient qu'une ASMR IV, et pas d'ISP dans l'immédiat.

Si vous n'avez pas d'autres commentaires, nous allons passer au vote. Ils demandent un SMR important, une ASMR II, et pas d'ISP. C'est cela, Mathilde ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est cela.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. Nous ne nous occupons pas de l'ISP. SMR ? ASMR ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans la façon de découper le vote, au regard des discussions, sur la proposition de Michel, sur le SMR, j'ai l'impression qu'il est restreint par rapport à l'AMM.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Exact.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faudra voter un SMR en miroir. Michel, quelle est ta proposition ?

M. le P^r CLANET.- Les patients atteints d'une LMO avec anticorps anti-aquaporine 4, atteints de crises récurrentes, au moins deux crises au cours de la première année ou trois crises en deux ans malgré un traitement anti immunosuppresseur de première ligne. L'indication de ce traitement portée par les neurologues exerçant en centre de ressources et de compétences sclérose en plaques au cours d'une réunion de concertation thérapeutique, et prescription restreinte aux neurologues. Et les demandes de suivi, d'une part, dans la cohorte Nomadmus, et d'autre part, de l'étude ECU-NMO302.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous votons dans l'indication qu'a demandé Michel et en fonction du SMR obtenu, il y aura un SMR en miroir pour exclure les patients qui ne sont pas dans cette catégorie, voire un SMR insuffisant dans cette catégorie.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 15 voix

Abstention : 1

ASMR III : 9 voix

ASMR IV : 6 voix

Abstention : 1

SMR important, ASMR de niveau III dans ce périmètre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous demandons les résultats de l'étude à plus long terme. La cohorte de suivi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous demandez une étude post-inscription avec suivi des patients au sein de la cohorte Nomadmus pour obtenir les données d'usage, d'efficacité et de tolérance. Vous souhaitez réévaluer le médicament à la lumière des données de l'AMM et des résultats de la cohorte, dans un délai maximal de 5 ans. C'est cela ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce ne sont pas des malades fréquents. Il faut un délai. Nous votons le SMR en miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant en miroir : 15 voix

Abstention : 1

M^{me} le Dr GARNIER.- Je pensais que dans les extensions, on ne faisait pas de miroir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, mais le laboratoire demande l'extension dans toutes les indications. Il faut vous prononcer.

Nous mettons dans les recommandations que vous souhaitez que le médicament soit prescrit en centre de références ou compétences après avis de RCP et sous la prescription de neurologues, que l'on va justifier au regard de la restriction du remboursement, du risque d'usage hors AMM chez les patients qui ne correspondraient pas à l'indication de l'AMM, notamment les anticorps anti-aquaporine.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- Non, je n'ai pas demandé la parole.

M^{me} DEGOS, Présidente.- J'essaie d'appliquer la loi.

M. le P^r GUILLOT.- Pas de souci.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous sommes suivis ou non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons l'adopter.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui. Très bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Françoise ne veut plus le revoir !

M^{me} DEGOS, Présidente.- Malheureusement, je connais trop Soliris !

M. le P^r CLANET.- Justement.

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