



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. ZEPOSIA – Inscription

M^{me} le D^r DEGOS.- Il nous reste un dernier dossier, avec Madame LUBETZKI.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de départ. L'experte est dans la salle d'attente. Je fais entrer Madame LUBETZKI.

Madame LUBETZKI rejoint la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour Madame, merci de nous avoir rejoints. Nous allons vous présenter avec vous le dossier de ZEPOSIA, donc ozanimod, dans la forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente. Notre chef de projet va nous présenter le dossier pour commencer, puis vous nous donnerez votre expertise et elle sera revue ensuite par Michel CLANET.

Le Chef de projet.- Comme vient de le dire Madame DEGOS, il s'agit du dossier ZEPOSIA, donc ozanimod, avec une demande sur les listes d'inscription des médicaments remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente, rémittente, telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Cette spécialité a obtenu l'AMM dans cette indication le 20 mai 2020.

Les revendications de laboratoire sont les suivantes : un SMR important, une ASMR IV versus l'interféron bêta-1a chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente, rémittente, active à un stade précoce, en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente très active.

Pour ce dossier, nous avons Madame LUBETZKI, neurologue à la Pitié Salpêtrière, qui a accepté d'expertiser ce dossier ainsi que Monsieur CLANET et Monsieur GUERYFFIER pour la méta- analyse. Nous avons aussi une association de patients, la Ligue française contre la sclérose en plaques, qui a contribué.

Madame DEGOS, je vous laisse distribuer la parole. Peut-être que ce sera Madame LUBETZKI pour commencer ?

M^{me} LUBETZKI.- Oui. Il y a différents points auxquels vous me demandiez de répondre.

Sur le point 1 je disais quelques mots, mais je ne sais pas si vous en avez besoin parce que vous avez mon résumé sous les yeux sur la pathologie concernée, la sclérose en plaques et la sclérose en plaques active.

Une sclérose en plaques active est une maladie caractérisée par des poussées cliniques et/ou des nouvelles lésions sur l'IRM. On sait donc bien ce que c'est. Après, il y a la définition des formes très actives, qui est moins claire parce qu'il n'y a pas actuellement de consensus. C'était donc le point 1 sur le caractère habituel de gravité.

Le deuxième point est l'analyse de la méthodologie. La population qui a été retenue pour cette indication est une population de sclérose en plaques active qui correspond tout à fait aux patients qui ont été analysés dans l'étude de phase III.

En ce qui concerne la posologie, donc 1 milligramme par jour, elle découle de l'analyse d'efficacité qui a été réalisée dans les deux études, puisque dans ces deux études il y a bien une efficacité qui a été obtenue à la fois pour les critères cliniques et sur les critères IRM, mais avec à chaque fois une efficacité supérieure de la dose 1 milligramme.

En ce qui concerne la durée de traitement, peut-être que la question n'est pas vraiment pertinente pour la sclérose en plaques puisque c'est une maladie chronique, donc on part pour des traitements de longue durée. Ce point de durée n'a donc pas pu être abordé par les études qui ont duré respectivement 24 et 12 mois.

En ce qui concerne la méthodologie, c'est une méthodologie vraiment standard dans les formes rémittentes de sclérose en plaques, tant en ce qui concerne le nombre de patients inclus, la définition des critères d'efficacité, des critères cliniques, des critères IRM, c'est-à-dire essentiellement pour la clinique le taux annualisé de poussées, et pour l'IRM le nombre de lésions et le nombre de lésions actives.

Une question a été celle du choix du comparateur. Le comparateur est l'interféron bêta AVONEX. C'est un médicament classique, disons. Ce n'est probablement pas le plus actif des immunomodulateurs, même s'il y a eu peu de comparaisons avec les autres plus récents, mais d'un autre côté c'est celui qui a été très largement utilisé dans les études de comparaison donc je pense qu'il est raisonnable d'avoir utilisé l'AVONEX.

Il y a un biais possible, puisque l'une des études a duré 12 mois, ce qui est insuffisant pour une étude de phase III. L'autre étude a duré 24 mois.

En termes d'efficacité, l'effet a été montré clairement sur la fréquence des poussées et sur les critères IRM, avec une diminution qui était de 38 % et de 48 %. C'est donc une efficacité pertinente sur le plan clinique. En ce qui concerne les lésions IRM, il y avait une réduction à la fois du nombre de nouvelles lésions et du nombre de lésions actives. Ce sont donc des différences pertinentes.

En revanche, en ce qui concerne l'autre critère d'efficacité qui était recherché et qui est vraiment un problème actuellement très prégnant dans la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques, à savoir la progression du handicap, on réalise une évaluation sur la progression du score de handicap que l'on appelle EDSS, avec le score confirmé à 3 mois ou confirmé à 6 mois. Là, clairement, les résultats ne sont pas significatifs.

Le médicament joue sur les poussées, sur l'élément inflammatoire, mais il ne joue pas sur la progression du handicap, ce qui est quand même un peu l'« unmet need », le besoin non couvert que nous avons actuellement.

Les résultats montrent donc une efficacité sur le critère des poussées et des données IRM. Ce sont des résultats qui ne sont pas étonnants, dans la mesure où l'ozanimod est un agoniste des récepteurs S1P1 et S1P5, sphingosine -1 -phosphate. C'est un mécanisme très

proche de celui du fingolimod, qui est déjà utilisé dans les scléroses en plaques mais très actives, ozanimod était un peu plus sélectif puisque c'est S1P1 et S1P5 alors que fingolimod est un agoniste un peu moins sélectif des récepteurs S1P.

Les résultats sont ceux que nous attendions, et en termes de comparaison de produits, ozanimod est vraiment très proche du siponimod, qui est aussi un agoniste S1P1 et S1P5. Il est donc encore plus proche du siponimod, mais ce dernier a une indication dans les formes secondairement progressives de la maladie.

Je ne vais peut-être pas revenir sur la prise en charge du médicament, avec les médicaments que l'on appelle de première ligne, même si ce terme n'est plus très utilisé. Ensuite, en cas d'inefficacité, on passe au traitement de deuxième ligne. D'ailleurs, c'est ce qui était souligné dans le rapport par les différents experts, cette stratégie en marches d'escalier est de plus en plus et maintenant assez souvent chamboulée. On traite plus souvent qu'avant d'emblée par un traitement plus actif des patients pour lesquels on a l'impression d'avoir des critères de gravité.

Concernant les avantages et inconvénients en termes d'efficacité et de tolérance, j'ai regardé par rapport aux autres spécialités. Comme je vous le disais en ce qui concerne le fingolimod, le fingolimod a été évalué. Le fingolimod a une indication dans les formes très actives de sclérose en plaques et non pas dans les formes actives, donc l'indication est différente. Néanmoins, quand on regarde les études de phase III, les études pivots, que ce soit FREEDOMS ou TRANSFORMS, notamment l'étude TRANSFORMS qui est la plus proche parce qu'elle était en comparaison par rapport à AVONEX, la population étudiée dans l'étude qui a conduit à la mise sur le marché du fingolimod était vraiment quasiment la même, sauf peut-être pour un critère IRM, par rapport aux études de l'ozanimod. L'indication n'est donc pas la même, mais je dois dire que les populations étaient quand même très proches.

S'agissant des autres molécules auxquelles on pourrait comparer ozanimod, il y a l'ocrelizumab, qui est un anticorps monoclonal qui cible les lymphocytes B, donc qui induit des lymphopénies B sévères, avec une efficacité à la fois sur la composante inflammatoire, donc les poussées et l'évolutivité IRM, et un effet modeste mais significatif sur la progression du handicap.

Je dirais donc que par rapport à l'ocrelizumab, ozanimod a un effet moins intéressant dans la mesure où il y a simplement un effet sur la composante inflammatoire mais pas d'effet sur la progression du handicap. Enfin, quant au siponimod je n'en parle pas, puisque l'indication porte sur les formes secondairement progressives.

C'est donc une efficacité très voisine de celle du fingolimod, un peu inférieure à celle de l'ocrelizumab, et en termes d'effets secondaires, je ne vais pas les détailler mais ce sont ceux qui ont déjà été décrits avec le fingolimod. Finalement, la différence dans l'ozanimod est que les bradycardies semblent moins poser de problèmes, encore que cela ne pose pas tellement de problèmes, mais un peu. Cela oblige souvent à hospitaliser les patients pour le fingolimod.

Pour l'ozanimod, il y a moins de bradycardies sévères. C'est peut-être lié au caractère purement S1P1 et S1P5 et pas S1P3 d'ozanimod par rapport au fingolimod. Il y a eu une progression, et d'ailleurs c'est intéressant puisqu'on augmente progressivement les doses, et c'est peut-être simplement cette augmentation progressive des doses qui est responsable de la moindre bradycardie plutôt que l'effet S1P1 seul, puisque finalement l'effet sur S1P3 paraît être un effet tardif sur le plan cardiologique, et peut-être qu'il n'a rien à voir avec les bradycardies du fingolimod. Effectivement, il y a un peu moins de bradycardies mais c'est peut-être plus lié au mode d'administration initial.

En dehors de cela, lorsque l'on regarde les chiffres, il y a probablement un peu moins de lymphopénies. Il faudra voir cela dans la vie réelle, parce que la lymphopénie sévère, de temps en temps, nous fait vraiment peur chez les patients qui sont sous fingolimod. Il faudra voir si dans la vie réelle nous nous retrouvons avec des lymphopénies qui nous inquiètent.

Concernant la question de l'indication d'ozanimod, ce qui est demandé par le laboratoire est la sclérose en plaques active, ce qui me paraît raisonnable parce que cela correspond à la population qui a été étudiée dans les études. Cela me paraît donc tout à fait raisonnable.

Comme je le disais, l'extrapolation dans la vie réelle posera selon moi la question de la tolérance, et essentiellement concernant la lymphopénie parce que de temps en temps, et mes collègues diront la même ou non, nous sommes vraiment inquiets avec des lymphopénies sévères avec le fingolimod.

En ce qui concerne le choix entre deux molécules aux mécanismes d'action complètement différents, ozanimod et ocrelizumab, qui seraient à ce moment-là toutes les deux indiquées dans les scléroses en plaques rémittentes actives, il ne sera pas simple de faire le choix. Comme je vous le disais, l'ocrelizumab semble en plus avoir un effet sur la progression du handicap, ce qui est certainement une valeur ajoutée, mais après ce sont des médicaments très différents et avec des modes d'administration très différents, des mécanismes très différents et des effets secondaires très différents.

Voilà à peu près ce que je voulais vous dire.

M^{me} le D^r DEGOS. Merci beaucoup. Michel ?

M. le P^r CLANET. - Je vais d'abord dire merci à Catherine d'avoir accepté d'évaluer avec moi ce dossier. J'ai exactement les mêmes approches. Je voudrais simplement passer deux ou trois diapositives pour rappeler à mes collègues les points que tu as soulevés. Nous avons chaque fois des discussions sur les définitions des diverses formes de sclérose en plaques.

Nous sommes d'accord sur ce que sont les formes actives à partir du moment où il y a des manifestations inflammatoires, que ce soit sur l'IRM ou par les poussées. Je voudrais simplement rappeler qu'en ce qui concerne les formes très actives, c'est une définition qui a été donnée par les spécialistes du CHMP lorsqu'ils ont évalué les premiers médicaments comme le fingolimod, par exemple, où, par des analyses post-hoc dans des études, ils ont proposé d'utiliser ces médicaments qui paraissaient plus agressifs dans leurs critères de tolérance et donc plus risqués. Ils ont considéré qu'il fallait réserver les médicaments les plus

agressifs aux formes les plus actives et ils ont donc défini les formes les plus actives. Ce sont les définitions que vous avez dans le rapport que j'ai donné, mais qui sont des définitions exclusivement européennes et qui ne sont pas du tout celles des États-Unis, puisqu'aux États-Unis le FDA a donné son accord pour le fingolimod dès le début dans les formes actives.

Nous passons à la diapositive suivante pour vous rappeler que nous avons vu déjà le fingolimod, également le siponimod il y a quelque temps dans une indication qui était un peu bancal, et nous voyons bien que l'ozanimod et le siponimod sont deux molécules extrêmement proches qui entrent donc dans une famille plus globale de médicaments qui agissent sur la signalisation S1P.

Je vous avais dit la dernière fois qu'il y avait actuellement 7 médicaments de cette famille qui sont en cours d'évaluation, soit dans la sclérose en plaques soit dans d'autres maladies auto-immunes, soit même dans les cancers.

L'étude RADIANCE est une étude de deux ans dans laquelle le critère principal était le taux annualisé de poussées. Vous voyez que l'efficacité est réelle, c'est une diminution du taux annualisé de poussées, qui passe de 0,28 à 0,17, avec également des données sur l'IRM. Cette étude a donc duré deux ans.

L'étude suivante, qui est l'étude SUNBEAM, n'a duré qu'un an avec également des résultats sur le critère du taux annualisé de poussées, et avec des poussées également des résultats significatifs sur l'IRM, démontrant qu'il y a un effet anti-inflammatoire incontestable de ce médicament, même sur une période courte, lorsqu'il y a un comparateur, à savoir AVONEX, sur lequel je reviendrai.

Par contre, et c'est le troisième critère secondaire hiérarchisé, puisqu'il y avait une étude qui ne durait qu'un an, ils avaient décidé de pooler les résultats pour essayer de voir si éventuellement ils pourraient démontrer quelque chose sur le critère de progression de l'invalidité, qu'il s'agisse de 3 mois ou de 6 mois.

Sur le graphique du bas, où vous retrouvez ce que l'on voit dans une échelle normale, il n'y a pas de différence sur l'échelle du haut il y a une différence mais il semble même, et cela a été discuté au CHMP, que l'invalidité se dégrade un peu plus dans le groupe de patients ayant été traité par la plus forte dose. Au niveau du CHMP ils se sont demandé s'il pouvait y avoir un effet délétère, mais cette hypothèse a été rejetée. Il n'y a donc aucun effet. Est-ce un manque de puissance ou une durée insuffisante ? En tout cas, s'il y a une durée sur l'invalidité, nous ne la voyons pas sur une période courte.

Je termine sur la diapositive suivante. En données d'efficacité, il y a une réduction significative du taux annualisé de poussées et des lésions inflammatoires, avec une absence d'impact sur la progression de l'invalidité après deux ans. Comme tu le disais tout à l'heure, Catherine, le profil est tout à fait comparable au fingolimod. Je suis d'accord avec toi sur l'ensemble des éléments que tu as soulignés, en particulier sur le plan cardiaque et sur le fait que nous avons peut-être moins de bradycardies simplement parce qu'on introduit le

médicament de façon plus progressive. Nous ne savons pas ce que cela donnera sur l'hypertension au long court. Il y aura peut-être un peu moins d'effet qu'avec le fingolimod.

Je voudrais simplement rappeler que nous avons eu il y a quelques semaines une lettre qui a été adressée à la demande de l'ANSM par le laboratoire sur le fait qu'il y ait eu des hépatites fulminantes avec le fingolimod. Deux patients ont été greffés, et il y a donc un warning qui a été émis pour tous les patients traités par du fingolimod. Je rappelle que, comme il est dit dans l'EPAR, c'est un effet de famille et que par conséquent, outre la surveillance des lymphocytes et la surveillance à laquelle nous sommes habitués avec le fingolimod, il faudra effectivement qu'il y ait un warning particulier aussi sur la surveillance hépatique.

En ce qui concerne le comparateur, oui, l'interféron bêta-1a intramusculaire a servi de comparateur. On sait quand même que même ce médicament est celui qui a la dose la plus faible et que déjà, si nous voulons utiliser l'interféron bêta-1a en tant que comparateur, il est quand même mieux de prendre le REBIF, qui est trois fois par semaine à une dose un peu plus élevée. C'est celui qui avait été pris un peu plus tard.

Dans la progression de l'invalidité, vous voyez qu'il n'y a pas d'effet. Ce que je voulais dire tout à l'heure, c'est que si nous réévaluons aujourd'hui le fingolimod, je ne suis pas sûr qu'il soit considéré comme il l'a été il y a dix ans au niveau de l'ANSM ou de l'EMA. J'en veux pour preuve le fait qu'il y a eu une discussion au niveau du CHMP pour savoir s'il fallait réserver à ozanimod la même indication qu'à fingolimod, et les experts qui ont maintenant dix ans de suivi et d'expérience par rapport à cela ont considéré que cette approche-là n'était plus pertinente. C'est la raison pour laquelle ozanimod se retrouve aujourd'hui en première ligne en traitement des formes actives.

Pour moi, c'est un SMR important. C'est une ASMR V dans la stratégie plutôt IV versus AVONEX. Nous en reparlerons tout à l'heure, mais je souhaiterais que les résultats de l'étude DAYBREAK, qui est l'étude de longue durée, puissent être transmis à la commission et que, dans la mesure où il va y avoir une étude PASS qui s'appelle l'étude ORION, il y ait une participation de l'OFSEP à cette étude PASS.

Voilà mes commentaires sur cette étude. Je pense qu'il y a également un commentaire concernant la méta-analyse de François GUEYFFIER.

M^{me} le Dr DELOS.- Oui, il y a une méta-analyse. Pourrais-tu la détailler, François ?

M. le Dr GUEYFFIER.- Oui, assez rapidement, c'est une mise en contexte par une méta-analyse en réseau d'un certain nombre d'études. Sous l'angle méthodologique, la méta-analyse a l'air d'être bien faite. Elle n'a pas de défaut évident et elle a traité pas mal de comparaisons concernant l'ozanimod et le placebo ou d'autres comme l'interféron-bêta, donc AVONEX, et d'autres comparaisons à partir de cette approche en réseau.

La synthèse est assez compliquée. Il faut regarder le résultat de la méta-analyse. Disons qu'effectivement, il y a des avantages et des inconvénients sur les différents critères, notamment l'efficacité sur les poussées. Par contre, il y a un défaut d'efficacité a priori sur

l'invalidité. Il y a certains avantages en termes de tolérance, selon les comparateurs, ou des désavantages.

Globalement, c'est un médicament dont on peut affirmer qu'il a une efficacité et qu'il ne se situe pas trop mal en moyenne sans qu'il se détache clairement par rapport aux autres.

Je pense que s'agissant du SRM important et de l'ASMR V, rien dans la méta-analyse ne permet d'avoir des arguments dans un sens ou dans l'autre.

Un des gros avantages de la méta-analyse est qu'elle brosse le paysage disponible actuellement. Par contre, elle ne met pas en avant ce qui est fait dans le travail de Catherine et Michel, c'est-à-dire ce que chaque étude apporte spécifiquement avec un fort niveau de preuve. Dans cette image synthétique, avec toute la puissance de la synthèse mais sans pouvoir de démonstration fort, on a l'impression qu'il a sa place sans que la méta-analyse ne permette de la préciser exactement par rapport aux autres.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Y a-t-il des questions à Michel ou à Madame LUBETZKI ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est une question générique. Apparemment tous les agonistes de S1P n'ont pas d'effet sur la progression de la validité. Est-ce la même chose pour l'anticorps monoclonal et comment explique-t-on ce différentiel d'effet ?

M^{me} LUBETZKI.- Veux-tu répondre, Michel ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, allez-y.

M^{me} LUBETZKI.- D'abord, on ne peut pas dire que ce soit le cas de tous les agonistes S1P, puisque le siponimod a une indication différente dans les formes secondairement progressives, et s'il y a eu une efficacité cela a été sur la progression du handicap. L'effet est vraiment minime mais significatif, donc on ne peut pas dire que tous n'ont pas un effet sur le handicap, encore une fois avec la limite sur l'amplitude d'effet du siponimod.

S'il pouvait y avoir un effet du siponimod ou d'ailleurs de l'ozanimod, il pourrait être lié à l'effet sur le récepteur S1P5, parce que le récepteur S1P5 est exprimé notamment par les cellules myélinisantes du système nerveux central, donc il pourrait théoriquement y avoir un effet favorable, mais pour le moment nous n'avons d'élément clinique. Cela a été un des éléments qui différencient un peu les agonistes S1P5 des autres. Voilà pour siponimod, qui a quand même un petit effet sur la progression, peut-être lié à S1P5 mais que nous ne voyons pas avec ozanimod.

Pourquoi n'y a-t-il pas d'effet sur la progression ? Je ne suis pas sûre que nous puissions répondre en cinq minutes. C'est le problème de la sclérose en plaques. On sait très bien traiter la composante inflammatoire, et notamment la composante inflammatoire adaptative qui donne les poussées et les lésions IRM, mais la progression du handicap est un mécanisme différent qui est possiblement lié à l'immunité innée, et pour le moment aucune de ces molécules ne cible de façon très spécifique l'immunité innée, et peut-être de façon un peu plurifactorielle sur une composante neurodégénérative, qu'on ne sait actuellement pas prendre en charge.

Je pense que Michel sera d'accord avec moi pour dire que le challenge thérapeutique de la sclérose en plaques actuellement est de cibler la phase progressive, et même pour les molécules qui ont un petit effet sur la phase progressive, l'effet reste très mineur. C'est la difficulté de la sclérose en plaques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons oublié de donner la parole à Catherine SIMONIN, qui doit nous donner la contribution d'une association de patients.

M^{me} SIMONIN.- Bonjour, Madame. Je suis Catherine SIMONIN, représentante des usagers. Je vais vous parler de la contribution de la Ligue française contre la sclérose en plaques. C'est une fédération qui regroupe 20 associations et 700 adhérents hors associations. Elle est non agréée. Elle s'est basée sur ses patients experts, la HAS, l'EMA et les données en accès libre. Des neurologues ont également été interrogés ainsi que le laboratoire Celgene.

Ils parlent du fardeau de la maladie. C'est la première cause de handicap chez le jeune adulte, avec 115 000 personnes atteintes aujourd'hui et 5 000 nouveaux cas par an.

Les symptômes, c'est en premier l'immense fatigue, qui n'est pas comprise en début de maladie et qui a un retentissement sur les familles, l'employeur, avec la possibilité de perdre son emploi.

Ensuite, c'est la motricité qui est le symptôme suivant, avec une diminution de la mobilité, un fauteuil roulant, des symptômes urinaires également avec des infections opportunes, des troubles sexuels, la spasticité ressentie par certains malades qui les empêche d'avoir une activité professionnelle, des troubles cognitifs, des troubles de la concentration, un impact terrible sur la santé psychologique. Des troubles de la vue sont courants. Voilà le tableau qui est décrit.

Ensuite, c'est un repli sur soi, une diminution rapide des liens sociaux, des liens familiaux et du couple, une grosse anxiété de la famille pour accompagner la personne.

Au niveau de la famille, pour accompagner la personne malade, c'est une diminution parfois de l'activité professionnelle. Les patients sont totalement dépendants donc c'est une charge pour toute la famille.

Concernant l'expérience avec d'autres thérapeutiques, il n'y a pas de traitement plus adapté aujourd'hui. Ils sont en attente d'un traitement qui pourrait vraiment freiner l'évolution de la maladie. Ils mettent énormément d'espoirs dans ce nouveau traitement, qui diminue le nombre de poussées et qui diminue l'inflammation, avec des effets secondaires connus peu nombreux.

Après, concernant le négatif au niveau de ce traitement, ils parlent de la persistance dans le corps trois mois après la dernière prise et pas de grossesse possible. Les traitements sont aussi fonction des désirs de grossesse pour les femmes.

Concernant les informations supplémentaires, ils sont vraiment en attente d'une molécule, d'une thérapeutique pour essayer de freiner l'évolution de cette maladie qui évolue par poussées et qui génère beaucoup de handicap. Une personne bien soignée est une personne

qui travaille. Ils comptent vraiment garder une activité professionnelle et une existence sociale dans notre société. J'en ai terminé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci, Catherine. Nous reprenons les questions. Jean-Claude DAUBERT a une question sur les bradycardies.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, c'est une question de cardiologue qui ne connaît pas la réponse. Quel est le mécanisme des bradycardies avec cette famille de médicaments ? Quand vous parlez de bradycardies, faites-vous allusion uniquement à des bradycardies symptomatiques ou à tout ralentissement de la fréquence de repos en dessous d'une valeur seuil, ce qui n'est pas condamnable en soi ?

M^{me} LUBETZKI.- Je peux répondre, c'est comme tu préfères Michel.

M. le P^r CLANET.- Vas-y.

M^{me} LUBETZKI.- Je ne suis pas cardiologue.

M. le P^r CLANET.- Non, mais vous avez observé des bradycardies.

M^{me} LUBETZKI.- Les bradycardies que nous connaissons avec le fingolimod sont des bradycardies précoces qui surviennent lors de la première initiation du traitement, et qui conduisent d'ailleurs le plus souvent à prendre les patients en hôpital de jour pour les monitorer pendant la première journée.

En gros, quand il n'y a pas de bradycardie précoce, il n'y en a pas après. Si cela se passe bien le premier jour, on ne surveille plus par la suite. Cet effet précoce bradycardisant, mais encore une fois je ne suis ni cardiologue ni cardiobiologiste, semble être lié à l'effet sur le récepteur S1P1.

En revanche, il semblerait qu'il y ait un effet cardiaque possible lié au récepteur S1P3, qui lui aussi entraînerait une bradycardie, mais ce serait une bradycardie tardive. Dans l'état actuel de nos connaissances, puisque le fingolimod est quand même utilisé depuis des années, nous n'avons pas de problème de bradycardie tardive.

Le problème du fingolimod est la bradycardie précoce qui, dans un pourcentage de cas vraiment très faible, conduit à ne pas utiliser la molécule. Peut-être que Michel a des chiffres, mais c'est moins de 1 % des patients à qui on ne peut pas donner de fingolimod parce qu'il y a une bradycardie le premier jour. Je crois que la limite est à moins de 45 par minute.

M. le P^r CLANET.- Effectivement, cet effet est lié à l'effet du médicament sur le récepteur. Ce sont des agonistes, mais des agonistes qui se lient au récepteur, et le récepteur est internalisé ce qui fait qu'ils se comportent comme des antagonistes partiels. Le premier jour, il est agoniste, et par conséquent il active le récepteur. Il y a donc une diminution du rythme cardiaque, puis l'effet disparaît parce que le récepteur n'est plus activé. Le récepteur disparaît. Nous savons très bien que si nous arrêtons le médicament pendant plusieurs jours, il faut effectivement reprendre cela.

En ce qui concerne les récepteurs S1P3, il y a non seulement la bradycardie mais aussi une tendance hypertensive, et il est possible que cette tendance hypertensive que nous observons avec le fingolimod soit moins présente avec ces médicaments-là, justement parce que c'est un effet retardé, tardif, qui est lié à l'activation du S1P3. Or, comme il y a une sélectivité d'action pour l'ozanimod sur S1P1 et non sur S1P3, il est possible que l'on n'observe pas cette augmentation de pression sanguine, qui est de l'ordre de 1 point pour je ne sais plus quel nombre de patients en moyenne.

M^{me} le D^r DEGOS.- Notre chef de projet a quelque chose à ajouter.

Le Chef de projet.- Oui, c'était simplement pour préciser que dans l'étude, les anomalies cardiaques qui étaient particulièrement recherchées étaient soit des bradycardies qui allaient causer des symptômes et nécessiter un traitement, soit des bradycardies asymptomatiques avec moins de 35 battements par minute, ou alors des blocs auriculoventriculaires.

Au niveau de ce qui a été observé, 8 patients sur 1 774, soit 0,5 %, ont eu une bradycardie le premier jour du traitement. 2 patients ont eu un bloc auriculoventriculaire de premier degré, et un patient a eu un bloc de branche droit. C'est un effet observé assez minime.

M. le P^r CLANET.- Il est recommandé de faire un électrocardiogramme chez tous les patients avant de les traiter.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour continuer dans la litane des spécialistes, avez-vous observé des lésions hépatiques sévères avec ce médicament et qu'avez-vous comme surveillance quand vous traitez les patients ?

M. le P^r CLANET.- Catherine, toi qui continues de suivre des patients ?

M^{me} LUBETZKI.- Dans notre expérience, dans notre centre à la Pitié Salpêtrière, où nous voyons beaucoup de patients, nous n'avons quasiment rien eu, en termes de toxicité hépatique, et nous leur demandons des transaminases et bilirubines tous les trois mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela ne bouge pas ?

M^{me} LUBETZKI.- Non, et quand cela bouge c'est moins d'un doublement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si cela existe, ce n'est pas fréquent.

M^{me} LUBETZKI.- Oui. Cela existe mais ce n'est pas fréquent. Quelle est ton impression, Michel ?

M. le P^r CLANET.- Quand j'utilisais le fingolimod, oui, c'était pareil. De temps en temps il y a quelques patients qui ont des transaminases qui montent un peu, mais la surveillance trimestrielle, c'est l'élément important, nous permet de les repérer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Même au début, vous ne le faites pas plus de tous les trois mois ?

M. le P^r CLANET.- Au début il est recommandé de le faire tous les mois.

M^{me} LUBETZKI.- Au début nous le faisons un peu plus, mais ce n'est pas un vrai problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'hépatite fulminante, c'est méchant.

M^{me} LUBETZKI.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous n'avez pas d'autres questions ? Nous vous remercions beaucoup de nous avoir aidés de votre compétence, Madame LUBETZKI. Nous allons discuter et essayer d'évaluer ce médicament.

M. le P^r CLANET.- Merci, Catherine.

M^{me} LUBETZKI.- Très bien, merci de votre confiance. Au revoir.

Le Chef de projet.- Pour information, je viens de regarder dans le RCP au niveau de la fonction hépatique. Il est écrit « avant l'instauration d'ozanimod, il faut obtenir des valeurs récentes des taux de transaminase et de bilirubine, et ensuite cela doit être contrôlé aux mois 1, 3, 6, 9 et 12 suivant le début du traitement.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. C'est ce qu'ils ont dit.

M. le P^r CLANET.- Cela se fait systématiquement.

Madame LUBETZKI quitte la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Michel, tu préconisais plutôt un niveau V dans la stratégie.

M. le P^r CLANET.- Oui. Cela me paraît raisonnable de faire un V dans la stratégie. Il n'y a pas d'ISP, et un SMR important parce que c'est un médicament qui a une activité dont on ne peut pas préciser l'amplitude par rapport aux autres médicaments utilisés dans ses formes récurrentes rémittentes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et c'est une maladie très invalidante. Il n'y a pas d'autres questions ? Vous êtes d'accord pour passer au vote ?

M. le P^r GUILLOT.- Le laboratoire demande un ISP dans ses revendications.

M. le P^r CLANET.- Je crois qu'il n'y a pas de justification.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis bien d'accord, mais il le demande donc il va falloir que nous le votions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons le voter.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons donc 18 voix pour une absence d'ISP, 18 voix pour un SMR important et 18 voix pour une ASMR V.

(La Commission de la transparence s'exprime en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR V.)

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une bonne unanimité. Il faudrait prendre en compte les demandes de Michel d'être destinataire de l'étude de suivi DAYBREAK et de l'étude PASS, avec la

collaboration de l'OFSEP. Sous réserve de cette demande, seriez-vous d'accord pour une adoption sur table ? Y a-t-il une objection ?

(La Commission de la transparence n'exprime pas d'objection.)

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