



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 2021

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. KESIMPTA – Inscription

(Catherine Lubetzki rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Madame Lubetzki. Désolé de notre retard et merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons donc évaluer KESIMPTA. Nous aurons d'abord une présentation par notre chef de projet, puis par vous-mêmes. Nous aurons aussi une contribution de nos deux rapporteurs internes, Michel Clanet et Sylvie Chevret, et une contribution d'association de patients.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez reçu les documents préparatoires concernant la spécialité KESIMPTA, dont la DCI est l'ofatumumab. Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

KESIMPTA a obtenu son AMM le 26 mars 2021 dans le traitement des patients adultes atteints de forme active de sclérose en plaques récurrente définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. KESIMPTA est le second anticorps monoclonal anti-CD20 dans cette indication et a été développé de façon concomitante à OCREVUS.

Dans son avis du 30 mai 2018, la commission a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III à la spécialité OCREVUS dans la même indication. L'administration d'ofatumumab est réalisée par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines durant la phase d'entretien. La demande d'inscription de KESIMPTA repose sur deux études cliniques et une méta-analyse.

Les deux études cliniques ASCLEPIOS I et II, de méthodologie similaire, sont des études de phase 3 en double aveugle, randomisées versus tériflunomide. Elles avaient pour objectif principal d'évaluer la réduction du taux annualisé de poussées chez des patients ayant une SEP récurrente.

Concernant les résultats d'efficacité dans l'étude ASCLEPIOS I, une réduction statistiquement significative de 50,5 % du taux annualisé de poussées a été observée en faveur du groupe ofatumumab, et dans l'étude ASCLEPIOS II, cette réduction significative était de 58,5 %.

L'analyse des résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés était soit groupée pour les deux études pour les critères liés au handicap, soit individualisée par étude pour les critères liés à l'IRM et aux marqueurs biologiques.

Une différence statistiquement significative a été retrouvée concernant le risque d'aggravation du handicap confirmée à 3 et 6 mois, et non significative pour le pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 6 mois.

Concernant les critères secondaires hiérarchisés évalués individuellement par étude, une différence statistiquement significative a été rapportée concernant le nombre de lésions T1 rehaussées par le gadolinium, le nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies et la concentration sérique moyenne de neurofilaments, ce qui n'a pas été le cas du critère d'évaluation et du taux annuel de perte de volume cérébral.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe ofatumumab ont été les réactions liées à l'injection, les rhinopharyngites et les céphalées. Le PGR a identifié des risques importants potentiels, qui sont les infections graves, incluant les infections opportunistes, les tumeurs malignes, l'altération de la réponse immunitaire, y compris de la vaccination des nouveau-nés après exposition in utero.

Pour cette inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau III et un ISP. Pour ce dossier, une contribution de patients a été déposée par la Ligue française contre la sclérose en plaques. Des rapports d'expert ont également été apportés.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. C'est à vous, Madame Lubetzki.

Catherine Lubetzki.- Je vais répondre avec la trame du formulaire de réponse. On me demandait d'abord de parler du caractère de gravité de la pathologie ciblée. La sclérose en plaques est une maladie neurologique chronique qui débute le plus souvent chez le jeune adulte, soit sous forme rémittente, soit sous forme d'une évolution secondairement progressive. Elle entraîne des symptômes neurologiques variés et l'aggravation du handicap peut être la résultante soit des poussées de résolution incomplète, soit d'une aggravation progressive du handicap indépendante des poussées. C'est une pathologie potentiellement handicapante, avec un impact qui peut être sévère sur la qualité de vie et un impact relativement mineur sur la durée de vie.

Voulez-vous que je vous fasse l'analyse critique des études présentées ? Le chef de projet nous l'a déjà présentée, mais je peux en reparler. C'est comme vous voulez.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, si vous avez des choses à ajouter ou une interprétation un peu différente.

Catherine Lubetzki.- L'ofatumumab est très proche de l'ocrelizumab qui a déjà l'indication dans la même indication, c'est-à-dire la sclérose en plaques active. L'ofatumumab diffère de l'ocrelizumab par des séquences codantes entièrement humaines, et surtout par le mode d'administration par voie sous-cutanée, une fois par mois, par rapport aux perfusions d'OCREVUS qui sont semestrielles. C'est peut-être cela la grande différence, c'est-à-dire qu'il est administré plus souvent, une fois par mois, contre une fois tous les six mois, et des injections sous-cutanées qui peuvent être réalisées à domicile, donc ne nécessitant pas d'hospitalisation, alors qu'actuellement OCREVUS nécessite une hospitalisation en hôpital de jour.

Les deux études ont montré des résultats tout à fait significatifs. Ce sont des études qui ont été faites avec les critères que l'on utilise actuellement dans les études de phase 3 dans les formes rémittentes de sclérose en plaques. On peut s'interroger sur le comparateur qui a été utilisé dans les deux études, puisque finalement les résultats sont les résultats groupés de deux études qui ont été appelées ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II. Le comparateur, dans ces deux études, a été le tériflunomide, qui est une molécule thérapeutique proposée en première intention dans les scléroses en plaques rémittentes, dont l'efficacité sur la réduction de la fréquence des poussées, ce que l'on appelle le TAP, taux annualisé de poussées, est proche de celle des immunomodulateurs classiques anciens comme les interférons ou la Copaxone, avec en gros une réduction du taux annualisé de poussées de 30 %. En termes d'efficacité, il

est probablement plutôt vers le bas de l'efficacité par rapport aux autres molécules, et notamment il est probablement inférieur, même s'il n'y a pas eu de comparaison head to head, à celle du diméthylfumarate, le TECFIDERA, qui est un immunomodulateur qui a une indication identique à celle du tériflunomide. Le comparateur n'est pas le plus actif des comparateurs. C'est la seule chose que l'on peut dire.

Le critère d'efficacité principal a été le taux annualisé de poussées, ce qui est habituel dans ces études, et les critères secondaires étaient le délai jusqu'à l'aggravation du handicap confirmée à 3 mois et à 6 mois, ce qui était là aussi quelque chose d'habituel, et un critère supplémentaire qui s'est d'ailleurs avéré non atteint, qui était l'amélioration du handicap à 6 mois, mais pour le moment nous n'avons pas beaucoup d'études montrant des données positives sur l'amélioration du handicap. Les critères IRM qui ont été utilisés étaient les critères classiques, le nombre de lésions, les lésions actives, etc.

Comme le disait le chef de projet, il n'y a pas eu d'effet sur un des critères radiologiques, qui est la perte de volume cérébral, mais ce n'est pas complètement inhabituel. Par ailleurs, il y avait une efficacité sur le critère biologique, qui sont les neurofilaments, qui est intéressant mais qui pour le moment n'est pas un outcome complètement reconnu même si nous espérons tous qu'il le sera dans un futur relativement proche puisque c'est vraiment bien corrélé à la perte neuronale.

Ils ont regardé aussi l'efficacité sur un score composite que l'on appelle le NEDA-3, no evidence of disease activity, où il faut qu'il n'y ait pas d'activité clinique, ni en termes de poussées, ni en termes de progression du handicap ni en termes d'activité radiologique.

C'est une étude qui a été faite selon une méthodologie habituelle. La durée médiane des études a été de 17 à 18 mois, avec une durée maximale de 30 mois. C'est donc peut-être un peu court par rapport aux études habituelles qui sont généralement plus de 2 ans pour l'ensemble des patients.

La population étudiée est une population de sclérose en plaques active, c'est-à-dire définie sur des paramètres cliniques ou IRM, c'est-à-dire soit des poussées soit une absence de poussées mais une apparition IRM avec apparition de nouvelles lésions. C'est une population représentative de celle qui est souvent vue dans la pratique neurologique, notamment au début de la maladie.

Je ne reprendrai pas la quantification des résultats puisqu'elle a été évoquée par le chef de projet. Ils ont une vraie pertinence clinique, avec une diminution de 50 % à 58 % du taux annualisé de poussées versus le tériflunomide. Il y a un effet sur la réduction du handicap et pas d'effet sur l'amélioration confirmée du handicap.

Une méta-analyse a été faite pour essayer de comprendre l'efficacité relative d'ofatumumab par rapport aux autres molécules thérapeutiques. C'est une méta-analyse, donc je ne sais pas comment il faut la prendre en compte ou pas, avec des comparaisons indirectes en réseau. Elle a montré qu'ofatumumab était supérieur à la plupart des molécules déjà connues en ce qui concerne le taux de poussées, et à un certain nombre de molécules en ce qui concerne l'aggravation du handicap confirmée à 6 mois.

Bien entendu, l'ofatumumab n'a pas été comparé à l'ocrelizumab. On espère que l'efficacité est du même ordre. Elle devrait être du même ordre vu que c'est la même molécule, mais encore une fois ce n'est pas le même mode d'administration et ce n'est pas le même timing.

Que peut-on dire de l'apport du médicament dans la stratégie thérapeutique ? Actuellement, dans les formes rémittentes de sclérose en plaques, on utilise le plus souvent en première intention des immunomodulateurs, donc les interférons, la Copaxone, le tétriflunomide, le TECFIDERA. Le seul qui a déjà cette indication en première intention dans les formes rémittentes est ocrelizumab. C'est la seule molécule à haute efficacité indiquée en première intention dans les SEP actives.

Les autres immunosuppresseurs, qui sont le fingolimod, le natalizumab, la cladribine, sont utilisés en seconde intention, donc en cas d'efficacité insuffisante avec un échappement clinique ou un échappement IRM. C'est la stratégie classique que l'on appelle la stratégie d'escalade thérapeutique. On commence par des immunomodulateurs, puis on passe à des immunosuppresseurs, en sachant que cette stratégie classique commence à être challengée par une stratégie d'utilisation précoce de traitements à haute efficacité pour taper fort et tôt.

Dans ce contexte, fingolimod et natalizumab peuvent être utilisés en première intention, mais uniquement dans les formes très actives, c'est-à-dire définies avec une activité lésionnelle clinique et IRM, alors que pour ofatumumab et ocrelizumab, c'est autorisé en première intention quand il y a une activité clinique ou IRM, ce qui est la définition actuellement des formes actives et non pas forcément très actives.

Comme je le disais tout à l'heure, l'indication est similaire à l'ocrelizumab, qui n'a pas été comparé. En revanche, l'indication ne concerne pas les scléroses en plaques très actives. Il y en avait certaines dans les deux études mais avec un pourcentage qui était trop faible pour pouvoir donner des résultats suffisamment robustes.

En ce qui concerne la tolérance, je ne dirai pas plus que ce qu'a dit le chef de projet, c'est-à-dire que globalement elle est plutôt bonne avec le petit warning qui est que nous n'avons pas un recul encore suffisant pour savoir ce que cela fait de faire baisser les lymphocytes B de façon très notable pendant des durées prolongées. La lymphopénie est le mécanisme d'action de l'ofatumumab comme c'est le mécanisme d'action de l'ocrelizumab. Elle est d'apparition rapide et peut-être que par rapport à l'ocrelizumab, la déplétion lymphocytaire est un tout petit peu plus rapide avec l'ofatumumab qu'avec l'ocrelizumab, en 24 à 36 semaines après l'arrêt de l'ofatumumab, alors que lors de l'arrêt de l'ocrelizumab le retour à la normale est plutôt à 72 semaines. En cas de souci si on arrête, le retour à la normale est plus rapide.

En ce qui concerne le mode d'administration mensuel et sous-cutané, il est compatible avec l'administration à domicile et éviterait donc nombre d'hospitalisations, et je pense que c'est un élément important.

En synthèse, KESIMPTA, qui est un anticorps monoclonal entièrement humanisé pour les séquences codantes, entraînant une diminution majeure des lymphocytes B de par son mécanisme d'action anti-CD20, a comparé dans deux études de phase 3 au tétriflunomide chez des patients porteurs d'une sclérose en plaques active, avec une supériorité pour les critères cliniques et IRM.

L'indication proposée, sclérose en plaques active, définie sur des paramètres cliniques et/ou IRM en première ou en deuxième intention, semble raisonnable. Elle est similaire à celle d'ocrelizumab. La tolérance est globalement bonne. En ce qui concerne les grossesses, il y a un suivi en cours actuellement. Comme je le disais tout à l'heure, KESIMPTA apporte un allègement du circuit de soins avec un impact économique et sur la qualité de vie qui correspond au fait que l'on n'a pas besoin d'hospitalisation.

Je termine juste par la population cible. Dans la synthèse faite par le laboratoire, elle est estimée à environ 50 000 patients, ce qui correspondrait de la moitié des patients à sclérose en plaques français. Cela me paraît être un chiffre un peu surévalué, car chez des patients qui ont une sclérose en plaques qui n'est pas très active, ou au début de la maladie, les immunomodulateurs, dont le profil de sécurité est très bon, avec un recul important de suivi, seront peut-être préférés en tout cas dans un premier temps. Michel, ton avis sera précieux, mais ce chiffre de 50 000 me paraît un peu surévalué. Voilà ce que j'avais à vous dire.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Nous allons passer à nos experts. Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Sylvie peut peut-être dire un petit mot sur la méthodologie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas de problème. Je voudrais ajouter plusieurs choses par rapport à ce qui vient d'être dit. Je vais réinsister en précisant quelques petits points. En fait, c'est la réunion de deux essais randomisés qui ont été conduits de la même façon, ce que j'ai trouvé assez surprenant.

La seule justification que j'ai pu trouver, même si ce n'est pas explicité clairement, est qu'en définitive ils n'avaient pas une puissance suffisante sur les critères cliniques, qui sont des critères d'aggravation ou d'amélioration et qui sont des critères secondaires. Sur les 7 critères secondaires qui ont été planifiés dans cette étude, les 3 critères cliniques n'ont été analysés que sur la réunion de la base pooled de ces deux essais alors qu'en fait, les critères d'imagerie et les critères principaux sont analysés séparément dans chaque étude, ce que j'ai trouvé relativement artificiel.

Le deuxième point est le critère principal, qui est basé sur un nombre de poussées par an. J'ai trouvé cela étrange à cause de deux choses. La première est que la population n'a pas l'air de faire tant de rechutes que cela, puisque même dans le groupe contrôle on aboutit à un taux de 0,22 ou de 0,26 selon l'essai qui est regardé. Là, cela diminue à 0,11, mais je trouve qu'un taux de 0,11 ce n'est pas beaucoup, ce d'autant que donner des taux annualisés de rechutes par an alors que nous n'avons des observations en médiane que sur 17 ou 18 mois, je trouve cela assez étonnant.

La troisième chose est qu'il y a beaucoup de critères secondaires mais le contrôle du risque d'erreurs de type 1, c'est-à-dire de conclure à tort à des différences qui n'existent pas, est encadré par une méthodologie complexe mais qui me semble adéquate. Enfin, s'agissant de la méta-analyse en réseau, c'est le contraire de celle que je vous ai présentée tout à l'heure puisqu'ici toutes les comparaisons passent par le groupe térfunomide. Ce n'est pas du tout en étoile comme tout à l'heure. C'est-à-dire que si ce comparateur n'est pas très valide, tout passe par là. Cela fragilise donc complètement le réseau, ce qui me laisse à penser que ces comparaisons sont moins pertinentes que celles vues précédemment.

Catherine Lubetzki.- Je suis d'accord avec vous pour les comparaisons en réseau. Après, pour le taux de poussées et sur le fait que les patients avaient un taux de poussées qui était plutôt de 0,22 et qui est passé à 0,11, c'est plutôt la fourchette basse mais au fur et à mesure des années, les patients qui sont inclus dans les études ont un taux de poussées un peu moins important qu'il ne l'était dans les études princeps il y a quinze ou vingt ans.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais on fait quand même l'hypothèse que c'est constant dans le temps. C'est ce que je voulais vous demander. Est-ce que c'est constant dans le temps. Si je fais une poussée par an sur la première année, est-ce que je vais continuer à en faire une par an sur les années qui suivent ou est-ce que cela a tendance à augmenter dans le temps, auquel cas ce qui est présenté est faux ?

Catherine Lubetzki.- Non, les poussées ont plutôt tendance à diminuer dans le temps. C'est plus important au cours des 5 à 8 premières années qu'après. Cela ne va pas vers l'augmentation de la fréquence.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Quand on inclut les patients parce qu'ils ont eu des poussées préalables, il y a également un retour à la moyenne dans les études. Il n'empêche que ce critère est celui qui est utilisé actuellement, et je pense que ce qui est important aussi est le critère clinique dont vous parliez tout à l'heure.

J'étais un peu gêné méthodologiquement par la complexité de la hiérarchisation des critères secondaires, mais vous m'avez confirmé que c'était tout à fait correct, Sylvie, donc je le prends parfaitement en considération. Qu'ajouter après Catherine ? Je n'ai rien à ajouter, sauf une chose.

Je crois qu'il y a une évolution de cette réflexion concernant les scléroses en plaques très actives, actives, etc. Je voudrais rappeler, et Catherine s'en souvient puisqu'elle était experte, que nous avons donné il y a peu de temps à un médicament qui est comme le fingolimod, qui est l'ozanimod donc le ZEPOSIA la possibilité, exactement comme pour l'OCREVUS et pour ce médicament, d'être utilisé en première ligne dans les formes actives de la maladie.

Si je compare la différence qu'il y a entre ZEPOSIA et le médicament que nous voyons aujourd'hui, KESIMPTA est accepté également dans les formes progressives, mais qui sont actives c'est-à-dire qui elles aussi ont encore des poussées. Je rappelle que dans cette étude, il y avait 56 formes progressives sur 927 dans ASCLEPIOS I, et il y en avait 53 sur 955 dans ASCLEPIOS II. Pour ZEPOSIA cela n'a pas été accepté parce qu'il n'y en avait que 26 sur 1 346, et sur 1 320 pour l'autre étude. Je pense que nous sommes à peu près dans les mêmes registres dans l'évaluation et qu'il y a un transfert progressif. On accepte de plus en plus, et l'AMM accepte de plus en plus, des médicaments qui ont une efficacité d'une intensité plus importante, avec peut-être des risques un peu plus élevés, mais pour traiter de plus en plus tôt. C'est ce qu'il me semble.

La question que je voulais poser à Catherine est la suivante. Nous voyons entrer les anti-CD20 de plus en plus. Il y en a un qui vient encore de démontrer son efficacité dans deux études que nous verrons probablement dans quelques mois. J'ai deux questions. Premièrement, quelle va être la place des anti-CD20 plus globalement dans le traitement de la maladie ? Deuxièmement, le fait d'avoir un anti-CD20 par voie sous-cutanée va donner un avantage pour

certain patients, mais d'un autre côté, sur le plan de la surveillance et de la safety, cela ne va-t-il pas diminuer un peu la qualité de la surveillance ? Qu'en penses-tu, Catherine ?

Catherine Lubetzki.- C'est une vraie question. Concernant la place des anti-CD20, je n'ai pas une lunette pour voir dans l'avenir, mais nous avons quand même l'impression qu'actuellement, elle est en train de monter de façon très importante avec une tolérance qui globalement n'est pas mauvaise, t peut-être moins en France que dans les pays du nord de l'Europe. Dans les pays du nord de l'Europe, ils utilisent d'ailleurs plutôt du rituximab parce que cela coûte moins cher, mais nous avons le problème de l'AMM qui n'est pas autorisée. J'aimerais bien donner du rituximab, mais j'ai du mal à dire à mes collègues qui viennent me demander un avis « mettez-les sous rituximab parce que cela coûte cinq fois moins cher », parce que si jamais il se passe quoi que ce soit, même si je suis persuadée que c'est la même molécule ou presque, il n'y a pas l'AMM.

Je crois que dans les pays du nord ils ont réglé la question, donc ils utilisent du rituximab. Je pense que l'évolution des deux dernières années va vers une augmentation assez considérable de l'utilisation des anti-CD20 dès que l'on a l'impression d'une petite activité. Dans les formes très calmes de sclérose en plaques on ne prendra pas d'anti-CD20 mais dès que ce sont des formes un peu moins calmes, c'est vrai qu'il y a à la fois une efficacité et une tolérance qui sont bonnes, en tout cas pour l'ocrelizumab. C'est une première chose.

Après nous verrons, peut-être que malheureusement des complications opportunistes que nous ne voyons pas encore vont arriver dans plusieurs années, liées à ces immunodépresseions profondes et prolongées. Nous n'en voyons pas, il y a eu quelques cas avec ocrelizumab de LEMP ou d'autres pathologies infectieuses, mais ils sont quand même très rares pour le moment. Rien ne dit que dans 7 ou 8 ans il ne va pas y avoir une explosion, donc faisons attention, et il y a d'autres molécules qui se développent avec des mécanismes d'action un peu différents. Actuellement nous sommes dans un effet d'efficacité et tout le monde s'intéresse actuellement aux anti-CD20, mais peut-être que nous aurons mieux dans un avenir pas trop lointain. C'est parce que je suis une incorrigible optimiste.

Deuxièmement, je suis d'accord avec toi Michel, nous nous sommes posé la question sur l'utilisation en sous-cutané. Nous y avons d'abord pensé pour notre organisation de service, puisque nous avons maintenant beaucoup de patients en hôpital de jour qui viennent pour des perfusions d'ocrelizumab, et nous nous disons que si nous les switchons à l'ofatumumab, nous allons réduire notre besoin de lits en hôpital de jour, donc nous sommes en train de réfléchir à cela et de pouvoir répondre à notre direction, qui nous les demande.

La deuxième chose à laquelle cela nous a fait penser, et je te rejoins tout à fait, c'est que ce n'est pas bien, quand on voit les patients à l'hôpital, c'est qu'on les voit, on vérifie qu'il n'y a pas de complication, on vérifie qu'ils ont fait tout ce qui était prévu dans le suivi. On les a pendant une journée, etc. S'ils sont à domicile, c'est un peu la même chose, même si c'est complètement différent dans le mécanisme, que les patients qui font du SOLUMEDROL mensuel à domicile. Je trouve que ce n'est jamais très bien, parce qu'on ne les voit plus. On les perd de vue. Ils reviennent pour des complications. Bref, c'est le problème s'ils sont à domicile, sauf si on établit une surveillance.

Chez nous, mais nous ne sommes pas les seuls et je pense que dans la plupart des centres

experts on va faire pareil, il y a des infirmières, mais malheureusement pas encore des infirmières de pratique avancée parce que cela n'existe pas encore dans la sclérose en plaques, nous en avons parlé souvent avec Michel, et nous en aurions vraiment besoin dans la sclérose en plaques. En revanche, nous développons des infirmières de coordination, et je pense que c'est absolument crucial. Le patient qui fait sa perfusion d'anti-CD20 par voie sous-cutanée à domicile, il faut qu'il soit contacté, il faut qu'il y ait un contact médical ou d'une infirmière référente avec une délégation de tâche, qui permette d'éviter les soucis. Le suivi est un problème si tout est à domicile.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais que vous réinsistiez sur le comparateur. Il m'a semblé que vous aviez dit que ce n'était pas un comparateur très efficace. Ne peut-on pas remettre en question les résultats uniquement en lien avec le fait que le comparateur était mauvais ?

Catherine Lubetzki.- Non, parce que c'est le comparateur qui est utilisé dans plein d'autres études. À ce moment-là, il faudrait dire que d'autres études ont été faites avec le même type de comparateur. Après, je ne sais pas ce qu'en pense Michel, mais c'est vrai que dans la gamme des immunomodulateurs, tériflunomide est bien parce qu'il est bien toléré, c'est un seul comprimé par jour, et c'est une efficacité qui est de l'ordre des interférons et de la Copaxone. Encore une fois, il n'y a pas eu de comparaison head to head avec TECFIDERA, mais en tout cas dans notre impression, TECFIDERA nous paraît un peu plus efficace. Peut-être que nous nous trompons, mais c'est quand même considéré comme plus efficace.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le tériflunomide est-il prescrit en France ?

Catherine Lubetzki.- Oui, c'est très présent. Actuellement, je crois que c'est le plus prescrit dans la sclérose en plaques. Je suis même sûre, d'ailleurs.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui.

Catherine Lubetzki.- L'intérêt est que c'est souvent un médicament que l'on donne au début de la maladie, dans une forme qui ne paraît pas active. C'est un seul comprimé par jour et en termes de tolérance, en dehors du fait qu'il fasse un peu perdre les cheveux pendant six mois chez un pourcentage de patients et pas chez tous, mais sans donner d'alopécie et en sachant que dans 99 % des cas cet effet sur les cheveux disparaît au bout de 6 mois, et en dehors du fait que de temps en temps cela donne de toutes petites urgences fécales, c'est un médicament extrêmement bien toléré, mieux que tous les autres, même en termes biologiques, etc. C'est bien toléré, mais ce n'est pas le plus actif de nos médicaments.

Aurait-il fallu le comparer aux interférons et à la Copaxone. Non, parce que c'est la même amplitude d'efficacité. Aurait-il fallu le comparer plutôt au TECFIDERA, qui est probablement un peu plus efficace ? Ce sont les impressions que nous avons dans les études de phase 4, qui comparent avec toute la limite de ces comparaisons observationnelles. Nous n'avons pas de données suffisamment robustes pour dire « il aurait vraiment fallu le comparer au TECFIDERA ». En revanche, nous aurions bien aimé avoir une comparaison à l'ocrelizumab.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise, tu avais une question là-dessus. Tu as peut-être eu la réponse.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On a bien vérifié. Pour faire une comparaison head to head avec l'ocrelizumab, le timing ne s'y prêtait pas. En revanche, je ne comprends pas très bien pourquoi l'on n'a pas fait une comparaison avec, un médicament qui n'a pas l'AMM. Le rituximab n'a pas l'AMM, mais on peut faire des protocoles avec des médicaments qui n'ont pas l'AMM, et nous aurions probablement enfin une réponse à la supériorité éventuelle des anti-CD20 humanisés par rapport au rituximab.

Catherine Lubetzki.- Nous aurions été ravis, mais il y a eu une demande de PHRC qui avait été faite par notre collègue Gilles Edan l'année dernière, et qui était justement une comparaison ocrelizumab/rituximab pour ces critères économiques qui sont vraiment majeurs, et le PHRC a été boulé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est quand même dommage.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je rappelle également que nous avons demandé une ATU de cohorte il y a quelques années déjà sur le rituximab pour pouvoir avoir des données, et cette ATU de cohorte avait été également boulée.

Pierre Cochat, le Président.- Ah bon ?

Catherine Lubetzki.- C'est un vrai problème parce que quand les collègues nous envoient des patients en RCP pour demander un avis, nous ne pouvons pas leur dire « mettez-les sous rituximab » si cela n'a pas l'AMM. Ce n'est pas possible. À la limite je peux le faire pour mes patients en endossant la responsabilité, mais nous ne pouvons pas transmettre cet avis.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce sont les mêmes qui développent le rituximab et l'ocrelizumab.

Catherine Lubetzki.- Complètement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ceci explique cela.

Catherine Lubetzki.- Ceci explique complètement cela.

Pierre Cochat, le Président.- Vous avez des suggestions dans le tchat, à savoir une RTU.

Catherine Lubetzki.- J'ai vu cela. Qu'est-ce qu'une RTU ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est ce que nous avons demandé à l'ANSM, la RTU. Nous avons même fait une lettre pour une RTU. Ce sont des recommandations temporaires d'utilisation données par l'ANSM, qui permettent d'utiliser le rituximab. Il y a trois ans, nous avons fait une lettre cosignée avec la HAS, avec Christian Thuillez pour pouvoir avoir une RTU et cette lettre n'avait reçu aucune suite.

Pierre Cochat, le Président.- C'est éthiquement discutable.

Catherine Lubetzki.- Oui, c'est éthiquement discutable, et dans les pays du nord ils utilisent le rituximab.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est une AMM européenne ?

Catherine Lubetzki.- Non, je ne sais pas comment ils font. Ils font cela notamment en Hollande, à Amsterdam.

Michel Clanet, le Vice-Président.- En Suède également.

Catherine Lubetzki.- Je pense que ce sont des trucs nationaux. Je ne sais pas vous dire exactement. Ils rigolent quand ils savent que nous utilisons l'ocrelizumab.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai une question concernant la durée du traitement, d'une part. D'autre part, a-t-on dosé les immunoglobulines chez ces patients ? Y a-t-il eu des complications infectieuses ? Avec le rituximab, nous connaissons ces problèmes.

Catherine Lubetzki.- Dans cette étude, je ne sais pas. Peut-être que le chef de projet le sait.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Si, il y a une diminution du taux des IgM de 30 % environ.

Catherine Lubetzki.- C'est vrai que nous connaissons cette diminution avec l'ocrelizumab, et elle est parfois problématique, donc il y a un risque théorique infectieux important. Ceci étant, en pratique, je dois dire quand même qu'entre le rituximab et l'ocrelizumab cela fait longtemps que nous utilisons ces molécules, peut-être 3 ans assez largement, et nous ne voyons pas tellement de soucis infectieux, mais cela fait baisser les immunoglobulines.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il y a le problème des vaccinations, d'ailleurs.

Catherine Lubetzki.- Absolument. Actuellement, il y a un timing assez précis pour la vaccination anti-Covid. Ce que l'on dit, c'est que 4 mois après la perfusion d'anti-CD20 on fait la première vaccination anti-Covid, et qu'il faut que la deuxième soit 2 mois avant la prochaine perfusion. Il y a tout un timing auquel il faut réfléchir, donc on l'organise. Actuellement, vous avez dû en entendre parler, il y a la réflexion en cours sur la troisième vaccination chez les patients sous anti-CD20, parce que ce qui est clair en tout cas, c'est qu'ils ont une réponse vaccinale qui est mauvaise et qui est liée au mécanisme d'action du produit.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Concernant la durée du traitement, finalement c'est un traitement pratiquement à vie, non ?

Catherine Lubetzki.- C'est le problème, justement. Quand un traitement fonctionne bien, on a plutôt tendance à dire « on garde le même traitement puisqu'il marche bien ». Avec des molécules comme les interférons, la Copaxone, et même probablement le TECFIDERA ou le tériflunomide, on se dit que la sécurité à long terme est relativement bonne, et on commence à avoir pas mal de recul. Avec l'ofatumumab ou l'ocrelizumab, avec la tolérance à long terme et le risque de complications hématologiques ou infectieuses d'une immunodéplétion vraiment profonde et prolongée, même si elle ne touche que les B, nous ne savons pas. Cela

va poser un problème, mais le problème est que quand un patient est sous un traitement un peu actif, on a toujours un peu de mal à rétro-pédaler et je suis sûre qu'il nous est tous arrivé de dire « vous avez un traitement actif, nous allons passer à la marche en dessous » pour des questions de tolérance et de risques d'effets secondaires, et finalement il y a de temps en temps un effet rebond et on s'en veut a posteriori d'avoir rétro-pédalé. On le fait parfois, mais j'ai toujours une petite inquiétude au moment de redescendre. C'est un problème. C'est une maladie qui débute chez le jeune adulte, donc à 25 ans, à 30 ans, et la phase de poussées dure au moins une vingtaine d'années.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais en même temps vous disiez tout à l'heure que le nombre de poussées annuelles avait tendance à diminuer. Vous avez un peu de cas de conscience, là.

Catherine Lubetzki.- Oui, c'est vrai. Le nombre annuel de poussées continue à diminuer mais il ne disparaît pas. Le problème est que nous ne savons pas très bien quand nous pourrions arrêter le traitement et revenir à un traitement plus immunosuppresseur, et je crois qu'actuellement nous n'avons pas de données, ni IRM, ni cliniques, ni biologiques, nous permettant de le savoir. La durée du traitement est un vrai problème, en effet.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une dernière question de Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'aurais bien aimé que vous me précisiez l'objectif thérapeutique pour les patients, c'est-à-dire pas l'objectif principal de l'étude que j'ai bien compris, mais l'objectif thérapeutique à long terme des patients. Est-ce de diminuer la progression du handicap ou de diminuer le nombre de poussées annuelles, qui semble finalement très faible dans cette population ?

Catherine Lubetzki.- Il y a deux objectifs différents, qui sont quand même liés. Le premier objectif est de diminuer la fréquence des poussées, et moins on a de poussées mieux c'est, parce que chaque poussée fait courir le risque de laisser un handicap séquellaire. Le premier objectif est donc de réduire la durée des poussées. Je pense qu'en termes de qualité de vie, c'est important. Nous l'avons vu. Avec Michel, nous avons assisté à la success story des immunothérapies dans la sclérose en plaques, et c'est vrai qu'en termes de qualité de vie des patients cela va mieux maintenant qu'il y a vingt ans. Tu es d'accord, Michel ?

Michel Claret, le Vice-Président.- Tout à fait.

Catherine Lubetzki.- Ensuite, le deuxième objectif est la progression du handicap. Là, il y a un petit effet sur la progression du handicap, qui n'est pas majeur. Le handicap peut être soit secondaire à des poussées qui laissent des séquelles, avec donc un handicap qui va s'accroître un peu en marches d'escalier à chaque poussée, et au-delà de cela il y a un handicap qui apparaît indépendamment des poussées dans ce que l'on appelle la phase progressive de la maladie.

Est-ce qu'ofatumumab va avoir un effet sur la phase progressive de la maladie ? Ocrelizumab a l'indication dans la phase progressive de la maladie. Pour le moment, ofatumumab ne cible que les formes rémittentes. Globalement, pour faire rapide, je pense que l'effet sur la

progression du handicap à moyen et long terme est moins clair que l'effet sur la fréquence des poussées. Il y en a sûrement un.

Sur la fréquence des poussées nous avons l'impression d'avoir une efficacité vraiment notable et visible par les patients et par les équipes soignantes, puisqu'il est certain que les patients font moins de poussées. En revanche, est-ce que 10, 15 ou 20 ans après on aura empêché la survenue de la phase secondairement progressive de la maladie ? Les données commencent à s'accumuler quand même pour penser que quand on traite fort, on retarde probablement l'apparition de cette phase secondairement progressive. Est-ce qu'on l'empêche ? Nous n'en sommes pas sûrs. Une fois qu'elle est enclenchée, est-ce qu'on fait quelque chose ? Nous n'en sommes pas sûrs du tout. Il reste donc encore beaucoup à faire dans tout ce qui est rééducation, etc. En tout cas, pour la phase rémittente, la phase inflammatoire de la maladie, c'est un objectif qui paraît raisonnable. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, merci beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Le temps est terminé. Nous sommes même un peu en retard. Nous vous remercions pour les réponses à vos questions et nous vous demandons de vous déconnecter pour que nous puissions discuter.

Catherine Lubetzki.- Au revoir à tous.

(Catherine Lubetzki quitte la séance.)

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il y a une contribution de patients.

Pierre Cochat, le Président.- Zut, il aurait fallu la faire avec l'experte. Je suis désolé.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est une association non agréée. En fin de compte, c'est la Ligue contre la sclérose en plaques, qui est plutôt une fédération d'une vingtaine d'associations et de structures qui n'est pas agréée, qui s'appuie sur des patients experts et des neurologues et qui a interrogé NOVARTIS pour faire cette contribution.

Je passe assez vite sur le fardeau de la maladie, que nous connaissons tous, avec l'immense fatigue, les différents symptômes et troubles, l'impact sur la vie sociale et sur les aidants, sur la famille et l'entourage.

Ce qui est intéressant dans la contribution, après avoir décrit les thérapies en cours, ce sont les attentes des patients puisqu'ils disent que les patients attendent une thérapeutique efficace, mais dont l'administration n'est pas plus contraignante ou plus dangereuse que la maladie elle-même. Évidemment, le but est d'empêcher la survenue de poussées. Ils demandent une solution à long terme et un mode d'administration qui coïncide avec leurs choix de vie.

Pour certains, ce sera la voie orale pour ne pas risquer les arrêts de travail, et pour d'autres ce sera un traitement tous les mois ou tous les six mois pour mettre la maladie à distance.

Les patients mettent de plus en plus la qualité de vie en premier et l'efficacité du traitement en second. C'est ce qui est mis dans la contribution. Je pense qu'ils ont l'expérience du

médicament dans les essais cliniques. Ils ont bien compris que c'était un nouvel anti-CD20. Pour eux, c'est efficace et cela a moins de risques que les autres.

Ils insistent sur l'intérêt de l'autoinjection sous-cutanée. Je dis bien autoinjection, parce que les patients peuvent apprendre le geste et être en autonomie sur leur prise de traitement. Il n'y a pas besoin de passer des heures à l'hôpital. Ils attendent aussi un bol d'air et un effet positif sur l'observance, diminuant la lassitude d'un traitement quotidien ou bihebdomadaire. Pour eux, le suivi est léger en ville.

Il reste plus efficace que le tériflunomide. Cela reste un critère majeur pour eux. Ensuite ils citent le fait que cela s'élimine vite en un mois dans les cas où il serait nécessaire d'arrêter le traitement. Le stylo injecteur aurait pour eux une bonne ergonomie pour permettre une réussite maximale du geste du patient.

Il n'y a pas de lipodystrophie associée, pas d'interaction médicamenteuse, moins de risque de production d'anticorps neutralisants anti-CD20. Ils disent qu'est injecté moins de produit que pour les autres anti-CD20, avec 20 milligrammes par mois versus 300 milligrammes tous les 6 mois, ce qui n'est pas un mal.

Les effets secondaires sont rapportés comme peu nombreux et, je cite, « d'une gravité malheureusement habituelle pour les patients ». Apparemment, les réactions au point d'injection seraient de moins en moins fréquentes à mesure que le temps passe.

Dans les points négatifs, il y a la grossesse et l'allaitement, la conservation au froid, et des injections et des réactions à l'injection dans les mêmes proportions que le tériflunomide. Pour eux, c'est une thérapie efficace et attendue. C'est une nouvelle chance pour les patients de vivre une vie normale.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien. Avons-nous des questions ? François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT. - Justement, je fais le lien avec les patients mais aussi avec ce que disait Michel tout à l'heure. Je me pose la question par rapport au fait de pouvoir faire le traitement à domicile. Y a-t-il un risque ou pas ? Surtout, quelle doit être la position de la commission par rapport à cela ? Soit on raisonne avec l'état actuel de l'organisation du système de soins et on se dit que l'on n'a pas les infirmières pour faire, etc., soit l'on se dit qu'il faut qu'il y ait une surveillance, qu'elle est normale et légitime comme avec tout traitement et que cette surveillance doit continuer avec la même qualité. C'est au système de soins de s'organiser pour le faire mais est-ce à la commission de tenir compte de cela et de faire des propositions, ou est-ce que ce n'est pas à nous de le faire ? Nous pourrions dire « cela peut être fait à domicile, mettez en place ce qu'il faut pour le faire », point à la ligne.

Michel Clanet, le Vice-Président. - Un plan de gestion des risques a été mis en place en France pour la gestion des anti-CD20 avec les complications, etc. Sur le traitement sous-cutané, cela va dépendre du renouvellement du traitement. Si le traitement est renouvelé par exemple tous les 3 mois, étant donné que c'est un médicament que prescrit le neurologue, théoriquement le neurologue ne va prescrire ce traitement qu'à partir du moment où il a eu l'évaluation des risques, les examens biologiques adéquats, etc. A priori, je pense que la

façon dont on surveille ces patients à l'heure actuelle devrait quand même permettre d'avoir une bonne sécurité d'accompagnement de l'utilisation au long cours.

Après, il y a des patients qui préféreront venir passer une journée tous les 6 mois à l'hôpital et ne plus en entendre parler, et d'autres qui préféreront se faire du sous-cutané mensuellement. Je crois que c'est l'utilisation pratique qui va faire cela. En plus, nous allons voir arriver d'autres anti-CD20.

Pierre Cochat, le Président.- À comparer au rituximab.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est un peu dans le prolongement de la question de François. Ce médicament est censé avoir une surveillance particulière pendant le traitement. Nous savons qu'avec les formes par voie intraveineuse il peut y avoir des réactions sévères pendant la perfusion, avec notamment la nécessité d'interrompre définitivement la perfusion, en cas de réaction de type anaphylactoïde. Je voulais savoir si elles avaient été observées avec ce produit en sous-cutané, en sachant qu'il y a quand même 20 % de réactions systémiques. Est-il logique que cela se fasse à domicile ? Est-ce que la première doit être faite à l'hôpital ? Est-ce qu'on considère que si la première se passe bien les autres se passeront bien ? C'est la question de l'encadrement de ces prescriptions, dans la mesure où c'est un anti-CD20 un peu différent des autres mais quand même voisin des autres. Je suis un peu surpris de la banalisation éventuelle de l'utilisation de ce produit, en sachant encore une fois qu'avec le rituximab nous avons parfois des choses bizarres.

Michel Clanet, le Vice-Président.- En dehors des réactions locales, il y a eu en effet des réactions générales mais qui sont moins marquées qu'elles ne le sont avec les anti-CD20, par voie intraveineuse. Je ne sais pas combien il y en a. Notre chef de projet va peut-être pouvoir nous le dire précisément. Par conséquent, elles sont considérées comme étant parfaitement gérables à domicile. Il n'est pas recommandé, tout au moins dans le plan de gestion des risques que j'ai vu, que la première injection soit faite à l'hôpital. Je ne sais pas si l'ANSM va en rajouter une couche mais je ne crois pas qu'elle l'ait fait.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Les réactions systémiques à l'injection étaient supérieures dans le groupe ofatumumab, et elles étaient de 20 % contre 15 % dans le groupe térliflunomide. Elles sont essentiellement rapportées lors de la première injection.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est nettement moins marqué par le sous-cutané.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'était juste une remarque pour dire que c'était NOVARTIS qui proposait ce médicament, et que pour rituximab c'était ROCHE.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ocrelizumab, c'est ROCHE.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Voilà. Quand on va sur Google, on voit que le prix proposé est de 10 000 euros l'ampoule de 20 milligrammes. Cela laisse rêveur. Vraiment, NOVARTIS est champion dans le prix du médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous avancions.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est un élément qui bien sûr n'entre pas en compte dans l'évaluation que vous rendez, puisque vous ne vous intéressez pas au prix. Je le rappelle.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas quel est votre sentiment après cette audition. J'ai quand même trouvé que notre experte était très dans son ressenti à elle. Cela a peut-être un peu biaisé les choses. Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR V dans la stratégie incluant OCREVUS, ainsi qu'un ISP, assortis d'une demande de suivi de données via le registre déjà en place OFSEP.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire revendiquait un SMR important, une ASMR III et un ISP.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans ce cas, ils reviendront.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Comment justifions-nous l'ISP ?

Pierre Cochat, le Président.- Par analogie à OCREVUS. Je ne peux pas te redire comment nous l'avons accordé à OCREVUS.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, nous l'avons accordé.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, OCREVUS avait un ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- OCREVUS n'avait pas les mêmes données. Ce n'était pas des données versus interférons.

François Lacoïn, membre de la CT.- Le traitement à domicile ne peut pas jouer sur l'ISP ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je pense qu'il ne faut pas entrer dans cette logique, parce que si c'est comme cela, chaque fois que nous allons avoir une forme sous-cutanée nous allons donner un ISP. Je pense qu'il faut vraiment qu'il y ait une quantité d'effet majeure.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense que ce serait un SMR important et une ASMR V dans la stratégie où il y a OCREVUS. Surtout que maintenant il y a ZEPOSIA.

Pierre Cochat, le Président.- Tu veux dire que cela plaide en faveur de l'ISP ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il y a un ISP, mais il y avait un ISP à OCREVUS aussi. Il n'y a pas de différence entre OCREVUS et celui-là. C'est pareil.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est vrai que si vous allez sur une ASMR V, l'ISP traduirait le fait que celui-ci a quelque chose de plus que l'OCREVUS. C'est comparatif.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Étant donné qu'OCREVUS avait eu un ISP, je pensais qu'en le mettant à V nous lui donnions une équivalence par rapport à OCREVUS.

Pierre Cochat, le Président.- Cela paraît assez logique.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous pouvez expliquer qu'il n'a pas d'intérêt supplémentaire sur la santé publique par rapport à ce qui existe déjà dans la stratégie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous sommes bien d'accord.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Complètement. Je te suis cinq sur cinq, Mathilde.

Pierre Cochat, le Président.- Michel, pour essayer de me situer dans le tableau de l'ISP, la sclérose en plaques a-t-elle une prévalence faible ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, ce n'est pas une prévalence faible.

Pierre Cochat, le Président.- Du coup je ne sais pas si nous entrons dans les critères d'un ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, c'est ce que nous disons Pierre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il n'apporte pas plus qu'OCREVUS.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a donc pas d'ISP. C'est soit un impact supplémentaire sur la morbidité et une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie, et c'est oui pour l'un et non pour l'autre, soit une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbidité, et ce n'est pas le cas non plus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Après, c'était la discussion que nous avons eue la semaine dernière. Ou bien nous lui mettons une ASMR III par rapport à tétriflunomide parce qu'il démontre une efficacité sur la progression du handicap, mais à ce moment-là c'est sur tétriflunomide, ou bien nous mettons une ASMR V dans une stratégie dans laquelle il y a aujourd'hui deux nouveaux médicaments auxquels il ne s'est pas comparé, et qui sont utilisés dans la même indication, avec de mêmes niveaux de preuve. Par conséquent, je trouve que le mettre dans la stratégie avec une ASMR V avec le même niveau de preuve et incluant ces médicaments, je trouve que c'est bien et à ce moment-là il n'a pas besoin d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, donc ce serait un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Dans la stratégie incluant OCREVUS.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, dans la stratégie incluant OCREVUS. Nous sommes d'accord. Je vois que notre chef de projet nous met qu'il n'y avait pas d'ISP pour ZEPOSIA.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Alors c'est très bien. C'est parfait.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Pierre nous dit que la prévalence Inserm est de 110 000 patients. Très bien, nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Favory et Bonnet ne peuvent pas voter compte tenu du nombre de présents. Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR de niveau V dans la stratégie incluant OCREVUS.

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