

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.

PONVORY (ponésimod) (CT-19290) JANSSEN-CILAG Examen Inscription

Problème de connexion

Michel Clanet, le Vice-Président.- ... dans lequel il y a plus de 500 patients dans chaque bras.

Diapositive suivante, les résultats sont équivalents à ce que l'on voit dans les autres études. Le précédent médicament l'ozanimond, c'était vis-à-vis de l'interféron bêta-1a intramusculaire comme comparateur.

Ici, c'est le teriflunomide. Je vous rappelle que le teriflunomide, c'est celui qu'on a vu avec le dernier médicament anti-CD20 que nous avons évalué. C'était ce médicament, par voie orale, qui est maintenant fréquemment utilisé, qui était le comparateur.

Il y a un effet statistiquement démontré sur le paramètre des poussées, avec une diminution, comme le disait le chef de projet, de la fréquence des poussées de 30 % par rapport au teriflunomide. Il y a une efficacité également démontrée qui va de pair sur les manifestations IRM de la maladie.

Sur la fatigue, c'est vrai que la fatigue est un symptôme important dans la sclérose en plaques. Souvent, les patients s'améliorent, indépendamment du traitement par l'interféron, qui lui-même peut aggraver la fatigue, mais les autres médicaments semblent démontrer une diminution de la fatigue.

Alors là, on nous démontre qu'il a une diminution de la fatigue, malheureusement, avec une échelle qui n'est pas celle qui est habituellement utilisée pour évaluer la fatigue. C'est une échelle qui a été validée récemment sur un groupe de 650 patients. Aujourd'hui, ce n'est pas celle qui est considérée comme étant l'échelle de fatigue habituelle utilisée dans la sclérose en plaques.

L'élément important, et vous le voyez dans le graphe en bas à droite, c'est qu'il n'y a pas de modification de l'évolution du handicap. Cela ne fait pas mieux que le teriflunomide. En cela, c'est exactement la même chose que les autres médicaments de la même famille, le fingolimod en tête.

Diapositive suivante. Il y a eu une méta-analyse en réseau. Sylvie pourra nous en dire un petit mot, si elle le souhaite. Comme toutes ces analyses en réseau qui sont fournies avec ces médicaments, on sait très bien que dans les essais thérapeutiques, il y a une assez grande hétérogénéité et une grande variabilité d'un essai à l'autre. On essaye de nous placer ce médicament par rapport aux autres. C'est à peu près ce que l'on sait par rapport au fingolimod qui, encore une fois, est le médicament de référence.

Diapositive suivante, si je reviens là-dessus : réduction significative, versus teriflunomide, des manifestations de l'inflammation, réduction du symptôme fatigue, je vous ai dit ce que j'en pensais sur l'échelle, absence de différence sur la progression de l'invalidité à deux ans. Les

données de tolérance sont les mêmes que celle du fingolimod.

Il y a une grosse différence par rapport au fingolimod qui a eu l'AMM il y a plus de dix ans, qui n'était pas encore très bien connu. Par conséquent, les agences, l'Agence européenne en particulier, faisaient une différence entre les formes rémittentes actives et les formes rémittentes très actives, parce qu'on ne connaissait pas les profils de sécurité. On tendait à réserver les médicaments qui avaient un profil de tolérance un peu moins acceptable, aux formes très actives de la maladie, non pas pour les effets thérapeutiques, les effets d'efficacité, mais en raison des risques.

Au fur et à mesure du temps, les experts de l'EMA ont suivi progressivement une évolution qui est celle des experts de la sclérose en plaques, considérant que finalement, la différence entre les formes actives et les formes très actives n'était plus très évidente à l'heure actuelle. On l'a vu déjà avec les anti-CD20 il n'y a pas longtemps.

En ce qui concerne la discussion, les comparateurs, le teriflunomide, oui, c'est un comparateur. Ce n'est pas le meilleur médicament de « première ligne », mais c'est un bon comparateur. L'ozanimod, c'était l'interféron. Ils ont une absence d'impact sur la progression et sur l'invalidité. Et je crois qu'en fait, fingolimod, ponesimod, ozanimod, c'est le même combat. Si le fingolimod arrivait aujourd'hui, il serait accepté dans les formes actives de la maladie et ne serait pas réservé dans les formes très actives.

Il serait complètement aberrant de considérer que l'on va utiliser l'ozanimod aujourd'hui, par exemple, pour traiter les patients. Et s'il y a un échec thérapeutique, qu'on les passe à fingolimod qui est considéré comme les formes très actives ou les formes dans lesquelles il y a une insuffisance thérapeutique avec des médicaments de première ligne. C'est la même famille.

Par conséquent, pour moi, cela reste un SMR important comme ozanimod. C'est V dans la stratégie, au même titre qu'ozanimod, sans ISP. Je pense qu'il faut effectivement, comme pour les autres médicaments des données de suivi, avec en particulier une participation à l'OFSEP. Nous verrons très prochainement une étude de phase IV, qui s'appelle l'étude Virgile, qui a été faite avec le fingolimod. Elle a été terminée. Je pense que nous la verrons très prochainement. C'est une étude observationnelle de qualité, où nous verrons effectivement quelle est l'utilisation et l'efficacité de fingolimod dans la vie réelle.

Pour moi, c'est un *me too* des autres médicaments. La tolérance est exactement la même, avec le plan de gestion des risques identiques.

Pierre Cochat, le Président. - OK. Bien évidemment le Bureau suit l'avis de Michel. Serge.

M. Kouzan, membre de la CT. - Les événements secondaires pulmonaires, c'est 8 % versus 2,7 % pour le comparateur. Je voulais savoir quelle était la typologie de ces événements iatrogènes. Est-ce uniquement infectieux ou y a-t-il d'autres complications plus spécifiques ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est essentiellement infectieux. Il y a eu à un moment donné une discussion sur la possibilité de pneumopathie interstitielle. On a eu, à un moment donné, un signal de surveiller particulièrement ce sujet. Il y a tout un plan de gestion de risques sur cette famille de médicaments, il y a aussi des œdèmes maculaires. Il y a bien sûr la lymphopénie. Les neurologues sont actuellement tout à fait habitués à suivre tout particulièrement le profil de sécurité de ce médicament. Il n'est pas anodin, il y a même eu des leuco encéphalopathies multifocales progressives.

Pierre Cochat, le Président.- Sur le plan infectieux, Michel, il y a des infections spécifiques qui surviennent ou pas ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Toutes les infections de type varicelle, zona. Il y a une recommandation avant de traiter les patients, de les vacciner, etc. Il y a vraiment un profil de gestion de risque très précis.

Pierre Cochat, le Président.- A part les vaccinations anti-VZV et autres, il n'y a pas d'autres mesures préventives ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Les autres mesures préventives, en particulier les vaccinations type pneumocoques sont réservées aux anti-CD20. Ceci étant, vous voyez que cette famille de médicaments agit sur l'inflammation et a un moindre impact que les anti-CD20. On a démontré dans la famille des anti-cd20, que ce soit fatunimab, rituximab ou d'autres, l'effet sur le handicap par rapport à des comparateurs actifs. De plus en plus, je pense que les anti-CD20 inaudible 1.56.02 pour les formes actives, l'intérêt de celles-là c'est la voie orale. La stratégie thérapeutique va se modifier dans 1.56.14.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Est-ce qu'il y a d'autres questions ?

M. Thierry, membre de la CT.- Il y avait une contribution. C'est un dossier qui ne pose pas trop de problèmes, donc je vais aller relativement vite. C'est la lutte française contre la sclérose en plaques. C'est une assez grosse association puisque c'est une fédération de 20 associations et 700 adhérents. Ils forment beaucoup de patients experts, mais elle n'est pas agréée.

Si je vais assez vite, je ne vais pas insister sur le fardeau de la maladie, sachant qu'ils rappellent que cela touche 115 000 personnes et qu'il y a 5 000 nouveaux cas par an. Ce qu'il faut retenir de leur contribution : ils notent que ce nouveau médicament est intéressant sous sa forme orale, même si l'observance peut en pâtir en fin de compte. Cela permet de ne pas oublier la maladie, mais c'est plus pratique pour beaucoup plus de patients.

Ils considèrent qu'il est plus efficace que le teriflunomide. Les effets secondaires sont peu nombreux, mais ils citent le risque d'infection. Ils attendent toujours qu'un médicament soit possible et compatible avec la grossesse et l'allaitement.

Ils sont en faveur d'un élargissement de l'arsenal thérapeutique avec ce nouveau médicament.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce que l'on peut regretter finalement, ce sera ma conclusion, c'est que dans le cadre de l'innovation, ce n'est pas terrible. On est en train de multiplier les *me too* et c'est un peu dommage.

Pierre Cochat, le Président.- C'est comme les anti-CD20. Jean-Christophe.

M. Mercier, membre de la CT.- Je pense qu'au lieu de voter, on va voter *me too*, comme l'a conseillé Michel.

Pierre Cochat, le Président.- L'idée, c'est de voter. On vous propose un SMR important avec une ASMR V comme ZEPOSIA dans les SEP rémittentes récurrentes, et un vote en miroir insuffisant pour les autres.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Faut-il dire « comme » ou « au même titre que » ?

Pierre Cochat, le Président.- Je dirais plutôt effectivement « au même titre que ».

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'il vaut mieux.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je pense aussi. D'une manière générale, d'ailleurs, je trouve que c'est toujours plus adapté que « comme ». Le « comme » s'adapterait plutôt aux génériques. On peut voter comme ça.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- « Comme », c'est s'il y a eu une étude comparative.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est vrai. Mais le terme de « comme », c'est le mot que je critique un peu. Là, c'est « au même titre que », on est d'accord ?

Sophie Kelley, pour la HAS. Ça marche. Donc : deux votes. Dans le traitement des patients adultes atteints de la forme active de sclérose en plaques récurrente, rémittente. On vote pour le SMR, pour l'ASMR, sachant que pour l'ASMR V ce sera au même titre que ZEPOSIA. Il y a un vote également sur le reste de l'AMM en miroir.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ils ne demandent pas d'ISP ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, ils ne demandent pas d'ISP.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 18 votants. Pour le traitement des patients atteints de la forme active de sclérose en plaques récurrente, rémittente, nous avons 19 votants pour un SMR important et une ASMR V, au même titre que ZEPOSIA. Par rapport au reste de l'indication elle-même, nous avons 19 votants pour un SMRI.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude du terme suivant :

me too, 3, 5