



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

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. ENSPRYNG – Examen – Inscription (CT)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour cet avis, il n’y a pas de déport de membre. Pour l’expert externe, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts. Je le fais entrer.

(Marc Debouverie rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Debouverie. Désolé pour ce retard, et merci de nous aider dans l’évaluation d’ENSPRYNG. Nous allons d’abord écouter notre chef de projet sur le dossier. Ensuite nous vous donnerons la parole, puis nous la donnerons au professeur Michel Clanet de la commission. Il y a aussi une contribution de l’association en France qui sera transmise par nos représentants dans la commission.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd’hui, vous allez examiner l’inscription d’ENSPRYNG, le satralizumab, une anti-interleukine 6 en sous-juré sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités dans l’indication suivante : en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4.

Dans la NMOSD, un protocole national de diagnostic et de soins a été publié en 2021 détaillant la stratégie thérapeutique de prise en charge suivante :

- en première ligne les immunosuppresseurs hors AMM, avec notamment le rituximab, l’azathioprine et le mycophénolate mofétil ;
- en deuxième ligne le SOLIRIS (éculizumab), que vous aviez déjà évalué en septembre 2020.

Ce dossier repose sur deux études cliniques de phase 3 de supériorité, randomisées, en double aveugle, contrôles versus placebo. Il y a tout d’abord l’étude SAKuraStar, dont l’objectif principal a été de démontrer la supériorité du satralizumab en monothérapie en termes d’efficacité chez les patients adultes uniquement. Ensuite, il y a également eu l’étude SAKuraSky dont l’objectif a été de démontrer la supériorité de satralizumab en association avec un traitement immunosuppresseur en termes d’efficacité chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans.

Pour ces deux études, le critère de jugement principal évalué était le délai avant la première poussée au cours de la période de traitement confirmé par le comité d’adjudication indépendant dans la population en intention de traiter. La supériorité du satralizumab en monothérapie et en association par rapport au placebo a été démontrée au cours des deux études respectives sur la réduction de ce risque de poussée avec des hazard ratios de 0,45 et de 0,38 respectivement.

Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisés, il y avait deux critères évalués. Le premier était la variation du score de douleur mesuré par l'échelle visuelle analogique entre l'inclusion et la 24^e semaine. Le deuxième était la variation du score de fatigue mesuré par l'échelle FACIT-F entre l'inclusion et la 24^e semaine.

Il est à noter qu'aucune différence statistiquement significative sur la variation de la douleur n'a été observée entre les groupes. Par conséquent, l'analyse hiérarchisée a été interrompue au cours de ces deux études.

Concernant la tolérance, les données de tolérance du satralizumab rapportées au cours des études cliniques ont été cohérentes avec le profil de tolérance connu des anti-interleukines, avec comme effets indésirables les plus fréquents les infections des voies urinaires, les infections des voies respiratoires supérieures, des céphalées et des nasopharyngites.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR modérée, de niveau III. Le laboratoire ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à l'expertise du Professeur Debouverie et du Professeur Clanet. Comme l'a dit le Président, il y a également une contribution de l'association de patients NMO France.

Pierre Cochat, Président. - Merci. C'est à vous, Monsieur Debouverie.

Marc Debouverie. - En complément, je vais dire un mot sur la maladie pour vous rappeler ce dont il s'agit. La neuromyéélite optique était une maladie considérée comme très rare et très grave, comme une forme clinique de sclérose en plaques — c'est comme cela qu'on l'a appris — avec des myélites extensibles graves pouvant confiner à la tétraplégie et des atteintes des nerfs optiques, là aussi pouvant confiner à une amaurose quand c'était unilatéral et une cécité quand c'était bilatéral. On a tous souvenir de patients graves, au siècle précédent, voire de cas mortels de cette pathologie, néanmoins très rare.

Il y a plus d'une dizaine d'années maintenant, des anticorps ont été mis en évidence, les anticorps anti-AQP4, donc anti-aquaporine 4. On est en train de réécrire cette pathologie depuis ce temps-là avec la découverte d'autres manifestations cliniques de la maladie et probablement avec le temps aussi d'une présentation différente et moins grave que ce qui avait été dit à l'époque. Néanmoins, cela reste tout à fait grave. Vous avez dans le dossier les données d'une sous-cohorte de l'OFSEP, l'Observatoire français de la sclérose en plaques, qui s'appelle NOMADMUS, qui recense à peu près tous les cas de cette pathologie. On est autour de 550 cas en France, donc on est vraiment dans une niche.

Le médicament que vous devez étudier aujourd'hui est un médicament qui se fait en injection sous-cutanée, toutes les deux semaines pendant le premier mois, puis tous les mois. Le laboratoire le présente comme un progrès dans le sens où c'est un traitement qui peut se faire par auto-injection ou avec l'aide de l'aidant principal.

Concernant les résultats des études, effectivement il y a les deux études qui vous ont été présentées et que le chef de projet vient de présenter, dont la première a été publiée dans le

Lancet Neurology, avec des populations relativement limitées en nombre, mais je ne pense pas que l'on puisse critiquer le laboratoire du fait d'une pathologie tout à fait rare. Ce sont aussi des études qui ont été mises en place en 2014, à une époque où l'on n'avait probablement pas la même prise en charge qu'actuellement.

À la différence de l'éculizumab que vous aviez vu précédemment, dans le cadre des études, ont été inclus à la fois des patients séropositifs pour l'AQP-4 et des patients AQP-4 négatifs. Néanmoins, les résultats plus intéressants sont donc présentés sur 70 %, qui correspondent aux AQP-4 positifs. Dans la première étude, j'ai été très surpris par l'existence de 73 patients exclus avant randomisation. Dans l'étude SOLIRIS que vous avez étudiée en septembre 2000, on avait aussi beaucoup d'exclus mais qui correspondaient à des patients qui étaient séronégatifs et ils n'incluaient à ce moment-là que des séropositifs.

Sur cette étude-là, je n'ai pas d'explication majeure sur les exclus avant randomisation, et je ne sais pas si Michel Clanet en aura, alors que dans la deuxième étude SAKuraSky, il n'y en a plus que 12, ce qui est plus conforme à ce à quoi l'on peut s'attendre.

Les résultats sont ceux qui ont été présentés par le chef de projet. C'est le problème du choix du critère principal, qui est le délai avant apparition d'une première poussée. Il est très clair que dans cette pathologie-là, à la différence de la sclérose en plaques, le critère principal est effectivement la poussée, puisque c'est une pathologie qui évolue exclusivement par poussées. Il n'y a pas de forme progressive donc le handicap est lié à la sévérité potentielle d'une poussée. On est d'accord sur ce critère principal.

Après, faut-il prendre le délai ou faut-il prendre le nombre ? On aurait pu considérer que le taux annualisé de poussées puisse être un critère d'évaluation principal. Dans la première étude, SAKuraStar, il est bien dit qu'il y a une différence de proportion entre les patients qui ne présentent pas de poussées sous traitement par rapport au groupe placebo, mais qui n'est finalement pas majeure, 62 % dans le placebo et 76 % dans le bras traité. Après 96 semaines, c'est 51 % et 72 %, donc une vingtaine de pour cent d'écart entre les deux groupes, ce qui n'est pas majeur. En tout cas, même s'il n'y a pas eu d'étude face to face, il y a une efficacité qui est très clairement très différente d'avec le traitement par éculizumab que vous aviez déjà étudié.

Il faut noter que les autres critères secondaires ne sont jamais significatifs, sur la douleur, la qualité de vie sur les traitements antalgiques donnés, ce qui peut être discuté. Par ailleurs, il y a une seule des deux études, la deuxième, SAKuraSky, qui évalue l'invalidité. C'est un peu surprenant dans le cadre de la méthodologie de ces études et elle n'est pas significative. Il s'agit donc de l'EDSS, qui n'a été fait que dans la deuxième étude.

Sur la question des ethnies, vous savez que la NMO est une pathologie beaucoup plus fréquente sur un certain nombre de populations non caucasiennes. Cela pose toujours la question de la reproductibilité des résultats des études dans les populations caucasiennes. Là, ils ont été assez corrects sur cette question et on a une population caucasienne de plus de 50 % des patients inclus et on peut décemment considérer que les résultats peuvent être donnés dans ce sens-là.

Pour les tolérances, comme cela vous a été dit, effectivement dans le cadre de l'étude il n'y a pas grand-chose à signaler. C'est très bien toléré. Je pose quand même une question parce que dans la fiche du médicament il est mentionné toute une procédure en cas de neutropénie, de thrombopénie, d'élévation des transaminases.

En fait, il faut savoir quand même que ROCHE a un autre traitement anti-IL6, qui est le tocilizumab. On utilise le tocilizumab dans les rhumatismes articulaires inflammatoires, dans la maladie de Still. Ce sont des médicaments qui donnent de façon non rare des neutropénies dans plus de 20 % des cas, ou des élévations de transaminases dans plus de 10 % des cas. Je comprends donc que le laboratoire mette cela dans ses fiches de suivi de traitement puisque le tocilizumab n'est pas un traitement considéré comme totalement anodin quand on l'utilise.

Finalement, la question qui est la même que celle que nous avons déjà abordée avec l'éculizumab, est la question de sa place. Actuellement, les neurologues utilisent de plus en plus en première ligne ou en deuxième ligne très rapidement le rituximab ou ses biosimilaires. C'est le traitement qui est le plus utilisé. Vous avez les données de NOMADMUS, qui considère que même en première, deuxième ou troisième ligne, c'est le traitement de référence qui est le plus utilisé. On n'a aucune étude comparative par rapport au rituximab ou à ses biosimilaires.

C'est vrai que c'est très gênant pour bien connaître la place de ces traitements. Il apparaît clairement moins efficace que SOLIRIS, donc l'éculizumab. En tant que clinicien, je ne sais pas quelle est la place de ce traitement. Je ne pense pas qu'il soit très important, en ce qui me concerne. Nous verrons ce que Michel Clanet pourra dire là-dessus, mais je ne vois pas une place très importante pour un traitement comme cela.

Il faudrait imaginer un patient qui ne supporterait pas rituximab ou qui aurait une contre-indication, pour lequel les immunosuppresseurs habituels seraient insuffisants, et qui ne correspondrait pas aux critères de l'éculizumab. Nous sommes donc dans une niche thérapeutique extrêmement modeste, comme vous pouvez le deviner.

S'agissant de la population cible, le laboratoire a pris les données de NOMADMUS, nous sommes donc autour de 550 patients, mais 550 patients qui ne correspondraient ni au traitement habituel dont le rituximab ou son biosimilaire et qui n'auraient pas l'indication du SOLIRIS. Nous sommes donc sur une population beaucoup plus faible même si en cas incidents, nous avons des patients qui sont des AQP-4. Ce sont des populations qui restent extrêmement modestes en nombre et qui se comptent en quelques dizaines et probablement pas plus.

Globalement, les études sont positives par rapport à un placebo ou par rapport à un traitement immunosuppresseur « banal » par voie orale, donc l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou la corticothérapie à petites doses. Il n'a jamais été comparé au rituximab, qui est le traitement le plus utilisé actuellement. On peut considérer que ces résultats sont transposables à la population caucasienne et française.

Sa place réelle dans l'indication semble extrêmement limitée et il est très dommage que l'on ne puisse pas avoir d'étude comparative par rapport à rituximab, comparant à la fois l'efficacité et la tolérance de ce traitement. Dans ce cas de figure, cela me semble être un

traitement dont je ne suis pas certain qu'il faille l'acquérir dans la pharmacopée actuellement, vu le très faible nombre de patients et par rapport aux autres traitements disponibles actuellement.

Voilà, j'ai tenu mon temps.

Pierre Cochat, Président.- Je vous remercie beaucoup, c'était parfait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Marc. D'abord, bonjour et tous mes vœux. Je ne vais pas ajouter un nombre important de commentaires par rapport à ce que tu as dit. Nous avons déjà, l'un et l'autre, écrit un certain nombre de points sur la neuromyéélite optique et nous en avons déjà parlé antérieurement. Je voudrais juste faire quelques commentaires. Je vais demander de mettre mes deux diapositives qui me permettront d'appuyer mes commentaires sur des éléments visuels.

D'abord, l'efficacité de ce traitement est démontrée sur les poussées incontestablement dans les deux études, mais je pense qu'elle n'est démontrée que chez les patients qui sont aquaporine 4 positifs, ce qui correspond très vraisemblablement au fait que dans le contexte des patients qui sont aquaporine 4 négatifs, il y a une hétérogénéité avec en particulier certains qui sont certainement anti-MOG, donc cela ne correspond pas à la population homogène des patients présentant une NMO avec aquaporine 4.

En ce qui concerne les essais thérapeutiques, et en particulier les critères secondaires hiérarchisés, j'ai été extrêmement surpris de voir qu'ils ont considéré la douleur comme premier critère hiérarchisé. Je ne vois pas comment on peut directement envisager que l'anti-IL6 aura un impact significatif sur les douleurs qui, dans le cas particulier de ces maladies, sont des douleurs souvent neuropathiques et ont incontestablement des caractères étiologiques et causaux extrêmement différents et variables, ce qui se confirme d'ailleurs par ces résultats.

En fait, la question qui se pose sur ce médicament qui est incontestablement efficace, c'est la façon dont on va le positionner dans la stratégie, comme tu l'as précisé, en sachant qu'on est paradoxalement dans une maladie qui est une niche où l'on voit arriver depuis plusieurs années un certain nombre de médicaments nouveaux qui sont des médicaments immunomodulateurs. On comprend qu'il y a un intérêt à essayer d'utiliser les immunomodulateurs dans toutes les pathologies immunologiques, donc on voit arriver plusieurs types de produits. Nous en avons déjà vu un qui était l'éculizumab. Nous voyons aujourd'hui le satralizumab. Le tocilizumab a aussi fait l'objet d'un essai thérapeutique. Nous verrons qu'il y a également l'inebilizumab, qui est un anti-CD19.

En ce qui concerne la stratégie, ce qui est intéressant c'est de voir que cette stratégie est en mouvance et que nous avons un PNDS qui date d'il y a quelques mois, dans lequel il est recommandé en première intention, lorsqu'il y a une première poussée, de traiter par des corticoïdes puis éventuellement des plasmaphérèses pendant la période aiguë. S'il y a une amélioration, on voit très bien aujourd'hui que les experts de cette maladie mettent en route très vite un traitement immunosuppresseur qui a été pendant longtemps l'azathioprine et le mycophénolate associés ou pas avec le SOLUMEDROL et qui devient actuellement, en tout cas en France en particulier, le rituximab. Comme cela est dit dans le PNDS, actuellement, en France, 80 % des patients sont traités en première intention par le rituximab.

Ce n'est donc finalement qu'en cas d'échec de ces traitements, et donc en cas d'échec du rituximab, que l'on va utiliser ces traitements de recours. Je rappelle que rituximab est hors AMM et n'a fait l'objet que d'une étude publiée contre placebo dans un petit groupe de patients, qui démontre son efficacité mais qui est en fait utilisé hors AMM par l'expérience. Il y a également, de la part du groupe français, une publication sur une méta-analyse qui montre que le rituximab est efficace. Ce n'est donc que dans les échecs de ce traitement que l'on va utiliser ce traitement de recours. Nous avons retenu l'écilizumab en deuxième intention et donc nous nous trouvons actuellement avec ce médicament.

Comment les positionner ? Il y a, dans la littérature récente, d'une part dans le *Lancet Neurology* fin 2020, 2021, et également dans *Nature Reviews Neurology*, qui sont deux revues de référence, des publications sur ce sujet du traitement de la neuromyéélite optique. Je vous mets simplement un petit tableau qui résume les trois nouveaux médicaments que nous avons vus ou que nous allons voir, puisque je pense que nous allons voir l'inebilizumab dans quelque temps.

Ce tableau vous montre les principales caractéristiques de ces médicaments, où l'on voit que dans une comparaison sauvage, l'écilizumab est probablement un peu plus efficace que les autres, mais il est bien dit dans ces deux études, et c'est bien ce que l'on peut dire sur le plan méthodologique, qu'il est difficile de faire des comparaisons entre les études puisqu'il y a des disparités dans les populations impliquées et des différences dans les méthodologies.

Finalement, je crois que pour le moment, c'est plus le positionnement que lui donneront les experts que la possibilité de s'appuyer sur des données scientifiques rigoureuses et sérieuses pour les prioriser les uns par rapport aux autres. Je pense qu'il y aura peut-être aussi un sujet qui rentrera en ligne de considération et qui ne nous importe pas, et qui est quand même le coût de ces médicaments.

En ce qui me concerne, je considère que c'est un médicament de plus qu'il faut utiliser en cas d'échec des traitements de première intention, dont le rituximab. Je considère qu'il y a une certaine difficulté, à mon sens, à le positionner par rapport aux autres médicaments et en particulier à l'écilizumab. Je considère donc qu'il faudrait lui proposer un SMR important chez les patients en recours, donc en rechute, et qu'il faudrait l'aligner sur l'écilizumab avec une prescription restreinte aux neurologues, après une RCP multidisciplinaire, dans un centre de ressources et de compétences SEP et dans un centre de réseau MIRCEM, avec une étude post-inscription dans un suivi au sein de la cohorte NOMADMUS.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Nous avons une question de Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Merci beaucoup pour ces analyses. J'ai un commentaire sur les analyses en sous-groupe. Il est sûr que lorsqu'on splitte des petites cohortes, notamment sur les patients négatifs pour les anti-aquaporine, on est incapable de détecter un effet. Je vous ai placé dans le tchat l'analyse en sous-groupe avec les interactions dans la publication du *New England* avec l'étude en add-on, et on voit qu'il n'y a pas d'interaction. Je ne crois pas que vous ayez demandé dans le libellé à ce que ce soit limité aux patients séropositifs. C'est un commentaire light, mais je pense que c'était utile de le signifier.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si, pour moi ce serait réservé aux patients anti-aquaporine 4 positifs.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Alors je ne serai pas d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- L'essai n'était pas stratifié sur ce critère.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais en même temps, je pense que Marc le dira certainement aussi, le diagnostic de la NMO repose sur un certain nombre de critères dont l'aquaporine 4 est un élément important, et on sait très bien que chez les patients qui sont aquaporine 4 négatifs, c'est en fait une hétérogénéité de patients. Certainement que certains d'entre eux sont d'authentiques neuromyérites optiques, mais d'autres sont des patients qui ont des pathologies proches mais un peu différentes, et dont les mécanismes physiopathologiques sont différents. Cela pose aussi le problème de la façon dont on teste les anti-aquaporines-4.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je respecte cet avis, Michel, mais sur le versant méthodologique, on ne peut pas d'appuyer sur les sous-groupes. C'est tout à fait exploratoire. Il n'y a même pas d'interactions, en fait. On ne peut même pas dire que cela ne marche pas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis d'accord avec toi.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, mais il y a la contribution d'association de patients, que j'avais oubliée.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci Pierre. En tant que représentante des usagers, je vais vous présenter la contribution de l'association NMO France. C'est une association non agréée qui n'a pas de lien d'intérêt.

Elle a interrogé ses adhérents qui sont évidemment porteurs de la maladie et elle s'est appuyée également sur une étude sociologique intitulée « Lever le rideau sur les maladies du spectre de la neuromyérite optique » qui a été réalisée par une patiente sur l'Université de Bretagne en avril 2024.

L'impact de la maladie sur la qualité de vie est très important. Ces troubles sont plus ou moins liés au nombre de poussées, à la gravité de chacune et à la rapidité de la prise en charge.

Concernant le fardeau de la maladie, elle s'accompagne :

- de troubles moteurs (tétraplégie, paraplégie, paralysies partielles) ;
- de troubles sensitifs, et le simple effleurement amène à être douloureux ;
- de troubles visuels, avec une cécité subite, une perte de la vision des couleurs, des contrastes, une forte sensibilité à la lumière, des douleurs oculaires, des difficultés de lecture, un flou visuel, des difficultés à dépasser les limites de son périmètre visuel connu, des problèmes de vision la nuit, de la fatigabilité liée à la perte d'un œil.

Les personnes deviennent malvoyantes voire se dégradent jusqu'à la cécité définitive et la gestion médicale et médicamenteuse de ces poussées devrait permettre de limiter la dégradation de la vision à condition d'avoir des traitements. La conséquence majeure est repérée évidemment sur la vie sociale, avec le retrait du permis de conduire, le fait d'avoir recours à des tierces personnes pour accomplir les gestes simples de la vie.

Ce sont également :

- des troubles vésico-sphinctériens, avec des troubles urinaires et un recours à avoir des mictions répétées au cours de la journée, des couches à mettre qui sont non prises en charge par l'assurance maladie, des autosondages qui sont douloureux, avec des brûlures mictionnelles, sans parler des risques d'atteinte rénale ;
- des troubles gastro-intestinaux, avec des douleurs, des ballonnements, des besoins impérieux, une incontinence, des fuites anales, des constipations ou des diarrhées et un recours à des vidanges manuelles des matières fécales si évacuation partielle ;
- des troubles locomoteurs, avec un périmètre de marche qui peut être impacté à cause du handicap ;
- des troubles cognitifs, de mémoire, de concentration, une reconnaissance altérée des membres de la famille, une capacité à effectuer des travaux intellectuels qui est diminuée ;
- des troubles psychologiques, avec une baisse de l'estime de soi, des dégradations des relations sociales et familiales.

Il y a également une perte d'emploi avec des politiques RH de mise au placard, et une perte de la sécurité financière liée au handicap.

Face à l'installation rapide de séquelles graves, il y a des problèmes familiaux avec un stress permanent, une incompréhension et aussi des questionnements : « pourquoi moi ? ».

Un grand point à améliorer est l'annonce du diagnostic, souvent mal faite, ou avec une annonce maladroite. Les professionnels de santé ont un vrai besoin de travailler cet aspect pour les malades et les proches. La famille se sent démunie par le manque d'informations et certains s'enferment dans le déni ou la fuite et deviennent agressifs. La vie sociale est bouleversée, il n'y a pas de vacances, la vie culturelle est affectée, comme le travail et les relations amicales mais également les relations intimes, qui sont perturbées, voire disparaissent.

Concernant l'expérience avec les autres thérapeutiques, il y a la liste de tous les autres traitements, les traitements immunosuppresseurs avec les avantages et les inconvénients, la plasmaphérèse, les corticoïdes.

Après, il y a les autres thérapeutiques pour les conséquences de la maladie. Ils parlent d'injection de toxine botulinique intravésicale ou intestinale pour régler le problème de l'incontinence. Il y a des dispositifs médicaux avec des stimulateurs utéro-sacrés qui sont

contraignants sur le plan matériel, 20 minutes par jour à adapter en fonction des cas cliniques. Il y a également les sondes urinaires.

Quelles sont les principales attentes vis-à-vis de cette thérapeutique ? C'est :

- une meilleure réponse immunitaire ;
- la possibilité d'être associé avec d'autres traitements ;
- la réduction drastique des effets secondaires incluant la fatigue et les neutropénies ;
- le fait de limiter les maladies induites comme les cancers ;
- la facilité d'administration dans la présentation de la posologie et la fréquence des prises ;
- la durée de l'efficacité optimale ;
- si possible, le fait de ne pas contrarier la possibilité de grossesse.

Les attentes vis-à-vis de cette thérapeutique sont :

- la facilité d'administration ;
- les effets secondaires identiques au placebo et traitements de référence ;
- la réduction du délai d'apparition de poussées.

En synthèse, c'est une maladie invalidante qui a une répercussion familiale importante. Les traitements actuels sont insuffisants, et avec des effets délétères importants. La mise en place de centres de références pluridisciplinaires a été une grande avancée avec des connaissances qui ont permis la réduction de cette errance diagnostique. Ils aimeraient une information plus appropriée des médecins traitants pour justement limiter cette errance diagnostique.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Je suis désolé, j'ai eu un problème de connexion durant quelques minutes, donc j'ai raté un petit morceau de ta présentation. Je suis désolé. Il y a quelques questions ou commentaires. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est juste un petit commentaire. Je voulais juste dire qu'en l'occurrence, peut-être que l'erreur du laboratoire a été d'inclure des patients qui étaient aquaporine négatifs, auquel cas cela a du sens de faire des sous-groupes. Je ne connais pas bien les détails du protocole et de l'analyse statistique, mais en l'occurrence, s'il y a une plausibilité biologique, je pense que l'on peut être autorisé à faire une comparaison, même si sur le plan de la rigueur elle n'est pas autorisée officiellement.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez d'accord. Dans le même sens, j'ai une question aux deux neurologues. Cela leur permettra de commenter sur nos deux commentaires.

Finalement, comment faites-vous pour évaluer l'efficacité ? En d'autres termes, chez un patient chez lequel l'efficacité vous paraît douteuse, qui pourrait justement être séronégatif, est-ce que vous vous donnez un certain nombre d'injections pour arrêter ? Comment faites-vous ? Avez-vous des critères d'abandon du traitement ou pas ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Marc ?

Marc Debouverie.- C'est ce que disait Michel Clanet tout à l'heure. Si je simplifie les choses, les AQP-4 négatifs, on ne sait absolument pas à quoi cela correspond. On a probablement des NMO pour lesquelles on n'a pas encore découvert les anticorps. Il y a des patients qui ont des anticorps anti-MOG. Je crois qu'il faut être très prudent, pour le moment, sur la valeur scientifique de ces questions. Je crois que nous n'avons pas stabilisé nos connaissances scientifiques sur les anti-MOG. C'est quelque chose qui reste en débat.

Vous avez des patients qui n'ont probablement pas des neuromyérites optiques, avec des myélites extensives d'autres natures, avec parfois des amauroses extrêmement sévères peut-être aussi d'autres natures. C'est vraiment un patchwork de plein de choses. Là, on est vraiment dans la médecine personnalisée où l'on prend en charge un patient par patient. Dans le cadre de ces traitements, il est clair que ce ne sont que des AQP-4 positifs. Je crois qu'il serait complètement fou d'élargir les indications à d'autres.

Pour les résultats des études, vous avez vu que dans les deux papiers, les personnes qui étaient AQP-4 positifs avaient des résultats un peu meilleurs que l'ensemble de la population, ce qui cliniquement va bien. C'est-à-dire qu'on a effectivement un bénéfice de ces traitements dans une population beaucoup plus homogène qui est celle des AQP-4 positifs.

Après, sur la question de la prise en charge des AQP-4 négatifs qui se dégradent, nous sommes dans la médecine personnalisée. Nous avons des recours à d'autres traitements qui ont été listés tout à l'heure, mais finalement je ne vois pas la place de ces nouveaux traitements dans cette indication spécifique, sans autre argument scientifique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Finalement, c'est la question de savoir comment l'on suit les patients qui sont par exemple actuellement sous rituximab. Y a-t-il des biomarqueurs ? Quand décide-t-on qu'il y a un échec thérapeutique ?

Pierre Cochet, Président.- Voilà.

Marc Debouverie.- Nous n'avons pas de biomarqueur dans la NMO. Les IRM sont des examens qui pour le moment ne donnent pas beaucoup d'informations sauf dans des cas très particuliers qui sont les atteintes encéphaliques, les atteintes du tronc, les choses comme cela. On peut avoir un élément indirect, mais ce n'est pas du tout le même biomarqueur IRM que dans les scléroses en plaques. Là, on est vraiment dans une pathologie différente, on est très clinique, et donc c'est la survenue de la poussée, avec le nombre de ces poussées et leur gravité. Vous avez vu les associations de patients. On peut définir à l'infini tous les symptômes qui sont en rapport avec ces atteintes neurologiques.

Pierre Cochat, Président.- Par rapport aux nouveaux anticorps, ceux dont on parle là, pas le rituximab, avez-vous des critères d'abandon du traitement ? C'est si vous voyez que cela ne modifie rien sur le rythme des poussées ? Si oui, au bout de combien de temps ?

Marc Debouverie.- Elles ne sont pas définies actuellement, je crois que ce ne sont pas des choses stabilisées. Je pense que vu la gravité potentielle d'une poussée chez un patient qui serait à NMO AQP-4 positif, la survenue d'un épisode avec une symptomatologie certaine et avec des séquelles, de toute façon, nous amène d'emblée à réfléchir sur une alternative thérapeutique dans ce cas de figure.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Jean-Christophe, bien sûr tu as un droit de réponse.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est vraiment gentil. Je regardais la sensibilité de ces fameux auto-anticorps. C'est entre 60 % et 75 %, ce qui veut dire qu'il y a tout de même un tiers à un quart des patients qui sont négatifs, et encore une fois sur le versant pharmacologique, vous ne pouvez pas dire que c'est plus ou moins efficace. On n'a aucun rationnel pour le penser.

Voici la proposition que je pourrais vous faire. Ne peut-on pas faire confiance aux experts ? Ce sont des patients qui vont être référés en centres experts, qui peuvent bien adjudiquer le fait qu'il y a des formes séronégatives qui pourraient bénéficier de ce type de médicament puisqu'encore une fois, vous n'avez pas d'argument pour penser qu'il existe une modification de l'effet traitement en fonction du statut sérologique. Autrement dit, pourquoi priver certains patients de cette molécule s'ils sont multiréfractaires alors qu'on n'a rien pour penser qu'il y aurait une modification de l'effet traitement ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a un sujet complémentaire qu'il faut prendre en compte, Jean-Christophe. Ce sont les critères de diagnostic de la neuromyéélite optique actuelle, dans laquelle les anticorps anti-aquaporine 4 sont un des éléments déterminants du diagnostic.

Deuxièmement, on peut se trouver effectivement en perte de chance sur un certain nombre de patients qui au début de la maladie, ou pour une raison X, à un moment donné où ils ont été testés, étaient anti-aquaporine 4 négatifs, mais comme le disait tout à l'heure Marc Debouverie, dans l'évolution de ces patients, le nombre de ces patients qui après plusieurs rechutes sont toujours anti-aquaporine 4 négatifs, fait que le diagnostic de neuromyéélite optique avec le diagnostic tel qu'il est porté est à ce moment-là extrêmement réservé, et on se trouve très vraisemblablement dans d'autres pathologies.

Je ne sais pas qu'il n'y a pas des neuromyéélites optiques vraies qui après plusieurs années restent séronégatives, mais enfin je crois que c'est quand même quelque chose d'exceptionnel. Je ne sais pas ce que tu en penses, Marc.

Marc Debouverie.- Je suis tout à fait d'accord. Pour répondre à la question de Monsieur Lega, le problème est qu'actuellement on a trouvé ces anticorps, et la plausibilité biologique de l'efficacité des traitements que l'on propose actuellement est basée sur cette cible biologique. Si vous ne la trouvez pas et si les cibles biologiques sont totalement différentes, il n'y a aucun intérêt a priori à aller sur cette voie thérapeutique spécifique et à utiliser des médicaments qui ont des modes d'action beaucoup plus larges, donc les choses actuellement classiques.

Pour le moment, s'agissant des AQP-4 négatifs, je ne vois pas comment l'on peut aller dans cette piste thérapeutique sans autre argument biologique plus sérieux. Je rappelle que l'on est là sur des niches. Dans mon centre, si nous avons des cas de figure comme celui-là, nous sommes sur moins d'une dizaine de personnes. Des AQP-4 positifs nous devons en avoir une vingtaine, mais s'agissant des gens qui poseraient vraiment problème, on est sur des niches complètes pour lesquelles on a d'autres solutions thérapeutiques.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je rappelle également que la stratégie du PNDS est une stratégie mise en place pour les personnes qui sont aquaporine 4 positives avec neuromyélite optique avérée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre d'ajouter quelque chose, la restriction aux anti-aquaporine 4 positifs est bien dans l'AMM. Dans les critères d'inclusion de l'étude, c'était effectivement négatifs et positifs et on avait un tiers des patients qui étaient donc hors AMM et qui étaient anti-aquaporine négatifs et donc deux tiers qui étaient positifs.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est pour cela que l'EMA a donné l'AMM uniquement aux patients séropositifs, sur des critères méthodologiques dont j'entends que Jean-Christophe peut les critiquer, mais effectivement l'AMM a été donnée uniquement dans cette population-là.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci.

Marc Debouverie.- Pour cela, l'étude d'éculizumab était mieux faite puisque ce que je disais tout à l'heure c'est qu'effectivement, il n'y avait que des AQP-4 positifs donc c'était beaucoup plus homogène. Peut-être que cela explique aussi les résultats différents, mais on n'en sait fichtre rien.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- S'il n'y a pas d'autres commentaires, il me reste à vous remercier pour votre apport, Monsieur Debouverie. Bonne journée.

(Marc Debouverie quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Reste-t-il des questions ou commentaires résiduels pour Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je propose un SMR important dans la population de patients adultes et adolescents de plus de 12 ans avec anticorps anti-aquaporine 4, donc positifs, atteints de crises récurrentes et étant en échec de traitements préventifs immunosuppresseurs dans lesquels il y a azathioprine, mycophénolate mofétil, et rituximab. Je propose une ASMR modérée en l'alignant dans la stratégie au même titre qu'éculizumab.

Pierre Cochat, Président.- Et un SMR insuffisant en miroir pour ceux qui ne répondent pas à ces critères.

Michel Clanet, Vice-Président.- Absolument.

Pierre Cochat, Président.- Il y aurait une absence d'ISP.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y a pas d'ISP et ce n'est pas demandé par le laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Ce serait un SMR important et une ASMR III, et un SMR insuffisant en miroir pour ceux qui ne sont pas en échec de traitement immunosuppresseur. Nous avons aussi précisé une demande d'EPI pour le suivi de ces patients à inclure dans la cohorte française NOMADMUS, avec une réévaluation dans un délai maximal de 5 ans, et, comme l'a dit Michel, une recommandation de prise en charge passant par une RCP dans le sens du cadre du réseau MIRCEM des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle.

Je propose que nous votions en ce sens.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Les autres membres suppléants ne peuvent pas voter en raison du nombre de votants actuel. Chez les patients en échec des traitements de fond immunosuppresseurs, nous avons 20 voix pour un SMR important et 2 voix pour un SMR modéré. C'est donc un SMR important. Par rapport au vote de l'ASMR dans cette population, nous avons 20 voix pour une ASMR III et 2 voix pour une ASMR IV. Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant en regard. C'est donc un SMR important et une ASMR III pour la première population, et un SMR insuffisant en regard. Nous sommes bien sur une ASMR III au même titre que SOLIRIS.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voulez-vous adopter cet avis sur table ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, si c'est possible.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je résume.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.