

Décision n° 2022.0299/DP/SEM du 25 mai 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité UPLIZNA

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité UPLIZNA ;

Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire INTSEL CHIMOS pour la spécialité UPLIZNA ;

Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché ;

Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées au demandeur ;

Vu les éléments reçus le 13 mai 2022 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 mai 2022 au demandeur ;

Vu la décision de délégation n°2022.0167 du 12 mai 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 18 mai 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament UPLIZNA dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-tiaquaporine-4 (AQP4-IgG) » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire INTSEL CHIMOS s'est engagé à déposer une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique dans le mois suivant l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le pronostic de la maladie est sévère, en raison d'une récupération incomplète après chaque poussée. La répétition des poussées conduit à un handicap neurologique progressif avec une cécité, une incapacité motrice et sensorielle, une perte de la fonction intestinale et vésicale et une insuffisance respiratoire.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements immunosuppresseurs utilisés en 1^{ère} intention dans la TSNMO AQP4+ sont utilisés en dehors de leur AMM, avec un niveau de preuve limité.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des données cliniques de l'étude pivot N-Momentum démontrant sa supériorité en termes de morbidité (délai de première poussée et invalidité) versus placebo. Les résultats ont été observés dans un contexte où seul un tiers des patients de l'étude étaient naïfs de traitement antérieur ne permettant pas de comparer UPLIZNA aux autres traitements de fond de première intention (dont le rituximab), bien que ceux-ci soient utilisés hors AMM dans la pratique. Pour autant, la commission a estimé que cette nouvelle modalité de prise en charge de la maladie était susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le besoin médical est par ailleurs insuffisamment couvert.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

UPLIZNA 100 mg, solution à diluer pour perfusion (inebilizumab)

Conditionnement de 3 flacons x 10 mL

du laboratoire INTSEL CHIMOS

dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 mai 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****inébilizumab****UPLIZNA 100 mg,****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 18 mai 2022**

- Neuromyéélite optique
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) »

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	6
4.3 Mise en œuvre du traitement	9
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5. Conclusions de la Commission	14
6. Recommandation de la Commission	15
7. Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de UPLIZNA, 100 mg solution à diluer pour perfusion (inébilizumab) dans l'indication « **en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG)** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

UPLIZNA (inébilizumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 25 avril 2022.

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un délai maximum d'un mois après l'obtention de l'AMM.

UPLIZNA (inébilizumab) a reçu la désignation de breakthrough therapy par la FDA en avril 2019.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« **UPLIZNA (inébilizumab) est indiqué en monothérapie en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG)** »

Cette indication correspond à celle de l'AMM.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des TSNMO et ayant accès au matériel médical nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères potentiels tels que les réactions liées à la perfusion graves.

Le patient doit être surveillé pour détecter l'apparition de réactions à la perfusion et pendant au moins une heure suivant la fin de la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP).

Évaluations préalables à la première dose d'inébilizumab

Avant d'initier le traitement, les analyses suivantes doivent être réalisées :

- Dosage quantitatif des immunoglobulines sériques, numération des lymphocytes B et formule sanguine complète (FSC), y compris formules leucocytaires (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP)
- Dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP)
- Dépistage du virus de l'hépatite C (VHC) et traitement initié avant le début du traitement par inébilizumab (voir rubrique 4.4 du RCP)
- Détection de la tuberculose active et de l'infection latente (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP)

Toutes les vaccinations doivent être administrées conformément aux directives de vaccination au moins 4 semaines avant d'initier l'inébilizumab pour les vaccins vivants ou vivants atténués (voir rubrique 4.4 du RCP).

S'il est estimé que la perte d'efficacité est due à l'immunogénicité, le médecin doit suivre la numération des lymphocytes B comme mesure directe de l'impact clinique (voir rubrique 5.1 du RCP).

Posologie

« Doses initiales

La dose de charge recommandée est une perfusion intraveineuse de 300 mg (3 flacons de 100 mg) suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 300 mg 2 semaines plus tard.

Doses d'entretien

La dose d'entretien recommandée est une perfusion intraveineuse de 300 mg tous les 6 mois. L'inébilizumab est utilisé en traitement chronique.

Doses retardées ou omises

En cas d'oubli d'une perfusion d'inébilizumab, celle-ci doit être administrée dès que possible ; ne pas attendre la dose planifiée suivante. [...] »

Prémédication pour les réactions liées à la perfusion

- Évaluation d'une infection

Avant chaque perfusion d'inébilizumab, il convient de déterminer la présence d'une infection cliniquement significative. En cas d'infection, la perfusion d'inébilizumab doit être retardée jusqu'à ce que l'infection soit résolue.

- Prémédication requise

Une prémédication par un corticoïde (par ex., méthylprednisolone 80-125 mg intraveineuse ou équivalent) doit être administrée environ 30 minutes avant chaque perfusion d'inébilizumab, et un antihistaminique (par ex., diphenhydramine 25-50 mg par voie orale ou équivalent) et un antipyrétique (par ex., paracétamol 500-650 mg par voie orale ou équivalent) environ 30-60 minutes avant chaque perfusion d'inébilizumab (voir rubrique 4.2 du RCP). [...] »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de UPLIZNA (inébilizumab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) ou neuromyéélite optique (maladie de Devic) est une maladie auto-immune inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central, évoluant par poussées et touchant principalement le nerf optique et la moëlle épinière. Considérée pendant longtemps comme une forme particulière de la sclérose en plaques (SEP), des données épidémiologiques, immunologiques et anatomopathologiques ont permis depuis une quinzaine d'années de différencier la TSNMO de la SEP, principalement grâce à la mise en évidence d'un auto-anticorps

dirigé contre l'aquaporine 4 (anti-AQP4), spécifique de la TSNMO¹. Selon les études, 65 % à 90 % des patients atteints de TSNMO présentent des anticorps anti-AQP4^{2,3}.

Sur le plan épidémiologique, la TSNMO AQP4+ est une maladie rare, avec une incidence variant de 0,05 à 0,4 pour 100 000 selon le pays et une prévalence estimée à 20/millions d'habitants (IC_{95%} = [12 ; 30]^{4,5}. Elle touche des patients jeunes (âge moyen au diagnostic proche de 40 ans), à prédominance féminine (plus de 80 % de femmes)^{6,7}.

Les poussées se manifestent sous forme de névrite optique (45 %, uni ou bilatérale, caractérisée par une perte de vision progressive), de myélite transverse (38 %, parésie, ataxie, para ou tétraplégie et des troubles sphinctériens), de combinaison de ces deux poussées (17 %), ou parfois d'atteinte du tronc cérébral (nausées prolongées, vomissements ou hoquets)^{8,9}. De formes récurrentes dans près de 95 % des cas, elles peuvent être espacées d'un laps de temps restreint (semaines ou mois) et ne comportent habituellement pas de symptomatologie lentement progressive. La TSNMO peut également se manifester par une symptomatologie monophasique. La névrite optique de la TSNMO se différencie de celle de la SEP par son caractère volontiers bilatéral et à rechute. Selon la cohorte NOMADMUS¹⁰, les poussées récidivent dans 40 % des cas au cours de la première année et dans 64 % des cas au cours des trois premières années. Elles sont également souvent plus sévères dans la TSNMO et leur récupération est habituellement moins bonne.

D'après les critères diagnostiques internationaux publiés en 2007 et revus en 2015¹¹, la présence des anticorps anti-AQP4 associée à un seul épisode d'atteinte du système nerveux central (névrite optique, myélite transverse ou atteinte du tronc cérébral) est suffisante pour faire le diagnostic de TSNMO, une fois les diagnostics différentiels exclus.

Le pronostic de la maladie est sévère, en raison d'une récupération incomplète après chaque poussée (76 % des patients dès la première poussée, 87 % après la deuxième poussée et 100 % après la sixième poussée)^{9,12}. La répétition des poussées conduit à un handicap neurologique progressif avec une cécité, une incapacité motrice et sensorielle, une perte de la fonction intestinale et vésicale et une insuffisance respiratoire.

¹ Bernard-Valnet R, Marignier R. Evolution of Devic's neuromyelitis optica spectrum disorders. *Presse Med.* 2015;44(4 Pt 1):401-10.

² Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):251-65

³ Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264(10):2088-94.

⁴ Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015;21(7):845-53.

⁵ Cossburn M, Tackley G, Baker K, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):655-9

⁶ Alves Do Rego C, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(6):458-70.

⁷ ROCHE S.A.S, Beziz, D., Chomette, D. & Civet, A. Caractéristiques, traitements et évolution des patients souffrants de NMOSD : données en vraie vie issues de la cohorte NOMADMUS (étude DiNEMO). (2021).

⁸ PH Lalive MC. Neuromyérite optique/syndrome de Devic : avancées et perspectives. *Rev Med Suisse.* 2007;3:31872.

⁹ Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1162-4.

¹⁰ Avis ENSPRYNG de la Commission du 17 janvier 2022. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3316324/fr/enspryng-satralizumab [accédé le 04/05/2022]

¹¹ Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-89.

¹² Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012;9:14

Malgré une amélioration dans la prise en charge des patients grâce au diagnostic et aux traitements de fond, le taux de mortalité est compris entre 7 % et 9 % avec une survie médiane estimée à 17,4 ans¹³.

La spécialité UPLIZNA (inébilizumab) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la TSNMO de 2021¹⁴, la prise en charge d'une poussée de neuromyéélite optique (NMO) représente une urgence thérapeutique, du fait du risque de séquelles invalidantes et, outre la mise en jeu du pronostic fonctionnel, la mise en jeu possible du pronostic vital. En parallèle, une prise en charge au long cours (traitement de fond) est indispensable afin de réduire le risque de poussées, dont la répétition peut entraîner des séquelles fonctionnelles et graves.

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose (1g/j pour l'adulte et 30 mg/kg/jour pour l'enfant à partir de 12 ans) pendant 5 à 10 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) et les échanges plasmatiques dans les poussées graves.

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés^{15,16} en prévention des poussées sont les traitements immunosuppresseurs suivants :

- le rituximab, un anti-CD20, administré en IV tous les 6 mois (effet bénéfique sur la prévention des poussées réduction significative du taux annualisé de poussées)¹⁷ ; selon la base de données française NOMADMUS, 45 % des patients ayant une NMOSD associée à des anti-AQP4 sont traités par rituximab¹⁴. Ce chiffre monte à 80% lors de l'analyse sur les années 2019-2020¹⁴.
- L'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte)¹⁸,
- le mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte),
- la mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées)

D'autres médicaments tels que le méthotrexate, le cyclophosphamide, la ciclosporine et le tacrolimus sont également utilisés de manière plus limitée. Les traitements utilisés dans la SEP (interférons, acétate de glatiramère, natalizumab ou fingolimod) semblent inefficaces voire délétères.

¹³ Wingerchuk, D. M. & Weinshenker, B. G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 60, 848–853 (2003).

¹⁴ PNDS. Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique. https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf (2021).

¹⁵ Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014;261(1):1-16.

¹⁶ Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG Encephalomyelitis. *Front Neurol.* 2018;9:888.

¹⁷ Tahara M, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):298-306.

¹⁸ Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C F, et al. Azathioprine: Tolerability, Efficacy, and Predictors of Benefit in Neuromyelitis Optica. *Neurology.* 2011 Aug 16;77:659-66

Le tocilizumab, anti-IL6, est également utilisé en hors AMM dans les cas de TSNMO réfractaire aux immunosuppresseurs classiques.

Deux anticorps monoclonaux ont récemment obtenu des AMM dans le traitement de la TSNMO chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et ont été évalué par la CT :

- L'anticorps anti-protéine C5 du complément, SOLIRIS (eculizumab), ayant obtenu un SMR important et une ASMR III uniquement dans « le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients **adultes** ayant des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4) **atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)** » (Avis CT du 16 septembre 2020¹⁹)
- L'anticorps anti-interleukine 6 (anti-IL-6), ENSPRYNG (satralizumab), ayant obtenu un SMR important et une ASMR III uniquement « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients **adultes et les adolescents à partir de 12 ans**, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG), et qui sont **atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)** » (Avis CT du 17 janvier 2022¹⁰)

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de UPLIZNA (inébilizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti- aquaporine-4 (AQP4-IgG).

Les traitements utilisés en première intention sont les immunosuppresseurs hors AMM parmi lesquels le rituximab, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, ainsi que le méthotrexate, le mitoxantrone, le cyclophosphamide, la ciclosporine et le tacrolimus). Ils sont par conséquent considérés comme des CCP.

Les spécialités SOLIRIS (eculizumab) et ENSPRYNG (satralizumab) ont respectivement obtenu des AMM le 26/08/2019 et le 24/06/2021 dans les indications suivantes :

- SOLIRIS (eculizumab) : « chez l'adulte pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie »
- ENSPRYNG (satralizumab) : « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG) »

La CT a cependant restreint le remboursement de ces deux spécialités aux patients atteints de forme récurrente de la maladie et en situation d'échec des traitements de fond immunosuppresseurs (cf. rubrique « 4.2.1. Stratégie thérapeutique » ci-dessus). Par conséquent, ils ne sont pas considérés comme des CCP.

¹⁹ Avis SOLIRIS de la Commission du 16 septembre 2020. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202348/fr/soliris-eculizumab [accédé le 04/05/2022]

A noter que SOLIRIS (eculizumab) et ENSPRYNG (satralizumab) ont respectivement obtenu l'AMM le 26/08/2019 et le 24/06/2021, et n'étaient par conséquent pas disponible à la date de réalisation des études d'UPLIZNA (inébilizumab) compte tenu d'un développement concomitant.

De plus le tocilizumab est également utilisé hors AMM dans le traitement des adultes atteints de TSNMO ayant des anticorps anti-AQP4 réfractaire aux immunosuppresseurs classiques ; il n'est par conséquent pas retenu comme un CCP.

4.2.2.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

→ Conclusion

– Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à UPLIZNA (inébilizumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Le rituximab ou ses biosimilaires (hors-AMM), actuellement recommandé en option de première ligne, a été initialement utilisé dans des situations de TSNMO réfractaires aux immunosuppresseurs plus classiques (azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, mitoxantrone). Progressivement son utilisation s'est faite de plus en plus précocement avec des études observationnelles^{20,21,22,23,24,25,26} montrant un contrôle des poussées possiblement supérieur au mycophénolate mofétil et à l'azathioprine. Une étude de phase III comparative récente (2020)²⁷ versus placebo, a été publiée sur un faible nombre de patients, suggérant l'effet bénéfique du rituximab sur la prévention des poussées.

Par ailleurs, des problématiques restent également non parfaitement résolues sous rituximab¹⁴ : effet paradoxal à l'initiation du traitement ayant pour conséquence la production accrue d'anticorps, possibilité rare d'avoir de façon idiosyncrasique ou génétique une repopulation précoce du compartiment B cellulaire, effets indésirables à long terme notamment infectieux.

Au total, compte-tenu du niveau de preuve limité des études appuyant l'efficacité du rituximab et au regard des données d'efficacité disponibles pour UPLIZNA (inébilizumab) étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient (cf. rubrique 4.5.2. Données disponibles), le rituximab n'est pas considéré comme un traitement approprié.

²⁰ Mealy MA, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):324-30.

²¹ Torres J, et al. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2015;351:31-35.

²² Jeong IH, et al. Tumefactive demyelinating lesions as a first clinical event: Clinical, imaging, and follow-up observations. *J Neurol Sci.* 2015 Nov 15;358(1-2):118- 24.

²³ Nikoo Z, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* 2017;264:2003-2009.

²⁴ Zhang M, et al. Effectiveness of Low Dose of Rituximab Compared With Azathioprine in Chinese Patients With Neuromyelitis Optica: An Over 2-year Follow-Up Study. *Acta Neurol Belg.* 2017 Sep;117(3):695- 702.

²⁵ Chen H, Qiu W, et al. Comparisons of the Efficacy and Tolerability of Mycophenolate Mofetil and Azathioprine as Treatments for Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):219-226.

²⁶ Poupard et al; NOMADMUS study group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology.* 2020 Apr 14;94(15):e1645-e1656.

²⁷ Tahara M, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):298-306.

L'efficacité de l'azathioprine, du mycophénolate de mofétil et du mitoxantrone, traitements recommandés également en première intention en usage hors AMM, pour prévenir les poussées dans la TSNMO a été montrée lors d'études rétrospectives de faible niveau de preuve¹⁴. Compte-tenu du niveau de preuve limité de ces études, ces traitements ne sont donc pas considérés comme des traitements appropriés.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

UPLIZNA (inébilizumab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

UPLIZNA (inébilizumab) est un anticorps monoclonal humanisé, qui cible le CD19 exprimé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, y compris les plasmablastes et certains plasmocytes. Après la liaison de la surface cellulaire aux lymphocytes B, l'inébilizumab favorise la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la phagocytose dépendante des anticorps (ADCP). Les lymphocytes B joueraient un rôle central dans la pathogenèse des TSNMO. Le mécanisme précis par lequel l'inébilizumab exerce ses effets thérapeutiques dans les TSNMO est inconnu, mais on suppose qu'il implique une déplétion en lymphocytes B et peut inclure la suppression de la sécrétion d'anticorps, de la présentation de l'antigène, de l'interaction entre les lymphocytes B et T et de la production de médiateurs inflammatoires.). UPLIZNA (inébilizumab)s'administre par voie intraveineuse avec une dose de charge à J1 puis 2 semaines plus tard puis des doses d'entretien tous les 6 mois.

Parmi les traitements actuellement disponibles en première intention en usage hors AMM (cf. rubrique « 4.2. Existence de traitements appropriés »), le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible spécifiquement l'antigène transmembranaire CD20, exprimé sur les lymphocytes pré-B et B matures. Il s'administre également par voie intraveineuse en doses d'entretien tous les 6 mois en raison d'une repopulation du compartiment B cellulaire comprise en général entre 6 et 9 mois. L'efficacité du rituximab repose cependant sur des données de niveau de preuve limité (cf. rubrique « 4.2. Existence de traitements appropriés »).

L'azathioprine, le mycophénolate de mofétil et la mitoxantrone, traitements recommandés également en première intention en usage hors AMM, pour prévenir les poussées dans la TSNMO ont également montré leur efficacité lors d'études de faible niveau de preuve (études rétrospectives)¹⁴.

Au total, UPLIZNA (inébilizumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge, en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

La demande d'accès précoce post-AMM du laboratoire repose principalement sur les résultats issus d'une étude de phase II/III (étude N-Momentum²⁸) multicentrique, de supériorité, randomisée (3 : 1) en double aveugle comparative *versus* placebo, ayant inclus 230 patients et dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie en termes d'efficacité chez les patients adultes atteints de TSNMO.

Cette étude a comporté deux phases de traitement :

- Une randomisation (ratio 3 : 1) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle jusqu'à l'apparition d'une poussée ou jusqu'au 197^{ème} jour de visite si le patient n'avait pas d'attaque.
- Une phase en ouvert sous inébilizumab d'une durée d'au moins 2 ans pour chaque patient.

Les patients ont été stratifiés selon leur statut AQP4-IgG + ou AQP4-IgG moins et selon qu'ils soient japonais ou non.

Le critère de jugement principal évalué au cours de l'étude était le délai avant la première poussée au cours de la période de traitement en double-aveugle confirmé par le Comité d'adjudication indépendant évalué de façon séquentielle dans les deux populations suivantes : 1/ dans la population AQP4+ et 2/ dans la population en ITT.

Quatre critères de jugement secondaires ont été évalués avec ajustement du risque alpha pour la multiplicité des tests selon la méthode de Bonferroni de façon séquentielle dans la population AQP4+ (analyse 1) et dans la population en ITT (analyse 2) pour chaque critère :

- Aggravation du score EDSS²⁹ entre l'inclusion et la dernière visite de la période randomisée en double-aveugle
- Variation du score d'acuité visuelle binoculaire à faible contraste, mesuré sur l'échelle Landolt C, entre l'inclusion et la dernière visite de la période randomisée en double-aveugle
- Accumulation de lésions actives à l'IRM (avec injection de gadolinium ou apparition en hypersignal sur la séquence T2) pendant la période randomisée en double-aveugle
- Nombre d'hospitalisations liées à la TSNMO pendant la période randomisée en double-aveugle

Au total, 230 patients ont été randomisés dans l'étude dont 174 patients dans le groupe inébilizumab et 56 patients dans le groupe placebo.

Concernant la population ITT, les caractéristiques démographiques des patients ont été globalement similaires et comparables entre le groupe inébilizumab et le groupe placebo. Il s'agissait principalement de femmes (90 %) d'âge moyen de 42,9 ans avec une faible proportion de patients âgés de plus de 65 ans (< 5 %). Au total, 66 % des patients avaient déjà reçu un traitement de fond antérieurs dont 7 % ayant reçu du rituximab.

²⁸ Cree BAC, et al . Inébilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.

²⁹ EDSS (*Expanded Disability Severity Score*): échelle mesurant le niveau de handicap allant de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès).

Un patient était considéré comme ayant une aggravation du score EDSS global si l'un des critères suivants était rempli :

- Aggravation de 2 points ou plus du score EDSS pour les patients dont le score de base était de 0.
- Aggravation d'un point ou plus du score EDSS pour les patients dont le score initial était de 1 à 5.
- Aggravation de 0,5 point ou plus du score EDSS pour les patients dont le score initial était de 5,5 ou plus.

La majorité des patients (92,6 %) étaient positifs aux anti-AQP4 (**correspondant à la population de l'AMM**) avec un score EDSS moyen de 3,9 à l'inclusion.

4.5.2.1 Efficacité

La période de double aveugle a été arrêtée avant l'objectif prévu de 67 poussées par le comité indépendant de suivi des données en raison de la démonstration claire d'une efficacité et d'une puissance conditionnelle de plus de 99 %. La période de double aveugle a ainsi duré 6,5 mois. A l'issue de cette période double aveugle, les résultats ci-dessous ont été obtenus.

La supériorité de l'inébilizumab par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction du risque de poussée au cours de la période de traitement en double-aveugle (critère de jugement principal) :

- **Dans la population AQP4+ (correspondant à la population de l'AMM) : HR = 0,227; IC95% [0,1214 ; 0,4232] ; p<0,0001.** Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée a été de 11,2 % (n = 18/161) dans le groupe inébilizumab et de 42,3 % (n = 22/52) dans le groupe placebo.
- **Dans la population ITT : HR = 0,272; IC95% [0,1496 ; 0,4961] ; p<0,0001.** Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée a été de 12,1 % (n = 21/174) dans le groupe inébilizumab et de 39,3 % (n = 22/56) dans le groupe placebo.

La supériorité de l'inébilizumab *versus* placebo a été également démontrée sur les critères de jugement secondaires ajustés suivants (méthode de Bonferroni) :

- L'aggravation du score EDSS entre l'inclusion et la dernière visite de la période randomisée :
 - Dans la population AQP4+ (**correspondant à la population de l'AMM**) : 15,5 % (n = 25 / 161) dans le groupe inébilizumab *versus* 34,6 % (n = 18/52) dans le groupe placebo (**OR = 0,371 ; IC95% [0,181 ; 0,763] ; p = 0,0070 < au seuil de significativité prédéfini de 0,05**).
 - Dans la population ITT : 14,9 % (n = 26 / 174) dans le groupe inébilizumab *versus* 33,9 % (n = 19/56) dans le groupe placebo (**OR = 0,352; IC95% [0,176 ; 0,706] ; p = 0,0033 < au seuil de significativité prédéfini de 0,05**).
- Accumulation de lésions actives à l'IRM (avec injection de gadolinium ou apparition en hypersignal sur la séquence T2) pendant la période randomisée en double-aveugle :
 - Dans la population AQP4+ (**correspondant à la population de l'AMM**) : 2,3 (ET = 1,3) lésions en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 1,7 (ET = 1,0) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,568 ; IC95% [0,385 ; 0,836] ; p = 0,0042 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).
 - Dans la population ITT : 2,3 (ET = 1,3) lésions en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 1,6 (ET = 1,0) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,566 ; IC95% [0,387 ; 0,828] ; p = 0,0034 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).
- Nombre d'hospitalisations liées à la TSNMO pendant la période randomisée en double-aveugle :
 - Dans la population AQP4+ (**correspondant à la population de l'AMM**) : 1,4 (ET = 0,8) hospitalisations en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 1,0 (ET = 0,0) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,258 ; IC95% [0,090 ; 0,738] ; p = 0,012 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).
 - Dans la population ITT : 1,4 (ET = 0,7) hospitalisations en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 1,0 (ET = 0,0) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,286 ; IC95% [0,111 ; 0,741] ; p = 0,010 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).

Aucune différence statistiquement significative n'a été en revanche démontrée sur la variation du score d'acuité visuelle binoculaire à faible contraste mesuré sur l'échelle Landolt C.

Les données issues de la phase d'extension en ouvert avec un suivi médian de 975 jours (soit 2,67 ans) pour le groupe placebo/inébilizumab et de 1150 jours (soit 3,15 ans) pour les patients inébilizumab/inébilizumab suggèrent un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal de réduction du risque de poussée.

La qualité de vie a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide notamment du questionnaire générique SF-36. Aucune conclusion robuste ne peut être établie sur la base de ces résultats en l'absence de gestion de la multiplicité des analyses et de l'inflation du risque alpha associé.

4.5.2.2 Tolérance

Données issues des études cliniques

Les données de tolérance ont porté sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'inébilizumab ou du placebo qu'ils soient AQP4 + ou AQP4-. Durant toute la période de suivi, 225 patients ont reçu une ou plusieurs doses d'inébilizumab avec une durée médiane de 1178,0 jours (soit 3,2 ans) et une exposition totale à l'inébilizumab de 730,4 personnes-années.

Au cours de la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables dans le groupe inébilizumab (71,8 %) et dans le groupe placebo (73,2 %) a été similaires. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe inébilizumab étaient les infections des voies urinaires (19,6 %), les rhinopharyngites (12,9 %), les réactions liées à la perfusion (11,6 %) et les arthralgies (10,2 %). Les mêmes EI ont été retrouvés lors de la phase d'extension en ouvert.

Le nombre de patients ayant présenté un EI grave au cours de la période en double-aveugle a été de 9 patients dans le groupe inébilizumab et 6 patients dans le groupe placebo sans EI grave majoritairement retrouvé. Pendant la période en ouvert sous inébilizumab, 41 patients ont eu un EI grave avec 23 d'entre eux concernant des infections, (dont 8 patients ayant eu une infection des voies urinaires et 4 patients ayant une pneumonie), 3 patients ayant eu des EI liés à la TSNMO et 2 patients ayant eu une insuffisance rénale aigue.

Au total, 3 décès ont été rapportés lors de la période d'extension en ouvert : un patient est décédé d'une insuffisance respiratoire suite à une pneumonie, un patient est décédé des suites d'une infection à la COVID-19 et le dernier a présenté une aphasie, un déclin neurologique et des crises d'épilepsie. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

Les EI d'intérêts les plus fréquents pendant la période de suivi en ouvert dans les groupes placebo/inébilizumab et inébilizumab/inébilizumab ont été les infections (80,4 % et 68,5 % respectivement), les réactions liées à la perfusion (n = 6/51 et n = 10/165 respectivement), ainsi que les anomalies de la fonction hépatique (n = 3/51 et n = 6/165 respectivement) et les cytopénies (n = 3/51 et n = 4/165 respectivement).

Données du PGR

Le résumé des risques du PGR d'UPLIZNA (inébilizumab) (version 1.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réaction liée à la perfusion - Neutropénie
Risques importants potentiels	- Infections graves, réactivation virale et infections opportunistes - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

	<ul style="list-style-type: none"> - Malignité - Troubles sanguins, en particulier diminution des taux de lymphocytes B chez les fœtus et les nouveau-nés exposés à l'inébilizumab chez la femme enceinte
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité chez les patients de plus de 65 ans - Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement - Patients recevant de façon concomitante d'autres agents immunosuppresseurs

4.5.3 Plan de développement

Selon les informations du laboratoire, aucune étude n'est en cours.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité d'UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie *versus* placebo dans une étude de phase II/III multicentrique, randomisée (3 :1) en double aveugle chez 230 patients adultes atteints de TSNMO, sur la réduction du risque de poussée (critère de jugement principal), l'aggravation du score EDSS, l'accumulation de lésions actives à l'IRM et le nombre d'hospitalisations liées à la TSNMO (critères de jugement secondaires ajustés) ;
- de l'impact supplémentaire d'UPLIZNA (inébilizumab) attendu sur la morbidité, notamment par le biais de la démonstration d'une diminution du délai de première poussée et sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité ;
- du besoin médical insuffisamment couvert

Et malgré, la portée des résultats limitée par les points suivants :

- L'étude a été réalisée *versus* placebo dans un contexte où environ un tiers (34 %) des patients étaient naïfs de traitement antérieur de prévention des poussées ne permettant pas de comparer l'inébilizumab aux autres traitements de fond utilisés en première intention en pratique, bien que ceux-ci soient utilisés hors AMM ; aucune donnée comparative n'est notamment disponible par rapport au rituximab, molécule anti-CD20 recommandée et largement utilisée dans la pratique (80 % selon la cohorte NOMADMUS¹⁴) et dont le mécanisme d'action est en partie commun à inébilizumab (cf. rubrique « 4.5.1. Modalité de prise en charge »)
- Une faible partie des patients (7,4 %) de la population ITT de l'étude était séronégatifs pour les IgG anti-aquaporine-4 correspondant à une population hors AMM d'UPLIZNA (inébilizumab) ; l'analyse principale des critères de jugement a cependant été conduite de manière séquentielle sur la population AQP4+ (population AMM) et la population en ITT distinctivement avec gestion du risque alpha.
- Des interrogations subsistent en termes de transposabilité des données de l'étude à la population française au regard de l'absence d'inclusion de patients français dans l'étude
- l'absence de démonstration de supériorité de l'inébilizumab *versus* placebo sur la variation du score d'acuité visuelle binoculaire à faible contraste
- aucune donnée robuste sur la qualité de vie n'est disponible, celle-ci ayant été évaluée de façon exploratoire, ne permettant pas d'apprécier son évolution chez ces patients pour lesquels elle est particulièrement altérée,
- enfin, la tolérance à long terme n'est pas connue, ne permettant pas d'apprécier notamment les risques d'infection grave en raison notamment du risque d'hypogammaglobulinémie.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté pour le patient et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, UPLIZNA (inébilizumab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Le pronostic de la maladie est sévère, en raison d'une récupération incomplète après chaque poussée (76 % des patients dès la première poussée, 87 % après la deuxième poussée et 100 % après la sixième poussée). La répétition des poussées conduit à un handicap neurologique progressif avec une cécité, une incapacité motrice et sensorielle, une perte de la fonction intestinale et vésicale et une insuffisance respiratoire.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements immunosuppresseurs utilisés en 1^{ère} intention dans la TSNMO AQP4+ sont utilisés en hors AMM, avec un niveau de preuve limité.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- ➔ UPLIZNA (inébilizumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant au regard des données cliniques de l'étude pivot N-Momentum démontrant sa supériorité en termes de morbidité (délai de première poussée et invalidité) *versus* placebo. Même si ces résultats ont été observés dans un contexte où seul un tiers des patients de l'étude étaient naïfs de traitement antérieur ne permettant pas de comparer l'inébilizumab aux autres traitements de fond de première intention (dont le rituximab), bien que ceux-ci soient utilisés hors AMM dans la pratique, la commission a estimé que cette nouvelle modalité de prise en charge de la maladie était susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le besoin médical est par ailleurs insuffisamment couvert.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de UPLIZNA (inébilizumab) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 16/05/2022 Date d'examen et d'adoption : 18/05/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite et audition) : Association NMO France
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	UPLIZNA 100 mg, solution à diluer pour perfusion Conditionnement de 3 flacons x 10 mL
Demandeur	INTSEL CHIMOS
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 25/04/2022 PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L: Antinéoplasique et agents immunomodulants L04: Immunosuppresseurs L04A: Immunosuppresseurs (excl. corticostéroïdes) L04AA: Immunosuppresseurs sélectifs L04AA47: Inébilizumab

UPLIZNA 100 mg., 18 mai 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr