



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mai 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. UPLIZNA – Post-AMM (avec AMM obtenue après dépôt)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons commencer par un dossier directement. Nous ferons les adoptions après. Nous allons démarrer d'emblée avec UPLIZNA. Nous avons un expert, le Docteur Audoin. Nous pouvons le faire entrer.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

(Bertrand Audoin rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Audoin. Merci de nous avoir rejoints et d'avoir attendu un petit peu. Nous allons donc voir le dossier UPLIZNA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Il y aura ensuite deux rapporteurs, vous-même et le Professeur Clanet qui est membre de la CT. Il y a une contribution d'association, NMO France.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je veux juste rectifier, je crois que l'association NMO France se fera auditionner. Vous allez examiner la demande d'accès précoce post-AMM d'UPLIZNA, l'inebilizumab. Pour rappel, l'inebilizumab est un anticorps humanisé anti-CD19 qui s'administre par voie intraveineuse tous les six mois. Il a obtenu l'AMM centralisée en avril dernier dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de maladies du spectre de la neuromyéélite optique qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine-4. Il est à noter qu'il a obtenu le statut de breakthrough therapy par la FDA en avril 2019.

Concernant la stratégie thérapeutique de la neuromyéélite optique, je vous ai mis ici l'arbre décisionnel issu du PNDS, le plan national de diagnostic et de soins qui est relativement récent, puisqu'il date de mars 2021. Vous pouvez voir qu'en traitement de première intention, en traitement de fond, il y a trois molécules possibles. Il y a le rituximab, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. Il est à noter que ces trois traitements sont des traitements hors AMM et qu'actuellement en France, c'est le rituximab qui est en grande majorité utilisé.

En cas de rechute, nous avez des traitements. Il y a notamment l'éculizumab, qui est le SOLIRIS, qui a été examiné par la commission en 2020, qui se lie aux protéines C5 du complément, et il y a le satralizumab, qui est ENSPRYNG, qui a été examiné par la commission en février dernier, et qui est un anti-interleukine-6.

La commission a restreint ces deux molécules aux formes récurrentes de la NMOSD et à la deuxième ligne après échec de traitement immunosuppresseur, avec un SMR important et une ASMR III.

Concernant les données cliniques pour l'inebilizumab, cela repose majoritairement sur une étude, l'étude N-MOMENTUM, qui est une étude clinique de phase 2-3, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative de l'inebilizumab en monothérapie versus le placebo. Elle a été menée chez 230 patients atteints de NMOSD. Il est à noter que seulement 93 % d'entre eux étaient anti-aquaporine positifs, donc l'indication de l'AMM. Pour 66 % d'entre eux, ils avaient déjà reçu un traitement de fond antérieur, donc ils étaient en deuxième ligne.

Concernant les données d'efficacité, le critère principal était le délai avant la première poussée, comme pour les autres molécules précédemment examinées, avec, dans le groupe placebo, 42,3 % des patients qui ont eu une poussée lors de la période de double aveugle et 11,2 % dans le groupe inebilizumab. Le critère est donc sorti significatif.

Contrairement aux autres molécules précédemment analysées, il y avait également dans cette étude le critère d'aggravation du score EDSS, qui mesure l'invalidité, avec une aggravation chez 15,5 % des patients dans le groupe inebilizumab versus 34,6 % dans le groupe placebo. Ce critère est donc également sorti significatif.

Ensuite, il y avait trois critères qui avaient également une gestion du risque alpha. La supériorité de l'inebilizumab n'est pas sortie pour la variation du score d'acuité visuelle. En revanche, elle est sortie pour l'accumulation de lésions actives à l'IRM et pour le nombre d'hospitalisations liées à la NMOSD.

Concernant la tolérance de cette étude, les principaux problèmes de tolérance étaient liés surtout à des risques infectieux. Comme l'a dit Monsieur le Président, pour ce dossier nous avons un expert externe, le Professeur Audoin. Nous avons également le Professeur Clanet, et l'association NMO France, qui nous a transmis un rapport écrit et qui normalement sera auditionnée également.

Je laisse la parole au Professeur Audoin.

Bertrand Audoin.- Bonjour. La NMO est une pathologie qui est très rare, puisqu'en France on estime la prévalence à 1 à 3 pour 100 000, ce qui nous fait environ probablement entre 1 000 et 2 000 patients atteints en France. Le sexe-ratio est très déséquilibré. C'est une pathologie qui touche essentiellement les femmes. L'âge de début est autour de 39 ans. C'est une pathologie sporadique, a priori sans susceptibilité génétique.

C'est une évolution uniquement par poussées. C'est une pathologie qui va entraîner des poussées inflammatoires, donc des lésions inflammatoires qui peuvent être extrêmement importantes au niveau de la moelle épinière et des nerfs optiques et quelques fois au niveau cérébral. Il y a un caractère extrêmement sévère des poussées, puisque la majorité des poussées laisse des séquelles et le pronostic vital peut être en jeu à chaque poussée, notamment dans les poussées de la moelle épinière lorsque la lésion se loge en haut de la moelle, au niveau de la jonction avec le tronc cérébral. Souvent, les patients sont admis en réanimation. Les patients peuvent être admis en réanimation.

C'est une pathologie qui n'évolue pas entre les poussées. C'est différent de la sclérose en plaques, qui peut évoluer de façon progressive entre les poussées. Là, ce sont uniquement les poussées qui font la pathologie, et le handicap est secondaire à l'accumulation des séquelles des poussées. Le handicap peut apparaître très rapidement, puisqu'il y a une perte de marche en une dizaine d'années environ chez au moins de 50 % des patients lorsqu'on étudie l'histoire naturelle. Maintenant, bien sûr, cela a probablement changé avec les traitements.

Il y a deux prises en charge thérapeutiques fondamentales. Il y a d'une part la prise en charge optimale des poussées, mais cela a été assez bien codifié dans le PNDS que l'on vous a présenté et que l'on a rédigé en juin 2021, où il faut prendre en charge les patients très

rapidement avec des assauts cortisoniques à forte dose et souvent des échanges plasmatiques pour éviter à tout prix le risque de séquelles et le risque vital engagé lors de la poussée.

Par ailleurs, il faut prévenir la prochaine poussée, et là interviennent les traitements de fond. L'intérêt des traitements de fond dans cette pathologie est que s'ils sont très efficaces, ils peuvent limiter tout risque d'aggravation du handicap puisque le handicap est uniquement lié aux poussées.

Aujourd'hui, comme on vous l'a rappelé, on utilise en France principalement trois traitements hors AMM et le traitement qui est largement le plus utilisé est un anti-CD20, le rituximab, qui est utilisé chez près de 80 % des patients NMO en France aujourd'hui. On a une longue expérience de ce traitement à travers les études observationnelles publiées depuis dix à quinze ans, et il faut souligner qu'il y a une étude randomisée, double aveugle, contre placebo, qui a été publiée dans le Lancet Neurology en 2020 et qui a confirmé toutes les études observationnelles sur l'efficacité de ce traitement anti-B. Vous voyez ici une méta-analyse qui avait été publiée il y a quelques années sur les études observationnelles et qui montre quasiment constamment un effet positif du rituximab sur la limitation du risque de poussées.

D'autres traitements sont également utilisés, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, mais sont finalement de moins en moins utilisés de par le développement du rituximab et l'accumulation de preuves de son efficacité.

Deux autres traitements sont dorénavant disponibles en France et ont l'AMM. Il y a le SOLIRIS, éculizumab, un anticorps anti-protéine C5 du complément qui s'administre par voie intraveineuse à l'hôpital à un rythme assez soutenu puisque durant les cinq premières semaines, c'est une fois par semaine, puis ensuite toutes les deux semaines. Il y a également l'ENSPRYNG, le satralizumab, qui est un anti-récepteur de l'IL-6 qui a eu l'AMM et qui s'administre en sous-cutané. C'est un avantage puisque cela peut autonomiser le patient. Il s'administre tous les quinze jours initialement puis toutes les quatre semaines. Ces deux traitements ont été choisis en France dans la stratégie et remboursés s'il y a échec des traitements immunosuppresseurs classiques.

Dans la diapositive suivante, je vous ai mis les résultats des études en double aveugle contre placebo qui ont été réalisées dans les molécules que j'ai citées, à savoir l'éculizumab, le satralizumab ou il y a eu deux études, le rituximab puisque maintenant il y a une étude, et l'inebilizumab. Vous voyez les niveaux d'efficacité. Ici, ce sont les courbes de survie sur la survenue d'un premier événement, qui sont quand même assez importantes notamment pour les anti-B et l'éculizumab.

Concernant mon avis sur le fait que ce traitement devrait pouvoir être disponible très rapidement, mon avis est que oui, dans les situations où il y a un échec des traitements déjà cités, et notamment le rituximab puisque c'est le traitement le plus utilisé, ou lorsqu'il y a un problème de tolérance de ce traitement. Il est important de disposer du maximum de traitements efficaces parce que de par la gravité de cette pathologie, on ne peut pas se permettre de laisser les patients dans une impasse thérapeutique, puisque toute poussée peut entraîner un handicap majeur. Il est donc important, si on ne peut plus utiliser un traitement ou s'il y a un échec d'un traitement, de pouvoir tout de suite avoir un choix large de molécules actives.

Concernant le caractère innovant de l'inebilizumab, c'est un anti-B, qui est quand même la classe du rituximab, par contre il n'agit pas sur le même antigène de surface puisque le rituximab est un anti-CD20 et l'inebilizumab est un anti-CD19. Il agit sur les B, mais il va au-delà dans la différenciation des B. Il agit sur les plasmablastes. L'intérêt potentiel théorique d'agir sur les plasmablastes est que l'on agit sur les cellules qui participent à la synthèse des anticorps anti-AQP4 qui sont pathogènes dans cette affection.

Ce n'est pas si simple puisque le rituximab fonctionne, alors qu'il n'agit pas sur ces anticorps et le rituximab agit vite. Cela signifie que les anti-B dans la NMO agissent également par d'autres mécanismes, et notamment en agissant sur les cellules B mémoires. Est-ce que l'inebilizumab agit essentiellement par les B ou à travers la diminution des anticorps anti-AQP4 ? Ce n'est pas démontré, d'autant plus que dans l'étude, le niveau d'anticorps anti-AQP4 sous inebilizumab diminue et de façon uniquement transitoire. Cet aspect d'innovation n'est pas clair.

Le deuxième potentiel aspect d'innovation porte sur le rythme d'administration par rapport au rituximab. Là, c'est identique, donc il n'y a pas d'innovation. Par contre, le principal apport de l'inebilizumab par rapport au rituximab est le fait que c'est un anticorps monoclonal humanisé et non pas chimérique. Par conséquent, on gagne en tolérance à l'injection. On va également gagner en vitesse d'administration, puisqu'on peut l'administrer en 90 minutes. C'est un gain significatif puisque le rituximab, si on l'utilise en 500 milligrammes ou 1 gramme, met quand même trois ou quatre heures à être administré.

Ce qui peut être intéressant, c'est que l'on diminue le risque d'anticorps anti-médicament. Les anticorps anti-médicament n'ont pas été très bien évalués dans le rituximab. Il y a des études dans la sclérose en plaques qui montrent qu'il y a, chez les patients traités par rituximab, après un an et demi de traitement, 30 % des patients qui ont des anticorps, et que clairement, ces anticorps diminuent l'efficacité biologique du produit puisqu'il y a un niveau de repopulation B plus rapide chez les patients qui ont des anticorps sans qu'il n'y ait, dans la sclérose en plaques, d'effet sur la recrudescence des poussées. Il y a donc un effet sur l'effet biologique, pas vraiment sur l'effet clinique dans la sclérose en plaques. Dans la NMO, on n'en sait rien.

Concernant la tolérance, il n'y a pas de raison théorique de s'attendre à un gain par rapport au rituximab, puisqu'on est sur un anti-B. Nous allons donc probablement avoir les mêmes risques infectieux et notamment les mêmes risques d'hypogammaglobulinémie, qui commencent à être très bien connus avec le rituximab. Je dirais même que peut-être, sur le plan purement théorique, que l'on pourrait s'attendre à une augmentation de ce risque d'hypogammaglobulinémie puisqu'on va agir sur les plasmablastes et donc on va agir sur les cellules productrices des anticorps. On voit, dans l'étude, une diminution inexorable du niveau des immunoglobulines chez les patients traités par inebilizumab, comme on le voit avec le rituximab. Cela nécessitera une surveillance. Il faut être très vigilant sur ce potentiel effet secondaire.

Je ne suis pas très familiarisé par rapport à cet aspect du rapport que l'on me demandait sur le protocole d'utilisation thérapeutique. J'ai juste regardé par rapport au bilan qui était proposé. Il me paraissait étonnant qu'on propose le bilan initial en optionnel. Il faudrait le rendre nécessaire, puisqu'il faut absolument éliminer avant ce traitement un risque

d'immunosuppression, d'infection, notamment d'hépatite B et de tuberculose. Je vais passer vite là-dessus.

Il y a des choses qui me paraissent non cohérentes, puisqu'ensuite les critères d'éligibilité reprenaient certains aspects qui étaient apparemment optionnels au départ. Cela ne me paraissait pas cohérent.

Dans la surveillance, j'insisterai plus, dans la diapositive suivante, sur le fait qu'il n'était pas recommandé de réaliser une surveillance biologique, et notamment un dosage pondéral des immunoglobulines très régulier alors que cela me paraît fondamental étant donné le risque d'hypogammaglobulinémie dans ces classes thérapeutiques, et également une surveillance particulière et une information des patients sur le risque infectieux et la nécessité de détecter toutes ces potentielles complications infectieuses.

Concernant ma conclusion, l'inebilizumab est donc un anticorps monoclonal humanisé - ce qui est innovant -, dirigé contre l'antigène de surface CD19, qui entraîne une déplétion des lymphocytes B et des plasmablastes. Il a démontré une efficacité importante sur la réduction du risque de poussées et d'aggravation du handicap. Compte tenu de l'extrême gravité de la NMO, mon avis est qu'il est important de disposer de cette molécule rapidement dans les cas où il y a un échec thérapeutique ou une impossibilité à poursuivre les thérapies actuellement disponibles afin de limiter tout risque d'impasse thérapeutique chez les patients.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Par rapport au PUT, pour lequel vous aviez des interrogations, il y a certains points qui sont allégés parce que nous sommes en post-AMM. Pour les accès précoces post-AMM, on a des PUT qui sont allégés par rapport à ce que l'on pourrait attendre. J'ai bien entendu vos réserves, mais c'est un peu dans le fonctionnement global des PUT post-AMM.

Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Bonjour, Bertrand. Je ne vais pas reprendre tout ce qu'a dit Bertrand, bien entendu. Nous commençons à être un peu familiers avec la neuromyéélite optique, mais je voudrais aborder le sujet selon notre regard. Vous avez bien compris que dans le cadre de la stratégie développée à l'heure actuelle, et en fonction de ce que vous avez dit avec le PNDS, la discussion va essentiellement se situer entre ce médicament, donc l'inebilizumab, et le rituximab. Clairement, aujourd'hui, le rituximab est le médicament que vous mettez sur la même ligne que le mycophénolate mofétil ou que la zathioprine, avec des données observationnelles qui sont manifestement en faveur du rituximab.

Finalement, la question de l'accès précoce que nous allons avoir à discuter porte sur deux critères. Le premier critère est de savoir s'il y a ou non un traitement approprié et le deuxième critère est de savoir s'il est ou non innovant. Je pense qu'il faut analyser ces deux critères ensemble.

Que démontre l'inebilizumab ? L'étude qui est faite est une étude méthodologiquement satisfaisante et sur un nombre de patients important, avec un traitement en monothérapie. C'est-à-dire que par rapport à la plupart des autres études que nous avons vues avec les autres médicaments, les patients avaient peut-être eu avant des immunosuppresseurs, dont certains d'entre eux, 7 %, avaient eu du rituximab préalablement, mais il y en avait 30 % qui n'en avaient pas eu. Ces patients, pendant les six mois de l'étude contre placebo, n'avaient aucun traitement immunosuppresseur alors que dans les autres traitements que nous avons vus, c'était essentiellement en add-on, sauf pour une des études.

Clairement, ce médicament démontre qu'il a une efficacité en six mois sur les poussées, mais il démontre également, dans les critères secondaires hiérarchisés, qu'il a un effet sur le handicap, puisqu'il réduit le handicap. Il a également un effet clairement démontré sur l'IRM. La seule chose qu'il ne démontre pas, c'est une amélioration du handicap visuel puisque les échelles d'acuité visuelle qui ont été utilisées montrent qu'il n'y a pas de différence.

Tout cela est parfaitement acceptable sur le plan méthodologique et pour moi, c'est le premier médicament qui, sur le plan méthodologique, et de façon rigoureuse et indiscutable, démontre qu'il a un impact sur la prévention du handicap.

La question est la suivante. C'est un anti-CD1, l'autre est un anti-CD20, et nous avons bien entendu que Bertrand Audoin nous a montré qu'il y a peut-être un intérêt à avoir un anti-CD19, mais que pour le moment, en tout cas, il n'y a aucune démonstration clinique, même s'il y a des éléments physiopathologiques, permettant de dire qu'un anti-CD19 fait mieux qu'un anti-CD20. Il n'y a aucune démonstration clinique. Par contre, effectivement, comme je le disais tout à l'heure, la question qu'il faut discuter est de savoir si le rituximab peut être considéré comme un traitement approprié. C'est un comparateur cliniquement pertinent, c'est évident. On aurait pu comparer les deux.

En fait, le premier patient a été intégré dans l'essai thérapeutique en janvier 2015 et à ce moment-là, toutes les recommandations vis-à-vis de l'utilisation du rituximab, qui datent essentiellement des trois dernières années, et l'essai thérapeutique qui est un petit essai thérapeutique sur le rituximab qui compte moins de 40 patients, n'étaient pas publiés. Par conséquent, on peut considérer que la comparaison avec le placebo était éthiquement acceptable, et d'ailleurs elle a été acceptée par les comités d'éthique.

Comme je le disais, ce médicament, l'inebilizumab, est le seul médicament à avoir démontré une efficacité sur le handicap.

Par conséquent, il me semble que l'on peut aussi se dire que le rituximab n'est pas un traitement approprié même s'il est un comparateur cliniquement pertinent. On peut le discuter comme cela et on peut discuter aussi comme cela le caractère innovant ou pas. Il n'y a aucune démonstration clinique de la supériorité de ce médicament, puisqu'ils n'ont pas été comparés deux à deux, mais ce médicament est le seul à avoir montré un impact objectif sur la progression du handicap. Je pense que nous pouvons discuter les quatre critères. Personnellement, après y avoir réfléchi pendant quelque temps, j'aurais tendance à dire « oui » pour les quatre.

Ensuite, j'aurai une question à poser à Bertrand mais nous en discuterons après. Tu as particulièrement de l'expérience sur l'utilisation des anti-CD20 au long cours. J'aurais aimé que tu nous dises quels sont les risques de ces médicaments à plus long terme et, même si cela ne nous sert pas dans le PUT-RD immédiatement – ce qu'il y a lieu et ce qu'il y aura lieu de faire, quand nous reverrons ces médicaments dans le traitement de ces maladies au plus long cours, dans la prévention du risque en particulier infectieux avec l'apparition d'hypogammaglobulinémies, etc.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Michel. Nous allons faire entrer l'association, qui est en distanciel.

(Soaud Mazari rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de l'association NMO. Je ne vous vois pas, mais nous vous laissons la parole pour cinq minutes. Avant de vous entendre, nous avons eu une présentation du dossier par notre chef de projet et les deux experts ont donné leur point de vue. Nous vous écoutons. Ensuite, nous discuterons du dossier et nous voterons.

Soaud Mazari.- L'association NMO France, que j'ai créée il y a deux ans, répondait bien évidemment au parcours que je venais d'avoir de symptômes qui s'étaient déclarés et qui avaient évolué sur quatre années, avec des symptômes évidemment très significatifs de cette pathologie : des nausées, des vomissements, une névrite optique à droite très invalidante, avec donc la perte de l'œil et une paralysie, ce qui s'est terminé par une cécité.

Effectivement, je comprends seulement aujourd'hui, — et je remercie la commission de me recevoir — pourquoi à l'époque j'avais entendu des mots qui m'avaient mise en colère, que je ne pouvais pas accepter ni comprendre. Des soignants m'avaient dit « nous avons tenté le tout pour le tout ». Le tout pour le tout, c'était évidemment pour eux ce qui n'était pas le tout pour le tout pour moi, puisqu'il n'y avait pas de thérapeutique à cette époque-là, et c'est ce qui m'a coûté aujourd'hui le handicap, puisque je suis malvoyante.

Pour autant, mon parcours était tellement significatif d'une errance, de difficultés, d'incompréhension des uns et des autres devant des symptômes graves, qu'il a fallu créer cette association, rassembler des malades. Depuis 2017, je ne fais que rencontrer des malades qui vivent soit la même chose, soit de grandes inquiétudes, soit des rechutes, des attaques sévères. Parfois, le pronostic vital est engagé parce qu'aujourd'hui il n'y a pas de thérapeutique. Il n'y a pas assez de thérapeutiques sur une maladie qui est grave, une maladie invalidante qui comme vous le savez conduit à une incompréhension pour les malades.

Quand on vous parle du nerf optique ou de la moelle épinière, cela ne parle pas au patient. Ce que le patient va ressentir, ce sont des douleurs, la perte de l'usage du sphincter, un recours à des choses dont il n'a pas l'habitude du jour au lendemain, le sondage pour vider la vessie. On leur présente un fauteuil à l'hôpital. Il y a une vision qui se perd en hospitalisation, parce que les thérapeutiques ne sont pas présentes, parce que les soignants n'ont pas la possibilité de nous soigner. La colère des malades se répercute sur les soignants et se répercute dans la société.

Mes symptômes ont commencé en 2013. Nous sommes en 2022. Je ne sais pas si je me suis encore réhabilitée dans la société. Avoir cinq ans de handicap visuel est encore pour moi quelque chose de très nouveau, puisque le parcours est très, très long avant de comprendre sa maladie, avant d'essayer d'entrer dans un processus pour tenter d'arrêter la maladie. En 2017, quand j'ai reçu le traitement rituximab hors AMM, mes soignants ne savaient pas si j'allais faire une atteinte de la moelle épinière et aggraver mon cas. Je n'ai pas d'atteinte de la moelle épinière à l'heure actuelle, mais je suis malvoyante.

Par contre, me retrouver malvoyante avec un fauteuil, ce n'est pas quelque chose que je souhaite, ni à moi, ni à tous les patients qui vivent cette maladie très impactante et tragiquement responsable de nombreux maux. Aujourd'hui, nous souhaitons avoir un choix thérapeutique, surtout pour ces personnes qui sont en échec de traitement. Depuis cinq ans, je suis en surveillance. J'ai cette chance. C'est-à-dire que quand je vais à l'hôpital, on vérifie que mes bras et mes jambes fonctionnent bien. « Est-ce que tout va bien ? » « Etes-vous sûre ? » Je suis en alerte régulièrement parce qu'on ne sait pas pendant combien de temps le traitement va couvrir, puisqu'il est hors AMM.

Aujourd'hui, nous avons vraiment besoin d'avoir un arsenal thérapeutique, puisque cette pathologie touche les malades. Il est vrai que la littérature scientifique parle de femmes à partir de 39 ou 40 ans. Moi, j'ai été touchée à l'âge de 40 ans, effectivement, et je me rends compte, depuis deux ans que j'ai lancé l'association, qu'il y a des enfants, des jeunes filles, des femmes de 25 ans, 27 ans, 35 ans, 40 ans, 45 ans, 50 ans, 55 ans, 75 ans, 80 ans, des hommes. Tout le monde est touché, sur cette pathologie, et chacun de manière différente.

Je pense à ces personnes qui restent très très longtemps en hospitalisation, qui ont des rechutes régulières ou qui restent en service de neurologie, comme pour moi pendant trois semaines, voire un mois, parce qu'on ne connaît pas et parce qu'il faut attendre de voir si cela s'arrête ou non avec les thérapeutiques, si les poussées vont continuer.

Ces personnes, qui après avoir eu des poussées graves font de la rééducation, font des allers-retours entre la rééducation et la neurologie. Il y a ce jeune homme auquel je pense, qui depuis trois ans n'est pas retourné chez lui et qui est dans un état totalement paralysé. Il est intubé pour se nourrir. Je pense à cette femme de 50 ans qui a des enfants, qui reste en rééducation et qui fait des allers-retours aussi au service de neurologie parce que les poussées continuent d'augmenter.

Oui, nous avons besoin de thérapeutiques. Si vous me demandez qui je suis, je suis une femme du XXI^e siècle qui vit un handicap au XXI^e siècle. Ce n'est pas possible. Au XXI^e siècle, je vis un handicap dans l'attente et l'espoir de différentes thérapeutiques pour être sûre que ma qualité de vie ne soit pas plus entravée qu'elle ne l'est aujourd'hui, parce que j'ai perdu mon travail, j'ai recours à des personnes à mon domicile, je ne peux plus conduire, je ne peux plus choisir mes repas, je ne peux pas lire. La période du Covid a été particulièrement néfaste aux malades de la neuromyéélite optique puisque nous sommes immunodéprimés et il y a donc une rupture avec la société. Nous nous sommes auto-confinés bien avant qu'on nous le demande parce que nous avons peur pour notre pathologie.

Pierre Cochat, Président.- Madame, je suis désolé, je suis obligé de vous interrompre parce que nous avons malheureusement des contraintes de temps.

Souad Mazari.- Avez-vous des questions ?

Pierre Cochat, Président.- Voilà, je pense qu'il vaut peut-être mieux avoir des questions. Nous avons parfaitement compris votre message et la lourdeur du handicap. Nous vous félicitons d'avoir monté cette association, qui avait sa place, c'est évident, et dont on attend beaucoup.

J'ai une question plus précisément sur le médicament dont nous parlons. Vous en attendez d'une part la place, mais aussi le résultat, ce qui se comprend bien. Avez-vous d'autres commentaires à nous faire sur ce que vous ressentez de ce médicament, en termes d'effets positifs de ce qui vous a été communiqué, en termes d'effets indésirables, en termes de facilité d'utilisation, etc. Si nous ciblons le débat plus sur le médicament dont nous parlons, avez-vous des commentaires spécifiques à faire, en quittant un peu le handicap associé à la maladie elle-même ?

Souad Mazari.- Bien sûr. Tout est récent, dans cette maladie, que ce soit pour les soignants, pour l'association ou pour les patients. Aujourd'hui, les patients font face à une seule thérapeutique, la plus utilisée, le rituximab. Ce qui est intéressant pour eux, c'est d'avoir une perfusion en milieu hospitalier tous les six mois. Il me semble que UPLIZNA propose ce même type d'utilisation. Je n'ai pas plus d'informations sur le médicament parce qu'encore une fois, l'association est encore précoce et je ne m'aventure pas sur des sujets que je ne peux pas encore maîtriser, parce que bien avant cela, il y a beaucoup de choses à faire.

Si la thérapeutique est aujourd'hui auditionnée, c'est qu'elle a forcément passé le cap et qu'elle est, pour les malades, possiblement utilisable. Le travail que nous aurons à faire, c'est important, et c'est là que cette démocratie sanitaire est importante, c'est de travailler avec toutes les parties prenantes, que ce soit les laboratoires pharmaceutiques ou les soignants, pour permettre aux malades d'intégrer et de comprendre ce médicament bien en amont, bien avant de venir aujourd'hui en commission et de pouvoir tous collaborer en toute transparence pour comprendre tous ces enjeux.

Je n'aurai pas d'avis sur ce médicament parce que je ne suis pas une scientifique. Chacun son rôle, je suis simplement là pour dire que nous n'avons pas de traitement et je ne pourrai pas intervenir sur ce sujet. Je sais juste que c'est une injection et qu'il y aura forcément du travail à faire pour intégrer le patient dans ce parcours du médicament, quel qu'il soit.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions pour Madame Mazari ? Il n'y a pas d'autre question. Merci beaucoup pour votre temps et pour votre témoignage.

(Souad Mazari quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires à nos experts ? Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ma question est peut-être pour Michel. Nous avons abordé d'autres médicaments dans le cadre de cette maladie, le SOLIRIS et l'ENSPRYNG. On a entendu que le SOLIRIS était bien mais un peu lourd, puisque ce sont des injections répétées plutôt par voie intraveineuse. Monsieur Audoin nous a dit qu'ENSPRYNG ce n'était pas mal parce que c'est du sous-cutané, cela peut donc se faire en ambulatoire et c'est tous les mois.

Monsieur Audoin en a parlé, mais tu n'as pas repris cette question, Michel. Où situez-vous ce médicament par rapport aux autres ? C'est ma première question. Après, pour essayer de les comparer les uns par rapport aux autres, est-ce que les critères de jugement qui ont été choisis sur les différentes études pour les médicaments actuellement disponibles — le rituximab pour ne citer que le premier — peuvent être comparés ? Ont-ils le même bénéfice, notamment sur les critères de jugement secondaire, puisque Monsieur Audoin a dit que cela ne fonctionnait pas mal sur les différents critères de jugement secondaire hiérarchisé ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Vas-y, Bertrand, réponds.

Bertrand Audoin.- Comme l'a dit Michel Clanet, concernant le traitement inebilizumab, l'étude est quand même clairement très bien faite et elle a la capacité de montrer qu'il y a un effet sur l'accumulation du handicap, chose qui n'avait pas été montrée précédemment. Après, sur le plan purement théorique, ce qui est quand même fondamental, c'est de comparer leur effet sur les poussées, puisqu'on sait que c'est une maladie qui évolue uniquement par poussées. Nous ne sommes pas dans la problématique de la sclérose en plaques où le handicap peut évoluer de façon indépendante des poussées.

Quand on regarde le critère de jugement principal, donc sur 2 poussées, on a des effets qui semblent tout à fait importants et comparables entre les anti-B - donc rituximab et inebilizumab - et également le SOLIRIS, donc l'anti-complément, où il y a des effets très importants sur les poussées. On a l'impression, mais c'est compliqué de comparer entre deux études, que les anti-IL-6 ont un effet un peu moins marqué sur la réduction du risque de poussées, en sachant qu'on a également une expérience des anti-IL-6 à travers le tocilizumab depuis quelques années, qui semble fonctionner. Je crois que l'on ne peut pas hiérarchiser ces traitements, clairement. On est sûr de l'efficacité très importante des anti-B et des anti-compléments. On est un peu moins sûr de ce niveau d'efficacité pour les anti-IL-6, mais c'est à prendre avec beaucoup de réserves.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Étienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup pour votre exposé qui était très clair. J'avais deux petites questions.

Si vous disposez de ce médicament, est-il destiné à remplacer totalement les indications de rituximab ? Si non, comment allez-vous choisir entre rituximab et ce nouvel anticorps ? J'ai une question annexe. Y a-t-il un programme de recherche prévu pour comparer les différents traitements qui sont maintenant des options pour limiter les rechutes dans cette maladie ?

J'ai vu également que dans l'étude, quelques patients, un peu moins de 10 %, avaient reçu antérieurement du rituximab. Avons-nous des informations spécifiques dans cette sous-population sur une éventuelle efficacité ou inefficacité, alors qu'en effet les deux thérapeutiques agissent finalement sur la même cible ?

Bertrand Audoin.- Concernant la place par rapport au rituximab, ma réserve est la tolérance. L'avantage du rituximab, c'est que l'on a plus de vingt ans d'expérience de ce traitement. On commence à avoir beaucoup de données sur le risque infectieux, que ce soit en rhumatologie

et maintenant en neurologie, avec de nombreuses études publiées. On quantifie ce risque infectieux et on quantifie maintenant le risque d'hypogammaglobulinémie.

Sur l'inebilizumab, on n'a pas d'expérience dans d'autres domaines, donc il nous manque cette expérience sur la tolérance.

On pourrait imaginer que la tolérance est probablement la même puisque la cible est la même, mais comme je vous l'ai dit, pas tout à fait. Ma réserve est sur les plasmablastes. Le fait que cela agisse sur les cellules productrices d'anticorps, sur les plasmablastes, fait qu'on peut imaginer que l'effet sur l'hypogammaglobulinémie sera plus prononcé. Voilà ma réserve. C'est pour cela que remplacer le rituximab par l'inebilizumab tout de suite ne me paraît pas prudent concernant la tolérance.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Comme il s'agit d'un accès précoce post-AMM, la vraie question est de balancer les risques qui viennent d'être magnifiquement illustrés par le professeur Audoin et l'éventuel gain sur le handicap. Finalement, on dispose du rituximab qui est validé depuis 20 ans, si j'ai bien compris, même s'il n'y a pas de démonstration et même s'il n'y a pas comparaison des deux médicaments, donc nous aurons du mal à répondre à la question de savoir s'il n'y a pas de traitement alternatif. Il y a en fait un traitement alternatif, avec peut-être un gain potentiel mais avec un risque potentiel. C'est cela qu'il est difficile pour nous d'évaluer. Je vous remercie, vous les spécialistes, de nous aider à répondre à cette question.

Bertrand Audoin.- Si je peux faire un commentaire, il y a un gain peut-être sur le niveau de repopulation B. On sait que les poussées sous rituximab surviennent, pour la très grande majorité d'entre elles, lorsqu'il y a une repopulation lymphocytaire B et notamment une repopulation lymphocytaire B précoce, entre l'intervalle des six mois. On sait que la vitesse de repopulation est variable d'un individu à l'autre et qu'elle est en général marquée après 7 mois, donc si on le fait à 6 mois on couvre la majorité des patients, mais certains vont avoir une repopulation plus précoce. Or, on sait que les anticorps anti-rituximab peuvent faire que le niveau de repopulation est accéléré.

Par conséquent, l'inebilizumab peut avoir un intérêt chez des patients qui feraient une poussée et chez qui il a été démontré qu'il y a eu une repopulation. Là, il est intéressant de faire de l'inebilizumab parce qu'on peut imaginer que même si c'est la même cible, on ne va pas avoir la même vitesse de repopulation. Là, il y a vraiment un gain d'être dans un anticorps humanisé. Même si on est dans la même classe thérapeutique, c'est un gain. Après, c'est un gain qui pourra être probablement marginal, mais qu'il ne faut pas négliger. À l'échelle de l'individu, cela peut vraiment rendre service pour certains patients.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Pour répondre, Bertrand, je vais te poser une question. Comme tu t'en rends compte et tu le sais, à la commission de transparence nous discutons

sur des dossiers et sur la qualité scientifique des dossiers. Je regrette profondément que nous n'ayons pas, avec le rituximab, un niveau de preuve. Tout repose sur des études observationnelles dont tu connais les limites. L'étude qui a été présentée sur le rituximab, qui est sortie dans le Lancet Neurology l'année dernière, porte sur un petit nombre de patients japonais qui n'ont pas tout à fait les mêmes manifestations de la maladie. Ils sont plus tardifs dans la maladie, plus nombreux, etc. Finalement, pour le rituximab, et je le déplore, nous n'avons pas un niveau de preuve tel que celui que nous avons avec l'inebilizumab qui démontre de façon claire qu'il y a une efficacité et une diminution du handicap et des poussées.

Ma question est la suivante. La question que nous devons nous poser et à laquelle je te demande de répondre est celle-ci. Penses-tu qu'il puisse y avoir une perte de chance, aujourd'hui, si l'on donne du rituximab par rapport à l'inebilizumab eu égard à la qualité de démonstration des preuves de l'un et des preuves de l'efficacité de l'autre. Suivant la façon dont tu réponds à cette question, nous répondons à toutes les questions d'innovation et de comparaison.

Bertrand Audoin.- Sur l'efficacité, c'est indiscutable, les preuves sont supérieures pour l'inebilizumab étant donné la méthodologie. Sur la tolérance pas du tout. Je ne suis pas d'accord sur la tolérance. Nous n'avons pas assez de données dans cette étude, qui est uniquement sur trois ans. Le placebo est uniquement sur six mois et il y a un niveau d'infections élevé, donc il est difficile de connaître le profil de tolérance de l'inebilizumab et nous n'avons pas d'autres données dans la littérature. Ma réponse est celle-ci. Sur l'efficacité, bien sûr le niveau de preuve est supérieur. Sur la tolérance, nous manquons de données. Le gain pour le patient peut être sur l'efficacité mais sur la tolérance je ne peux pas répondre et c'est à mon avis un vrai problème.

Pierre Cochat, Président.- J'ai un commentaire et une question. La repopulation B dont vous avez parlé est une donnée qui est théorique. Nous n'avons pas de démonstration clinique de ce bénéfice, sauf si je me trompe, et c'est ce dont nous avons besoin.

Ma question concerne l'immunisation anti-médicament dont vous avez parlé. Habituellement, c'est quelque chose d'assez fréquent dans d'autres situations que celle-ci, mais habituellement c'est sans conséquence clinique. Or, là, si j'ai bien compris, vous avez dit que cela pouvait être responsable d'une moindre efficacité. C'est une donnée que je n'ai pas retrouvée et qui est importante.

Bertrand Audoin.- Notre connaissance sur l'effet de la vitesse de repopulation sur le risque de poussées est issue d'un travail sud-coréen sur le rituximab qui ne fait pas des reperfusions tous les six mois, mais qui guide les reperfusions au niveau de repopulation. À travers ce travail, nous connaissons donc le niveau de repopulation qui va engendrer un risque de poussées. C'est à travers cela que l'on sait qu'il y a un lien quand même entre la vitesse de repopulation et le risque de poussées.

Effectivement, pour l'inebilizumab, on n'a absolument pas de données dans l'étude. Simplement, on sait, par une autre étude sur le rituximab, que lorsque les anticorps sont présents ils font que la vitesse de repopulation lymphocytaire B est supérieure. Tout cela est purement théorique, effectivement. Nous n'avons aucune démonstration de la pertinence

clinique de ces anticorps et de l'impact clinique de ces anticorps dans la NMO et les traitements anti-B.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'avais une question concernant les patients pour lesquels il y a un échec du rituximab. Qu'est-ce qui vous fait choisir entre ce traitement et, par exemple, le SOLIRIS ?

Bertrand Audoin.- C'est par rapport à ce que je disais tout à l'heure. Si l'on a un échec du rituximab et que l'on a la preuve que la poussée est survenue du fait d'une repopulation lymphocytaire B précoce, à mon sens les deux peuvent être discutés. Par contre, si la poussée est survenue alors que les B n'étaient pas dosables, il n'est pas logique de partir d'un nouvel anti-B et là, je mettrais du SOLIRIS.

Il y a des centres qui n'ont pas accès à un immunophénotypage en urgence. Lors de la poussée, donc si on ne le connaît pas, il faudrait à mon sens plutôt partir vers du SOLIRIS puisqu'il n'est pas logique de rester dans la même classe thérapeutique. Voilà ma réponse.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais quand il y a une repopulation B, on peut aussi refaire du rituximab.

Bertrand Audoin.- Oui, mais si la repopulation B est survenue à trois mois, ce qui peut arriver, on peut quand même penser qu'en utilisant un humanisé on va gagner un peu. C'est purement théorique.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est théorique, oui.

Bertrand Audoin.- C'est purement théorique, mais en tout cas je ne repartirais pas sur du rituximab à ce moment-là si on est devant un patient qui a une repopulation précoce. Je ferais soit de l'éculizumab, soit éventuellement l'inebilizumab. Cela se discute.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question de Sylvie Castaigne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je n'ai pas compris quelle était la durée normale du traitement. Est-ce une injection tous les six mois ? Ensuite, comment jugez-vous que vous allez arrêter ou quelle est la moyenne d'un traitement par anticorps anti-B dans votre expérience ?

Bertrand Audoin.- C'est une question fondamentale. Malheureusement, on ne peut pas arrêter ces traitements dans la NMO puisque lorsqu'on arrête, il y a une repopulation B et un risque de poussées. C'est bien sûr ce qu'il va se passer dans les années à venir. C'est ce risque d'hypogammaglobulinémie qui se cumule et on commence à le voir, les patients qui ont des anti-B, donc le rituximab, depuis cinq ou six ans, commencent à avoir un niveau d'hypogammaglobulinémie qui fait qu'on se pose la question du changement thérapeutique.

C'est un réel problème. C'est pour cela qu'il est important d'avoir le maximum de traitements disponibles. En l'occurrence, l'inebilizumab ne répond pas à cette attente puisque c'est encore

un anti-B, et si l'on est dans le cadre d'une hypogammaglobulinémie secondaire au rituximab, ce qui arrive de plus en plus et qui est un réel problème pour poursuivre le traitement chez le patient, il n'apporte rien de plus.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos nombreuses questions. Merci de vous déconnecter. Bonne journée.

(Bertrand Audoin quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires résiduels ? Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, vous avez compris. Je pense que c'était très clair. Il faut le situer par rapport au rituximab.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ce n'est pas tout à fait clair pour moi. Vous ne m'avez pas répondu, ou en tout cas je n'ai pas compris la réponse sur le positionnement des autres médicaments, notamment de l'ENSPRYNG. Je reprends la fiche qui avait été éditée en janvier 2022 par cette même commission, où nous avons mis une AMM III pour les mêmes indications, semble-t-il, mais cela demande confirmation. Vous ne parlez pas, vous mettez le comparateur comme étant le rituximab seul. Compte tenu des indications dont il a parlé, de repopulation sur l'anti-IL-6, nous ne sommes plus du tout sur les mêmes profils de patients. Pourquoi ne serait-ce que celui-là puisqu'il est en sous-cutané ? Je peux entendre pour le SOLIRIS pour la lourdeur de l'administration, mais pourquoi ne parlez-vous pas de celui-là ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans mon rapport, on repart sur le PNDS. Le PNDS situe le rituximab en première ligne au même niveau que le mycophénolate mofétil et l'azathioprine. Les autres médicaments sont lorsqu'il y a un échec à cette ligne. Pour moi, l'anti-CD19, qui est de la même famille puisque c'est un anti-B, se discute au même niveau que le rituximab. Les autres médicaments, comme le SOLIRIS, on les met en deuxième ligne après échec des immunosuppresseurs utilisés de façon conventionnelle. Moi, je le place comme cela. Il l'a dit tout à l'heure, sauf cas très particulier et cette histoire de remontée des lymphocytes B qui peut se discuter, je ne vois pas la raison d'aller mettre un anti-CD19 après l'échec d'un anti-CD20. Il l'a dit tout à l'heure. Pour moi, il ne se situe pas, en tout cas dans le PNDS et dans les recommandations françaises, au même niveau que se situent les deux autres.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Si je peux ajouter une précision sur ENSPRYNG, il me semble que pour qu'il soit qualifié de traitement approprié, il faut qu'il soit inscrit sur une liste de remboursement et ce n'est pas encore le cas à ma connaissance. Il n'est pas encore inscrit, ni en ville ni aux collectivités.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. En revanche, il y a SOLIRIS, mais ENSPRYNG n'est pas inscrit.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons du retard et des contraintes pour les dossiers d'après. Je propose que nous passions au vote. Je vous propose de voter sur les quatre critères.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Pour le premier critère, « la spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante », nous avons 21 voix pour et 1 abstention. Pour le deuxième critère, « il n'existe pas de traitement approprié », nous avons 13 voix pour, 8 voix contre et 1 abstention. Pour le critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », nous avons 17 voix pour, 4 voix contre et 1 abstention. Pour le critère « la mise en œuvre du traitement ne peut être différée », nous avons 15 voix pour, 6 voix contre et 1 abstention. C'est donc un « oui » pour l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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