



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 octobre 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 (Inscription)- Examen

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à UPLIZNA.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Concernant le Professeur Bertrand Audoin, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Bertrand Audoin rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Audoin. Merci beaucoup de vous être joint à nous, je suis désolé pour ce petit retard. Nous allons voir ensemble le dossier d'UPLIZNA qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, nous vous écouterons puis nous aurons un rapport écrit de Michel Clanet, qui n'est pas disponible aujourd'hui malheureusement, et une contribution de l'association NMO France.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez voir l'inscription de la spécialité UPLIZNA, à base d'inebilizumab au dosage 100 milligrammes en solution à diluer pour perfusion. Il s'agit d'un anticorps humanisé qui cible les antigènes CD19 exprimés à la surface des lymphocytes B et des lymphocytes pré-B. Il s'administre par perfusion intraveineuse tous les six mois.

Il s'agit d'une inscription uniquement sur la liste des spécialités réservées aux collectivités dans l'indication suivante. UPLIZNA est indiqué en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes étant séropositifs pour les immunoglobulines G antiacétaboline-4.

Il dispose d'une AMM centralisée depuis le 25 avril 2022 dans cette indication et vous l'avez déjà vu dans le cadre d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM que vous avez octroyée le 25 mai 2022 dans l'entièreté de l'AMM.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans l'entièreté de l'indication de l'AMM, une AMM de niveau III dans la stratégie thérapeutique à la fois chez les patients naïfs et chez les patients en échec des traitements de fond immunosuppresseurs. Nous vous précisons la stratégie thérapeutique par la suite dans cette maladie-là. Le laboratoire réclame également un intérêt de santé publique.

La stratégie thérapeutique actuelle dans les troubles du spectre de la neuromyéélite optique a été établie notamment selon le PNDS récent de 2021. Actuellement, les patients en première intention ont des immunosuppresseurs hors AMM avec le rituximab comme chef de file, puisqu'il est utilisé chez environ 80 % des patients ayant été répertoriés dans la cohorte française NOMADMUS sur les deux dernières années, 2019-2020. On a également d'autres molécules disponibles telles que l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil.

En seconde intention, on dispose de deux anticorps qui ont eu des AMM assez récemment et qui ont été évalués par la commission. Il s'agit du SOLIRIS, éculizumab, qui est un anticorps anti-C5 du complément, avec une administration également en perfusion intraveineuse

toutes les deux semaines, et de l'ENSPRYNG, satralizumab, un anticorps anti-interleukine-6, qui s'administre en sous-cutané toutes les 4 semaines. La commission a évalué ces deux dossiers et leur a réservé une place en traitement de seconde intention. Nous disposons également du tocilizumab en tant que molécule hors AMM.

Les données cliniques à l'appui de cette demande de remboursement pour UPLIZNA reposent principalement sur l'étude N-Momentum, qui est une étude clinique de phase 2-3 de supériorité au cours de laquelle les patients étaient randomisés selon un ratio 3 : 1. Elle était randomisée en double aveugle. Elle a comparé l'inebilizumab en monothérapie par rapport au placebo chez 231 patients atteints de troubles du spectre de la neuromyéélite optique.

Parmi les caractéristiques à l'inclusion, on remarque que la grande majorité des patients (93 %) était positive aux immunoglobulines G antiaquaporine-4 et environ deux tiers des patients avaient précédemment reçu un traitement de fond antérieur, dont 5 % avaient reçu le rituximab.

En termes de résultats d'efficacité, le critère principal était évalué à l'issue d'une période de double aveugle avec un suivi médian de 6,5 mois. Le critère de jugement principal était le délai avant la première poussée au terme de 197 jours ayant été confirmé par un comité d'adjudication indépendant. On évaluait ce critère dans deux populations : la sous-population ayant spécifiquement des immunoglobulines G antiaquaporine-4 et la population ITT.

Ces analyses ont notamment été faites avec une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha selon la méthode Bonferroni et les résultats ont été significatifs dans ces deux sous-populations-là. Les critères vous ont été affichés. Il y a notamment un taux de patients ayant présenté des poussées de 11 % dans le groupe inebilizumab versus 42 % dans le groupe placebo dans la population positive aux immunoglobulines, et un taux de 12 % versus 39 % respectivement dans la population ITT.

Nous avons également une différence significative qui a été observée sur trois critères de jugement secondaires ajustés qui étaient inclus dans la méthode d'ajustement selon Bonferroni :

- le critère d'aggravation du score de handicap EDSS ;
- l'accumulation de lésions actives à l'IRM ;
- le nombre d'hospitalisations liées à la maladie.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative ayant été observée sur le critère de variation du score d'acuité visuelle.

Au cours de cette étude, les patients pouvaient également recevoir lors d'une phase d'extension ouverte l'inebilizumab. A l'issue d'un suivi médian de 2,7 à 3,15 ans selon les patients, un maintien de l'efficacité a été suggéré.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables ayant été rapportés ont été les infections, les réactions liées à la perfusion et également l'arthralgie.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Audoin, qui est neurologue au CHU de la Timone à Marseille. Le Professeur Clanet nous a également transmis un rapport écrit dont je lirai les principales conclusions. Nous avons une contribution de l'association NMO France.

Je laisse la parole au professeur Audoin.

Bertrand Audoin.- J'ai fait un diaporama avec quelques points clefs. Je vais essayer d'être synthétique.

Je fais un rappel sur la pathologie que vous connaissez et dont nous avons déjà discuté en mai. C'est une pathologie rare, puisqu'il y a environ 500 à 1 000 patients en France, qui touche principalement les femmes. C'est une pathologie qui débute vers l'âge de 40 ans sous forme sporadique. C'est une pathologie, et c'est important de le noter, qui n'évolue que par poussées inflammatoires du système nerveux central, qui se logent essentiellement dans la moelle et dans le nerf optique. Ces poussées peuvent être dévastatrices, avec une menace du pronostic vital possible. En tout cas, le pronostic fonctionnel est toujours engagé.

C'est une maladie qui n'évolue pas en dehors des poussées. Il n'y a pas de phase progressive, ce n'est pas du tout comparable à la sclérose en plaques. C'est-à-dire que s'il n'y a pas de poussée, le patient n'évolue pas.

La stratégie thérapeutique est bien entendu la prise en charge optimale des poussées, et cela a été développé dans le PNDS, et également la prévention de la poussée et donc l'instauration d'un traitement de fond qui doit être autant que possible très efficace puisqu'une poussée simplement peut menacer le pronostic fonctionnel ou vital.

Déjà, je dis quelques mots sur l'UPLIZNA parce que je crois qu'il y a, au moins dans l'opinion, une confusion entre l'UPLIZNA et le rituximab, comme si l'UPLIZNA était un rituximab humanisé. Je crois qu'il faut insister sur le fait que c'est un anti-CD19 versus un anti-CD20. On élargit donc la déplétion et on va toucher également les plasmocytes et les plasmablastes. C'est donc un spectre d'action plus large. Nous verrons que cela a son importance. On le voit dans les résultats de l'étude.

Ils ont mesuré l'expression des gènes spécifiques des plasmocytes dans les deux groupes et on voit bien qu'il y a une action importante, complète, sur les plasmocytes. Il y a donc bien une action sur les plasmocytes et cette action a été justifiée, dans le choix du CD19 dans la NMO, pour agir sur la synthèse des anticorps anti-AQP4 puisque l'on connaît, sur des modèles animaux au moins, le rôle pathologique de ces anticorps.

Cependant, et j'attire votre attention là-dessus, dans l'étude il n'a pas été montré d'efficacité de l'UPLIZNA sur le titre de ces anticorps. L'action sur les plasmocytes justifiée pour atteindre ces anticorps n'a pas été démontrée sur les résultats biologiques. On se demande donc finalement quel est l'intérêt d'étendre.

Concernant la lecture critique de cette étude, c'est une étude qui a été faite sur un grand nombre de sujets, qui est très robuste sur le plan méthodologique, qui comprenait une étude contre placebo pendant 6 mois puis une extension. Ce sont des patients essentiellement séropositifs, avec seulement 17 patients séronégatifs. Pour la plupart ils avaient eu des

traitements antérieurs immunosuppresseurs. Le critère de jugement était la poussée. L'efficacité a été clairement démontrée contre placebo. Je vais aller vite, puisqu'on vous a déjà présenté les résultats, qui sont très robustes.

Je mets un bémol quand même sur le handicap. L'outcome sur l'EDSS, la mesure du handicap, a été atteint à 6 mois. Cependant, lorsqu'on regarde les données sur l'extension, on se rend compte que ce n'était pas un EDSS stabilisé puisque les patients qui avaient un EDSS plus important dans le groupe placebo à 6 mois par rapport au groupe traité ont récupéré. Il ne s'agissait pas du tout de handicap irréversible, c'était des patients qui n'avaient pas encore récupéré de leurs poussées. C'est important à souligner. On ne peut pas parler d'EDSS stabilisé et il n'y avait pas d'effet sur le pronostic visuel à court terme.

Je vais aller vite sur cette diapositive puisqu'on vous a présenté ces éléments à l'instant. C'est ce dont nous disposons aujourd'hui comme traitements pour la NMO. Il y a les traitements immunosuppresseurs utilisés hors AMM, qui sont essentiellement le rituximab qui est actuellement le traitement le plus utilisé en France et à travers le monde dans la NMO. Il y a de très nombreuses études observationnelles, une méta-analyse, une étude randomisée sur un petit effectif mais robuste sur le plan méthodologique qui a été publiée dans le Lancet Neurology en 2020. En France, aujourd'hui, 80 % des patients sont traités par rituximab.

Il y a également l'utilisation de l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. Il y a également deux traitements qui ont eu l'AMM et un remboursement limité pour l'indication des patients AQP4+ adultes et en échec de traitement de fond immunosuppresseur, donc essentiellement le rituximab, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil.

Je vais présenter les avantages et les inconvénients de façon très synthétique de l'UPLIZNA par rapport aux traitements dont nous disposons aujourd'hui. Par rapport au rituximab, en termes de mode et de rythme d'administration, c'est identique, c'est une perfusion tous les six mois. Sur l'efficacité, il n'y a pas d'élément pour démontrer une efficacité différente. Déjà, il n'y a pas d'étude face à face et l'efficacité du rituximab dans l'étude randomisée est très importante et il n'y a pas de raison, du moins théorique, qu'il y ait une différence.

Sur le plan de la tolérance, il y a probablement des réactions à la perfusion qui sont moindres pour l'UPLIZNA. On en retient 12 % dans l'étude versus 20 % à 70 % selon les études pour le rituximab. C'est logique étant donné que l'UPLIZNA est un anticorps humanisé versus un anticorps chimérique.

Par contre, sur l'hypogammaglobulinémie, c'est là que je voudrais attirer votre attention. La baisse des immunoglobulines est importante, fréquente durant l'étude. Sur le graphique que je vous ai reporté, on voit une diminution continue du taux d'immunoglobuline durant toute l'étude. On connaît ce risque pour le rituximab. Nous avons d'ailleurs été les premiers à le publier récemment pour la NMO. Il y a une étude américaine qui vient d'être publiée pour la NMO et le rituximab.

La communauté est plutôt à la recherche de traitements anti-B qui diminueraient ce risque, donc peut-être de traitements plus ciblés sur les anti-B mémoires plutôt que des traitements qui élargissent le spectre d'action et qui pourraient, au moins théoriquement, aggraver ce risque d'hypogammaglobulinémie. Je vous rappelle que l'on va agir également sur les

plasmocytes et les plasmablastes. Il est donc certain que nous n'allons pas gagner en risque d'hypogammaglobulinémie et qu'on pourrait peut-être le majorer, en tout cas d'un point de vue théorique. J'attire votre attention là-dessus, c'est important.

Concernant les avantages et les inconvénients par rapport à l'éculizumab, sur le plan du mode d'administration, il y a clairement un avantage pour l'UPLIZNA puisqu'avec le SOLIRIS, ce sont des administrations tous les quinze jours, donc c'est lourd.

Concernant l'efficacité, il n'y a encore une fois pas d'étude comparative. Lorsqu'on regarde les chiffres bruts, on a l'impression que l'éculizumab pourrait être plus efficace mais je vous rappelle que dans l'étude du SOLIRIS il y avait une association avec des immunosuppresseurs qui étaient autorisés donc il est compliqué de comparer.

Concernant la tolérance, il n'y a pas de différence qui paraît nette. J'attire votre attention sur le fait qu'avec l'éculizumab, on sait qu'il y a des risques de méningite à méningocoque même s'il n'y en a pas eu dans l'étude NMO. Il y a quand même eu un décès dû à une pneumopathie dans l'étude éculizumab. Je rappelle qu'il y en a eu trois pour l'UPLIZNA, dont deux secondaires à une infection.

Sur le mode d'administration, à mon sens le satralizumab est avantageux puisque c'est toutes les quatre semaines et surtout en sous-cutané donc à domicile. Concernant l'efficacité, il n'y a pas d'élément en faveur d'une efficacité supérieure de l'UPLIZNA. On peut avoir l'impression, si on regarde rapidement les études, qu'il y a une moindre efficacité du satralizumab mais en fait, dans l'étude du satralizumab, 30 % des patients étaient séronégatifs, versus 7 % dans l'étude de l'UPLIZNA. Quand on regarde l'efficacité pour les sous-groupes séropositifs, on a des efficacités qui semblent comparables. Concernant la tolérance, il n'y a pas eu de décès dans l'étude ENSPRYNG, pas d'hypogammaglobulinémie, donc il y a peut-être une meilleure tolérance.

Concernant la population cible, quand on analyse l'étude sur l'UPLIZNA, à mon sens il n'y a pas de possibilité d'identifier une population qui pourrait particulièrement bénéficier de ce traitement plutôt qu'une autre. Il s'agit de patients adultes NMO AQP4 positifs mais on ne retrouve pas de niche particulière.

En conclusion, l'UPLIZNA est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'antigène de surface CD19. Ce n'est pas un anti-CD20. C'est différent du rituximab, puisqu'il y a un spectre d'action plus large et il va y avoir une déplétion des plasmocytes. L'efficacité est clairement démontrée contre placebo pour la réduction du risque de poussée chez les patients adultes AQP4 positifs.

L'apport sur le plan de l'efficacité par rapport aux autres traitements est difficile à évaluer puisqu'il n'y a pas d'étude comparative. Lorsqu'on regarde les études qui ont été faites dans des populations relativement comparables, on trouve des niveaux d'efficacité qui apparaissent comparables. Sur le plan de la tolérance, on ne peut pas parler de gain par rapport à l'UPLIZNA, au contraire. Je pense qu'il y a un signal sur l'hypogammaglobulinémie. Il y a eu un Covid grave. On sait maintenant que les dépléteurs B augmentent les risques de Covid grave. On sait également, et c'est un point important, qu'ils diminuent l'efficacité des

vaccins, au moins contre le Covid. Il n'y a pas d'identification de population qui pourrait particulièrement bénéficier de ce traitement.

Enfin, j'ai essayé de voir quel pourrait être le rationnel à positionner différemment l'UPLIZNA du SOLIRIS et de l'ENSPRYNG. Vous l'avez positionné en deuxième intention après échec des traitements de fond immunosuppresseurs, azathioprine et mycophénolate. Par rapport au SOLIRIS, il y a quand même un avantage clair pour l'UPLIZNA qui est le rythme d'administration. Il y a également un avantage, qui est qu'il a été évalué en monothérapie avec une efficacité très importante alors que l'écilizumab était évalué en association. Par rapport au satralizumab, par contre, je n'ai pas d'élément pour favoriser ce traitement plutôt que l'ENSPRYNG dans un remboursement qui pourrait être étendu. Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Notre chef de projet nous lit les conclusions de Michel Clanet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans les points de son rapport, Monsieur Clanet a rappelé que le rituximab était un anticorps monoclonal anti-CD20 appartenant à la même famille que l'inebilizumab anti-CD19. C'est un comparateur cliniquement pertinent. Il souligne simplement que les résultats positifs du premier essai thérapeutique randomisé en double aveugle du rituximab versus placebo étaient de publication récente, de 2020, portant sur un petit effectif de patients évoluant depuis plus longtemps avec une maladie moins active, avec des patients uniquement japonais, d'où une limite en termes de transposabilité, et que l'inebilizumab a été comparé au placebo et non à ce comparateur.

Cependant, le premier patient inclus dans l'étude N-Momentum de l'inebilizumab en 2015 a été inclus avant que la plupart des publications concernant la recommandation du rituximab dans cette indication ne soit parue. Pour lui, c'est donc un comparateur cliniquement pertinent.

Il souligne effectivement les résultats d'efficacité sur lesquels je ne vais pas revenir, ainsi que le profil de tolérance qui n'est pas différent de celui des anti-CD20 qui est bien connu. Il rappelle les trois décès ayant été soulignés durant l'étude. Le risque majeur de l'utilisation à long terme des anti-CD20 et a fortiori anti-CD19 est celui d'une hypogammaglobulinémie et ses conséquences infectieuses, un risque qui est actuellement mis en avant dans le traitement au long cours de la SEP.

Si l'inebilizumab apporte des éléments supplémentaires par rapport au rituximab sur le plan théorique, puisque c'est un anticorps monoclonal humanisé avec une action étendue aux plasmablastes et plasmocytes, il n'y a aujourd'hui aucune preuve clinique d'une supériorité de l'un par rapport à l'autre. Le profil de sécurité est comparable avec un risque potentiel d'hypogammaglobulinémie à long terme.

En conclusion, l'inebilizumab apporte la preuve d'une efficacité préventive de l'évolution des poussées et de l'aggravation du handicap des patients atteints de NMO et présentant des anticorps positifs aux antiaquaporine-4, que les patients soient naïfs de traitement immunosuppresseur de première ligne ou préalablement traités. Il rappelle qu'on avait réservé l'utilisation du SOLIRIS et de l'ENSPRYNG à la deuxième ligne de traitement. L'inebilizumab s'est comparé au placebo. Il est difficile d'évaluer son efficacité par rapport aux

immunosuppresseurs de première ligne hors rituximab, même si l'on peut considérer que la majorité des patients inclus dans l'essai avaient reçu l'un d'entre eux.

Le PNDS et les experts considèrent que le rituximab est le traitement de première ligne puisque c'est actuellement le plus utilisé. La discussion de la place de l'inebilizumab se situe vis-à-vis du rituximab. Il rappelle que lors de la mise en place de l'étude il n'y avait pas de consensus sur l'utilisation du rituximab. On peut de fait considérer que le développement est concomitant. Les deux traitements ont une même cible thérapeutique et les avantages théoriques de l'inebilizumab sur rituximab n'ont pas de démonstration clinique. Il souligne que dans l'étude N-Momentum, seulement 7 % des patients avaient préalablement reçu du rituximab et il n'apparaît pas pertinent de traiter un patient en échec d'un anti-CD20 par un anti-CD19.

Dans ses conclusions, il proposerait un SMR important, une ASMR III dans l'entièreté de l'AMM dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab, et pour lui, il n'y a pas d'IPS à envisager si l'on prend en compte la grille de l'intérêt de santé publique. Comme pour les autres traitements de la neuromyéélite optique, il propose une restriction de prescription aux neurologues dans le cadre d'une RCP multidisciplinaire avec prescription dans les centres du réseau MIRCEM notamment, et une étude post-inscription pour ce médicament-là.

Je crois qu'il y a également une contribution d'association.

Pierre Cochat, Président.- Oui, celle de l'association NMO France.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- NMO est une association récente non agréée. Le nombre d'adhérents n'est pas indiqué. En préalable, l'association remarque une augmentation significative des cas, sans doute liée au progrès de la recherche de diagnostics. Elle cite plus loin le fait qu'il y a une enjace diagnostique importante, notamment parce que c'est confondu avec la SEP.

L'impact sur la qualité de vie, Monsieur Audoin en a parlé. Ce qui ressort, c'est surtout la violence et la soudaineté des crises qui évidemment changent complètement la vie des patients touchés avec des délais de prise en charge qui, vu la violence, sont problématiques.

Nous avons parlé du retentissement sur la vision. C'est multifonctionnel, avec des troubles vésico-sphinctériens, gastro-intestinaux, locomoteurs, cognitifs, psychologiques. L'impact est donc très fort.

Il y avait sans doute aussi une amélioration de la prise en charge et de l'annonce du diagnostic à faire, puisqu'elle est souvent mal faite ou maladroite. De ce fait, le patient se sent souvent perdu et incompris.

Ils citent également une intense douleur aux membres inférieurs.

Pour revenir aux traitements actuels, ils ont été cités donc je vais passer rapidement. Ils n'ont pas d'expérience du traitement proposé. Dans le traitement actuel, en dehors des immunosuppresseurs dont nous avons parlé, ils citent le SOLIRIS. Sur l'ENSPRYNG, ils disent qu'il a obtenu l'AMM mais qu'il n'est pas encore remboursé.

Évidemment, s'agissant de leurs attentes vis-à-vis de ce traitement, puisqu'ils n'ont pas d'expérience avec ce médicament, ils plaident principalement pour une augmentation de l'arsenal thérapeutique. Voilà ce que l'on peut en dire.

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

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'avais une question qui était à la fois méthodologique quant à l'estimation de l'effet traitement, voire éthique. Alors que les attaques sont si importantes et si graves, comment a-t-on pu designer un placebo ? L'exposition au rituximab, globalement, est de 7 %. Cela veut dire qu'on pouvait utiliser le rituximab. J'ai bien compris que nous sommes sur l'évaluation qui va conduire à un prix, mais le placebo était-il vraiment éthique et licite dans la mesure où il y a eu très peu d'utilisation d'immunosuppresseurs ?

La deuxième question est la suivante. Combien de patients avaient une hypogammaglobulinémie sévère, c'est-à-dire, pour dire quelque chose, disons 5 grammes ?

Bertrand Audoin.- Le placebo avait bien sûr été très débattu. À l'époque, vers 2014-2015, il y avait beaucoup moins de données sur le rituximab. Cela a été débattu. D'ailleurs, il y a des centres qui n'ont pas participé aux études car ils considéraient qu'il était difficile de proposer un placebo sur le plan éthique et nous en avons fait partie. Il y avait quand même beaucoup moins de preuves de l'efficacité du rituximab à cette époque, ce qui a justifié l'utilisation de placebo, mais c'est un point d'achoppement.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Y a-t-il dans le dossier des éléments sur l'hypogammaglobulinémie ? Je n'ai pas trouvé. Nous avons seulement des variables continues des diminutions des gammaglobulines.

Bertrand Audoin.- Tout à fait. On a vraiment cherché pour avoir un pourcentage de patients ayant une hypogammaglobulinémie avérée, et je ne trouve pas. On voit la baisse continue. Dans l'étude du rituximab, cela devenait vraiment fréquent après trois ans donc je ne suis pas sûr qu'on en trouve énormément mais ce qui est inquiétant, c'est cette baisse qui est continue et relativement rapide et qui va de toute façon aboutir à une hypogammaglobulinémie quand on va dépasser trois ou quatre ans.

Pierre Cochat, Président.- Ces hypogammaglobulinémies, dans votre expérience au moins, ont-elles été symptomatiques et proportionnellement symptomatiques au degré de l'hypogammaglobulinémie ?

Bertrand Audoin.- Je peux vous parler de l'étude que l'on a faite dans la population NMO prospective suivie sur Marseille qui a été publiée dans Neurology où nous avons une interaction entre la valeur brute de l'IgG et le risque infectieux. Nous avons également fait une étude dans la sclérose en plaques sur 200 patients et là, nous avons également une interaction entre le risque infectieux et la valeur brute de l'IgG, comme si plus on baissait plus on augmentait le risque infectieux, mais il ne fallait pas forcément être en dessous du seuil, ce qui est compliqué.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ma question concerne la proposition de Michel d'une ASMR III. Je voulais savoir quelles étaient les ASMR qui avaient été données pour l'éculizumab et le satralizumab.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- On était également sur des ASMR III octroyées, simplement, on avait restreint le périmètre du SMR aux formes récurrentes chez les patients étant en échec aux traitements immunosuppresseurs.

En termes de données, nous étions sur des études de même type, des études versus placebo. Il y avait un pourcentage plus important de patients ayant reçu des traitements de fonds antérieurs, puisque c'était 77 % pour SOLIRIS et de l'ordre de 64 % à 73 % des patients dans les études avec l'ENSPRYNG. On avait également une significativité ayant été observée sur le critère de jugement principal qui était le délai avant la première poussée pour ces deux dossiers.

Simplement, une petite différence est que l'échelle EDSS de handicap était évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé pour le SOLIRIS, et ce n'était pas significatif sur ce critère-là. Pour ENSPRYNG, elle était uniquement évaluée de façon exploratoire, alors que pour le dossier UPLIZNA que nous avons actuellement, il était significatif sur un critère évalué de façon robuste puisqu'on avait une méthode de réajustement du risque alpha.

Bertrand Audoin.- Puis-je faire un commentaire ?

Pierre Cochat, Président.- Bien sûr.

Bertrand Audoin.- Dans l'étude UPLIZNA, il y avait quand même 70 % de patients, donc exactement le même pourcentage qui avaient eu des traitements immunosuppresseurs auparavant. D'autre part, quand on regarde le suivi, l'EDSS n'était pas un EDSS consolidé donc il y a un bémol sur l'EDSS quand même.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je me pose quand même des questions sur l'hypogammaglobulinémie qui a l'air plus rapide qu'avec le SOLIRIS et dont les effets à terme peuvent être importants. Donner une ASMR III dans ces conditions-là pose quand même problème sans données à plus long terme. Là, sur quelle durée est l'essai ?

Bertrand Audoin.- En médiane, le suivi était de 3,5 ans. Je crois qu'il y a des patients à 5 ans, mais en médiane c'était 3,5 ans.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans le dossier de transparence du laboratoire je ne trouvais pas l'information mais dans le CSR, dans les résultats sur les critères biologiques, nous avons le détail en termes de dosage en immunoglobuline avec les variations au cours de l'étude. Je n'ai pas plus d'informations que cela. Après, je pense que nous l'avons suivant le type d'immunoglobuline, IgA, IgE.

Pierre Cochat, Président.- Peux-tu remettre les IgG, que tu as passées rapidement ? Ce sont presque celles qui varient le moins. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais poser une question au Professeur Audoin concernant le risque d'accumulation du handicap. En effet, vous avez dit que finalement, les résultats de l'étude d'extension à 4 ans montraient que le gain en termes d'EDSS disparaissait au fil du temps et que l'EDSS à 6 mois dans le groupe n'était pas stabilisé. En d'autres termes, est-ce qu'il y a véritablement un bénéfice à long terme de ce médicament ?

Bertrand Audoin.- Oui. On sait qu'étant donné le risque majeur d'une poussée, le fait de diminuer le risque de la poussée diminue le risque au moins du pronostic vital. Là, on était sur 6 mois, donc c'est sûr qu'heureusement, le placebo n'a pas été continué au-delà. On peut perdre un patient sur une poussée et rendre un patient paraplégique sur une poussée. Simplement, là, il y a eu très peu d'événements. Il y a eu un seul événement par patient et ils ont été parfaitement bien traités. C'est codifié. Ils étaient dans une étude, ils n'ont pas perdu de temps pour les traiter et ils sont tous passés ensuite sous molécule active.

Heureusement, aujourd'hui, avec la prise en charge aiguë de la poussée, on arrive souvent à bien récupérer d'un premier événement. C'est pour cela que vous n'avez pas de différence chez ces patients qui n'ont pas accumulé les poussées, mais nous ne sommes pas dans la sclérose en plaques. Nous sommes dans des poussées potentiellement gravissimes. On ne pourra jamais montrer le bénéfice parce qu'on ne laissera jamais des patients les accumuler.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Le bénéfice est donc plutôt préventif de la poussée suivante.

Bertrand Audoin.- Complètement. Là, le delta est très important puisque la diminution du risque de poussée est très importante sur une très courte période.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous avons une toute dernière question de Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela rejoint la précédente. Est-ce un traitement que l'on est censé prendre tout le temps ? Cela ne guérit pas, il faut le prendre tout le temps. C'est cela ?

Bertrand Audoin.- Oui, bien sûr, c'est la question principale. C'est là-dessus que je voulais attirer votre attention avec l'hypogammaglobulinémie. C'est-à-dire que comme c'est un traitement que l'on doit poursuivre et qui entraîne une diminution inexorable des IgG, forcément, on va avoir des hypogammaglobulinémies. C'est là-dessus que je voulais attirer votre attention parce qu'on ne peut pas l'arrêter. Il y a eu des études avec le rituximab et d'autres immunosuppresseurs où l'on a arrêté le traitement dans la NMO et il y a un très fort risque de rechute à court terme.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a un effet cumulé potentiel sur l'hypogammaglobulinémie. Je n'ai pas vu dans le rapport d'élément sur le cumule des rechutes. Quelqu'un qui fait une poussée est-il plus à risque qu'un autre d'en refaire une autre ? Les courbes, c'est le délai de première poussée. Si après tout le monde a pris le médicament, sait-on si les gens qui ont fait une poussée sous traitement sont-ils des

réfractaires, ou est-ce que cela redevient un événement indépendant ? Je ne sais pas si je me fais bien comprendre.

Bertrand Audoin.- Je ne peux pas vous répondre pour cette étude-là. Pour l'expérience que nous avons du rituximab, nous savons qu'un des facteurs de risque des poussées, ce sont des patients qui ont une repopulation précoce des lymphocytes B, avant 6 mois. On a certains patients qui ont une vitesse de repopulation plus importante. À ce moment-là, c'est un facteur de risque de poussée mais parce que d'activité moins prolongée du traitement. Je ne sais pas si je vous ai répondu.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais l'impression que vous disiez que certaines poussées pouvaient être très graves mais je n'ai pas vu non plus de distinction de la gravité des poussées.

Bertrand Audoin.- Dans l'étude ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui.

Bertrand Audoin.- Effectivement, non.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourtant, pour vous elles ne sont pas toutes de la même sévérité. Vous dites qu'elles peuvent être très graves.

Bertrand Audoin.- Oui. Le problème, c'est que vous n'avez pas un profil de patient particulier. Un patient peut très bien faire une fois une poussée très grave et une poussée moins grave. Il est donc difficile de stratifier les patients.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était juste pour savoir si le médicament n'agissait que sur des poussées, par exemple. Je me demandais si dans le bras placebo, les poussées qu'on observe sont des poussées qui ne sont pas graves. On ne peut pas le savoir.

Bertrand Audoin.- En tout cas, l'expérience que nous avons avec les autres traitements, c'est qu'il n'y a pas de poussées qui semblent plus réfractaires aux traitements immunosuppresseurs, comme si certaines poussées médullaires ou du nerf optique échappaient au traitement et revenaient plus facilement. Ce n'est pas le cas. C'est le même type de poussée lorsqu'il y a un échec de traitement. Il n'y a pas un type de poussée qui échappe au traitement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Nous vous remercions beaucoup pour votre expertise et la réponse à nos questions. Bonne journée.

(Bertrand Audoin quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Avez-vous des commentaires ou des questions résiduelles ? Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est juste pour être bien au clair pour le vote. Nous avons donc des comparateurs pertinents de développement concomitant. Est-ce bien cela ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Quelle ASMR ont-ils eue ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce sont des ASMR III dans la stratégie.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Êtes-vous vraiment sûrs de cela ? Encore une fois, il y a 10 % des gens ont reçu du CELLCEPT. Ils ont été switchés pour rien du tout. On parle de biothérapies à l'époque, mais c'est un essai qui a été interrompu précocement pour l'efficacité de la molécule mais aussi parce qu'il n'était pas éthique de continuer sous placebo. Les patients devaient être switchés vers autre chose et a priori pas cette molécule car elle n'était pas accessible.

Les patients avaient aussi 7 % de rituximab donc il y avait aussi un rationnel à utiliser cette molécule à cette époque. Je sais bien que nous sommes dans un cadre réglementaire, je l'entends, mais je suis très ému d'entendre que nous sommes face à une maladie grave et qu'on tolère un bras placebo qui a choqué les investigateurs. Moi, je n'aurais pas inclus un patient dans un essai comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je pense que c'est pour cela qu'ils ont fait un ratio 3 : 1 aussi.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais cela ne résout pas le problème éthique, je suis d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne comprends pas pourquoi.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce que disait Michel, c'est qu'au moment de l'initiation de l'étude, le rituximab n'avait pas encore démontré que c'était un traitement de référence. C'est ce que j'avais compris.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il a même insisté sur le fait qu'il y avait peu de données sur l'efficacité du rituximab quand ils ont commencé l'étude.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est pour cela qu'avec le fait d'avoir fait un ratio 3 : 1, pour moi, répond en partie à cela.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Il y a un tiers des patients qui n'avait reçu aucun traitement d'épargne, aucun immunosuppresseur. Ce sont des patients qui étaient naïfs, qui n'avaient rien.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela qui n'est pas éthique.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ce ne sont pas des patients réfractaires. Vous voyez ce que je veux dire ? On leur a proposé d'entrer dans un essai protocolaire pour montrer l'efficacité d'une molécule versus rien du tout. Or, il y avait des traitements. Le rituximab n'était peut-être pas le standard of care, mais il y avait d'autres traitements.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais vous poser la question suivante. Est-ce que l'ASMR III est dans la stratégie ou par rapport au placebo ? Une ASMR III peut être envisageable versus placebo mais dans la stratégie on est au niveau V. Non ? Qu'en pensez-vous ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas de comparaison.

Pierre Cochat, Président.- Je dirais que c'est dans la stratégie, oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Versus placebo, on peut comprendre l'ASMR III. Dans la stratégie, c'est une ASMR V. Non ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Sauf si tu exclus rituximab de la stratégie, en gros.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela. Le rituximab est quand même le traitement de référence.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Maintenant, 80 % des patients sont traités par rituximab donc dans la stratégie, cela doit être une ASMR V.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui mais en même temps, pourquoi donner à SOLIRIS une ASMR III et donner une ASMR V à celui-ci ? Nous n'avons pas de comparaison.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Le SOLIRIS était en add-on. Non ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, il était en add-on. C'était en association avec les immunosuppresseurs. En quelle année ont-ils eu l'AMM pour SOLIRIS ?

Un Chef de Projet pour la HAS.- Vous l'avez vu en 2020. L'AMM était en août 2019.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ils avaient peur de la casse sur l'hypogammaglobulinémie. On pouvait peut-être faire anti-CD19 + méthotrexate, et je ne sais pas quel est le rationnel mais cela devait passer, mais l'additionner avec une petite molécule, cela devait être plus compliqué.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans le SOLIRIS, il y avait aussi des naïfs. C'est ce qu'avait souligné l'expert. Il y en avait un tout petit peu moins. Il y avait 77 % de patients ayant déjà reçu des traitements de fond antérieurs, donc on était de l'ordre de 23 % de naïfs dans l'étude du SOLIRIS.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- SOLIRIS est en deuxième ligne, alors que là nous sommes en train d'en parler en première ligne. Par conséquent, pour moi, par rapport à ce qui est devenu le standard of care, on est au niveau V et non pas III.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Si tu dis que c'est une ASMR V, cela veut dire que tu considères que cela fait pareil que le rituximab et on ne sait pas, en fait.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je sais bien.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il est peut-être plus logique de donner une ASMR en disant qu'on exclut le rituximab.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est pour cela que pour le vote, il faut clarifier si c'est par rapport au placebo ou dans la stratégie.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- C'est dans la stratégie mais en excluant le rituximab.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est ce que vous aviez fait pour le ZOLGENSMA. Vous aviez exclu le SPINRAZA dans mes souvenirs en donnant une ASMR dans la stratégie. Vous l'avez déjà fait pour certains dossiers.

Pierre Cochat, Président.- Oui, cela se conçoit tout à fait. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je me demandais pourquoi il n'y avait pas eu de dossier déposé pour le rituximab pour avoir une AMM.

Pierre Cochat, Président.- Je suis bien d'accord avec toi.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est parce que c'est générique, mais il pourrait y avoir au moins une RTU, si c'est utilisé dans 80 % des cas hors AMM. C'est un peu dommage.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Du coup, cela bloque un peu le développement ultérieur. On le voit, puisque tout le monde dit que le rituximab est la base, mais en fait, il n'y a pas de comparaison.

La deuxième chose, mais peut-être qu'Étienne saura mieux le dire que moi, est de savoir si vraiment l'hypogammaglobulinémie liée à un anti-CD19 est plus préoccupante que celle liée à un anti-CD20. En pratique, je ne suis pas sûre. Je ne sais pas.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce qu'on voit, c'est qu'après CAR-T cells anti-CD19 ou après blinatumomab, on a des hypogammaglobulinémies qui sont très importantes.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- En hématologie, on a l'habitude des hypogammaglobulinémies au long cours, puisque c'est une des complications habituelles de la leucémie lymphoïde chronique par exemple. En fait, on sait les manager. Il y a des indications pour avoir une immunothérapie substitutive par des gammaglobulines, y compris par des injections sous-cutanées à la maison pour que ce soit plus pratique, quand les patients ont une hypogammaglobulinémie symptomatique, c'est-à-dire avec un certain nombre d'infections, etc.

Je ne dis pas que cela résout le problème, surtout qu'on a là un traitement à vie, apparemment, et c'est ce qui est difficile parce qu'on connaît moins bien les complications à

vie. Il est peut-être moins habituel d'utiliser cette autothérapie substitutive chez les patients de neurologie, d'ophtalmologie, etc., mais nous avons l'habitude de cette complication si on peut dire.

Pierre Cochat, Président.- Je propose, comme l'a souligné Jean-Christophe, que nous précisions bien le vote. Nous votons le SMR et l'ASMR dans la stratégie dont nous excluons le rituximab. Dans ce cadre-là, le Bureau propose ce que Michel disait, à savoir un SMR important et une ASMR III, mais la discussion reste ouverte. Il y a également une demande d'ISP. Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 21 votants. Il y a 21 voix pour une absence d'ISP et 21 voix pour un SMR important. Il y a 12 voix pour une ASMR III et 9 voix pour une ASMR IV.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous ferons également la demande, comme ce qui a été fait pour les deux autres, de la prise en charge par les centres de référence et la demande d'étude post-inscription se basant sur la cohorte NOMADMUS avec le souhait de réévaluer dans cinq ans. Dans la place dans la stratégie thérapeutique nous précisons vraiment que la place par rapport au rituximab n'est pas établie faute de données comparatives, qu'à l'heure actuelle on a plus de recul avec le rituximab, notamment sur le profil de tolérance et au regard des signaux d'hypogammaglobulinémie qui ont été mentionnés avec l'étude avec UPLIZNA. Nous le ferons apparaître.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ne faut-il pas préconiser une surveillance ? Est-ce que cela ne se fait pas, Étienne ? Cela chute-t-il d'un coup ou est-ce progressif ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est progressif.

Pierre Cochat, Président.- L'avons-nous mis pour les autres ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour les autres, non. Nous ne l'avons pas mentionné. Dans le RCP, il y a des recommandations par rapport à cela qui sont faites.

Pierre Cochat, Président.- Si c'est dans le RCP, ce n'est pas la peine.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Pour les autres, c'est-à-dire ?

Pierre Cochat, Président.- Le rituximab.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Le rituximab, nous ne l'avons pas vu.

Pierre Cochat, Président.- Pour SOLIRIS.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas pareil, le SOLIRIS ne donne pas d'hypogammaglobulinémie.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a d'autres effets secondaires.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- L'hypogammaglobulinémie doit être mentionnée.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, parce qu'il a insisté là-dessus. Je crois qu'il y a même un seuil à partir duquel on peut préconiser une supplémentation. Non ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est ce que disait Sylvie. Il y a un seuil et la survenue d'infections cliniques.

Pierre Cochat, Président.- Si vous voulez nous pouvons l'ajouter.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je trouve que c'est important de le mettre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est un traitement à vie.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Même si on sait plus ou moins le gène, c'est cliniquement significatif de vivre avec 2 grammes de gammaglobuline et une supplémentation. Ce sont des patients qui sont exposés à un vrai risque.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a quand même eu trois décès dans le cadre de l'étude.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas rien.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Et par rapport à la Covid ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce sont des gens qui n'ont pas d'efficacité vaccinale.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Pour la Covid, pensez-vous qu'il faut faire quelque chose dans le plan de gestion des risques ? Est-ce qu'il ne faudrait pas l'ajouter dans le plan ANRS MIE ? Vous savez, dans les recommandations il y a les immunosuppresseurs et rituximab, mais il n'y a pas cette molécule-là. Ils mettent les anti-CD20 mais pas les anti-CD19. Comment encapsule-t-on cela ?

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas les biothérapies en général ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Non. En fait, de tête, ils ciblent ASA, MMF et rituximab.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense qu'il y a plus que cela parce qu'il y a les CAR-T cells anti-CD19, le blinatumomab, etc. Il y a un libellé assez large, il me semble.

Pierre Cochat, Président.- Il me semble qu'il y a le terme de biothérapie et dans ce cas, cela entre dans ce cadre. Bon. Veux-tu que nous adoptions sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Peut-être pas. Nous validerons le libellé avec Michel.