

SYNTHÈSE

inébilizumab

UPLIZNA 100 mg,

solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 19 octobre 2022

→ Neuromyéélite optique

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuro-myéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG).

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge excluant le rituximab.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la NMOSD de 2021, la prise en charge d'une poussée de neuromyéélite optique (NMO) représente une urgence thérapeutique, du fait du risque de séquelles invalidantes et, outre la mise en jeu du pronostic fonctionnel, la mise en jeu possible du pronostic vital. En parallèle, une prise en charge au long cours (traitement de fond) est indispensable afin de réduire le risque de poussées, dont la répétition peut entraîner des séquelles fonctionnelles et graves.

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose (1g/j) pendant 5 à 10 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) et les échanges plasmatiques dans les poussées graves **Erreur ! Signet non défini..**

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés en prévention des poussées sont les traitements immunosuppresseurs suivants :

- le rituximab, un anti-CD20, administré en IV tous les 6 mois (effet bénéfique sur la prévention des poussées réduction significative du taux annualisé de poussées)

- l'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée),
- le mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée),
- le mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées).

D'autres médicaments tels que le cyclophosphamide et la ciclosporine sont également utilisés de manière plus limitée.

Les traitements utilisés dans la SEP (interférons, acétate de glatiramère, natalizumab ou fingolimod) semblent inefficaces voir délétères.

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

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

- l'anticorps anti-protéine C5 du complément, SOLIRIS (éculizumab) indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie
- l'anticorps anti-interleukine 6, ENSPRYNG (satralizumab) indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG) »

La CT a évalué ces deux spécialités respectivement le 16 septembre 2020 (SOLIRIS) et le 17 janvier 2022 (ENSPRYNG) et a rendu un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de leurs AMM respectives réservé aux patients atteints de forme récurrente de la maladie et en situation d'échec des traitements de fond immunosuppresseurs.

Place du médicament

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie versus placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle sur le délai de rechute (critère de jugement principal cliniquement pertinent) et sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité à l'issue de la phase en double-aveugle de 6,5 mois (critère de jugement secondaire ajusté),
- de la grande majorité des patients inclus dans cette étude (93 %) étant séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4,
- de l'analogie du mécanisme d'action de l'inébilizumab à celui du rituximab, majoritairement utilisé en première intention,

et malgré,

- le pourcentage limité de patients naïfs de traitements antérieurs (34 %) à l'inclusion dans l'étude,
- l'absence de données comparatives directes versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), dont le rituximab, ou les traitements avec AMM (satralizumab, éculizumab) réservés aux formes récurrentes en seconde intention, ces derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant,

- les incertitudes sur l’efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale dans un contexte où le mécanisme d’action du médicament expose au risque d’hypogammaglobulinémie et aux infections sévères associées,

UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie est un traitement de première intention des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG).

La Commission souligne qu’en l’absence de donnée comparative, la place de UPLIZNA (inébilizumab) par rapport au rituximab ne peut être précisée à partir des données disponibles.

Par ailleurs, malgré l’analogie de leur mécanisme d’action, la Commission souligne les incertitudes sur un risque potentiel d’hypogammaglobulinémies sous UPLIZNA (inébilizumab) lié à son action supplémentaire sur les plasmablastes et certains plasmocytes et dans un contexte où des infections sévères et trois décès, dont deux associés à des infections, ont été rapportés. Contrairement au recul actuel sur l’utilisation du rituximab, le recul sur la tolérance de UPLIZNA (inébilizumab) est limité (phase d’extension en ouvert jusqu’à un suivi médian de 3,15 ans).

Dans ce contexte, et conformément au RCP, une attention particulière doit être apportée sur le risque infectieux et la nécessité d’un contrôle de la numération formule sanguine (incluant les formules leucocytaires et les immunoglobulines) avant de débiter le traitement, tout au long de celui-ci et après son arrêt jusqu’à la repopulation en lymphocytes B. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés

Recommandations particulières

La Commission recommande que la prise en charge de UPLIZNA (inébilizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d’une RCP, justifiée au regard du risque d’utilisation de UPLIZNA (inébilizumab) au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission, notamment une utilisation chez des patients n’ayant pas d’anticorps anti-AQP4 (hors AMM).