

Décision n°2023.0201/DC/SEM du 25 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité UPLIZNA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 mai 2023 ;

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

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

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0299 du 25 mai 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire INTSEL CHIMOS reçue le 21 février 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} mars 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 25 mai 2022 à la spécialité UPLIZNA du laboratoire INTSEL CHIMOS dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine-4 (IgG anti-AQP4) » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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

Fait le 25 mai 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****inébilizumab****UPLIZNA 100 mg,****Solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023**

- Neuromyéélite optique
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de UPLIZNA, 100 mg solution à diluer pour perfusion (inébilizumab) dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	5
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	6
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	Inébilizumab (L04AA47) UPLIZNA 100 mg, solution à diluer pour perfusion Conditionnement de 3 flacons x 10 mL (CIP : 34009 550 891 4 8)
Laboratoire	INTSEL CHIMOS (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ¹ , le 25 mai 2022 dans l'indication de l'AMM suivante : « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	La spécialité UPLIZNA (inébilizumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 25 avril 2022 (procédure centralisée). En date du 19 octobre 2022, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication concernée (dont le périmètre est similaire à l'accès précoce), et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, excluant le rituximab, des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). Statuts particuliers – Accès précoce post-AMM (25 mai 2022)
Posologie dans l'indication évaluée	Il s'agit d'un traitement administré par perfusion intraveineuse avec une dose de charge de 300 mg suivie d'une deuxième dose de 300 mg deux semaines plus tard puis des doses d'entretien de 300 mg tous les 6 mois. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, qui cible le CD19 exprimé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, y compris les plasmablastes et certains plasmocytes.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aucune nouvelle information sur la prise en charge en Europe par rapport à la précédente évaluation (avis CT du 19 octobre 2022) n'a été rapportée.

¹ Décision de la HAS en date du 25 mai 2022 de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité UPLIZNA. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341895/fr/uplizna-inebilizumab-maladies-du-spectre-de-la-neuromyelite-optique-nmosd

² Avis de la Commission du 19 octobre 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3390335/fr/uplizna-inebilizumab-neuromyelite-optique

	– La spécialité UPLIZNA (inébilizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable (Statut de <i>Breakthrough Therapy</i> de la FDA (en avril 2019)).
Autre indication de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 24 mai 2023. Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites : NMO France / The Sumaira Foundation France (TSF France)) Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Depuis la décision de la HAS en date du 25 mai 2022, le laboratoire a fourni :

- des nouvelles données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance (cf. *infra*)
- des nouvelles données d'utilisation et de tolérance issues du PUT-RD (données décrites dans la section 3.2 du présent avis).

Le laboratoire a également fourni une publication³ issue d'une revue de la littérature dont l'objectif a été de résumer les données de tolérance de 7 molécules indiquées dans le traitement des TSNMO, dont l'inébilizumab. Les résultats de cette publication ne seront pas détaillés ceux-ci ayant porté sur les données issues du RCP américain de UPLIZNA (inébilizumab) ainsi que les données issues de l'étude pivotale N-Momentum⁴ ayant déjà été précédemment évaluée par la CT lors de la demande d'accès précoce⁵ et de l'évaluation de droit commun².

Concernant les nouvelles données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance, le laboratoire a transmis le *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) couvrant la période du 11 juin 2022 au 10 décembre 2022. Un nouveau signal de pneumopathie interstitielle fatale a été rapporté puis clôturé au cours de cette période (lien de causalité entre UPLIZNA (inébilizumab) et ce signal ne pouvant être établi). Aucun autre nouveau signal supplémentaire à ceux ayant déjà été identifiés n'a été mis en évidence.

Pour rappel, les risques identifiés au Plan de Gestion des Risques (PGR) de UPLIZNA (inébilizumab) sont les suivants :

Risques importants identifiés – Réaction liée à la perfusion

³ Giglhuber K, Berthele A. Adverse Events in NMOSD Therapy. Int J Mol Sci. 2022 ; 23 : 4154.

⁴ Cree BAC, Kim H J, Bennett J L, et al . Inébilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 ; 394:1352-63

⁵ Avis de la Commission du 18 mai 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341895/fr/uplizna-ine-bilizumab-maladies-du-spectre-de-la-neuromyelite-optique-nmosd [accédé le 03/05/2023]

	– Neutropénie
Risques importants potentiels	– Infections graves, réactivation virale et infections opportunistes – Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Malignité – Troubles sanguins, en particulier diminution des taux de lymphocytes B chez les fœtus et les nouveau-nés exposés à l'inébilizumab chez la femme enceinte
Informations manquantes	– Sécurité chez les patients de plus de 65 ans – Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement – Patients recevant de façon concomitante d'autres agents immunosuppresseurs

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 25 août 2022 au 25 janvier 2023 soit une période de 6 mois.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de UPLIZNA (inébilizumab) a été estimée au maximum à 550 patients, en l'absence de données de prévalence sur les patients relevant précisément du périmètre de remboursement (avis CT du 19 octobre 2022 ²)
Nombre de patients pour lesquels la fiche de demande d'accès a été complétée	7 patients
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	7 patients (aucun arrêt)

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 7 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 54,7 ans et la quasi-totalité (n = 6/7) étaient des femmes. La totalité des 7 patients étaient séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG).

Quatre patients ont été considérés comme naïfs et étaient traités par corticothérapie et plasmaphérèse comme traitement d'attaque des poussées. Trois patients avec une rechute de la maladie ont précédemment reçu des traitements biologiques ou non biologiques.

Les 6 prescripteurs ayant prescrit UPLIZNA (inébilizumab) dans le cadre de l'AP étaient des neurologues, sans précision sur leur lieu d'exercice.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie de UPLIZNA (inébilizumab) était d'une dose de charge de 300 mg par perfusion intraveineuse, suivie par une deuxième perfusion intraveineuse de 300 mg 2 semaines plus tard puis une dose d'entretien de 300 mg par perfusion intraveineuse tous les 6 mois. Le schéma posologique correspondait à la posologie préconisée dans l'AMM.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Sans objet.

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 25 mai 2022^{Erreur ! Signet non défini.}).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements immunosuppresseurs utilisés en 1^{ère} intention dans la TSNMO AQP4+ sont utilisés en hors AMM, avec un niveau de preuve limité.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est toujours susceptible d'être innovant dans l'indication considérée, car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveau ou non), en termes d'efficacité ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de UPLIZNA, 100 mg solution à diluer pour perfusion (inébilizumab) dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ».

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

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.