



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 décembre 2024

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. BRIUMVI - Examen – Inscription

(M. Bertrand Audoin rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup de vous joindre à nous pour l'évaluation de BRIUMVI qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis à Sylvie Chevret qui est experte interne pour les aspects méthodologiques.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité BRIUMVI, l'ublituximab 150 milligrammes, solution à diluer pour perfusion. C'est un anti-CD20 qui s'administre par perfusion intraveineuse avec des doses d'entretien toutes les 24 semaines. La demande concerne les listes des connectivités.

L'indication de l'AMM est la suivante. BRIUMVI est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. BRIUMVI a eu son AMM le 31 mai 2023 par procédure centralisée.

Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR III versus tériflunomide chez des patients atteints de SEP-R à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, une ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, au même titre qu'OCREVUS et KESIMPTA. Le laboratoire ne revendique pas d'ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai le Professeur Audoin revenir là-dessus, mais il est à noter qu'il existe deux autres anti-CD20 dans l'indication, à savoir OCREVUS et KESIMPTA. On vous a ajouté les dates de réalisation de leurs deux études pivotales respectives pour les mettre en perspective avec celles de BRIUMVI, qui a eu ses études réalisées entre août 2017 et novembre 2020. Il est à noter que durant cette période, OCREVUS a eu son AMM, le 8 janvier 2018, pour discuter éventuellement du développement concomitant de ces molécules.

Les données disponibles étaient celles de deux études cliniques. Il y avait également trois méta-analyses en réseau que Sylvie Chevret vous présentera ultérieurement. Pour revenir aux deux études, il s'agissait d'études de phase 3 comparatives versus tériflunomide. Ce sont des études randomisées en double aveugle avec double placebo, multicentriques et réalisées chez 549 et 545 patients atteints de SEP-R.

Le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées à la semaine 96 sur la population ITT modifiée, critère sur lequel l'ublituximab a démontré son efficacité avec une réduction statistiquement significative dans les deux études de 59,4 % et 49,1 % versus tériflunomide.

L'ublituximab a également démontré son efficacité sur les deux premiers critères de jugement secondaire hiérarchisés, à savoir le nombre total de lésions T1 rehaussées par le gadolinium à

l'IRM à 96 semaines et sur le nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies à l'IRM à 96 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir le délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines dans le cadre d'une analyse groupée des deux études. La qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire.

Concernant la tolérance, il y a eu 89 % d'événements indésirables dans le groupe ublituximab versus 91 % dans le groupe tériflunomide. Les événements indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 21 % des patients du groupe ublituximab contre 14 % dans le groupe tériflunomide et consistaient notamment en la diminution du nombre de lymphocytes, des lymphopénies et des neutropénies.

Les événements indésirables graves sont survenus de manière plus fréquente dans le groupe ublituximab que dans le groupe tériflunomide, 11 % versus 7 %. Il s'agissait des pneumonies, pneumonies à Covid-19 et sinusites aiguës. Les événements indésirables ayant entraîné le décès sont survenus chez 3 patients du groupe ublituximab, dont une pneumonie qui était possiblement liée au traitement, contre 0 dans le groupe tériflunomide.

Enfin, les événements d'intérêt particulier sont survenus de manière plus fréquente dans le groupe ublituximab également que dans le groupe tériflunomide, 64 % versus 36 %. Il s'agissait des réactions à la perfusion, des cytopénies et des infections sévères.

Les points de discussion étaient les suivants.

Il a été observé une absence de démonstration d'efficacité versus tériflunomide sur le délai de survenue d'une progression du handicap à 12 semaines. C'était un critère qui était considéré comme pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient, tandis que les autres anti-CD20 disponibles dans cette indication, l'ocrelizumab et l'ofatumumab, ont démontré leur supériorité sur ce critère.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antérieur par laquinimod était de 7 % à 11 %, selon l'étude. C'est une molécule qui n'est pas disponible en France et qui interroge par conséquent sur la transposabilité des données à la pratique française.

Il y a également l'absence de données robustes sur la qualité de vie, qui est évaluée de manière exploratoire dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients.

Le profil de tolérance a été marqué par des risques importants de réactions à la perfusion et d'infections potentiellement sévères.

Enfin, il subsiste des incertitudes sur la tolérance à long terme, puisqu'il y avait un suivi médian de 95 semaines au cours des deux études ULTIMATE-I et ULTIMATE-II.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du professeur Audoin ainsi que du professeur Chevret. Je donne la parole au professeur Audoin.

M. AUDOIN.- Je vous remercie. Je vais dire quelques mots sur la sclérose en plaques. Vous savez que c'est la maladie neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune. C'est une maladie inflammatoire qui peut entraîner un handicap irréversible moteur et cognitif. Elle évolue

principalement par poussées. Les poussées sont l'expression clinique des lésions inflammatoires focales. Les poussées ne sont le reflet que partiel de l'activité inflammatoire que l'on voit en imagerie. Il existe une composante progressive dans cette maladie qui apparaît dans un second temps.

Il a été montré que le risque d'évolution progressive secondaire est augmenté chez les patients avec une forte accumulation de lésions dans les premières années. Il a été montré très récemment dans de grandes études observationnelles que le risque de passage en forme secondaire progressive était limité par l'utilisation de tous les traitements de fond, et notamment des traitements de haute efficacité.

Aujourd'hui, il y a deux principales stratégies thérapeutiques dans la sclérose en plaques. Une, historique, est la stratégie d'escalade, où l'on utilise un traitement d'efficacité faible à modérée en première intention dans des formes dites moyennes de sclérose en plaques, et on passe à un traitement de haute efficacité en cas de persistance d'une activité inflammatoire malgré un traitement bien conduit.

Une autre stratégie émerge depuis quelques années, qui est l'utilisation des traitements de haute efficacité d'emblée. De nombreux travaux publiés depuis à peu près cinq ans dans de grands journaux avec des approches observationnelles, mais de bonne méthodologie, vont tous dans le sens d'un intérêt à utiliser une stratégie de haute efficacité d'emblée pour réduire le risque de handicap à moyen terme.

Pour cette pathologie et dans le cadre de l'évaluation de ce traitement, il y avait des comparateurs cliniquement pertinents, de nombreux puisque dans la SEP active, il y a de nombreux traitements. Celui qui a été choisi, le tériflunomide, est un comparateur cliniquement pertinent, mais il s'agit quand même d'un traitement d'une efficacité modérée. Il s'agit aujourd'hui d'un des traitements qui a le plus faible niveau d'efficacité. Il est à peu près au niveau d'efficacité des interférons et de l'acétate de glatiramère.

Concernant la couverture du besoin médical aujourd'hui sur le contrôle des lésions focales, il y a très peu de patients qui échappent aux traitements actuellement disponibles, notamment les anti-CD20 et l'adalimumab qui permettent un contrôle quasi systématique de l'activité inflammatoire. Un des enjeux est la tolérance à long terme qui n'est pas encore très bien connue, et on sait notamment pour les anti-CD20 qu'il y a une augmentation du risque infectieux et une augmentation du risque d'hypogammaglobulinémie à moyen terme. On est vigilant là-dessus et c'est quelque chose qui est important à prendre en compte dans nos décisions.

Enfin, le besoin médical majeur est l'absence de traitement ayant démontré une efficacité sur la progression dans cette maladie indépendante de l'activité inflammatoire. Pour les patients qui ont une progression et qui n'ont aucune activité inflammatoire, nous ne pouvons aujourd'hui rien proposer qui a démontré une efficacité.

Je vais juste commenter les résultats de ces deux études menées en parallèle. Comme on vous l'a précisé, l'étude est positive sur le critère de jugement principal sur les poussées, et on voit un niveau d'efficacité tout à fait comparable par rapport à l'ocrelizumab et à l'ofatumumab, donc un niveau d'efficacité sur l'inflammation qui est un niveau tout à fait attendu pour les

anti-CD20, un niveau d'efficacité sur l'IRM — qui est la même chose que la poussée, qui est l'expression de l'activité focale — significatif et identique aux molécules précédentes.

La différence, comme on vous l'a précisé, est sur l'efficacité sur la réduction du risque de progression du handicap confirmé à 3 mois, où l'on voit l'absence de significativité. Ce qui est important, c'est de comparer avec l'ofatumumab qui a utilisé le même comparateur, le tériflunomide.

Ce qu'il faut noter, c'est que dans le groupe comparateur tériflunomide de l'ofatumumab, il avait beaucoup plus de patients qui ont progressé que dans le groupe tériflunomide de l'ublituximab. C'est-à-dire que les patients sont différents et ne se sont pas comportés de la même façon.

Pourquoi ces patients sont-ils différents ? Ils sont comparables entre ces deux études sur le plan de l'âge, sur le plan du handicap. Par contre, ils sont différents sur la proportion de patients naïfs de traitement. C'est-à-dire que dans l'étude d'ublituximab, il y avait plus de patients naïfs. Or, comme vous l'avez précisé, ce sont des patients tous actifs qui ont été sélectionnés sur leur activité. Cela signifie que dans l'étude d'ofatumumab, ils étaient actifs malgré un traitement de première ligne, pour certains d'entre eux, pour 15 % en termes de différence.

C'est peut-être cela qui explique que la sévérité était différente. L'anti-CD20 étant parfaitement actif sur l'activité, il a réduit ce risque dans le groupe ofatumumab, et le tériflunomide étant moins actif sur l'inflammation, il a pu agir sur cette inflammation. C'est la seule chose que je vois qui peut expliquer cette différence d'efficacité, sachant que le handicap à court terme est un handicap qui est principalement drivé par l'inflammation. On peut expliquer cela à mon sens, parce que je ne vois pas comment un anti-CD20 pourrait agir différemment.

Sur le plan de la tolérance, comme on vous l'a précisé, il y a un signal sur le risque infectieux, mais c'est un signal qui est maintenant très bien connu pour les anti-CD20. Cela a été bien montré depuis leur commercialisation, depuis qu'on a de nombreuses données en observationnel, notamment depuis qu'on a de nombreuses données à long terme sur le rituximab, qui est utilisé largement hors AMM et notamment dans les pays scandinaves. On a une grande expérience de ces traitements et on sait que ce sont, parmi les traitements de la sclérose en plaques, les traitements les plus associés au risque infectieux et au risque d'infection grave.

On sait également que ce risque infectieux est en partie sous-tendu par la hypogammaglobulinémie secondaire. Dans le dossier, cela a été difficile d'évaluer le niveau de baisse des IgG sériques induite par l'ublituximab, puisqu'il nous est uniquement présenté le pourcentage de patients ayant eu une hypogammaglobulinémie durant l'étude, mais on ne connaît pas la cinétique de la baisse. Or, on sait que cette cinétique, pour l'ocrélizumab, a été démontrée comme étant à 0,3 gramme par litre et par an. On sait qu'il y a peu d'hypogammaglobulinémie durant les 2 ans de l'étude, mais par contre, l'hypogammaglobulinémie arrive plus tard parce que cette baisse est inexorable.

On aurait aimé avoir une idée de la pente de baisse sous ublituximab pour voir si elle est comparable aux autres anti-CD20.

Sur le plan de l'efficacité, les résultats vont dans le sens d'une très grande efficacité contre l'inflammation, qui est d'un niveau tout à fait comparable aux autres anti-CD20, qui sont le rituximab, l'ocrelizumab et l'ofatumumab. L'apport de ce traitement est sa différence d'affinité au fragment Fc, qui permet de perfuser moins de produit pour avoir une efficacité comparable, et donc on gagne en temps de perfusion.

C'est quelque chose qui peut avoir quand même un intérêt aujourd'hui, puisque nous avons des hôpitaux de jour qui sont largement saturés, notamment du fait que la haute efficacité d'emblée est de plus en plus utilisée. Quand on utilise des traitements qui mettent quatre heures à être perfusés, on ne peut mettre qu'un seul patient sur un lit d'hôpital de jour par jour. Là, on pourrait peut-être en mettre deux. Ce n'est pas négligeable.

La place du traitement est en première et deuxième ligne par rapport aux critères d'inclusion et par rapport aux stratégies actuelles. Il est important, à mon sens, de pouvoir l'utiliser en première ligne. La population cible, ce sont des populations SEP active classiques. Il n'y a pas de différence en termes de critères d'inclusion par rapport aux autres anti-CD20.

Enfin, s'agissant des recommandations particulières, c'est encore une fois un signal sur le risque infectieux et donc la nécessité d'attirer l'attention sur ce risque, l'importance des vaccinations et bien entendu attirer l'attention sur le risque d'hypogammaglobulinémie secondaire et donc la nécessité de suivre le dosage pondéral des immunoglobulines.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CV.- Je vais vous présenter rapidement les trois méta-analyses en réseau dans cette maladie, qui sont faites par trois organismes différents. La première est celle du laboratoire qui a été publiée, je crois, la semaine dernière. On l'a reçue le 14 août, mais nous avons reçu la publication le 6 décembre. Les trois, vous allez voir, sont très larges et ce qui est étonnant, c'est qu'elles ont, je trouve, un rendement assez faible par rapport au nombre d'articles qui sont sélectionnés. Vous voyez, il y en avait 10 000. Il y en a quand même 799 qui ont été lus par les auteurs pour sélectionner 15 essais sur 12 publications.

Ce qui m'a frappée dans toutes les trois, c'est que le risque de biais a été évalué sur chacun des articles qui ont été sélectionnés, mais vous verrez que je trouve qu'il n'y a pas de conclusion tirée par la personne qui l'a faite, puisqu'à part nous dire qu'il y avait certaines études avec des risques de biais plus ou moins importants, elles sont maintenues dans la méta-analyse, ce qui est dommage puisqu'on aurait aimé avoir a minima une analyse sans ces études de niveau de preuve moindre.

Là encore, comme ce que vient de dire Clara ce matin, on va avoir des différences sur les populations incluses, sur le critère de jugement (notamment l'instant d'évaluation qui varie quand même entre les études de 3 mois à 24 mois sur celle-ci), sur la durée de l'étude, sur les dates d'inclusion aussi.

Je ne sais pas si vous voulez en reparler avec l'expert, mais il me semble que quand même, un malade qui était traité en 1995 et en 2017, indépendamment de la molécule qu'il a reçue, pouvait potentiellement bénéficier de soins standards différents, ce qui soulève un questionnement sur l'hypothèse de transitivité, qui est quand même la base de ces méta-analyses en réseau, puisqu'on suppose que tout malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai du réseau.

Je vous ai mis le réseau. Ici, il y en a trois différents sur les trois principaux critères de jugement cliniques que j'ai retenus : le taux de rechute annualisé et la progression confirmée du handicap à 3 et 6 mois.

Vous voyez que le premier est à peu près connecté avec des boucles fermées, alors que les deux autres ne sont pas du tout connectés, ce qui fait qu'on ne peut même pas étudier l'existence d'incohérences, qui sont pourtant montrées sur la première, puisqu'on avait l'occasion de les évaluer. Là encore, il est dommage que le laboratoire nous présente comme analyse principale un modèle qui ignore l'existence d'incohérences, même si dans une analyse de sensibilité, il nous fournit ces résultats.

Cela dit, comme vous le voyez dans la conclusion de l'article que j'ai reportée pour aller plus vite, on nous dit qu'on ne trouve aucune différence significative entre l'ublituximab et les autres en termes d'efficacité clinique.

La deuxième a été faite par un institut de revue clinique et économique. Il y a une grande partie que je n'ai pas du tout décrite dans mon rapport qui concerne le coût, le ratio coût-bénéfice, qui est une mesure médicoéconomique d'évaluation de l'effet du BRIUMVI versus les autres classes en première ligne.

Là encore, vous voyez qu'ils ont sélectionné 8 000 articles sur les mots-clés, donc ce ne sont pas les mêmes. Ils en ont lu 799 pour retenir cette fois-ci 22 essais, dont 20 qui sont dits à faible risque de biais, avec des préoccupations de risque de biais sur 4, essentiellement du fait de données manquantes sur les outcomes, mais qui sont maintenues dans le réseau.

L'hypothèse de transitivité, comme ce matin, je n'ai pas trouvé de caractéristiques des populations incluses qui me permettent de la vérifier, en dehors d'aller chercher chaque essai séparément, mais je dois avouer que je n'ai pas eu le temps de le faire.

Concernant le réseau, d'abord, je voulais dire qu'ils ont quand même fait un effort. C'est important d'apprécier la géométrie du réseau, comment les essais et les comparaisons sont connectés entre eux. Vous voyez qu'il est habituel que la quantité d'informations soit représentée d'une part par des traits dont l'épaisseur soit proportionnelle à la quantité d'essais qui relient ces molécules, et puis on aime bien aussi que la superficie des nœuds, qui correspondent à chaque molécule, dépende du nombre de sujets inclus dans l'ensemble des essais concernés. Vous voyez que tous les ronds sont pareils, tous les traits ont la même épaisseur. Sauf à les regarder, on n'a pas une visibilité très facile de la quantité d'informations et d'où elle se situe.

Je vous ai encerclé d'orange l'endroit où se trouve la molécule d'intérêt et vous voyez le BRIUMVI. De façon habituelle, il est forcément à une extrémité du réseau puisque ce sont des

molécules nouvelles, donc elles sont peu testées en dehors de l'essai du laboratoire. Vous voyez que quand même, les réseaux sont peu connectés, ce qui fait que tout passe par les résultats des deux essais qu'on nous a présentés tout à l'heure. Là encore, si on suppose que ces hypothèses de transitivité et de cohérence sont respectées, même si elles n'ont pas été testées, le bénéfice n'est montré que versus le tériflunomide, mais c'est le résultat des essais ULTIMATE. Sinon, vous voyez qu'en termes de bénéfice sur la progression à 6 mois, il n'apparaît pas du tout en première position d'efficacité relativement aux autres.

Nous passons à la dernière diapositive. Encore une fois, vous voyez qu'ils ont 18 000 essais sélectionnés, ils en lisent 728, c'est un bel effort, pour cette fois-ci — on est content d'en retenir deux fois plus, soit 41. Pourtant, ils ont à peu près été effectués au même moment. Là, pour le coup, 27 %, donc au moins un quart, ont un risque de biais élevé, mais sont quand même maintenus dans l'analyse du réseau, avec des différences qui sont rapportées sur les âges à l'inclusion.

Ce ne sont pas des observations, ce sont les protocoles avec les critères d'inclusion, qui m'ont frappée, avec des essais qui concernaient uniquement les adolescents, d'autres des populations beaucoup plus larges avec des limites supérieures d'âge variables jusqu'à 65 ans. Sur le score EDSS, ce n'est pas le même. Concernant le type de maladie aussi, je n'ai pas insisté depuis le début, mais il y a trois formes de maladie qui correspondent à la sclérose en plaques récurrente et selon les essais, certains se sont limités aux malades purement en rechute ou non, ou du moins avec des proportions différentes. Enfin, également, il y a des différences sur les critères de jugement qui ne sont pas évalués au même moment et des dates d'inclusion qui sont très dispersées, qui remontent jusqu'à 1987.

Là, je vous ai représenté le réseau. Il y a beaucoup plus d'essais puisqu'il y en a deux fois plus que tout à l'heure. C'est un réseau qui est plus connecté, avec une appréciation de l'information avec des traits plus ou moins importants. On retrouve l'ublituximab qui est tout à fait à une extrémité, et là, en revanche, on peut se dire qu'il n'y a aucune différence qui est montrée sur le risque de progression, notamment à 6 mois. Je vous ai montré les comparaisons. Pour une lecture rapide, les différences significatives entre molécules apparaissent en rose. En vous voyez que sur la ligne de l'ublituximab qui présente les comparaisons de ce critère relativement aux autres, il n'y a aucune différence significative qui soit mise en évidence.

Je crois que je n'ai rien d'autre à ajouter. L'ensemble n'apporte rien de positif pour cette molécule.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. J'ai une première question pour Monsieur Audoin. Vous l'avez positionné en première ligne. J'entends bien, mais est-ce que ce serait votre choix ? En effet, au vu de ce que vient de nous dire Sylvie et même de ce que vous avez dit, il est quand même moins robustement actif, ou en tout cas démontré actif, que les autres anti-CD20. J'ai simplement un peu de mal à le positionner dans la stratégie thérapeutique.

M. AUDOIN.- C'est vrai que je juge les anti-CD20 par rapport à leur activité sur l'inflammation. Sur l'inflammation, c'est quand même une action tout à fait comparable à la classe des anti-CD20. On est exactement sur les mêmes niveaux d'activité. Le handicap à moyen terme est un handicap qui est quand même lié à l'inflammation. C'est vrai que j'y accorde moins

d'importance. Quand même, il y a cette grande différence d'évolution du groupe comparateur, et je crois que l'on ne peut pas le négliger, et donc ce n'était quand même pas les mêmes patients.

Je le mets en première intention parce que les patients qui ont été sélectionnés sont des patients lambda, qui ont une sclérose en plaques d'évolution tout à fait moyenne, même s'ils sont actifs. Ce sont des patients rémittents avec une majorité de naïfs. Maintenant, toutes les études montrent qu'il est important de placer des anti-CD20 en première intention, en termes de haute efficacité. Effectivement, les résultats sont moins robustes, mais sur l'inflammation — et je crois que c'est ce paramètre qu'il faut regarder sur des traitements qui marchent sur l'inflammation — il n'y a pas de différence.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci de ta présentation, Bertrand. En effet, se pose la question de savoir pourquoi cela ne marche pas sur le handicap alors que les autres marchent. Cela remet chaque fois l'accent sur le fait qu'entre chaque étude, et on le sait depuis très longtemps, les groupes contrôle n'ont pas les mêmes types de comportements. Sylvie a soulevé ce problème tout à l'heure.

Je voulais te demander si tu pensais éventuellement que le fait qu'on ait introduit de nouveaux critères de diagnostic en 2017, au moment où l'on a commencé cet essai — même si on considère que les patients qui devaient être inclus devaient avoir un diagnostic selon les critères de 2010 — a pu influencer sur la présentation, sur l'évolution et le type de patients inclus.

Deuxièmement, les deux études sur le plan du handicap sont poolées et je n'ai pas vu s'il y avait une cohérence, sur cet effet sur le handicap, entre les deux études. Je n'ai pas eu ce détail.

Enfin, la dernière question que je voudrais te poser est la suivante. Aujourd'hui, dans la stratégie, si vous allez d'emblée vers des traitements de haute efficacité, est-ce qu'à un moment donné, après quelques années, vous arrêtez ce type de traitement pour reprendre des traitements que je qualifierais d'entretien ou de moindre efficacité ? Autrement dit, comment gérez-vous ce problème en sachant que l'hypogammaglobulinémie, à long terme, peut être une conséquence grave et importante pour le suivi des patients et pour les risques infectieux ?

M. AUDOIN. - Tout d'abord, étant donné que les critères ont évolué, on a pu diagnostiquer des scléroses en plaques à un stade plus précoce, et donc inclure plus de patients ayant une sclérose en plaques peut-être moins avancée, même si sur le plan de la charge lésionnelle c'était assez comparable entre les études par rapport à l'ofatumumab.

Je pense que plus que les critères, c'est vraiment la proportion de patients naïfs qui joue. On sait que faire des poussées sous traitement est extrêmement péjoratif. Faire des poussées sans traitement, ce ne sont pas du tout les mêmes patients. Si vous avez 15 % de différence, je pense que cela peut jouer. Ça, c'est mon interprétation.

Concernant l'évaluation poolée du handicap, je n'ai trouvé que celle-là également.

Concernant la stratégie, je pense que c'est la question majeure. On est vraiment à un point de bascule dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques. On a à la fois la démonstration dans de très nombreux travaux qu'il faut utiliser des traitements de haute efficacité quasi chez tout le monde d'emblée, et d'autre part, en parallèle, de nombreuses études, notamment pour les anti-CD20, qui montrent qu'il y a un risque infectieux. Bien évidemment, il faut réagir. D'ailleurs, il y a une étude internationale de consensus sur la désescalade à laquelle j'ai participé. On en est là, c'est-à-dire qu'on tape fort et ensuite, il va falloir désescalader.

Peut-être que l'avenir, c'est d'utiliser des traitements qu'on qualifie aujourd'hui de première intention plutôt dans la désescalade. C'est ce qui émerge aujourd'hui de notre communauté, parce que la démonstration de l'utilisation des traitements de haute efficacité d'emblée est tellement importante qu'il faut l'utiliser, mais il ne faut absolument pas négliger la safety, qui est un problème majeur, et notamment d'hypogammaglobulinémie.

Oui, on commence à faire de la désescalade. Les Suédois, qu'il faut écouter parce que ce sont eux qui utilisent les anti-CD20 depuis le plus longtemps, ont publié les premiers papiers de désescalade sur les anti-CD20 avec des espacements thérapeutiques qui montrent l'absence de rebond inflammatoire et peut-être une diminution du risque. Je dis bien peut-être, mais pour l'instant, nous n'avons pas de preuve que des stratégies de désescalade diminuent le risque, mais a priori, des premiers signaux montrent que la baisse des IgG s'arrête.

Oui, je les place en première intention, mais non, ce n'est pas pour poursuivre ad vitam ce type de traitement. Bien entendu, ce n'est pas possible. Chez certains patients, oui. Il y a des patients qui ne baissent pas leur IgG et qui n'ont pas de problème infectieux, des patients qui n'ont pas de comorbidité, mais d'autres pour qui cela pose un réel problème et il faut envisager des stratégies de désescalade.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. Merci.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Merci pour votre rapport. J'avais une question un peu de base. Comment allez-vous choisir ? Mettons qu'il y ait ces trois anti-CD20 qui sont disponibles en pratique. Sur quoi vous allez fonder votre décision d'utiliser l'un ou l'autre et, en d'autres termes, quelle est la place de ce nouvel anti-CD20 par rapport aux autres ? J'ai du mal à voir quelle est la place dans la stratégie de ce traitement.

M. AUDON. - Le seul apport que je vois, et c'est celui d'ailleurs qui est souligné par l'industriel, c'est ce temps de perfusion qui est réduit. Cela paraît négligeable, mais pour l'accès aux soins, ce n'est pas négligeable. Nous avons des hôpitaux de jour, et je parle pour notre hôpital de jour à Marseille. Nous sommes à deux ou trois mois d'attente pour débiter un anti-CD20 par un problème de place. Si nous pouvons faire deux ou trois anti-CD20 par place d'hôpital de jour versus un aujourd'hui, c'est un réel apport. Ce n'est pas autre chose que cela, mais ce n'est pas négligeable par rapport à notre système de soins actuel.

Sur le plan de l'efficacité, je n'ai aucun argument pour choisir l'un plutôt que l'autre.

Concernant les stratégies de désescalade, la stratégie de désescalade est basée sur l'hypothèse étayée par de nombreux travaux qu'il y a une partie d'induction dans ces

traitements. C'est-à-dire qu'il y a une déplétion lymphocytaire B profonde, ensuite une repopulation lymphocytaire B avec des lymphocytes moins autoréactifs, ce qui permet d'avoir une efficacité prolongée et de pouvoir faire une désescalade.

Est-ce que l'augmentation de l'affinité pour le récepteur du fragment Fc permettrait une déplétion plus profonde dans les ganglions ? C'est purement théorique, mais cela mérite d'être exploré dans des études pour voir si on aura un effet inducteur plus important avec ce traitement. On va dire que c'est un candidat à des études plus approfondies, mais aujourd'hui nous n'avons aucune démonstration pour dire qu'il est potentiellement plus inducteur.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

(M. Bernard Audoin quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres compléments ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, j'ai un commentaire simplement pour rappeler qu'il y a actuellement un PHRC qui est en cours et qui a quelques difficultés à terminer pour évaluer de façon objective — puisqu'il n'y a jamais eu d'étude comparative — le rituximab, mais qui est utilisé dans beaucoup de pays depuis déjà pas mal de temps et qui est quand même certainement moins onéreux que la plupart de ces anti-CD20 qui sont proposés aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sais-tu où en est ce PHRC ? On en parle depuis tout à l'heure.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y avait un problème de financement, et puis finalement je crois qu'il continue. Le financement a été retrouvé.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Le problème du PHRC sur le rituximab, c'est de savoir qui paye le rituximab.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que ça y est. Gilles Edan m'a confirmé que le paiement avait été accepté, je crois.

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Je fais juste un autre commentaire. Je ne connais pas du tout cette indication des anti-CD20, bien sûr, par rapport au lymphome. J'ai juste une question sur les biosimilaires, puisque vous abordez, Michel, la question du rituximab et des biosimilaires qui sont maintenant largement utilisés par la majorité des hôpitaux. C'était le premier commentaire.

Le deuxième commentaire porte sur des anti-CD20 qui peuvent aussi s'administrer par voie sous-cutanée et donc sur la question des délais d'administration en hôpital de jour. Je pense que pour nos collègues d'adultes, beaucoup l'utilisent en sous-cutané. Peut-être que, Etienne, tu peux commenter là-dessus.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'était un peu le sens de la question que je lui ai posée. Là, il a l'air d'être clair que donner un anti-CD20 est extrêmement bénéfique. Maintenant, c'est vrai qu'on a du mal à voir quel est vraiment l'apport de l'un par rapport à l'autre et donc comment ils vont le choisir. Je veux bien qu'une heure, ce soit mieux que trois heures, mais en effet, le rituximab, on peut le faire sous-cutané. Il y a des essais aussi pour espacer les

injections, y compris des autres. C'est-à-dire que l'apport sur le parcours de soins est plus théorique que prouvé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Par rapport à l'utilisation des anti-CD20 que vous avez, il y a un retard assez conséquent dans l'utilisation des anti-CD20 en neurologie dans cette maladie en particulier. Il n'y a pas eu d'AMM pour des anti-CD20 qui seraient utilisés par voie sous-cutanée, et le rituximab n'a pas eu d'AMM parce qu'il n'y a pas eu d'étude d'un niveau de qualité tel que pour l'ocrelizumab ou les autres dans la sclérose en plaques.

Par conséquent, c'est la raison pour laquelle on a l'ocrelizumab, etc., mais pas le rituximab, alors que d'autres pays, en particulier les pays scandinaves, ont considéré que les études qu'ils avaient faites, qui n'étaient pas du même niveau de preuve, étaient largement suffisantes pour considérer que l'anti-CD20 était un anti-CD20. À ma connaissance, il n'y a pas eu utilisation d'anti-CD20 sous-cutané à l'heure actuelle.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai bien compris que l'on considérerait effectivement qu'il y avait un effet de classe des anti-CD20 et que l'on considérerait globalement qu'ils étaient tous équivalents. Toutefois, il me semble quand même que pour celui-ci, il y a un niveau de démonstration qui est un peu moins bon que pour les autres — bien sûr, je ne parle pas du rituximab, mais je parle des deux qui ont l'AMM — puisqu'il n'y a pas d'effet démontré sur la progression du handicap.

Est-ce que ce n'est pas problématique d'aligner alors que ce critère clinique est essentiel, même si on a une ébauche d'explication potentielle a posteriori qui a été présentée par l'expert ? Est-ce que ce n'est pas compliqué d'aligner ? Est-ce qu'il y a réellement un besoin d'avoir ce nouveau médicament ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai une dernière question là-dessus, mais j'aimerais qu'on me le confirme. Finalement, l'AMM de l'ocrelizumab a été donnée au moment où l'essai avait commencé. Est-ce qu'on aurait déjà pu au moins faire une étude contre ocrelizumab ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était quelques mois après le début de la réalisation des études pivotales de BRIUMVI.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Les résultats des études, on les avait. L'AMM a été obtenue trois ans après la fin des études, donc on peut considérer encore qu'il y a concomitance.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si, parce que l'AMM est de 2018

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas le même laboratoire, mais ils pouvaient quand même le faire. Ils y avaient accès. On ne peut pas dire qu'ils n'avaient pas les résultats.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils avaient commencé à inclure avant que l'AMM soit obtenue.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais enfin ils avaient déjà les résultats. Ils pouvaient parier sur le fait qu'ils avaient déjà des idées sur le fait qu'ils allaient l'avoir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord, mais je crois que la concomitance sur le plan formel, c'est à partir du moment où il y a l'AMM. Sommes-nous bien d'accord sur le plan juridique et légal de la façon dont nous évaluons la concomitance ? Est-ce que je me trompe, Charlotte ?

Mme MASIA, pour la HAS.- Non, vous ne vous trompez pas. C'est ainsi que la CT le considère d'habitude.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'était pas la date de publication ?

Mme MASIA, pour la HAS.- La publication de l'AMM.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- La publication des essais. Non ?

Mme MASIA, pour la HAS.- Pour moi, c'était l'AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est l'AMM que nous prenons, mais je ne sais pas si c'est écrit quelque part.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ce serait bien que nous soyons reproductibles sur la définition exacte de la concomitance, quand même.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien entendu. Je suis d'accord avec ce que disait Hugues. Quand même, ce médicament, sur le plan de l'étude, n'est pas du même niveau que les autres, même si c'est un anti-CD20 et même si on peut considérer qu'on peut extrapoler puisqu'il a l'effet antiinflammatoire.

Il était proposé au départ comme un anti-CD20 qui pourrait sur le plan théorique avoir une plus grande efficacité parce qu'il crée une lymphopénie plus profonde. En fait, on a quand même deux essais thérapeutiques — ils ont poolé — qui montrent que cela ne fait pas, sur le handicap, ce que font les autres. Si on regarde les choses de façon purement objective, c'est ainsi, donc je ne sais pas si on peut les mettre sur le même niveau.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis de ton avis, Michel. Quoi qu'il en soit, nous allons passer au vote sur cette base, suite à cette discussion. Nous avons un peu anticipé cet aspect en Bureau et nous proposons un SMR plutôt modéré, une absence d'ISP et une ASMR V. Nous attendions de voir la discussion avec l'expert, mais à titre personnel, j'en reste un peu à cette évaluation. Nous verrons ce que chacun de vous en pense.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR dans les deux sous-indications différentes, l'ASMR SEP-RR précoce et l'ASMR dans la SEP-R sévère.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a une unanimité contre ISP. Concernant le SMR, nous avons 16 voix pour un SMR modéré et 6 voix pour un SMR faible. Concernant l'ASMR, nous avons 22 voix pour une ASMR V dans les deux sous indications. C'est donc, pour les deux, une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ajoute qu'il y aura une demande d'étude post-inscription qui sera faite pour documenter différents éléments, calquée sur KESIMPTA et OCREVUS, notamment sur la base de l'OFSEP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si on en reste là, il n'y aura pas beaucoup d'utilisation de ce produit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense. Pouvons-nous l'adopter sur table ? A priori, c'est ok. Très bien, merci.

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