



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 avril 2025

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.

Examen - Réévaluation classe thérapeutique - Réévaluation de plusieurs spécialités indiquées dans la sclérose en plaques (CT_EVAL-566)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - MAVENCLAD (cladribine) - (CT-21143)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - TYSABRI 150 et 300 mg (natalizumab) - (CT-21069)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - KESIMPTA 20 mg (ofatumumab) - (CT-20841)

Examen - Réévaluation SMR et ASMR - GILENYA 0,5 mg - 0,25 mg (fingolimod chlorhydrate de) - (CT-20770)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - OCREVUS 300 mg (SEP-R) (ocrelizumab) - (CT-20737)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - ZEPOSIA 0,23 + 0,46 et 0,92 mg (ozanimod chlorhydrate d') - (CT-21192)

M. Le Pr COCHAT, Président. - On peut faire entrer peut-être Monsieur Audoin.

M^{me} LUZIO, pour la HAS. - Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Audouin en situation de conflits d'intérêts.

(Le Professeur Bertrand Audoin rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président. - Bonjour Monsieur Audoin. Désolé de la petite attente qu'on vous a imposée. Merci de nous rejoindre pour cette grosse évaluation pour laquelle vous avez fait un gros travail et l'équipe aussi des médicaments de la SEP. Les produits vont nous être présentés par nos cheffes de projet. Ensuite, on vous passera la parole. On passera ensuite la parole au Professeur Roustit comme méthodologiste. Ensuite, on aura un débat avec tout le monde.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Bonjour à tous. Vous allez examiner la réévaluation des études post-inscription des spécialités indiquées dans la SEP récurrente très active. Au total, il y a six spécialités concernées, des spécialités MAVENCLAD, cladribine, TYSABRI, natalizumab, GILENYA, fingolimod, ZEPOSIA, ozanimod, OCREVUS, ocrelizumab et KESIMPTA, ofatumumab.

Leurs indications AMM sont les suivantes. Elles sont indiquées chez les adultes dans le traitement des formes actives ou très actives de sclérose en plaques récurrente ou rémittente/récurrente, selon la molécule, définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. À noter qu'une indication pédiatrique supplémentaire a été octroyée à la spécialité GILENYA, fingolimod, qui est disponible chez les enfants et adolescents d'au moins dix ans.

Le contexte de ces études post-inscription fait suite à la réévaluation 2018 au cours de laquelle la Commission s'était autosaisie afin de réévaluer les médicaments indiqués dans la SEP-R très active. Étant donné l'évolution de la stratégie thérapeutique, la Commission avait souhaité qu'une collecte de données observationnelles communes à l'ensemble de ces médicaments soit mise en place afin de documenter les conditions d'utilisation de ces médicaments et les caractéristiques des patients traités ; les durées de traitement et les motifs d'arrêt de prescription ; les séquences de traitement en France.

Pour répondre à cette demande, la Commission avait encouragé le recours à l'OFSEP. Elle avait émis ce souhait lors de la réévaluation 2018 pour deux spécialités, TYSABRI et GILENYA dans le cadre d'une réévaluation et pour la spécialité OCREVUS dans le cadre d'une inscription. Par la suite, il y a eu de nouveau une reformulation de ces demandes d'EPI lors de l'inscription des trois autres spécialités successives.

Ce qu'il faut avoir en tête, c'est que les revendications du laboratoire sont un souhait de maintien des conclusions précédentes qui avaient été données par la Commission.

Nous laisserons notre expert tout à l'heure rappeler la stratégie thérapeutique d'utilisation des médicaments concernés. Nous allons simplement faire un focus sur les AMM réglementaires des différents produits. En haut de la diapositive, vous avez les définitions d'un point de vue clinique des différents types de SEP-R actives. Les SEP-R actives sont notamment définies par une récurrence de poussées et/ou l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM révélant une activité inflammatoire soutenue. Parmi ces SEP-R actives, deux formes peuvent être distinguées. Les SEP rémittentes récurrentes, SEP-RR, qui sont caractérisées par une activité inflammatoire avec poussées entrecoupées de périodes de rémission, et les SEP secondairement progressives, SP, qui sont des formes évolutives des SEP-RR, caractérisées par une progression continue d'un handicap irréversible sur laquelle se greffent des poussées.

Parmi l'ensemble de ces SEP-R actives, on a distingué les SEP-R très actives de par notamment l'évolution des RCP progressives au cours de ces 20 années, qui sont basées sur des critères cliniques et d'imagerie et qui incluent, selon les AMM, à la fois les patients ayant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou les patients présentant une SEP-R sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes au plus au cours d'une année précédente, associées à des lésions à l'IRM.

En bas de la diapositive, vous voyez les six spécialités concernées par l'évaluation du jour. On commence avec les deux spécialités TYSABRI, GILENYA qui ont été réévaluées en 2018, et qui sont indiquées dans les SEP-RR très actives. Est venue l'inscription de la spécialité OCREVUS

ocrelizumab qui est indiquée dans l'ensemble des SEP-R actives. La quatrième spécialité MAVENCLAD a été inscrite et indiquée dans les SEP-R très actives. La spécialité ZEPOSIA est indiquée dans les SEP-RR actives. Enfin la dernière spécialité, le KESIMPTA qui est un second anti-CD20 tout comme OCREVUS, a la même indication dans les SEP-R actives. Le code couleur, c'est notamment au regard des mécanismes d'action pharmacologique qui sont similaires pour des spécialités, notamment GILENYA et ZEPOSIA qui sont des modulateurs des récepteurs à sphingosine 1-phosphate et les deux anticorps anti-CD20, OCREVUS et KESIMPTA. Il y a d'autres CCP existants, mais qui ne sont pas concernés par cette réévaluation.

On va débiter par les données d'efficacité en vous faisant un rappel des précédentes évaluations. Vous voyez sur ce tableau une distinction par colonne des six spécialités concernées et on va les regarder par ordre d'évaluation chronologique. On débute avec les deux premières spécialités qui ont été réévaluées dernièrement en 2018, TY SABRI et GILENYA. Vous voyez une AMM restreinte, comme je vous l'ai dit, aux SEP-R très actives. En termes d'études, il faut avoir en tête que toutes les six spécialités avaient des études randomisées en double aveugle versus comparateur. Pour ces deux spécialités TY SABRI avait une étude versus placebo et GILENYA deux études, une versus placebo et une versus interféron bêta 1a.

Lorsqu'on regarde les caractéristiques des patients en termes de pourcentage de patients prétraités, vous voyez que pour l'ensemble des spécialités, les cinq premières spécialités étaient de l'ordre de 27 % à 57 % des patients. Pour KESIMPTA, un peu plus de patients prétraités, de l'ordre de 60 %. En termes de sévérité de la maladie, sur le score EDSS, qui est le score d'incapacité lié à la sclérose en plaques qui varie de 0 à 10 et en termes de nombre moyen de poussées dans l'année précédant l'inclusion, vous voyez que pour l'ensemble des six spécialités, on était sur des SEP peu actives, à savoir un score EDSS moyen qui était de l'ordre entre 2,2 et 2,9 et un nombre moyen de poussées antérieures dans l'année précédente qui était de l'ordre de 1,3 à 1,5.

Concernant le critère de jugement principal, toutes les études avaient évalué le taux annualisé de poussées. Pour TY SABRI et GILENYA, la supériorité avait été établie versus les comparateurs respectifs et pour TY SABRI, il y avait un co-critère de jugement principal qui était la progression du handicap pour lequel la significativité était ressortie versus placebo. Il y avait des critères de jugement secondaires hiérarchisés pour l'ensemble des six spécialités également. Pour le GILENYA, une étude était sortie positive sur la progression du handicap versus le placebo et une étude négative sur ce même critère versus l'interféron bêta 1a.

En 2018, il y avait également d'autres données puisqu'on avait des méta-analyses de comparaisons indirectes. Les conclusions sur celles-ci étaient qu'il était difficile de conclure avec un niveau de preuve satisfaisant sur l'efficacité relative de l'ensemble des traitements sur la base des données, étant donné différentes limites, à savoir l'hétérogénéité des patients inclus, les différences entre les populations incluses et les populations des AMM et/ou définies par la CT, et également des différences en termes de définition des critères de jugement. En 2018, des études observationnelles comparatives avaient des résultats hétérogènes et parfois contradictoires qui ne permettaient par conséquent pas de conclure sur la supériorité en vie réelle d'une molécule par rapport à une autre.

Au total, le SMR attribué à ces deux spécialités était un SMR important à l'époque, une place en première ou deuxième intention, première intention pour les formes d'évolution sévères ou deuxième intention dans les formes très actives après un premier traitement de fond. L'ASMR a été finalement alignée entre ces deux spécialités, à une ASMR IV. Pour GILENYA, je vous l'avais dit, il y avait une indication pédiatrique qui arrivait par la suite chez les plus de dix ans. Il y a eu un alignement à une ASMR IV pour ce produit.

On passe ensuite à la troisième spécialité, qui est l'OCREVUS ocrelizumab, indiqué dans la SEP-RR active. Pour ce produit, on avait deux études, versus interféron bêta 1a. Les caractéristiques des patients, je ne reviens pas dessus, comme je vous l'ai dit, des formes peu actives. Sur le critère de jugement principal de taux annualisé de poussées, l'étude a été positive, versus les interférons bêta 1a. En termes de critères de jugement secondaires hiérarchisés, pour la première fois, on avait pour ce produit des résultats significatifs en termes, à la fois d'absence de progression du handicap, mais également en termes d'amélioration du handicap, correspondant à une diminution du score EDSS à 12 semaines. On avait également des résultats positifs en termes de critères d'imagerie.

Le SMR in fine a été important pour ce produit. Un ISP a été octroyé au regard de ce critère d'amélioration du handicap qui a été observé la première fois, notamment. La place dans la stratégie thérapeutique : en première ou seconde intention. En termes d'ASMR, il y a eu une ASMR scindée, à savoir une ASMR versus le comparateur de l'étude, III versus interféron, dans la population qui était incluse dans l'étude qui, je vous l'ai dit, était des SEP-RR précoces, à savoir en termes de délai de la maladie, puisque c'était un délai médian de 1,8 an, entre diagnostic et inclusion d'études et des formes peu actives. Il a été décidé de donner une ASMR V dans les SEP-RR très actives, puisqu'on n'avait pas de données comparatives versus les autres traitements dans les formes très actives.

Ensuite est venue la quatrième molécule, le MAVENCLAD, dans l'inscription, dans les formes SEP-RR très actives, qui avait seulement une étude versus placebo. Les caractéristiques des patients étaient similaires, formes peu actives. Elle était significative sur le critère de jugement principal de taux annualisé de poussées versus placebo. On avait uniquement des critères de jugement secondaires hiérarchisés d'imagerie pour ce produit.

In fine, son évaluation a été dégradée par rapport aux autres avec un SMR faible qui a été octroyé et une place dans la stratégie thérapeutique en tant qu'option chez les patients en échec des autres traitements ou inéligibles aux autres traitements et une ASMR V dans la stratégie.

Ensuite est venue l'inscription de ZEPOSIA, indiquée uniquement dans les SEP-RR actives, qui avait deux études versus interférons bêta 1a. Les caractéristiques des patients étaient les mêmes. La supériorité établie sur le critère de jugement principal de taux annualisé de poussées versus interféron. Là, en termes de critères de jugement secondaire hiérarchisé, il n'y avait pas de supériorité établie sur la progression du handicap, mais une supériorité établie sur des critères d'imagerie.

Le SMR a été important, une place en première intention et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Enfin est venu le second anticorps anti-CD20, qui a une AMM alignée à celle d'OCREVUS, mais là, c'était deux études versus le tériflunomide. Je vous l'ai dit, un peu plus de patients prétraités dans ces études. La supériorité a été également établie sur le critère de jugement principal de taux annualisé de poussées. Là, on avait des résultats de supériorité sur la progression du handicap, mais pas sur l'amélioration du handicap par rapport à OCREVUS et des résultats sur l'imagerie.

Son évaluation a été un SMR important, une place calquée sur celle d'OCREVUS, et là encore une ASMR scindée dans le même type qu'OCREVUS, avec un III versus tériflunomide pour les SEP-R précoces et un V dans les formes de SEP-R très actives.

Les données indiquées en jaune, surlignées, vous voyez les pourcentages de formes très actives, notamment pour les médicaments qui ont les AMM spécifiques dans les formes très actives, qui étaient de l'ordre de 22 % à 33 %, et par conséquent, les AMM de TYSABRI, GILENYA étaient sur la base d'analyse post-hoc et l'AMM de MAVENCLAD également dans le cadre de ces sous-groupes exploratoires.

Concernant les nouvelles données, on dispose aujourd'hui des données issues des études d'extension de ces études précédemment détaillées pour quatre spécialités, GILENYA, OCREVUS ZEPOSIA, KESIMPTA. Pour GILENYA, ce sont des données uniquement issues de l'étude pédiatrique. Ce que l'on voit, c'est qu'à l'issue d'un suivi de l'ordre de quatre à huit ans selon la spécialité, cela suggère un maintien de l'efficacité des traitements. On a également eu des données comparatives pour trois spécialités, GILENYA, OCREVUS et KESIMPTA, issues de la littérature, qui vous seront présentées par Mathieu par la suite.

Je vais vous présenter les données de tolérance avant de passer aux données d'utilisation. En 2018, pour les spécialités TYSABRI et GILENYA, qui sont les molécules où l'on a le plus de recul avec des AMM anciennes, TYSABRI est principalement caractérisée par le risque important identifié de LEMP. Il y a eu des cas de thrombocytopénie et anémie du nouveau-né de femmes exposées qui ont été rapportés et par conséquent l'ajout d'une recommandation de surveillance biologique de ces nouveau-nés.

Concernant le GILENYA, parmi les risques importants identifiés au PGR, on retient notamment la toxicité cardiaque. Il y avait eu des contre-indications à la femme enceinte qui avaient été incluses dans le RCP en 2021, que vous aviez déjà évaluées, et des cas d'insuffisance hépatique aiguë qui avaient également été rapportés avec ce produit.

Concernant la spécialité OCREVUS, pour laquelle on a un moindre recul qui date de 2018, les principaux risques importants étaient la réaction liée à la perfusion et les infections. Il y a des événements indésirables de neutropénie tardive qui ont été rapportés post-commercialisation.

Concernant le MAVENCLAD, un risque important identifié a été ajouté au PGR, celui d'atteinte hépatique, et un risque important potentiel a été ajouté, celui de convulsions.

Concernant l'ozanimod qui a le même mécanisme d'action que le GILENYA, mais pour lequel on a un recul un peu moindre, des risques importants potentiels ont désormais été identifiés, ce sont ceux d'infections opportunistes graves, y compris la LEMP, œdème maculaire et lésions hépatiques sévères. Il y a eu l'ajout de deux risques importants potentiels, l'événement thrombotique et le risque de cancer colorectal dans son indication digestive.

Enfin, concernant le dernier anti-CD20, KESIMPTA, ofatumumab, vous voyez des risques importants potentiels qui sont pour l'instant fléchés, et il y a eu des événements indésirables post-commercialisation de déficit en immunoglobuline M sanguine, et par conséquent une recommandation d'évaluation du statut immunitaire du patient avant la mise sous traitement.

Je vais laisser la parole à l'autre cheffe de projet pour les données d'utilisation.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Merci. Les données d'utilisation reposaient principalement sur les études post-inscription qui avaient été réalisées à partir des cohortes OFSEP. À noter juste que les résultats d'une étude française observationnelle portant sur l'utilisation de la spécialité GILENYA, étude VIRGILE, ont également été fournis et présentés dans l'EDP sans qu'ils soient détaillés ici.

En revenant sur les études post-inscriptions, celles-ci ont été réalisées à partir de la cohorte OFSEP à la demande de la CT précédemment et, comme l'avait rappelé la cheffe de projet, les EPI ont été mises en place pour documenter les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités, les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription, ainsi que les séquences de traitement en France. Celles-ci ont été réalisées pour cinq spécialités sur les six dans ce dossier, à savoir TYSABRI, GILENYA, OCREVUS, MAVENCLAD et KESIMPTA, car ZEPOSIA, ozanimod, n'est à ce jour pas commercialisé. Les laboratoires nous ont fourni un rapport par spécialité et à noter que le rapport de la spécialité OCREVUS concerne uniquement les patients atteints de SEP-R très active.

Tout patient atteint d'une SEP et suivi par un neurologue participant à l'OFSEP pouvait être inclus dans la cohorte après avoir donné son consentement. Les patients étaient issus de 38 à 42 centres selon les analyses et les dates d'extraction variaient du 8 juin 2023 au 8 juin 2024.

Concernant les caractéristiques de la population, les patients étaient majoritairement des femmes avec un âge moyen qui variait de 36 à 39 ans, un score moyen EDSS qui variait de 1,9 à 3,1 points et une ancienneté moyenne de la maladie qui variait de 7,9 à 9,9 ans. La majorité des patients avaient reçu au moins un traitement de fond antérieur, ce qui différenciait cette population de celle des études pivot précédemment réalisées, car cette population avait en majorité des patients naïfs de traitement. Les patients avec un nombre de poussées supérieur à deux durant les douze années précédant l'initiation du traitement variaient de 10 % à 47,6 % pour la spécialité OCREVUS. À noter que les lésions à l'IRM étaient disponibles pour uniquement quatre spécialités sur les cinq, TYSABRI, GILENYA, MAVENCLAD et KESIMPTA, et

elles étaient disponibles pour un nombre limité de patients uniquement, à savoir entre 41 et 53 % des patients selon les spécialités avaient des données d'IRM cérébrale, et uniquement 20 à 28 % des patients avaient des données d'IRM médullaire. Parmi ces patients, des patients avec un nombre de lésions T2 cérébrales supérieur ou égal à neuf étaient supérieurs à 70 %, et le nombre de patients avec des lésions spinales supérieures ou égales à deux était supérieur à 60 % pour toutes les spécialités.

Concernant les durées de traitement et arrêt de prescription, la durée moyenne d'exposition variait de six mois environ pour KESIMPTA et allait jusqu'à plus de quatre ans pour les spécialités TYSABRI et GILENYA. Concernant le nombre de patients ayant arrêté les traitements, celui-ci variait de moins de 10 % pour trois des spécialités, à savoir OCREVUS, MAVENCLAD et KESIMPTA, et ce pourcentage était bien plus élevé pour les spécialités TYSABRI et GILENYA, avec respectivement 69,6 % et 48,2 %. Les raisons d'arrêt de traitement étaient fournies de manière assez standardisée, suivant des définitions communes à tous les rapports. Nous n'avons pas eu plus de précisions concernant la répartition de ces raisons d'arrêt. Celles-ci étaient l'arrêt programmé pour les spécialités TYSABRI et MAVENCLAD, l'inefficacité pour la spécialité GILENYA, la grossesse, ou le désir de grossesse pour OCREVUS, enfin l'intolérance générale pour la spécialité KESIMPTA.

Enfin, concernant les séquences de traitement, il a été observé que pour chacune des spécialités étudiées, les séquences n'ont rapporté majoritairement qu'une utilisation unique de la molécule dans les douze mois précédant la dernière évaluation clinique.

Les points de discussion étaient les suivants. Premièrement, les caractéristiques des patients en termes de sévérité de la maladie, notamment à partir du score EDSS rapporté dans la cohorte OFSEP, ont été similaires à ceux des essais pivot. Cependant, les caractéristiques des patients en termes de traitements antérieurs reçus rapportés dans la cohorte ont été différentes de ceux des essais pivot. Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement de fond avant l'initiation de la spécialité étudiée était plus élevé dans la population de la cohorte OFSEP que dans celles des essais pivot. Également, l'absence d'information sur le nombre moyen de poussées dans l'année précédant l'initiation du traitement pour l'ensemble des spécialités, ainsi que le pourcentage limité de données sur les lésions à l'IRM. Nous avons également souligné l'impossibilité d'identifier d'autres séquences de traitement, hormis celles concernant la molécule étudiée seule, étant donné le délai d'observation restreint à douze mois précédant la dernière évaluation clinique ; également, l'impossibilité d'estimer avec précision si les patients traités dans cette cohorte correspondaient aux indications AMM respectives de chacune des molécules dans les formes très actives ; l'hétérogénéité entre les cohortes en termes de centres inclus et de durée de suivi, celle-ci étant limitée ; la comparaison entre les cohortes qui étaient difficilement interprétables de par les périodes d'extraction différentes selon les molécules ; enfin, l'absence de données comparatives entre les différentes molécules, que ce soit en termes de caractéristiques de patients traités, de modalités d'utilisation, d'efficacité ou tolérance, ce qui rend difficile l'interprétation des données.

Nous avons sollicité l'expertise du professeur Audoin, ainsi que celle du Professeur Mathieu Roustit à qui nous donnons maintenant la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Monsieur Audoin, c'est à vous.

M. AUDOIN.- Je vous remercie. Quelques mots sur la maladie : la sclérose en plaques est la pathologie neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune. C'est une pathologie inflammatoire du système nerveux central. Elle est pourvoyeuse de handicap irréversible, moteur et cognitif après 10-20 ans en absence de traitement. C'est une maladie qui évolue principalement par poussée. Les poussées, ce sont des lésions inflammatoires du système nerveux qui s'expriment par un déficit clinique transitoire. Il y a beaucoup plus de lésions inflammatoires que de poussées lorsqu'on regarde l'IRM. Il existe un lien qui a été démontré entre l'accumulation des lésions IRM et le risque de progression du handicap à moyen terme. Il a été montré que les traitements qui limitent l'accumulation des lésions diminuent le risque de handicap à moyen terme et de passage en forme progressive.

Les stratégies thérapeutiques. L'escalade est la stratégie thérapeutique traditionnelle sur laquelle sont basées les AMM. C'est l'utilisation de traitements dits d'efficacité modérée en première intention dans les scléroses en plaques dites moyennes, standards. Puis, en cas d'inefficacité, on passe à un traitement dit de haute efficacité. Cette stratégie est progressivement remplacée par une stratégie de haute efficacité d'emblée. Haute efficacité, c'est l'utilisation des traitements dont on parle depuis tout à l'heure d'emblée et, finalement, quelle que soit la forme de la maladie du moment qu'elle est active. On a de plus en plus de données qui nous suggèrent que la stratégie d'utiliser des traitements de haute efficacité d'emblée diminue le risque de handicap à moyen terme de façon très significative.

Aujourd'hui, le besoin médical est couvert par les traitements sur le plan de l'activité inflammatoire. Il est exceptionnel aujourd'hui de ne pas arriver à contrôler une activité inflammatoire chez un patient avec tous les traitements que l'on a. Ce qui nous manque, ce sont les données de tolérance à long terme de ces traitements et les stratégies de réduction des risques et l'évaluation de ces stratégies de réduction des risques, notamment des infections. Le besoin important dans la sclérose en plaques, c'est la couverture de la progression indépendante de toute activité inflammatoire, qu'elle soit IRM ou clinique. Pour l'instant, aucun traitement n'a démontré d'efficacité dans cette évolution de la maladie.

Les rapports de l'OFSEP, j'y reviens. Il est difficile tout de même de positionner les différents traitements à travers les rapports de l'observance sur le plan de leur utilisation en France et sur le plan de la comparaison de l'efficacité, parce que ces rapports sont tout de même construits différemment selon le traitement. Je vais passer brièvement, puisqu'on vous l'a déjà exposé, sur la caractéristique des patients. Ce qui manque dans ces rapports pour vraiment vous aider, c'est l'évolution des caractéristiques des patients au fil des années. Probablement que les patients qui sont mis aujourd'hui sous TYSABRI, par exemple, ne sont pas les mêmes qu'hier, étant donné l'environnement thérapeutique qui a changé. On n'a pas ces données dans l'OFSEP. C'est une moyenne qu'on vous a présentée.

Sur le plan des données d'efficacité dans le rapport observance, on voit que les niveaux d'activité de la maladie avant la mise en route de traitement étaient tout de même variables selon les molécules, avec des patients en général plus actifs sous TYSABRI et sous OCREVUS que pour les autres spécialités. Le taux annualisé de poussées sous traitement était très bas dans toutes les spécialités. Sur le plan de la tolérance, on a très peu de données. On a uniquement les pourcentages d'arrêt et, comme on vous a dit, plus de patients qui ont arrêté dans les groupes TYSABRI et GILENYA que pour les autres spécialités.

Je reviendrai vite sur les données de laboratoire qui vous ont été exposées. Concernant le TYSABRI, OCREVUS, KESIMPTA, il n'y a pas eu de modification des risques importants identifiés. Les risques étaient déjà décrits depuis la commercialisation et les nouvelles données. Il n'y a pas eu de modification de cela. Mais, et c'est vraiment un message important, concernant les spécialités anti-CD20, OCREVUS et KESIMPTA, les risques effectivement infectieux avaient déjà été identifiés. Les données de la littérature et également les données fournies par le laboratoire montrent que ce risque augmente. Il y a de plus en plus de données qui montrent que l'hypogammaglobulinémie est de plus en plus fréquente. Il y a un lien maintenant qui a été montré entre l'hypogammaglobulinémie et le risque infectieux. Ce sont des risques certes identifiés, mais ce sont des risques qui semblent augmenter avec les données.

Concernant le GILENYA, MAVENCLAD et ZEPOSIA, pas de nouveaux risques identifiés, hormis pour le MAVENCLAD, on vous l'a précisé, avec l'ajout de l'atteinte hépatique possible.

Je vais insister un peu plus, puisque cela n'était pas fourni ou très peu fourni par les laboratoires, sur les données de la littérature et sur les études académiques qui, à mon sens, permettent de mieux comprendre le positionnement des différents traitements en termes d'efficacité et en termes de tolérance. Sur le plan de l'efficacité, premier travail qui s'est intéressé à l'évolution des patients traités par diméthylfumarate, on n'en parle pas aujourd'hui, mais fingolimod et ocrelizumab, après un traitement par natalizumab. On sait qu'à l'arrêt du natalizumab, il y a un gros risque de poussée, voire d'effet rebond. Il a donc été comparé l'évolution des patients qui ont été mis sous fingolimod versus ocrelizumab. On voit clairement que les patients mis sous ocrelizumab avaient beaucoup moins de poussées que les patients mis sous fingolimod, ce qui, indirectement, nous montre une hiérarchie en termes d'efficacité entre les anti-CD20 et le fingolimod.

Autre étude avec un design assez comparable, c'est la comparaison de l'évolution des patients mis sous ocrelizumab, cladribine ou natalizumab après un traitement par fingolimod. À l'arrêt du traitement par fingolimod, il y a également un risque d'effet rebond, et là il est comparé l'évolution de ces patients. Ce que l'on voit, c'est que les patients qui ont été mis sous ocrelizumab et natalizumab se comportent de la même façon et font très peu de poussées, alors que ceux qui ont été mis sous cladribine font plus de poussées. Cela suggère une efficacité sur l'inflammation inférieure de la cladribine par rapport aux anti-CD20 et par rapport au natalizumab.

Autre donnée sur l'efficacité. Une étude large, rétrospective, avec des corrections au score de propension qui compare la cladribine au fingolimod, au natalizumab et à l'ocrelizumab, et également à l'ofatumumab, mais cela ne nous concerne pas aujourd'hui. On voit une efficacité comparable du fingolimod et de la cladribine, et par contre une efficacité supérieure du natalizumab et de l'ocrelizumab par rapport à la cladribine. Cela va dans le sens de l'étude précédente.

En termes de tolérance, quelles sont les données de la littérature ? Un travail qui avait fait pas mal de bruit en 2019, c'était un travail suédois qui comparait le risque d'infection grave chez les patients traités par fingolimod, natalizumab et rituximab, qui était l'anti-CD20 avec la même cible que les deux anti-CD20 dont on parle aujourd'hui. Ce qui ressortait, c'est que le rituximab était associé au risque le plus important d'infection grave par rapport à tous les autres traitements.

Ce risque a été confirmé par une étude multicentrique sur un nombre important de patients américains et suédois qui retrouvent différents facteurs associés à un risque d'infection grave chez les patients traités. Notamment, le traitement par rituximab est associé à ce risque infectieux par rapport aux autres traitements.

Parmi les patients traités par anti-CD20, il a été également montré que ce qui augmentait leur risque infectieux était le nombre de perfusions qu'ils ont eues, leur niveau de handicap, mais également l'hypogammaglobulinémie, c'est-à-dire qu'en cas de hypogammaglobulinémie secondaire à l'anti-CD20, leur risque infectieux augmentait.

On a bien pris connaissance de ce risque infectieux pendant la pandémie, avec de très nombreux travaux qui ont montré que les patients traités par anti-CD20 avaient un surrisque de faire un Covid grave, et cela dans toutes les spécialités où les anti-CD20 étaient utilisés. C'est un travail sur la base française et c'est des patients rémittents. On voit que les patients traités par anti-CD20 avaient un risque supérieur de faire un Covid grave, quelles que soient leurs caractéristiques cliniques. Le vaccin diminuait ce risque, mais ne le supprimait pas, c'est-à-dire que les patients sous anti-CD20 vaccinés gardaient un risque supérieur par rapport à la population de patients non traités par anti-CD20 et également vaccinés.

Autre connaissance fournie par la pandémie, c'est que les vaccinations marchaient moins bien chez les patients traités par anti-CD20. C'est également le cas pour les patients traités par fingolimod. Cela ne permet pas de réduire totalement leur surrisque de faire un Covid grave.

De façon extrêmement synthétique, on peut dire que les données de l'OFSEP nous montrent que ces traitements sont aujourd'hui encore majoritairement utilisés en deuxième ligne, en escalade thérapeutique. Est-ce toujours le cas ? Il aurait été important de savoir si les derniers patients qui ont été traités par ces traitements dans les dernières années ont également les mêmes caractéristiques. Les efficacités mesurées de ces traitements dans les études d'extension et de vie réelle sont conformes aux études pivot, mais ces études retrouvent que l'efficacité d'anti-CD20 est comparable au TYSABRI, que l'efficacité des inhibiteurs de la S1P est comparable au MAVENCLAD. Mais GILENYA, ZEPOSIA et MAVENCLAD ont une efficacité

inférieure aux anti-CD20 et au natalizumab. C'est vraiment ce qui ressort de l'analyse de la littérature et toutes les données vont dans ce sens.

Sur le plan de la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal, mais il y a, à mon sens, une augmentation du signal du risque infectieux et du lien entre infection et hypogammaglobulinémie avec les anti-CD20. Ce signal avait déjà été identifié, mais il a été clairement bien montré par toutes les études académiques. Les anti-CD20 sont aujourd'hui tout de même associés au risque infectieux le plus important, c'est à prendre en compte.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. On va passer la parole à Matthieu Roustit.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Je vais revenir plus spécifiquement sur les trois études complémentaires évoquées tout à l'heure par la cheffe de projet. La première comparait le GILENYA au TYSABRI. C'est une étude académique, observationnelle, basée sur trois registres de bonne qualité, dont l'OFSEP. Les registres viennent de différents pays et incluaient des patients avec une SEP-R qui initiaient pour la première fois soit du natalizumab, soit du fingolimod pour au moins trois mois. Si on veut schématiser les patients qui ont été inclus, il fallait qu'ils soient initiateurs du traitement et qu'ils l'aient reçu pour au moins trois mois. On voit déjà, peut-être un petit bémol, c'est qu'il n'y a pas d'analyse en *as-started*. On regarde dans le futur pour décider qui on inclut ou pas. Cela ne reflète donc pas complètement le principe de l'ITT. J'y reviendrai tout à l'heure.

C'est une étude non randomisée. Il y avait des déséquilibres entre les groupes, notamment en ce qui concerne l'EDSS à la *baseline*, le nombre de rechutes dans les 12 mois qui précèdent l'initiation du traitement, avec des patients qui étaient plus sévères dans le groupe natalizumab. On voit que ces déséquilibres ont été corrigés par une pondération sur l'inverse du score de propension, ce qu'on appelle l'IPTW. Dans la colonne de droite, j'ai encadré en rouge les déséquilibres qui ont été corrigés par cette méthode, là où vous voyez les cadres verts.

Je me suis permis un petit rappel sur l'IPTW, mais je ne sais pas si c'est nécessaire. C'est juste pour expliquer ce que c'est. Imaginez deux groupes, un groupe natalizumab et un groupe fingolimod. Je vous ai dit qu'on avait plus de patients sévères avec des formes plus actives représentées ici en rouge dans le groupe natalizumab. L'IPTW va consister à pondérer ces patients pour leur donner un poids qui va faire qu'en fin de compte on va équilibrer les différents facteurs pronostiques ou les modificateurs d'effets de traitement.

Sur ce petit schéma, vous voyez que la probabilité de recevoir le natalizumab chez les patients qui ont une forme très active représentée en rouge, c'est de 6 sur 8. C'est 75 %, et la probabilité de recevoir le fingolimod est de 2 sur 8. On a aussi huit bonhommes bleus, les formes moins actives. La probabilité d'avoir un natalizumab chez les formes moins actives, c'est 4 sur 8, 0,5, et 4 sur 8 aussi dans le groupe fingolimod. Maintenant, si on veut pondérer sur l'inverse de ce score de propension, il suffit juste de faire l'inverse de cette probabilité.

Vous voyez que pour le groupe natalizumab, c'est 1 sur 0,75. Ça fait 1,33 et comme on avait six participants dans ce groupe, six fois 1,33, ça fait 8. Donc on aura une pseudo-population de huit et idem pour le groupe fingolimod. Si on répète ça à la fin, on a un groupe qui ressemble à ça. On peut faire la même chose dans le groupe fingolimod et à la fin, vous voyez qu'on a des groupes comparables équilibrés sur ces facteurs de risque. Évidemment, cette méthode fonctionne pour les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effets qui sont connus et qui sont recueillis dans l'étude. Évidemment ce n'est pas le cas pour tous les facteurs pronostiques ou les modificateurs d'effets.

C'est vrai que cette méthode de l'IPTW a permis de bien rééquilibrer les groupes. Après une limite de ce travail et de l'utilisation de ce travail pour la décision, c'est que tous les résultats sont présentés par sous-groupes. Ce n'est donc pas facile à interpréter, notamment parce que ce sont des sous-groupes univariés. On voit par exemple un effet qui semble en faveur du natalizumab chez les femmes par rapport aux hommes, chez les personnes de moins de 38 ans par rapport à ceux de plus de 38 ans, etc. Par contre, c'est une approche univariée. Si on est par exemple une femme de plus de 38 ans, cela devient difficile à interpréter en termes de supériorité.

Autre bémol sur le plan méthodologique, c'est qu'il n'y a pas eu de contrôle. Je n'ai pas retrouvé dans l'article de mention du contrôle de la multiplicité des comparaisons. On ne peut pas exclure de conclure à tort, soit en préconisant le traitement qui n'aurait pas de bénéfices pour un sous-groupe à tort, ou au contraire de priver un sous-groupe d'un traitement potentiellement bénéfique. Cette étude me semble-t-il a un impact limité pour la décision.

La diapositive suivante se réfère à une étude déjà en partie présentée par le Professeur Audoin précédemment. C'était le traitement ocrelizumab ou fingolimod ou diméthylfumarate chez les patients qui ont déjà reçu du natalizumab pendant au moins six mois. Là aussi, c'est une étude académique sur registre. Il fallait que les patients aient reçu au moins six mois de natalizumab avec un gap de moins de trois mois et au moins six mois de traitement pour être inclus dans l'analyse. Là, le même bémol que tout à l'heure, ça nous oblige un peu à regarder dans le futur avant de savoir si on va inclure ou pas un patient, ce qui pose un petit problème en termes d'ITT notamment.

Cette diapositive reprend déjà des figures déjà présentées tout à l'heure, donc je vais passer très vite. Vous voyez qu'effectivement, il y a une taille d'effet assez nette en faveur de l'ocrelizumab par rapport au fingolimod ou au diméthylfumarate sur les poussées ou sur le temps jusqu'à la première récurrence. On a en revanche un effet un peu moins net sur le handicap. C'est vrai que cette étude est globalement assez bien construite. L'amplitude d'effet, à mon avis, ne peut pas être exclusivement expliquée par les potentiels biais que j'évoquais tout à l'heure, notamment le fait qu'il n'y ait pas d'analyse *as started*. Il y a un autre biais que je voulais mentionner. C'est le problème de l'hypothèse de positivité qui n'est pas complètement valide dans cette étude. Les prescriptions de fingolimod ont chuté en 2018 donc les patients inclus après 2018 ne pouvaient pas recevoir ce traitement. On a des groupes qui ne sont pas complètement contemporains. Là encore, si ces biais peuvent clairement

entacher la conclusion en ce qui concerne le handicap, pour les deux autres *outcomes*, la taille d'effet est importante et pas complètement expliquée par ces biais potentiels.

J'en viens à la troisième étude qui comparait le KESIMPTA à l'OCREVUS. C'est une étude financée par un laboratoire, c'est une étude industrielle. Elle consiste en une comparaison indirecte non ancrée. Non ancrée, cela veut dire qu'on n'a pas de comparateur commun. On va comparer ofatumumab à ocrelizumab, sachant qu'eux-mêmes n'ont pas été comparés au même traitement dans leurs essais respectifs. C'est ce que vous voyez représenté en bas. ASCLEPIOS 1 et 2 pour l'ofatumumab qui se comparait au tériflunomide et OPERA 1 et 2 pour l'ocrelizumab qui se comparait à l'interféron bêta 1a. Ces essais n'ont pas été conduits en même temps. Là aussi, on a la question de la contemporanéité des comparaisons, même si vous voyez qu'à trois, cinq années d'écart, je ne sais pas vraiment, si la prise en charge avait considérablement changé. Je ne me prononce pas sur ce sujet, il faut demander à notre expert.

La particularité de cette analyse qu'il faut bien avoir en tête, c'est qu'on a pris en compte des données individuelles pour l'ofatumumab et des données agrégées pour l'ocrelizumab. On a effectué une comparaison qu'on appelle STC, c'est la *simulated treatment comparison*. Je ne sais pas si vous connaissez cette méthode, mais je me suis permis de faire un tout petit rappel pour essayer d'expliquer ce qu'est la STC.

En gros, on a les données individuelles de l'essai A, que j'ai représenté ici en vert, et vous voyez une distribution d'un facteur pronostic ou un modificateur d'effets traitement, qu'on a vu tout à l'heure, qui est l'âge. Vous avez en pointillé marron l'âge moyen de l'essai B. L'essai B, je vous rappelle, on n'a que des données agrégées. En gros, on a l'âge moyen qui est fourni dans la publication de l'essai B, alors que pour l'essai A, on a l'âge de chaque individu. Vous voyez que la moyenne d'âge de l'essai B est supérieure à notre âge moyen de l'essai A.

Que va-t-on faire pour corriger cela, essayer de prédire notre critère de jugement et le rendre comparable ? On va faire un modèle à partir des données individuelles de l'essai A. En l'occurrence, le modèle est très simple. C'est une régression linéaire entre l'âge et un critère de jugement. C'est un exemple fictif. Là, j'ai mis un score d'amélioration de la qualité de vie : plus les patients sont âgés, plus le delta tend vers zéro. C'est une corrélation positive. Si on reporte l'âge moyen de l'essai B, qui était supérieur à celui de l'essai A, sur ce modèle, cela nous donne un score prédit d'amélioration sur la qualité de vie. Cela permet de comparer nos deux études. Cette méthode est tout de même complètement dépendante du modèle qu'on utilise pour projeter les résultats de nos données agrégées sur les données de l'essai individuel.

Les résultats de cet essai sont en faveur de l'ofatumumab sur un des trois critères principaux qui avaient été définis a priori, qui était le taux annualisé de poussées. Malheureusement, il n'y a pas eu de prise en compte de la multiplicité pour ces comparaisons multiples. Il y a un problème méthodologique assez majeur dans ce type de comparaison indirecte non ancrée, qui est ce que l'on appelle l'hypothèse de constance conditionnelle des effets absolus. Il faut s'assurer que tous les modificateurs d'effets et les facteurs pronostiques soient connus pour

que ces méthodes soient utilisables et que l'effet soit constant sur toutes les tranches de ces facteurs pronostiques ou de ces modificateurs d'effets. C'est très difficilement vérifiable. Je vous ai remis d'ailleurs les conclusions du rapport du NICE sur l'utilisation de ces méthodes, qui dit que c'est une hypothèse tellement peu raisonnable que cela rend l'utilisation de ces données quasiment impossible pour la prise de décision.

Je me suis permis de rajouter quelques données d'une méta-analyse Cochrane, une méta-analyse en réseau, qui n'a pas été fournie par un laboratoire, mais je voulais tout de même le signaler puisque c'est un travail assez important qui a été mené en 2024, donc assez récent. Je ne vous ai pas remis les données sur le taux annualisé de poussées parce que cela a déjà été présenté très clairement par la cheffe de projet sur la base d'essais randomisés de comparaison directe. Mais je vous ai mis les comparaisons indirectes qui sont sur un autre critère qui était le handicap à 24 mois. Globalement, cela rejoint ce que disait tout à l'heure le Professeur Audoin, à savoir que natalizumab, ocrelizumab et ofatumumab semblent supérieurs à l'ozanimod et à l'interféron bêta, alors que les autres ont démontré au mieux une supériorité versus placebo, en l'occurrence c'est le cas du fingolimod et de la cladribine. L'ozanimod ne montre pas de supériorité par rapport au placebo sur ce critère. Mais je tiens à rappeler que ce sont des comparaisons indirectes avec un réseau tout de même particulièrement pauvre en comparaison directe. Les auteurs rappellent bien que le niveau de preuve est faible, à très faible pour la plupart de ces traitements, et modéré pour le natalizumab.

En conclusion, ce que nous disent finalement ces études observationnelles, à mon avis, c'est qu'il y a une seule étude que l'on peut retenir, c'était la seconde. Ce sont des patients qui ont arrêté le natalizumab et là, on voit que l'ocrelizumab serait supérieur au fingolimod sur le taux annualisé de rechute. Même s'il y a des biais, la taille d'effet est vraiment importante. En revanche, sur le handicap, c'est un peu moins net puisque les possibles biais pourraient expliquer la faible différence observée. Les deux autres études n'apportent pas d'éléments suffisamment convaincants pour pouvoir éclairer la décision à ce stade. Quant à la méta-analyse de la Cochrane, je viens de le dire à l'instant, les comparaisons indirectes ont un niveau de preuve faible à très faible avec tout de même une supériorité sur le handicap à 24 mois pour le natalizumab, l'ocrelizumab et l'ofatumumab.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup à tous les deux. Monsieur Audoin voulez-vous réagir à l'analyse de Mathieu Roustit, ou on passe aux questions ?

M. AUDOIN. - Je suis soulagé qu'un méthodologiste retrouve à peu près les mêmes choses que ce que j'avais retrouvé dans la littérature, qui est aussi l'expérience que nous partageons entre spécialistes de la sclérose en plaques.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos contributions. J'avais une question de définition. Je crois que c'était *serious infection*. On ne sait jamais trop entre sévère et *serious* quelle est la définition. Pouvez-vous la rappeler dans ce domaine médical particulier ?

M. AUDOIN.- Ce sont des définitions communes entre la FDA et l'EMA, soit hospitalisation, soit décès bien sûr, soit impact très significatif sur la vie quotidienne. Il y a cinq ou six items. Ce sont les définitions communes classiques qui ne sont pas propres à la sclérose en plaques.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Le problème par rapport à ce critère, c'est qu'un patient qui est sous anti-CD20, qui fait une infection, quelle qu'elle soit, il est tout de même assez probable que le recours à l'hospitalisation par mesure de sécurité préventive, par mesure de précaution va être très important. Il y a une espèce d'autorisation des patients par immunosuppresseur. Quand il y a un doute sur l'hospitalisation, il n'y a pas de doute.

M. AUDOIN.- Bien sûr, on a tendance à plus hospitaliser des patients sous anti-CD20 parce qu'on sait qu'il y a une immunosuppression qui est plus importante. C'est effectivement un biais. Après, il y a des travaux, notamment des Suédois, qui justement pour contrebalancer ce biais, ont comparé l'utilisation des antibiotiques tout simplement. Il peut aussi y avoir un biais parce qu'on peut utiliser les antibiotiques plus facilement, mais on retrouve exactement le même signal pour l'utilisation des antibiotiques. Après, il y a aussi les décès, c'est incontestable. Il y a également une différence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'abord, premier point. Merci à la fois au SEM et aux deux présentations qui étaient excellentes, et qui nous ont permis d'avoir une perspective de l'utilisation de ces médicaments. Bravo pour ces présentations.

J'aurais une petite série de questions pour Bertrand Audoin qui vont peut-être nous aider dans les évaluations. La première, n'avait-on pas considéré le rituximab comme un comparateur cliniquement pertinent parce qu'il n'avait pas d'AMM ? Quand on voit la façon dont tu présentes les choses et la littérature internationale, il est tout de même difficile de ne pas considérer que le rituximab est un comparateur. Tu nous diras ce que tu en penses. C'est la première question.

La deuxième question, c'est : que veut dire et ce que faut-il penser de l'amélioration du handicap quand on voit le critère amélioration du handicap qui a été pris en compte dans les formes de début de la maladie ? Puisque c'est plutôt dans ces situations que cela a été démontré en particulier pour OCREVUS. J'ai l'impression que tous les anti-CD20 sont environ du même niveau d'action, même s'il y a cette méta-analyse tout à l'heure.

Troisième question qui m'interroge : pourquoi il n'y a que la moitié des patients qui ont finalement des résultats IRM rapportés dans l'OFSEP ? Cette approche, qui est tout de même très importante pour évaluer l'inflammation, n'a-t-elle pas fait l'objet d'amélioration de la saisie des données dans l'OFSEP ? C'est une question que je te pose également.

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription
- ZEPOSIA 0,23 + 0,46 et 0,92 mg (ozanimod (chlorhydrate d') -
(CT-21192)

Enfin dernière question : que faut-il penser de la classification que nous avons toujours entre les formes actives et les formes très actives ? Les prises en compte de l'évolution des stratégies thérapeutiques dans l'OFSEP ne mettent-elles pas en question cette classification ? Quand aurons-nous peut-être la confirmation qu'il est pertinent de privilégier une stratégie plutôt que l'autre ? Ou au contraire, traitement actif dès le début ?

M. AUDOIN.- Concernant le rituximab, bien entendu, cela me paraît être un comparateur pertinent. Déjà, nous partons d'une étude de phase II de 2008 qui est indiscutable avec un *outcome* sur l'IRM avec une étude randomisée publiée dans le *New England* contre placebo avec une efficacité totale puisqu'il n'y avait aucun patient actif après un an de traitement. On avait tout de même cette donnée. Malheureusement, il n'y a pas eu de phase III, vous le savez. Sur le plan théorique, c'est exactement la même cible, c'est un anti-CD20 simple, qui est chimérique. Il y a énormément de données actuellement dans la littérature et notamment des données suédoises qui montrent que l'efficacité est très importante.

Pour nous, cliniciens, il n'y a aucune différence, si ce n'est des différences d'autorisation. Nous utilisons le rituximab depuis de très nombreuses années, avant que l'ocrelizumab ait eu l'AMM et la commercialisation. On a commencé en 2014 à utiliser ce traitement, puisque des données étaient en faveur d'une très grande efficacité, donc nous utilisons encore régulièrement le rituximab. Je rappelle que l'OMS a retenu le rituximab comme un médicament indispensable de la sclérose en plaques, car c'est un traitement avec un niveau de preuve très important, et avec un coût modéré. Aujourd'hui, le rituximab ne coûte plus grand-chose.

Concernant l'amélioration du handicap, oui, bien sûr, chez des patients très actifs, l'*outcome* amélioration du handicap ne veut pas dire grand-chose, à mon sens. On sait tous que l'activité inflammatoire, lorsqu'on utilise des traitements de très haute efficacité, va avoir un effet à moyen terme sur la poussée. Mais il y a également une espèce de fatigue cognitive liée à l'inflammation, un ralentissement lié à l'inflammation qui va disparaître dans les mois suivants, et cela peut entraîner une amélioration du handicap. Ce n'est pas le handicap irréversible qui s'améliore, c'est l'inflammation qui disparaît. Cet *outcome* serait pertinent chez des formes progressives, pures, non actives, là, si un traitement montrait une amélioration, cela aurait de la valeur. Mais chez des patients très actifs que l'on traite avec des traitements de très haute efficacité, forcément, on va avoir des bénéfices dans l'année et pas immédiatement, tout de suite après l'introduction.

Concernant l'IRM et l'OFSEP, oui, bien sûr, quand on analyse les rapports de l'OFSEP, on est un peu déçu, puisque c'est sur cela que l'on voudrait évaluer les traitements et leurs positionnements. Après, c'est très compliqué de recueillir des données IRM puisque la comparaison des IRM, soit il faut le faire activement et il faut récupérer les IRM et les analyser, soit recueillir l'interprétation des IRM, chose qui est faite aujourd'hui. Le problème des interprétations des IRM, c'est que ce qui est dans la base, c'est surtout le nombre de lésions plus que la dynamique, or on sait très bien que c'est la dynamique lésionnelle qui nous intéresse. Tant que les données IRM ne sont pas dans la base et qu'elles ne sont pas

réinterprétées, on n'aura pas de données fiables encore dans la base. C'est quelque chose de très lourd à mettre en place.

Ensuite, sur la définition des formes très actives, c'est vrai que ce sont des formes très actives, ce sont ces formes avec beaucoup de lésions, avec de nombreuses poussées, avec un handicap, mais ce n'est plus trop utilisé finalement aujourd'hui. Ce qui est utilisé, c'est le fait d'être actif ou non actif. Vous pouvez avoir des patients qui sont au tout début de leur maladie et qui ont encore très peu de lésions, et heureusement. Ils ne vont pas avoir neuf lésions mais ils vont potentiellement être actifs et futurs très actifs selon la définition. Justement ces patients doivent être traités précocement parce que c'est chez eux qu'on va avoir le plus grand impact en termes de réduction du risque handicap. Parce que limiter l'accumulation des lésions chez les patients qui ont uniquement deux lésions, mais qui vont en faire très rapidement, on le sait parce qu'ils sont jeunes, parce qu'ils ont des plaques, parce qu'ils ont une sclérose en peut-être laque. Eux sont simplement actifs, ils ne sont peut-être pas très actifs, mais il ne faudrait pas les priver de traitements justement de haute efficacité, puisque ce sont les meilleurs candidats. Ce sont ceux, dans toutes les études, qui répondent le mieux aux traitements et aux stratégies d'induction.

Quand aura-t-on la preuve que l'utilisation des traitements de haute efficacité d'emblée est plus pertinente que l'utilisation des traitements en escalade ? Des études sont en cours. Dans *Clinical Trial*, on voit deux études en cours randomisées qui comparent la stratégie d'escalade versus la stratégie d'induction, probablement que dans les trois ou quatre ans à venir, on aura des réponses à ces questions. Aujourd'hui, il y a énormément d'études, certes observationnelles, mais qui vont toutes dans le même sens et qui sont très bien faites. Elles montrent toutes qu'au moins à moyen terme, entre cinq et huit ans, le bénéfice est net d'utiliser des traitements de haute efficacité dont on parle aujourd'hui d'emblée après le diagnostic.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci Bertrand.

M. Le Pr COCHET, Président. - Merci. Thierry Facon.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Merci beaucoup. Deux ou trois commentaires simples. Je ne suis qu'un hématologue, mais j'ai beaucoup apprécié les présentations qui étaient très didactiques et très claires de mon point de vue. J'ai un doute général s'agissant de la réévaluation parce que les études à partir de l'OFSEP, jusqu'à quel point nous permettent-elles de clarifier les recommandations ? Ce n'est à mon avis pas si simple. Dans la présentation du SEM, il y avait tout de même beaucoup dans les points de discussion, les mots de limitation ou d'impossibilité à. C'est un peu une remarque générale.

Après, j'avais une question d'intérêt personnel pour le Professeur Audoin. Vous avez dit que ces médicaments étaient utilisés dans la deuxième ligne de traitement, mais que de plus en plus, ils passaient dans la première ligne de traitement. Finalement, c'est un peu la discussion d'utilisation d'emblée des médicaments les plus actifs. Je voulais savoir, dans votre expérience personnelle, dans votre service, comment se fait cette balance entre L1 et L2 ? Vous avez

aujourd'hui significativement plus de patients qui reçoivent ces médicaments dans la L1 que dans la L2 ?

J'avais une autre question sur les stratégies de désescalade en termes de durée de traitement. Quand vous utilisez des anti-CD20, vous les donnez pendant combien de temps ?

M. AUDOIN.- Ce sont les deux questions qui nous préoccupent tous les jours. Aujourd'hui, la décision est différente. Notre décision est : qu'est-ce qui nous empêche d'utiliser un traitement de haute efficacité chez ce patient ? C'est la question que je me pose et que l'on se pose dans le service. Finalement, c'est d'utiliser des traitements de moins d'efficacité quand on considère que le risque d'utiliser un traitement de haute efficacité dépasse les bénéfices. C'est comme cela que l'on raisonne, c'est-à-dire à l'envers des stratégies. Chez un patient jeune qui n'a pas de risque particulier de faire une infection, on va proposer, quelle que soit la forme de la maladie, du moment qu'il est actif bien sûr, un traitement de haute efficacité. Par contre, un patient qui a des comorbidités ou plus âgé, parce qu'on sait que quand ils sont plus âgés, même si on croit qu'ils sont au début de la maladie, ils ne sont pas au vrai début de leur maladie, donc on sait que le bénéfice sera moindre, le risque d'infection augmente. Là peut-être utiliser d'abord un traitement de plus... C'est plutôt comme cela que l'on raisonne. En appliquant ce raisonnement, on se retrouve à utiliser beaucoup plus des traitements de haute efficacité que des traitements dits d'efficacité modérée. On a au moins 80 % de nos patients aujourd'hui quand on fait un diagnostic, qui vont partir sur un traitement de haute efficacité.

Concernant la désescalade, les débats actuels, c'est vraiment cela dans notre communauté. Les papiers commencent à sortir puisque c'est bien sûr l'enjeu. On traite de plus en plus fort et de plus en plus tôt avec des traitements forcément avec des risques supplémentaires. La désescalade doit être pensée d'emblée. La désescalade, mais également modification des dosages. On utilise des modifications, notamment des intervalles plus grands. Là, on publie pas mal d'études observationnelles là-dessus. Les stratégies de désescalade sont encore débattues. Je ne peux pas vous répondre, il n'y a pas de consensus là-dessus, mais c'est une discussion aujourd'hui très active dans notre communauté. L'idée est d'essayer de ne pas utiliser des traitements anti-CD20 tous les six mois, ad vitam, parce que de toute façon, on le sait, il y a une hypogammaglobulinémie qui est inexorable et qui va, après dix ans, concerner probablement la majorité des patients.

Concernant les autres traitements, comme le natalizumab, à la rigueur, il n'y a pas de risque, hormis le JC qui peut devenir positif, mais il va falloir penser à la stratégie post-natalizumab, puisqu'on sait que l'activité inflammatoire reprend directement après le natalizumab. De toute façon, il va falloir faire quelque chose après le natalizumab, et en général, c'est un traitement de type anti-CD20, puisque, comme on vous l'a montré, les traitements de type SMP sont tout de même un peu moins actifs après le natalizumab. La désescalade, c'est en discussion, il n'y a pas de consensus, par contre, l'utilisation des traitements dits de première ligne, aujourd'hui, c'est plutôt chez les patients à haut risque.

Après, c'est une attitude, parce qu'à Marseille, clairement, nous avons une attitude très utilisations des traitements de haute efficacité d'emblée. C'est quelque chose qui est pratiqué dans de très nombreux centres, mais qui n'est pas pratiqué dans tous les centres, pour être clair. C'est une tendance, mais ce n'est pas parfaitement consensuel.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup, Monsieur Audouin, merci pour votre topo et pour vos réponses à nos questions. Bonne journée à vous. Merci.

(Le Professeur Bertrand Audouin quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie, désolée, mais j'avais mis dans le chat qu'on s'arrêtait à Thierry. Maintenant, on peut passer à d'autres commentaires, si tu as des commentaires, mais en absence de l'expert, désolé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les critères de jugement, parce que les taux annualisés et de poussées, on les voit régulièrement dans des maladies inflammatoires chroniques. Quand je vois que les durées de traitement ou les durées de suivi sont très courtes et qu'en plus, quand on regarde les malades inclus, ils ont des nombres de poussées antérieures qui sont très faibles, je me demandais si c'était un bon critère. Je ne sais pas si Michel peut me répondre. Même sur les effets indésirables, sur les infections, raisonner sur le délai de première infection, est-ce suffisant pour ces malades qui justement vont avoir des événements plutôt répétés. Le taux annualisé de poussées sur un suivi faible me semble une moyenne pas très compréhensible, du moins pas très informative. Le délai de première infection me semblait aussi très réducteur par rapport à ces maladies et ces expositions, justement, avec les hypo-gammas. Cela suffit-il de s'intéresser à un seul événement ou à un taux annualisé sur un petit suivi ? Sur un an, ça n'a pas de sens.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu as complètement raison. Le taux annualisé de poussées a toujours été très critiqué. Il y a une certaine corrélation entre le taux annualisé de poussées et la progression du handicap, qui a été longuement débattue. Mais, comme tous les médicaments qui ont été évalués l'ont été dans le cadre de l'activité inflammatoire, c'est le taux annualisé de poussées qui est resté ce critère pratiqué dans tous les essais thérapeutiques dans les formes *(inaudible 1.51.32 audio AM)* de sclérose en plaques. Le critère pertinent, c'est le critère de progression du handicap. Le critère de progression du handicap n'est pas sur un an, ou sur deux ans. Déjà, sur deux ans, on commence à voir un peu quelque chose, mais c'est sur trois ans ou quatre ans. Les essais thérapeutiques sur ces durées, il y en a beaucoup moins.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voyais même sur les données de l'OFSEP, quand ils donnent le nombre de poussées supérieur ou égal à deux, ça variait selon les molécules de 10 % à 48 %.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il est clair que quand on diminue le taux de poussées, au fur et à mesure qu'on a évolué depuis le début où on a commencé à mettre en route des

traitements, les patients que l'on incluait dans les essais étaient très actifs, avec beaucoup de poussées. Au fur et à mesure qu'on a traité de plus en plus tôt, qu'on a changé les critères de diagnostic, les maladies étaient un peu moins inflammatoires, les patients inclus dans les essais thérapeutiques un peu moins actifs, etc. Ce qui fait qu'on est passé avec des taux de poussée qui étaient de deux poussées ou plus par an à des taux qui étaient inférieurs à une poussée par an. Ce que disaient tout à l'heure les chefs de projet, c'est qu'effectivement, quand on prend des patients en 2005 et quand on les reprend en 2010, les patients inclus dans les essais thérapeutiques ne sont pas les mêmes, les critères diagnostiques ont changé, les évolutivités ont changé, etc. Je te rejoins, le critère de poussées est un critère incorrect qui donne une idée de l'impact sur l'inflammation, mais ce n'est pas le critère le plus pertinent pour évaluer la maladie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est bien d'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mon commentaire, c'est que finalement, cette évaluation nous permet de revoir en perspective les traitements, de voir un grand nombre de patients inclus dans une cohorte OFSEP avec plusieurs milliers de patients dans chacun des traitements, mais que finalement, je ne vois pas tellement ce que nous allons avoir à changer sur nos évaluations antérieures.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais un peu le même questionnement, c'était plus par rapport au vote et à comment on allait procéder. Puisqu'effectivement, la commission à l'époque avait voté dans la stratégie. Or la stratégie a évolué, comme ça a été souligné, donc comment peut-on réévaluer ? Je me posais cette question, comment va-t-on voter par rapport à cette stratégie, sachant qu'on a vu qu'il y avait des questions aussi de lignes thérapeutiques ce qui n'était pas le cas à l'époque ? Comment vous voyiez les choses pour le vote ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'allais en parler. Déjà, je tiens vraiment à saluer et à remercier tout le monde, c'est-à-dire aussi bien les cheffes de projet que l'expert qui est parti, que Mathieu. C'était vraiment une très belle session, très bien documentée, très claire, sur un sujet vraiment intéressant et qui méritait d'être réactualisé.

Pour répondre à ta question, Mathieu, quelque part, c'est une chance, mais les éléments dont on dispose et dont on va discuter ne sont pas vraiment des arguments pour changer quoi que ce soit dans l'évaluation. Au bureau, on pensait maintenir la même évaluation des produits avec deux petites nuances. La première, et là je crois que la réponse à la question de Michel de la part de l'expert a été claire, sur le fait de considérer que le rituximab est un comparateur. Il est hors AMM, mais il est tout de même complètement logique de l'inclure comme comparateur, c'est le premier point. Le deuxième point qui est moins important, je dirais parce que ça concerne qu'OCREVUS, et qu'OCREVUS avait eu un ISP. La question se pose de maintenir ou pas cet ISP pour OCREVUS. C'était le seul qui avait un ISP et les autres pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, tout à fait, c'était le seul qui avait un ISP. Comme je vous l'ai dit, notamment dans les argumentaires, c'était le fait que c'était le premier qui avait vraiment un résultat significatif sur la réduction du score EDSS. Effectivement, on s'est interrogé sur ce point.

Juste pour le rituximab en tant que CCP, la fameuse étude de phase II de 2008, dont a parlé l'expert, c'était une étude versus placebo sur 104 patients et qui avait rapporté un résultat significatif, mais sur des critères d'imagerie. C'est vrai qu'à l'époque, on avait considéré que ces seuls résultats n'étaient pas de nature à considérer le rituximab comme un CCP et qu'on avait besoin notamment de données versus comparateurs actifs. Le rituximab, on ne l'a pas retrouvé, dans les quelques recommandations qu'on a regardées. Il faudra un argumentaire aujourd'hui, si on le considère, car il n'y a pas de nouvelles données par rapport à celles qu'on avait déjà à l'époque. C'est à discuter.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La recommandation de l'OMS qu'a citée Bertrand Audoin me paraît tout de même importante dans la discussion, indépendamment de toutes les études observationnelles et en particulier les études des Suédois.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En sachant que cette recommandation prend également les éléments de coût-efficacité qui sont apportés. Plusieurs éléments sont pris en compte pour cette fameuse liste, mais effectivement, elle est récente, à la date de 2023, on l'a consultée.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Si le résumé, cela veut dire qu'on raisonne tout de même en se remettant dans le passé. Si on laisse une ASMR IV pour le fingolimod et V pour ocrelizumab ou ofatumumab, au moment où le fingolimod est sorti, c'était tout à fait justifié, mais si on fait une réévaluation en repartant de zéro sans tenir compte de la chronologie des traitements et de leur sortie, cela reste-t-il cohérent ou même de laisser IV pour natalizumab et V pour ocrelizumab ou ofatumumab ? Je pose la question.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Peut-être juste la petite nuance. Vous avez bien vu que les GILENYA, TYSABRI, c'est un IV dans les formes de SEP-RR très actives et de fait, le V d'OCREVUS, c'était dans ces SEP-R très actives, sous-entendu un V par rapport au IV qu'il y avait. On n'a pas de données comparatives dans ces formes très actives, donc on les a alignées au même niveau. En termes de chronologie, c'est cette évaluation qui a été faite. Il faut juste distinguer qu'il y ait des AMM qui sont plus restreintes pour TYSABRI, GILENYA, par rapport aux spécialités au OCREVUS, KESIMPTA ou ZEPOSIA. Finalement, ils sont alignés dans le périmètre des formes uniquement de SEP-R très actives.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut tout de même mettre à part les trois qui sont destinés aux très actives, oui. Si vous êtes d'accord, je vous propose de voter trois choses : maintien par maintien, rituximab comme comparateur, oui ou non, et le dernier point, c'est le maintien ou pas de l'ISP pour OCREVUS, ISP ou pas. Hugues, avant le vote, et on y va après.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- De ce que j'ai tout de même compris de la discussion avec l'expert, c'est qu'en termes d'efficacité, il y avait tout de même au moins une forte

présomption de supériorité des anti-CD20 par rapport aux autres molécules, notamment aux inhibiteurs des sphingo je ne sais pas quoi. Cela me paraît difficile, si ce sont les nouvelles données, de reconduire inchangées les évaluations qui, finalement, alignent grosso modo tout, où le ZEPOSIA a finalement le même SMR et ASMR que l'OCREVUS. Cela me paraît contradictoire avec ce que l'on a entendu de l'expert.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Je partage l'avis d'Hugues. Je suis un peu perplexe aussi, puisque sur les formes très actives, cela veut dire qu'on les met tous sur le même plan, voire même qu'on met le fingolimod au-dessus des deux autres. Je ne dis pas que le niveau de preuve est élevé, tant s'en faut, c'est ce que je dis, mais je ne vois pas la cohérence, parce qu'il n'y a pas plus de preuve pour fingolimod que pour ofatumumab ou ocrelizumab.

M. Le Pr COCHAT, Président. - C'est ce que j'allais répondre, c'est qu'on a un niveau de preuve qui n'est tout de même pas formidable, et des données de registre qui ne le sont pas non plus en termes de vie réelle. C'est pour cela que c'est effectivement ce que j'ai conclu aussi des propos de l'expert, mais le niveau de démonstration, je ne l'ai pas trouvé non plus absolument convaincant. Je ne sais pas Michel ce que tu en penses.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Tout à fait d'accord avec toi, Pierre, mais pourquoi mettre IV au fingolimod et V aux autres ? C'est ça que j'ai du mal à suivre.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Dans les très actives.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Dans les très actives, tout à fait.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Le IV qu'avait le fingolimod, c'était dans la stratégie ou c'était vis-à-vis des comparateurs ?

Une cheffe de projet pour la HAS. - Dans la stratégie, comme TYSABRI à l'époque.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - À l'époque, encore une fois, c'était légitime, mais si on réévalue, on est d'accord qu'on réévalue avec les données actuelles, donc on ne se replace plus dans le contexte de l'époque. Dans ce cas, je ne vois pas pourquoi, mais je suis d'accord, Pierre, je ne dis pas qu'ils sont mieux ou pas, je dis juste qu'on n'en sait rien. Il me paraîtrait cohérent d'aligner TYSABRI, GILENYA et OCREVUS KESIMPTA. Quant à ZEPOSIA, il n'a rien montré du tout, il me paraît encore un cran en dessous, mais on ne peut pas aller en dessous de V.

M. Le Pr COCHAT, Président. Tu proposerais de mettre un IV à tous ou un V à tous ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Cela veut-il dire, Mathieu, que tu considères que les données que l'on a là sont suffisantes pour aller dans le sens des médicaments de haute efficacité, c'est-à-dire mettre un IV aux anti-CD20 et au natalizumab, et aux autres, un V ? Les données sont-elles suffisantes pour le faire ?

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- De ce que j'ai vu, je considère que les données ne sont pas assez robustes pour le faire. Par contre, je ne parlerai pas de traitement de haute efficacité, parce que haute efficacité, c'est tout de même un argument que je trouve très marketing. Les données ne prouvent pas justement qu'il y a une haute efficacité, notamment sur le handicap. En plus, je ne trouve pas ça très clair, parce qu'à plusieurs reprises, l'expert clinicien parlait de ces traitements de haute efficacité. Je ne sais pas s'il ne parlait que des anti-CD20, s'il incluait dedans le natalizumab.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas le marketing qui a fait ça, c'est les experts de la CEESP qui ont fait cette classification entre les anti-CD20, le natalizumab et quelques immunosuppresseurs puissants, dont on n'a pas parlé. Ils les appelaient haute efficacité par rapport aux interférons, par rapport aux tériflunomides, par rapport au fingolimod qu'ils considèrent comme des traitements de basses efficacités.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je ne parlais pas de marketing industriel, Michel, c'est juste un terme un peu galvaudé, parce que si l'on considère que le ZEPOSIA est un traitement de haute efficacité, il n'a tout de même pas montré de supériorité par rapport à l'interféron.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis absolument d'accord avec toi. Avons-nous les moyens de les classer actuellement méthodologiquement ?

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je pense qu'il y a clairement un qui n'a pas fait la démonstration de son efficacité, c'est le ZEPOSIA, et le mettre au même niveau, c'est-à-dire V dans la stratégie. Lui, ce n'est pas très active, c'est active, donc c'est peut-être un peu différent. Mais, comme on ne peut pas les classer ma question, c'était pourquoi chez les très actives, il y a deux IV et il y aurait deux V, OCREVUS, KESIMPTA, V et TYSABRI, GILENYA, à IV.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est une question centrale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce que je disais tout à l'heure, ça remet en question la classification entre active et très active.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est parce que la stratégie a changé.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est parce que la stratégie a évolué, c'est la chronologie qui veut ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- (Inaudible 2.05.10 audio AM) ça dans tous les dossiers. Sinon, ça revient à dire qu'une fois que la stratégie change, il faut revoir toutes les molécules qui ont été votées dans une stratégie. Parce que c'est toujours historique, la stratégie, non ?

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Ça veut dire qu'on se place avec un regard ancien et je vois moins l'utilité de la réévaluation, mais je suis d'accord, Sylvie. Mais là, comme on a une réévaluation, pour moi, on réévalue avec la stratégie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je comprends ta question, mais ce que je vois surtout, c'est que dans toutes les données qu'on nous a présentées, on n'a rien qui nous apporte avec un niveau de preuve suffisant la façon de changer les données initiales, c'est plutôt comme ça que je le voyais.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire, toutes les données dites nouvelles, finalement, n'apportent rien.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est comme ça que je le voyais par rapport à ta question sur le vote. Même si, effectivement, la stratégie ayant changé, quand on lit la dernière ligne ASMR, ça peut poser question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais la stratégie n'a pas encore été démontrée. On pourra argumenter une évaluation à partir des moments où les études, si jamais ces études le démontrent, qu'il y a une stratégie qui doit être privilégiée par rapport à une autre. À ce moment-là, une réévaluation peut permettre de le faire. Tant que l'on n'a pas cette démonstration, effectivement, vous l'avez entendu, il y a des centres qui considèrent qu'il faut commencer par les médicaments, pas de haute efficacité, mais je ne sais pas comment ils les appellent, et d'autres qui ne le font pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il l'a dit clairement, qu'à Marseille, ils faisaient ça, mais que les autres ne le suivaient pas.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- S'engager là-dedans, c'est compliqué, aujourd'hui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il nous reste très peu de temps, Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Merci, Pierre. J'avais quelques remarques qui viennent d'être faites. L'expert était excellent, mais c'est vrai qu'il a reconnu de lui-même qu'il semble qu'à Marseille, il soit très proactif dans cette stratégie, je ne vais pas dire maximaliste d'emblée, et peut-être que tout le monde ne partage pas exactement ça. Je crois qu'étant donné la proposition de Pierre de se prononcer sur le fait que le rituximab soit un comparateur cliniquement pertinent, c'est déjà une avancée dans ce contexte.

Après la question que Mathieu posait, c'est presque une question de doctrine de réévaluation. Qu'appelle-t-on réévaluation ? Dit-on que la réévaluation, c'est de tout remélanger et de réattribuer en fonction de ce qui serait une stratégie thérapeutique communément admise par la communauté des experts, ce qui n'est peut-être pas tout à fait le cas, et de réattribuer des SMR, des ISP et des ASMR au regard de la situation de 2025 ? Mais je comprends que ce n'est pas exactement l'exercice. Finalement, on reste avec la temporalité qui a été celle du développement de ces médicaments.

Moi qui suis nouveau, je crois qu'il y a une question générale de qu'entend-on par une réévaluation, notamment quand on a autant de médicaments dans une maladie qui fait des progrès thérapeutiques au sens large du terme.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je partage ton avis. C'est probablement parce que je suis nouveau aussi que j'ai du mal à comprendre ce concept de réévaluation. Parce que pour moi, on est forcément inflationniste, si on ne dévalue pas après qu'il y ait eu des nouveaux traitements dans une stratégie. C'est-à-dire qu'on ne peut qu'aller vers le haut et j'ai du mal à comprendre ça, mais ça viendra.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Charlotte.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, justement, je vais essayer de tenter de répondre à cette question. À chaque fois que la CT instruit un dossier, elle se prononce à l'instant. Ce qui fait que pour le troisième arrivé, il a eu une ASMR V dans la stratégie qui aurait pu s'écrire IV comme les deux premiers, puisque ça veut dire la même chose. La réévaluation, c'est se prononcer aujourd'hui avec toutes les données que vous avez. On remet dans le pot les données que vous aviez sur tous les produits depuis 2018, c'est-à-dire les données comparatives que les cheffes de projet vous ont rappelées, et les nouvelles données. Aujourd'hui, vous vous prononcez comme si vous aviez l'occasion de vous reprononcer sur les données initiales des dossiers déposés pour remettre à plat.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La précision est importante, d'autant qu'on est tous d'accord pour dire que les éléments dits nouveaux n'apportent rien.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Aujourd'hui, si on vous redéposait tous ces dossiers, quelle serait votre évaluation ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'ouïe qu'il nous a semblé logique de vous proposer un maintien avec les deux nuances que je vous disais sur rituximab et de manière plus accessoire, l'ISP. Je propose qu'on passe malgré tout au vote. Je comprends que vous restiez un peu sur votre faim, Mathieu, et peut-être Thierry. On peut passer au vote, Stéphanie, sur le maintien, rituximab et l'ISP. Hugues, on arrête parce qu'on est vraiment très en retard, je suis désolé.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant le maintien, il y a 18 voix pour, 3 voix contre. Concernant le rituximab, 21 voix pour. Concernant l'ISP, j'ai 19 voix contre et 2 voix pour.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. C'est maintien, rituximab oui, et non pour l'ISP. Merci.