



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

eculizumab

SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente), et étant en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la maladie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la neuromyéélite optique (NMOSD) repose actuellement sur des études ouvertes, avis d'experts et expérience du clinicien. Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) sont les traitements immunosuppresseurs, notamment le rituximab, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. A ce jour, SOLIRIS (eculizumab) est le seul traitement de la NMOSD ayant une AMM.

Place du médicament

Compte tenu de la supériorité de l'eculizumab démontrée dans une étude en double aveugle versus placebo chez une majorité de patients recevant un traitement immunosuppresseur et en l'absence de données comparatives versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), SOLIRIS (eculizumab) est un traitement de fond de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

► Recommandations particulières

La Commission recommande que la prise en charge de SOLIRIS (eculizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire, justifiée au regard du risque d'utilisation de SOLIRIS (eculizumab) au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission sur la base des données disponibles d'efficacité et de tolérance, notamment une utilisation en 1^{ère} intention ou chez des patients n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4 (hors AMM).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP).
SMR	<p>IMPORTANT dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).</p> <p>INSUFFISANT dans les autres situations cliniques.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'eculizumab versus placebo dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), chez des patients ayant une forme récurrente de la maladie avec anticorps anti-AQP4, en termes de délai d'apparition et de réduction de la fréquence annuelle des poussées, sans toutefois de bénéfice démontré sur l'invalidité et la qualité de vie des patients, - de la pertinence clinique de ces critères de jugement, - du besoin médical partiellement couvert par des traitements immunosuppresseurs utilisés hors AMM sur la base de consensus d'expert, <p>et malgré des incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale et la stratégie d'utilisation en l'absence de comparaison versus les traitements de fond utilisés en pratique, notamment le rituximab,</p> <p>la Commission de la transparence considère que SOLIRIS (eculizumab) apporte une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de la NMOSD chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).</p>
ISP	SOLIRIS (eculizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la supériorité de l'eculizumab démontrée dans une étude en double aveugle versus placebo chez une majorité de patients recevant un traitement immunosuppresseur et en l'absence de données comparatives versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), SOLIRIS (eculizumab) est un traitement de fond de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).
Population cible	Au maximum à 550 patients, en l'absence de données sur la proportion des patients relevant précisément du périmètre de remboursement.
Recommandations	<p><u>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</u></p> <p>La Commission recommande que la prise en charge de SOLIRIS (eculizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire, justifiée au regard du risque d'utilisation de SOLIRIS (eculizumab) au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission sur la base des données disponibles d'efficacité et de tolérance, notamment une utilisation en 1^{ère} intention ou chez des patients n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4 (hors AMM).</p>

Demandes de données

La Commission demande la mise en place d'une étude post inscription de suivi des patients traités par SOLIRIS (eculizumab) qui devront par ailleurs être inclus dans la cohorte française NOMADMUS, afin de disposer d'une part, de données d'usage des patients traités (antécédents, caractéristiques, durée de traitement), et d'autre part, de données d'efficacité (taux de poussée annualisé, évolution de l'invalidité et maintien de l'efficacité dans le temps) et de tolérance au long cours.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude clinique ECU-NMO-302.

Autres demandes

La Commission procédera à la réévaluation de SOLIRIS (eculizumab) dans un délai maximum de 5 ans à la lumière notamment des résultats finaux de l'étude clinique en cours et de l'étude post inscription demandée.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de SOLIRIS (eculizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivante : **le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie**. SOLIRIS (eculizumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 26/08/2019.

La commission de la Transparence a précédemment évalué SOLIRIS (eculizumab) dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et dans le syndrome hémolytique et urémique atypique et a octroyé dans les 2 indications un service médical rendu (SMR) important, un intérêt de santé publique et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR de niveau II, avis de la Commission respectifs du 24/10/2007 et 19/09/2012).

A noter que le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée, indication dont l'AMM a été obtenue le 14/08/2017 (cf. 02. Indications thérapeutiques).

SOLIRIS (eculizumab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant IgG2/4k qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément, inhibant l'activation de la voie terminale du complément, impliquée dans la survenue de la démyélinisation des neurones induite chez les patients présentant des anticorps anti-AQP4.

Le blocage des dernières étapes du complément entraînant une sensibilité accrue à l'infection par les germes encapsulés, en particulier le méningocoque, une vaccination contre *Neisseria meningitidis* doit être faite au moins 2 semaines avant l'instauration du traitement et une antibioprophylaxie est recommandée en France pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 60 jours après l'arrêt.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Soliris est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (voir rubrique 5.1 du RCP).
- Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) (voir rubrique 5.1 du RCP).

Soliris est indiqué chez l'adulte pour le traitement de :

- Myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach) (voir rubrique 5.1 du RCP).
- **Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie** (voir rubrique 5.1 du RCP).

03 POSOLOGIE

Soliris doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques, rénaux, neuromusculaires ou neuro-inflammatoires.

Posologie :

La posologie dans le SHU atypique, la MAG réfractaire et la NMOSD chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une **phase initiale de 4 semaines suivie d'une phase d'entretien** :

- Phase initiale : 900 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines.
- Phase d'entretien : 1 200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 1 200 mg de Soliris administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) tous les 14 jours \pm 2 jours (voir rubrique 5.1).

[...] Il est recommandé de poursuivre le traitement par Soliris **durant toute la vie du patient**, à moins que l'interruption de Soliris ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4).

Contre-indications :

Le traitement par Soliris **ne doit pas être commencé** chez les patients (voir rubrique 4.4) :

- **présentant une infection par *Neisseria meningitidis*** non résolue ;
- **sans vaccination à jour** contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprofylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Arrêt du traitement chez les patients atteints de NMOSD :

L'utilisation de Soliris dans le traitement de la NMOSD **n'a été étudiée que dans le cadre d'une administration chronique et l'effet de l'arrêt du traitement par Soliris n'a pas été caractérisé**. En cas d'arrêt du traitement par Soliris, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes d'une poussée éventuelle de la NMOSD.

04 BESOIN MEDICAL

La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) ou neuromyéélite optique (maladie de Devic) est une maladie auto-immune inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central, évoluant par poussées et touchant principalement le nerf optique et la moëlle épinière. Considérée pendant longtemps comme une forme particulière de la sclérose en plaques (SEP), des données épidémiologiques, immunologiques et anatomopathologiques ont permis depuis une quinzaine d'années de différencier la NMOSD de la SEP, principalement grâce à la mise en évidence d'un auto-anticorps dirigé contre l'aquaporine 4 (anti-AQP4), spécifique de la NMOSD.¹ Selon les études, 65 % à 90 % des patients atteints de NMOSD présentent des anticorps anti-AQP4.^{2,3}

Sur le plan épidémiologique, la NMOSD AQP4+ est une maladie rare, avec une incidence variant de 0,05 à 0,4 pour 100 000 selon le pays et une prévalence estimée à 20 / millions d'habitants ($IC_{95\%} = [12 ; 30]$).^{4,5} Elle touche des patients jeunes (âge moyen au diagnostic proche de 40 ans), à prédominance féminine (plus de 80 % de femmes).^{6,7} Les formes pédiatriques représentent moins de 5 % des NMOSD, et les formes tardives, définies par un début à l'âge d'au moins 50 ans, 25 % des cas.⁴ En France, les données de la cohorte NOMADMUS indiquent un taux annualisé de

¹ Bernard-Valnet R, Marignier R. Evolution of Devic's neuromyelitis optica spectrum disorders. *Presse Med.* 2015;44(4 Pt 1):401-10.

² Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):251-65.

³ Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264(10):2088-94.

⁴ Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015;21(7):845-53.

⁵ Cossburn M, Tackley G, Baker K, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):655-9.

⁶ Alves Do Rego C, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(6):458-70.

⁷ Résultats de la cohorte NOMADMUS. Description des patients NMOSD. Rapport du 27/03/2020

poussées de 0,52 par an, chez 546 patients ayant une NMOSD avec anticorps anti-AQP4 entre 2010 et 2019, avec un suivi médian de 5 ans.⁷

Les poussées se manifestent sous forme de névrite optique (45 %, uni ou bilatérale, caractérisée par une perte de vision progressive), de myélite transverse (38 %, parésie, ataxie, para ou tétraplégie et des troubles sphinctériens), de combinaison de ces deux poussées (17 %), ou parfois d'atteinte du tronc cérébral (nausées prolongées, vomissements ou hoquets).^{2,8,9} De formes récurrentes dans près de 95 % des cas, elles peuvent être espacées d'un laps de temps restreint (semaines ou mois) et ne comportent habituellement pas de symptomatologie lentement progressive.⁸ La NMOSD peut également se manifester par une symptomatologie monophasique. La névrite optique de la NMOSD se différencie de celle de la SEP par son caractère volontiers bilatéral et à rechute. Les poussées récidivent dans 60 % des cas au cours de la première année et dans 90 % des cas au cours des trois premières années. Elles sont également souvent plus sévères dans la NMOSD et leur récupération est habituellement moins bonne.

D'après les critères diagnostiques internationaux publiés en 2007 et revus en 2015¹⁰, la présence des anticorps anti-AQP4 associée à un seul épisode d'atteinte du système nerveux central (névrite optique, myélite transverse ou atteinte du tronc cérébral) est suffisante pour faire le diagnostic de NMOSD, une fois les diagnostics différentiels exclus.

Le pronostic de la maladie est sévère, en raison d'une récupération incomplète après chaque poussée (76 % des patients dès la première poussée, 87 % après la deuxième poussée et 100 % après la sixième poussée).^{9,11} La répétition des poussées conduit à un handicap neurologique progressif avec une cécité, une incapacité motrice et sensorielle, une perte de la fonction intestinale et vésicale et une insuffisance respiratoire. Des cas rapportés dans la littérature ont montré que plus de 50 % des patients atteints de NMOSD présentaient une perte sévère de l'acuité visuelle à 5 ans ou n'avaient plus la capacité de se déplacer sans aide ; d'autres indiquent qu'après 9 années d'évolution, la moitié des patients étaient devenus hémi ou paraplégiques et 60 % avaient une cécité d'au moins un œil.^{7,12,13}

Malgré une amélioration dans la prise en charge des patients grâce au diagnostic et aux traitements de fond (hors AMM), le taux de mortalité est compris entre 7 % et 9 %. Les causes de décès les plus fréquentes sont l'insuffisance respiratoire, la défaillance multiviscérales et la mortalité associée à une tétraplégie de longue durée.

La prise en charge actuelle de la NMOSD repose sur des études ouvertes, avis d'experts et expérience du clinicien.

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose pendant 5 à 7 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) +/- plasmaphèreses en cas d'aggravation des symptômes.

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés^{14,15} en prévention des poussées sont les traitements immunosuppresseurs suivants :

⁸ PH Lalive MC. Neuromyérite optique/syndrome de Devic : avancées et perspectives. Rev Med Suisse. 2007;3:31872.

⁹ Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(10):1162-4.

¹⁰ Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.

¹¹ Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012;9:14.

¹² Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinschenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-14.

¹³ Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. Clin Exp Immunol. 2014;176(2):149-64.

¹⁴ Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol. 2014;261(1):1-16.

¹⁵ Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. Front Neurol. 2018;9:888.

- azathioprine, en association avec de la prednisone orale (délai d'action de 3 à 12 mois et arrêt de traitement observé chez près de 40 % des patients dans une étude rétrospective réalisée chez 99 patients, pour intolérance ou manque d'efficacité)^{8,16}
- rituximab IV (réduction significative du taux annualisé de poussées, efficace uniquement sur les cellules exprimant le CD20)^{1,8,17,18}
- mycophénolate mofétil (taux annualisé moyen de 0,79 poussée / an dans une étude chez 30 patients après 28,5 mois de suivi.¹⁹

D'autres médicaments tels que le méthotrexate, la mitoxantrone, le cyclophosphamide, la ciclosporine et le tacrolimus sont également utilisés de manière plus limitée.⁶ Les traitements utilisés dans la SEP (interférons, acétate de glatiramère, natalizumab ou fingolimod) semblent inefficaces voir délétères.

A ce jour, SOLIRIS (eculizumab) est le seul traitement disposant d'une AMM dans la NMOSD.

Par conséquent, le besoin médical est considéré partiellement couvert. Il subsiste un besoin à disposer de médicaments efficaces, d'action rapide, et bien tolérés dans le traitement des formes récurrentes de NMOSD chez les patients ayant des anticorps anti-AQP4.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SOLIRIS (eculizumab) sont les thérapeutiques utilisées en prévention des poussées (traitement de fond) de la maladie du spectre de la neuromyélie optique (NMOSD), chez des patients ayant des anticorps anti-AQP4 et atteints de la forme récurrente de la maladie.

05.1 Médicaments

SOLIRIS (eculizumab) est le seul traitement médicamenteux de fond disposant d'une AMM dans cette indication. Les spécialités suivantes sont utilisées hors AMM dans le traitement des adultes atteints de NMOSD ayant des anticorps anti-AQP4^{14,15} ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- rituximab pour lequel une étude dans la NMOSD versus placebo a été récemment publiée²⁰,
- azathioprine,
- mycophénolate mofétil,
- ainsi que les autres immunosuppresseurs suivants : méthotrexate, mitoxantrone, cyclophosphamide, ciclosporine et le tacrolimus.

05.2 Compareteurs non médicamenteux

Sans objet.

¹⁶ Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C F, et al. Azathioprine: Tolerability, Efficacy, and Predictors of Benefit in Neuromyelitis Optica. *Neurology*. 2011 Aug 16;77:659-66

¹⁷ Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64:1270-2.

¹⁸ Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:1342-8.

¹⁹ Yang Y, Wang CJ, Wang BJ, Zeng ZL, Guo SG. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2018;385:192-7.

²⁰ Tahara M, Oeda T, Okada K et al. *Lancet Neurol* 2020;19:298–306

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SOLIRIS (eculizumab) sont les traitements immunosuppresseurs utilisés hors AMM cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non, en attente du dépôt de dossier	
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
Belgique	Non, en attente du dépôt de dossier	
Espagne	Non, en attente du dépôt de dossier	
Italie	Non, en attente du dépôt de dossier	
USA	Oui	AMM
Japon	Oui	AMM

SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication « Soliris is a complement inhibitor indicated for: The treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive ».

Au Japon, l'indication de l'AMM est « Prevention of relapses in Neuromyelitis optica spectrum disorder (including neuromyelitis optica) ».

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SOLIRIS (eculizumab) repose sur :

- Une étude clinique de phase III (étude PREVENT, ECU-NMO-301), randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez 143 patients adultes ayant une neuromyéélite optique (NMO, diagnostic avant 2006) ou maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD, diagnostic après 2006), dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'eculizumab versus placebo, associé ou non à un traitement de fond, en termes de délai avant la première poussée de NMOSD.
- Une étude de suivi de l'étude PREVENT (ECU-NMO-302) ouverte, monobras, évaluant le profil de tolérance (objectif principal) et l'efficacité (objectif secondaire) de l'eculizumab sur 5 ans chez les patients ayant terminé l'étude PREVENT. Cette étude est en cours et les résultats présentés sont issus de la 1^{ère} analyse intermédiaire.

Le laboratoire a également déposé une étude de phase I/II non comparative, ouverte, ayant évalué l'efficacité (réduction du nombre de poussées à 12 mois) et la tolérance de l'eculizumab chez 14 patients ayant une NMO ou NMOSD. Les résultats de cette étude ne sont pas détaillés compte tenu de la posologie de l'étude différente de celle retenue pour l'AMM (les patients ont reçu 1 an de traitement à la dose de 600 mg/semaine pendant 4 semaines suivi de 900 mg toutes les 2 semaines à partir de la 5^{ème} semaine), du faible effectif de patients inclus et de l'absence de rapport d'étude soumis par le laboratoire.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude PREVENT (ECU-NMO-301)

Référence	Ecuzumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ²¹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01892345
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'eculizumab +/- traitement de fond versus placebo +/- traitement de fond, en termes de délai avant la première poussée de NMOSD.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupe parallèles. La randomisation a été stratifiée selon : <ul style="list-style-type: none">- Score EDSS : $\leq 2,0$ versus $\geq 2,5$ à $\leq 7,0$,- Traitement immunosuppresseur : patients naïfs versus prétraités avec maintien du même traitement depuis la dernière poussée versus prétraités avec changement ou ajout d'un traitement depuis la dernière poussée.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 11 avril 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 juillet 2018 Etude conduite dans 130 centres dans 23 pays (dont 4 centres en France sans inclusion de patient)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 18 ans- Atteints de NMO (critères de Wingerchuk <i>et al.</i> de 2006) ou de NMOSD (critères de Wingerchuk <i>et al.</i> de 2007) avec anticorps (IgG)- Antécédents d'au moins 2 poussées au cours des 12 derniers mois ou 3 poussées au cours des 24 derniers mois (dont 1 poussée dans les 12 mois précédant la sélection)- Score EDSS (<i>extended disability status scale</i>) ≤ 7
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Prise de rituximab ou de mitoxantrone dans les 3 mois précédant la sélection et d'immunoglobuline intraveineuse dans les 3 semaines précédant la sélection<ul style="list-style-type: none">o <u>Justification de l'exclusion des traitements de fond présenté dans le protocole</u> : rituximab et mitoxantrone

²¹ Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019;381:614-25

	<p>Rituximab (RTX) : des analyses sanguines ont montré que la lyse de cellules B médiée par le RTX est inhibée à 90 % en présence d'eculizumab. Aucune étude clinique n'a évalué l'administration concomitante d'eculizumab et de RTX. Cependant, compte tenu de l'effet inhibiteur potentiel de l'eculizumab, il existe un risque de réduction des effets pharmacodynamiques du RTX. Néanmoins, dans l'étude PREVENT, environ 30 % des patients inclus étaient précédemment traités par RTX (> 3 mois avant l'inclusion).</p> <p>Mitoxantrone : provoque une cardiotoxicité qui augmente avec les doses cumulatives. Il est recommandé que la dose cumulée maximale ne dépasse pas 120 mg/m². Or sur la base des doses et du schéma posologique utilisés dans l'étude, il était possible que la mitoxantrone atteigne la dose cumulée maximale en environ 14 mois. Par ailleurs, le schéma de l'étude « temps-à-événement » ne permettait pas de prévoir la durée de l'étude. Par conséquent, les patients étaient considérés à risque d'arrêter la mitoxantrone ou de ne pas pouvoir maintenir une dose stable pendant toute la durée de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose de corticostéroïdes oraux > 20 mg/jour +/- immunosuppresseurs - Grossesse ou allaitement - Infection à méningocoque non résolue - Autre infection ou bactériémie mal traitée ou avec un retentissement clinique important selon l'investigateur 			
<p>Critères d'exclusion post-randomisation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait du consentement - Choix de l'investigateur : évènement indésirable (EI) 			
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude s'est déroulée en 3 étapes : une étape de sélection des patients, une étape de traitement en double aveugle (eculizumab +/- traitement de fond versus placebo +/- traitement de fond) et une étape post-traitement de surveillance de la tolérance chez les patients n'ayant pas complété l'étude (cf. Figure 1).</p> <p>Patients</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ NMO (2006) ou NMOSD (2007) ✓ Score EDSS ≤ 7 ✓ ATCD : ≥ 2 poussées en < 1 an ou ≥ 3 poussées < 2 ans (ont 1 en < 1 an) <p>Stratification</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score EDSS ≤ 2,0 vs. ≥ 2,5 à ≤ 7,0 ▪ Traitement standard maintenu <i>Oui vs. non</i> ▪ Statut d'immunosuppresseur <i>Naïf vs. prétraité avec maintien du traitement vs. prétraité avec changement du traitement</i> <p>+ Vaccination : <i>N. meningitidis (J-14)</i></p> <p>Groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe Eculizumab Induction : 900 mg/semaine pendant 4 semaines puis 1 200 mg à la semaine 5 Maintenance : 1 200 mg toutes les 2 semaines +/- traitement de fond Groupe Contrôle Placebo +/- traitement de fond <p>Critère de jugement principal : délai avant 1^{ère} poussée Critères de jugement secondaires : score EDSS, taux annualisé de poussées, QoL, score mRS, score HAI</p> <p>Fin étude: 24 poussées chez 24 patients</p> <p>Etude ECU-NMO-302 : Eculizumab en ouvert +/- traitement de fond</p> <p>1 poussée = sortie d'étude pour le patient</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Sélection des patients</td> <td>Double-aveugle</td> <td>Surveillance des patients en échec</td> </tr> </table> <p>ATCD : antécédents ; R : randomisation ; J : jour ; QoL : qualité de vie ; mRS : modified Rankin Scale ; HAI : Hauser Ambulatory Index</p> <p>Figure 1. Etude PREVENT – Schéma de l'étude</p> <p>Les patients disposaient d'une fiche éducative détaillant les signes et symptômes d'une potentielle poussée et les centres à contacter pour évaluer la poussée (confirmation ou non de la poussée), le suivi et les éventuels traitements. En cas de poussée, le patient était suivi pendant 6 semaines. Des visites de suivi étaient prévues au protocole aux semaines 1, 4 et 6. Pendant cette période, l'administration du traitement de fond était maintenue. En cas de poussée confirmée par l'investigateur, les patients concernés étaient retirés de l'étude après la 6^{ème} semaine de suivi (étude terminée pour le patient). La fin de l'étude était prévue après l'observation de 24 poussées chez 24 patients. Les patients ayant terminé l'étude, en raison d'une poussée ou lorsque l'étude était terminée, avaient la possibilité de participer à l'étude d'extension ECU-NMO-302 afin de recevoir de l'eculizumab en ouvert. L'intervalle entre la sortie de l'étude PREVENT et l'inclusion dans l'étude ECU-NMO-302 était de 2 semaines maximum après la dernière dose. Les patients ne souhaitant pas poursuivre l'étude ECU-NMO-302 entraient dans le</p>	Sélection des patients	Double-aveugle	Surveillance des patients en échec
Sélection des patients	Double-aveugle	Surveillance des patients en échec		

	programme post-traitement de surveillance de la tolérance d'une durée de 8 semaines.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe eculizumab</u> : administration IV de 900 mg/semaine pendant 4 semaines puis 1 200 mg à la semaine 5 (dose d'induction), suivi de 1 200 mg toutes les deux semaines (dose de maintenance) +/- traitement de fond jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p><u>Groupe placebo</u> : administration du placebo +/- traitement de fond jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p>Le ratio d'allocation n'était pas équilibré en raison d'une perte de chance potentielle pour les patients traités par placebo.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p>Les traitements de fond autorisés au cours de l'étude étaient les suivants : corticostéroïdes, azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate, tacrolimus, ciclosporine et cyclophosphamide. Les doses administrées devaient être stables avant le début de l'étude et aucune modification de dose ou nouveau traitement immunosuppresseur n'étaient autorisés une fois l'étude débutée (excepté en cas de poussée observée).</p> <p>Les soins palliatifs et de soutien pour les affections sous-jacentes étaient autorisés. La vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> (+/- traitement antibiotique) était obligatoire et effectuée au plus tard 14 jours avant la première dose d'eculizumab ou de placebo.</p>
Critère de jugement principal	<p>Délaï avant la première poussée au cours de l'étape de traitement, évalué par un comité indépendant²² dans la population FAS. Une poussée était définie comme toute nouvelle apparition de symptômes neurologiques ou aggravation de symptômes neurologiques existants, avec changement objectif à l'examen neurologique (signes cliniques) persistant plus de 24 heures, évaluée par l'évaluateur certifié EDSS²³ et confirmée par l'investigateur.²⁴ Les symptômes observés devaient être attribués à la NMO et non causés par un événement identifiable, telle qu'une infection, un effort physique excessif ou une température ambiante excessivement élevée. Une modification isolée de l'IRM ou autre examen d'imagerie sans aucun résultat clinique associé n'était pas considérée comme une poussée. La poussée devait être précédée d'au moins 30 jours de stabilité clinique.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux annualisé de poussées évalué par le comité indépendant et calculé pour chaque patient en divisant le nombre de poussée par le délai étudié. - Variation depuis l'inclusion du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) évalué par l'évaluateur certifié EDSS et défini comme l'échelle de cotation du handicap de référence chez les patients atteints de SEP.²⁵ - Variation depuis l'inclusion du score de l'échelle de Rankin modifiée (modified Rankin Scale mRS) évalué par l'investigateur et défini comme l'échelle utilisée en pratique pour mesurer le degré d'incapacité ou de dépendance dans les activités quotidiennes des personnes souffrant d'un handicap neurologique. L'échelle varie entre 0 (pas d'invalidité) et 6 (décès). - Variation depuis l'inclusion de l'indice ambulatoire de Hauser (Hauser Ambulatory Index : HAI) évalué par l'investigateur et défini comme l'évaluation de la démarche,²⁶

²² Un comité indépendant d'adjudication a été mis en place afin de confirmer tous les événements observés de la poussée. Une chartre de décision composée de critères cliniques objectifs pour définir une poussée de NMOSD avait été définie.

²³ L'évaluateur certifié EDSS réalisait l'évaluation neurologique de Kurtzke et documentait les scores du système fonctionnel (FSS) et le score EDSS.

²⁴ L'investigateur effectuait l'examen neurologique complet, consignait le score de dégradation optique-spinale OSIS, le test d'acuité visuelle (diagramme de Snellen) et le score *Hauser Ambulatory Index* (HAI).

²⁵ Score EDSS : l'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels ; quatre majeurs (fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral) et quatre mineurs (sphincters, vision, mental et autres). Un score de sévérité croissant est donné à chaque paramètre fonctionnel. Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points).

²⁶ HAI : évalue le temps et les efforts consacrés par le patient à marcher 8 mètres, variant de 0 (asymptomatique, ambulatoire sans assistance) à 9 (limité au fauteuil roulant, incapable de se transférer seul).

	<p>- Variation depuis l'inclusion de la qualité de vie (EQ-5D VAS²⁷ et EQ-5D²⁸), évaluée par l'investigateur.</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation depuis l'inclusion de l'indice ambulateur de Hauser chez les patients avec une fonction ambulateur anormale à l'inclusion, - Variation depuis l'inclusion de l'acuité visuelle chez tous les patients et chez les patients avec une acuité visuelle anormale à l'inclusion, - Variation depuis l'inclusion de l'échelle SF-36 (Study 36-item Short Form), - Variation depuis l'inclusion du score KFS (Kurtzke Functional System Score), - Sévérité des poussées. 																
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une diminution de 76 % du risque de poussée entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 40 % sur 12 mois, avec une puissance de 90 %, un risque alpha de 5 %, un ratio de randomisation (2 : 1), un taux de sorties d'étude de 10 % et une période de suivi d'environ 21 mois, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 132 patients.</p>																
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> L'analyse principale du délai avant la première poussée a été évaluée par un comité indépendant. La comparaison entre les groupes a été réalisée à l'aide d'un test du log-rank stratifié et les résultats ont été exprimés en HR selon un modèle de Cox stratifié, avec un risque alpha de 5 %. Le protocole prévoyait des analyses exploratoires de sensibilité (évaluation par l'investigateur selon le même modèle statistique) et en sous-groupe en fonction notamment de la région, l'âge (≥ 45 ans versus < 45 ans), le genre, l'ethnie et le traitement de fond utilisé (corticoïdes seuls, azathioprine, mycophénolate mofétil, aucun traitement de fond ou prétraités par rituximab).</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> Le plan d'analyse statistique prévoyait une hiérarchisation des critères de jugement secondaires suivants, avec un contrôle de l'inflation du risque alpha.</p> <table border="1" data-bbox="456 1077 1449 1290"> <thead> <tr> <th>Ordre</th> <th>Critères de jugement hiérarchisés</th> <th>Tests</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Taux annualisé de poussées</td> <td rowspan="5">Supériorité</td> <td rowspan="5">0,05</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Variation du score EDSS depuis l'inclusion</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Variation du score mRS depuis l'inclusion</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Variation du score HAI depuis l'inclusion</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Variation du score EQ-5D depuis l'inclusion</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées selon une analyse de régression de Poisson et les variations depuis l'inclusion à l'aide d'un modèle ANCOVA.</p> <p><u>Population d'analyse :</u> Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Full Analysis Set (FAS) : définie comme tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (eculizumab ou placebo). - Per protocole (PP) : définie comme tous les patients n'ayant pas de déviation du protocole majeure et ayant pris au moins 80% des doses de traitements au cours de la période en double aveugle. Tolérance : <ul style="list-style-type: none"> - Safety Set : définie comme tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (eculizumab ou placebo). </p> <p><u>Principaux amendements au protocole :</u> 5 amendements au protocole ont été effectués. Le premier patient inclus a été recruté à partir du 3^{ème} amendement (protocole version 4.0). La version du protocole en vigueur est la 6.0 (du 1^{er} juillet 2016). Parmi les principaux amendements, a été actée la présence d'un comité d'adjudication pour la confirmation des poussées, modifiant le plan d'analyse statistique.</p>	Ordre	Critères de jugement hiérarchisés	Tests	p-value	1	Taux annualisé de poussées	Supériorité	0,05	2	Variation du score EDSS depuis l'inclusion	3	Variation du score mRS depuis l'inclusion	4	Variation du score HAI depuis l'inclusion	5	Variation du score EQ-5D depuis l'inclusion
Ordre	Critères de jugement hiérarchisés	Tests	p-value														
1	Taux annualisé de poussées	Supériorité	0,05														
2	Variation du score EDSS depuis l'inclusion																
3	Variation du score mRS depuis l'inclusion																
4	Variation du score HAI depuis l'inclusion																
5	Variation du score EQ-5D depuis l'inclusion																

²⁷ EQ-5D VAS : échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 (meilleur état possible).

²⁸ EQ-5D : évaluation de la qualité de vie selon 5 dimensions : mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleurs/gênes et anxiété/dépression. Chaque item a 5 niveaux de réponses. Le score varie de 0 à 1, 1 étant la meilleure qualité de vie possible.

Résultats :

Effectifs

Au total, 143 patients sur les 213 éligibles ont été randomisés dans l'étude (96 patients dans le groupe eculizumab et 47 dans le groupe placebo), représentant la population FAS, cf. Figure 2. La raison la plus fréquente de non-randomisation (n = 61) a été le non-respect d'un des critères de sélection.

Les arrêts d'étude ont été plus nombreux dans le groupe eculizumab (17 % versus 6 %). La cause principale dans le groupe eculizumab a été le retrait du consentement du patient (13 %, 12/96) ; les autres causes ont été les perdus de vue (3 %, 3/96) et le décès d'un patient.

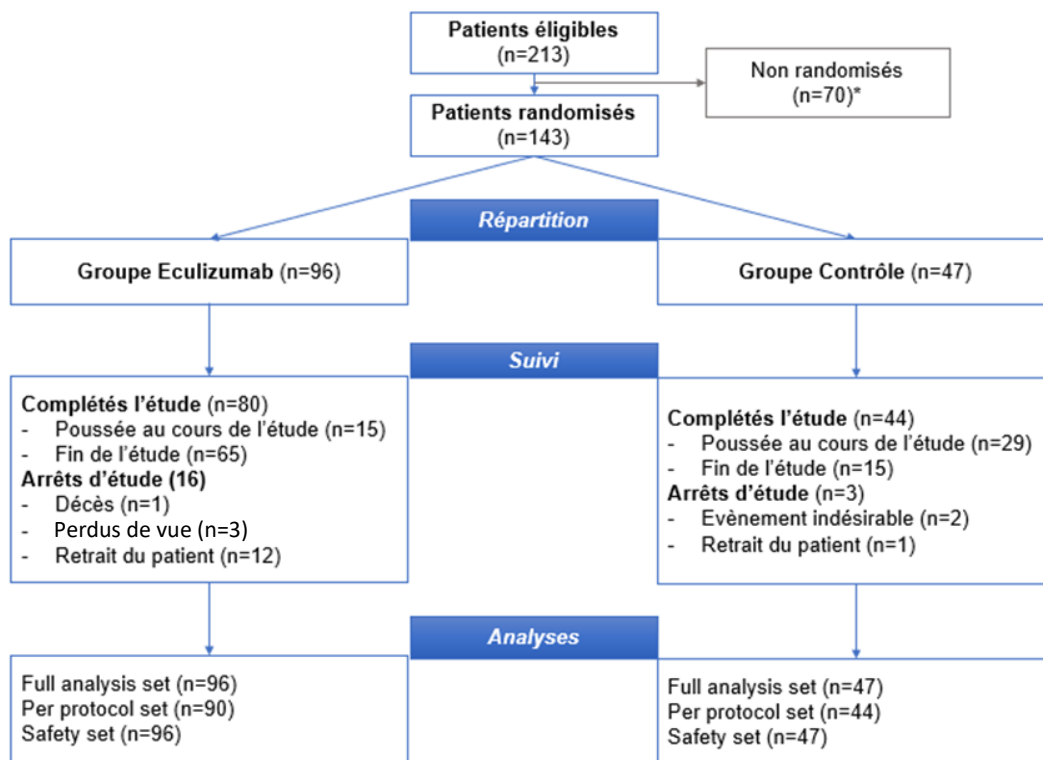


Figure 2. Etude PREVENT – Répartition des patients

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes ; il s'agissait principalement de femmes (91 %). Les patients étaient âgés en médiane de 45 ans (min : 19 ans, max : 75 ans) et diagnostiqués à l'âge médian de 41 ans (cf. Tableau 1). Un quart d'entre eux a été diagnostiqué selon les critères NMOSD en vigueur depuis 2007 (critères NMOSD).

Les caractéristiques de la maladie étaient similaires entre les 2 groupes, à l'exception de l'historique des poussées (24 mois avant l'inclusion) dont les proportions différaient légèrement : elles étaient majoritairement de type myélite transverse (77 % dans le groupe eculizumab et 89 % dans le groupe placebo), névrite optique (respectivement 60 % et 47 %) et touchant le tronc cérébral (respectivement 19 % et 32 %). Les patients avaient à l'inclusion un score EDSS médian de 4 et un score HAI et mRS de 2 (début de la limitation de la marche +/- déséquilibres épisodiques).

Au cours des 24 derniers mois avant l'inclusion, les patients avaient eu en moyenne un taux annualisé de 2 poussées. La majorité d'entre eux (77 %) avait reçu un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur et la quasi-totalité un traitement d'attaque (97 % de patients avaient reçu des corticoïdes per os ou IV et 47 % avaient eu une plasmaphérèse).

Parmi les patients en cours de traitement par immunosuppresseur à l'inclusion, 35 % étaient sous azathioprine (+/- corticostéroïdes) et 18 % sous mycophénolate mofétil (+/- corticostéroïdes) au début de l'étude ; le rituximab et la mitoxantrone n'étant pas autorisés.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PREVENT

	Groupe eculizumab (n = 96)	Groupe placebo (n = 47)	Total (n = 143)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	43,9 (13,32)	45,0 (13,29)	44,3 (13,27)
Médiane (min – max)	45,0 (19 - 70)	44,0 (21 - 75)	45,0 (19 - 75)
Sexe, n (%)			
Femme	88 (91,7)	42 (89,4)	130 (90,9)
Age au diagnostic NMOSD			
Médiane (min – max)	40,0 (15 - 67)	42,0 (14 - 73)	41,0 (14 - 73)
Première atteinte NMOSD, n (%)			
Névrite optique	41 (42,7)	17 (36,2)	58 (40,6)
Myélite transverse	36 (37,5)	21 (44,7)	57 (39,9)
Névrite optique et myélite transverse	12 (12,5)	2 (4,3)	14 (9,8)
Syndrome de l'Area postrema	13 (13,5)	8 (17,0)	21 (14,7)
Autre	5 (5,2)	1 (2,1)	6 (4,2)
Diagnostic NMOSD, n (%)			
NMO (critères 2006)	69 (71,9)	38 (80,9)	107 (74,8)
NMOSD (critères 2007)	27 (28,1)	9 (19,1)	36 (25,2)
Délai entre les premiers symptômes et la première dose de médicament étudié (années)			
Médiane (min - max)	1,85 (1,0 - 5,7)	1,92 (1,0 - 6,4)	1,92 (1,0 - 6,4)
Historique des précédentes poussées			
Taux annualisé de poussées (24 derniers mois avant sélection)			
Moyenne (écart-type)	1,94 (0,90)	2,07 (1,037)	1,99 (0,94)
Médiane (min - max)	1,85 (1,0 - 5,7)	1,92 (1,0 - 6,4)	1,92 (1,0 - 6,4)
Type de poussées (24 mois avant sélection), n (%)			
Névrite optique	58 (60,4)	22 (46,8)	80 (55,9)
Myélite transverse	74 (77,1)	42 (89,4)	116 (81,1)
Symptômes du tronc cérébral	18 (18,8)	15 (31,9)	33 (23,1)
Symptômes cérébraux	10 (10,4)	5 (10,6)	15 (10,5)
Autres symptômes	23 (24,0)	10 (21,3)	33 (23,1)
Sous immunosuppresseurs ou immunomodulateur au moment d'au moins une poussée, n (%)			
Oui	78 (81,3)	32 (68,1)	110 (76,9)
Non	18 (18,8)	15 (31,9)	33 (21,1)
Traitement d'attaque (24 mois avant sélection) , n (%)			
Corticostéroïdes	95 (99,0)	44 (93,6)	139 (97,2)
- Per os	50 (52,1)	25 (53,2)	75 (52,4)
- IV methylprednisolone	91 (94,8)	40 (85,1)	131 (91,6)
Plasmaphérèse	50 (52,1)	17 (36,2)	67 (46,9)
Ig IV	6 (6,3)	3 (6,4)	9 (6,3)
Autres	23 (24,0)	14 (29,8)	37 (25,9)
Autre thérapie	27 (28,1)	19 (40,4)	46 (32,2)
Etat de la maladie à l'inclusion			
Score EDSS			
Moyen (écart-type)	4,15 (1,65)	4,26 (1,15)	4,18 (1,60)
Médian (min – max)	4,00 (1,0 - 7,0)	4,00 (1,0 - 6,5)	4,00 (1,0 - 7,0)
Score HAI (Hauser Ambulation Index)			
Moyen (écart-type)	2,4 (2,17)	2,1 (1,40)	2,3 (1,95)
Médian (min - max)	2,0 (0 - 8)	2,0 (0 - 6)	2,0 (0 - 8)
Score mRS (Modified Rankin Scale)			
Moyen (écart-type)	2,1 (1,14)	2,1 (0,98)	2,1 (1,09)
Médian (min - max)	2,0 (0 ; 4)	2,0 (0 ; 4)	2,0 (0 ; 4)
Score EDSS (Expanded Disability Status Scale) : stratification			
Score EDSS faible (≤ 2)	11 (11,5)	5 (10,6)	16 (11,2)
Score EDSS élevé ($\geq 2,5$ à ≤ 7) et naïf de traitement à l'inclusion	12 (12,5)	6 (10,6)	17 (11,9)
Score EDSS élevé ($\geq 2,5$ à ≤ 7) et maintien du traitement immunosuppresseur depuis la dernière poussée	44 (45,8)	22 (46,8)	66 (46,2)
Score EDSS élevé ($\geq 2,5$ à ≤ 7) et changement du traitement immunosuppresseur depuis la dernière poussée	29 (30,2)	15 (31,9)	44 (30,8)
OSIS (Optic Spinal Impairment Score) , moyenne (écart-type)			
Acuité visuelle	2,9 (2,67)	2,5 (2,50)	2,8 (2,62)
Fonction motrice	2,1 (1,70)	2,1 (1,70)	2,1 (1,55)
Fonction sensorielle	1,7 (1,04)	1,5 (1,13)	1,6 (1,07)
Fonction du sphincter	1,1 (1,23)	1,0 (1,05)	1,1 (1,17)

► Critères de jugement principal évalué par un comité indépendant dans la population FAS

Pour rappel, l'étude était terminée lorsque 24 poussées avaient été observées chez 24 patients. Les résultats (Figure 3) ont été analysés après une durée médiane de suivi de 91 semaines dans le groupe eculizumab et de 43 semaines dans le groupe placebo.

Le critère de jugement principal était le **délai avant la première poussée de NMOSD évalué par un comité indépendant**. Le délai médian a été de 103 semaines dans le groupe placebo et n'a pas été atteint dans le groupe eculizumab. Un épisode de poussée a été observé chez 3 % (3/96) des patients du groupe eculizumab versus 43 % (20/47) du groupe placebo, suggérant une diminution de 94 % du risque de poussée dans le groupe eculizumab par rapport au groupe placebo : HR = 0,058 ; IC_{95%} = [0,017 ; 0,197] (p < 0,0001, différence statistiquement significative).

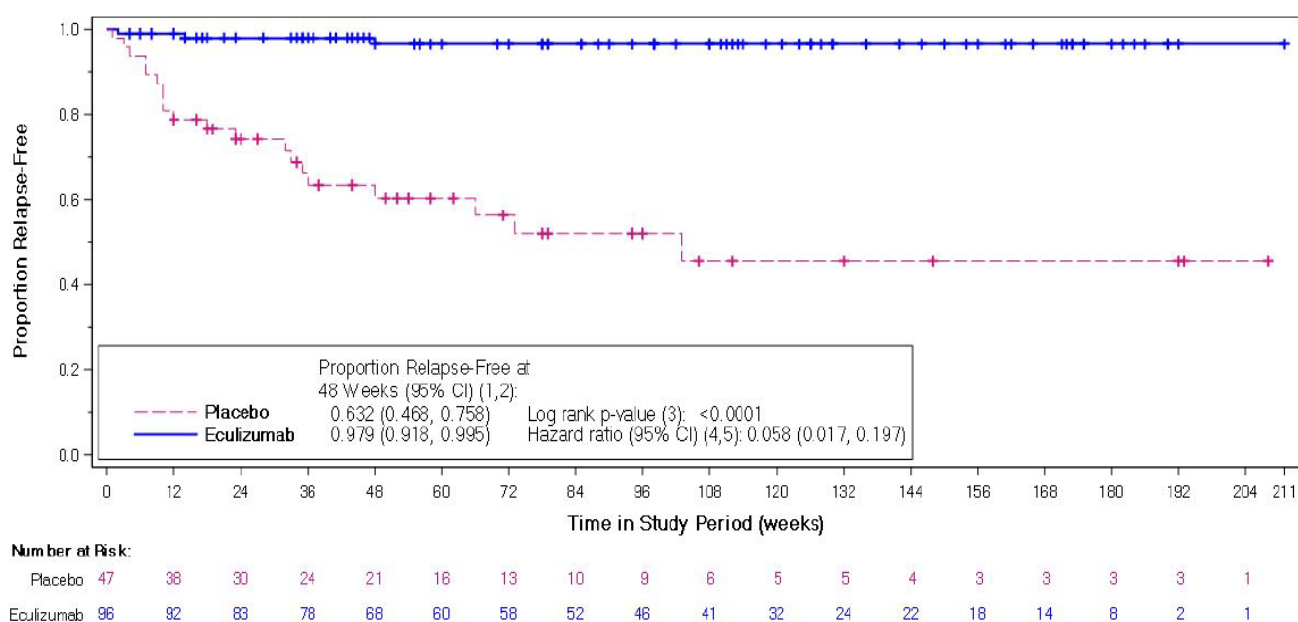


Figure 3. Etude PREVENT – Estimation du délai avant la première poussée évaluée par le comité indépendant – Courbes de Kaplan Meier – Population FAS

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'analyse de sensibilité (évaluation par l'investigateur, HR = 0,180 ; IC_{95%} = [0,095 ; 0,343] ; p < 0,0001) et les analyses en sous-groupe planifiées, quel que soit le sous-groupe.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS)

Les critères de jugement secondaires ont été analysés avec un contrôle de l'inflation du risque alpha, selon la séquence hiérarchique suivante :

1. Taux annualisé de poussées évalué par un comité indépendant (cf. Tableau 2)

Le taux annualisé de poussées dans le groupe eculizumab a été de 0,016 (IC_{95%} : 0,005 – 0,050) versus 0,350 (IC_{95%} = [0,199 ; 0,616]) dans le groupe placebo, suggérant une réduction de 95,5 % du taux annualisé de poussées chez les patients traités par eculizumab par rapport au placebo (ratio_{eculizumab/placebo} = 0,045 (IC_{95%} = [0,013 ; 0,151] ; p < 0,0001).

Tableau 2 : Etude PREVENT – Taux annualisé de poussées – Population FAS (comité indépendant)

Variable	Statistique	Groupe eculizumab (n = 96)	Groupe placebo (n = 47)
Nombre de patients avec un nombre total de poussées de :			
0	n (%)	93 (96,9)	27 (57,4)
1	n (%)	3 (3,1)	19 (40,4)
2	n (%)	0	1 (2,1)
Taux de poussées par patient	N	96	47
	Moyenne (écart-type)	0,09 (0,610)	1,14 (1,770)
	Médiane	0	0
	2 ^{ème} et 75 ^{ème} percentile	0 ; 0	0 ; 1,71
	Min, Max	0 ; 5,37	0 ; 6,52
Nombre total de poussées	Somme	3	21
Nombre total de poussées par personne-année	Somme	171,32	52,41
Taux annualisé de poussées ^a	Taux	0,016	0,350
	IC 95%	[0,005 ; 0,050]	[0,199 ; 0,616]
Effet du traitement ^a	Ratio (eculizumab/contrôle)	0,045	
	IC 95%	0,013 ; 0,151	
	p-value	< 0,0001	

a : Basé sur une régression de Poisson ajustée pour les strates de randomisation et les anciens taux annualisés de poussées dans les 24 mois précédant la sélection.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'analyse de sensibilité de ce critère évalué par l'investigateur, avec des taux annualisés de poussées de 0,066 (IC_{95%} = [0,036 ; 0,120] dans le groupe eculizumab et 0,446 (IC_{95%} = [0,272 ; 0,732] dans le groupe placebo (ratio eculizumab/placebo = 0,147 (IC_{95%} = [0,078 ; 0,278] ; p < 0,0001).

2. Variation du score EDSS depuis l'inclusion évalué par l'évaluateur EDSS

Aucune différence statistiquement significative en termes de variation médiane (min ; max) du score EDSS depuis l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude n'a été mise en évidence : 0,00 point (-3,5 ; 1,5) dans le groupe eculizumab versus 0,00 point (-2,0 ; 2,5) dans le groupe placebo (p = 0,0597, NS). Aucune variation n'a été observée chez 51 % des patients du groupe eculizumab et 43 % des patients du groupe placebo. Une amélioration ≥ 0,5 points du score EDSS a été observée chez respectivement 29 % et 30 % des patients et une détérioration ≥ 0,5 points du score chez 20 % et 28 %, respectivement.

Compte tenu de l'absence de significativité sur ce critère de jugement secondaire, la séquence hiérarchique a été interrompue. Par conséquent, les résultats sur les autres critères (variation du score de l'échelle mRS et de l'indice HAI ainsi que les résultats sur la qualité de vie) sont exploratoires et présentés à titre informatif.

3. Variation du score de l'échelle de Rankin modifiée (mRS) depuis l'inclusion évalué par l'investigateur

La variation médiane (min ; max) depuis l'inclusion à la fin de l'étude du score mRS a été de 0,00 point (-4 ; 2) dans le groupe eculizumab et de 0,00 point (-2 ; 3) dans le groupe placebo. Aucune variation du score mRS n'a été observée pour 68 % des patients du groupe eculizumab et 75 % des patients du groupe placebo.

4. Variation de l'indice ambulatoire de Hauser (HAI) depuis l'inclusion évalué par l'investigateur

La variation médiane (min ; max) depuis l'inclusion à la fin de l'étude du score HAI a été de 0,00 point (-5 ; 3) dans le groupe eculizumab et de 0,00 point (-2 ; 8) dans le groupe placebo. Aucune variation HAI n'a été observée pour 52 % des patients du groupe eculizumab et 66 % des patients du groupe placebo.

5. Qualité de vie

Ce critère sera décrit dans le chapitre dédié de l'avis (cf. chapitre 07.2 Qualité de vie).

▮ Autres critères de jugement secondaires (exploratoires)

Au total, 4 critères de jugement secondaires non hiérarchisés et un critère d'emblée défini comme exploratoire ont été testés. Ces critères sont considérés comme exploratoires. Les résultats de 4 critères jugés cliniquement pertinents sont présentés à titre informatif dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Etude PREVENT – Critères de jugement secondaires / exploratoires – Population FAS

Variable	Statistique	Groupe Eculizuma (n = 44)	Groupe Contrôle (n = 83)
Variation depuis l'inclusion du score HAI chez les patients avec une fonction ambulatoire anormale à l'inclusion			
Variation	N	83	44
	Moyenne (ET)	-0,5 (1,11)	0,5 (1,65)
	Médiane (min, max)	0 (-5 ; 3)	0 (-2 ; 8)
Variation depuis l'inclusion de l'acuité visuelle chez les patients avec une acuité visuelle anormale à l'inclusion (KFS score)			
Variation	N	82	32
	Moyenne (ET)	-1,0 (1,02)	-0,6 (0,87)
	Médiane (min, max)	-1,0 (-4 ; 1)	0,0 (-2 ; 0)
Variation depuis l'inclusion de la composante physique du score SF-36²⁹			
Variation	N	96	47
	Moyenne (ET)	3,357 (7,7264)	0,969 (8,2549)
	Médiane (min, max)	2,600 (-19,78 ; 34,12)	0,430 (-19,94 ; 22,60)
Variation depuis l'inclusion de la composante mentale du score SF-36			
Variation	N	96	47
	Moyenne (ET)	0,453 (10,6063)	-0,057 (11,7945)
	Médiane (min, max)	-0,085 (-27,82 ; 28,61)	0,440 (-29,11 ; 20,58)

8.1.2 Etude de suivi (ECU-NMO-302)

L'étude ECU-NMO-302 (NCT02003144, non publiée à la date de l'avis) est une étude de suivi de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301), en cours, multicentrique, ouverte monobras, **évaluant la tolérance et l'efficacité de l'eculizumab sur une durée de 5 ans, chez les patients volontaires ayant terminé l'étude PREVENT** (ayant eu une poussée au cours de l'étude PREVENT ou une fois l'étude terminée après que 24 poussées aient été observées chez 24 patients).

L'étude s'est déroulée en 2 phases :

- Une phase d'induction en aveugle, afin de préserver le caractère aveugle de l'étude PREVENT, les patients issus du groupe placebo recevaient l'eculizumab à la dose de 900 mg par semaine pendant 4 semaines et ceux issus du groupe eculizumab recevaient l'eculizumab à la dose de 1 200 mg les semaines 1 et 3 et un placebo les semaines 2 et 4.
- Une phase de maintenance en ouvert à partir de la 5^{ème} semaine, où tous les patients recevaient l'eculizumab à la dose de 1 200 mg toutes les 2 semaines.

A la date de la 1^{ère} analyse intermédiaire (31 mai 2018), 39 patients ont été inclus au plus tard 2 semaines après la dernière dose de traitement reçue dans l'étude PREVENT (25 issus du groupe placebo et 14 issus du groupe eculizumab), constituant la population FAS. Le traitement de fond était maintenu et les traitements autorisés étaient identiques à ceux de l'étude PREVENT (corticostéroïdes, azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate, tacrolimus ou cyclophosphamide).

Parmi ces patients, 6 sont sortis d'étude sur décision médicale ou retrait du patient. S'agissant des mêmes patients, les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires à celles observées dans l'étude PREVENT, avec une majorité de femmes (87 %), d'âge moyen 45 ans, ayant principalement (90 %)

²⁹ SF-36 (short form 36 item) : questionnaire en 36 items organisés en 8 échelles, répartis en composantes physique et mentales. Le score est proportionnel à la qualité de vie du patient.

des symptômes de névrite optique et de myélite transverse. Les scores moyens EDSS, HAI et mRS à l'inclusion ont été de 4,5 points, 2,8 points et 2,4 points, respectivement et 80 % d'entre eux étaient traités par un immunosuppresseur, principalement les corticostéroïdes (49 %), l'azathioprine (33 %) et le mycophénolate mofétil (31 %).

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la tolérance (cf. 7.3.1.2 Données de tolérance de l'étude de suivi (ECU-NMO-302)).

L'objectif secondaire était l'évaluation de l'efficacité. Bien qu'exploratoire et sur un nombre limité de patients (n = 39), les résultats suggèrent un maintien de l'efficacité de l'eculizumab dans les 2 ans (suivi médian de 85 semaines).

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PREVENT (critère de jugement secondaire hiérarchisé) à l'aide des questionnaires : EQ-5D VAS (échelle visuelle analogique d'évaluation de la qualité de vie graduée de 0 à 100, 100 étant le meilleur état) et EQ-5D (questionnaire en 5 dimensions : mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleurs/gênes et anxiété/dépression). Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, la séquence hiérarchique a été interrompue en raison de l'absence de significativité du critère de variation du score EDSS depuis l'inclusion : aucune conclusion statistiquement robuste ne peut être tirée des résultats, exploratoires, présentés à titre informatif.

La variation médiane (min ; max) du score EQ-5D VAS depuis l'inclusion a été de 0,00 point (-30 ; 60) dans le groupe eculizumab et de 0,00 point (-28 ; 40) dans le groupe placebo. Au total, 63 % des patients du groupe eculizumab et 55 % des patients du groupe placebo ont eu une qualité de vie stable (variation du score EQ-5D VAS +/- 14 points), respectivement 26 % et 21 % des patients ont eu une amélioration de > 14 points et 12 % et 23 % une détérioration > 14 points.

La variation médiane (min ; max) du score EQ-5D depuis l'inclusion a été de 0,03 point (-0,57 ; 0,56) dans le groupe eculizumab et de 0,00 point (-0,67 ; 0,41) dans le groupe placebo. Au total, 56 % des patients du groupe eculizumab et 57 % des patients du groupe placebo ont eu une qualité de vie stable (variation du score EQ-5D +/- 0,1 point), respectivement 31 % et 19 % des patients ont eu une amélioration de $\geq 0,1$ point et 13 % et 23 % une détérioration $\geq 0,1$ point.

La qualité de vie dans l'étude de suivi était un critère exploratoire. Compte tenu du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de groupe comparateur, les résultats ne sont pas décrits.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Données de tolérance de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301)

► Population de tolérance

La population de tolérance correspondait à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (eculizumab ou placebo), soit 143 patients. En raison du schéma de l'étude (sortie d'étude après la 1^{ère} poussée), l'exposition au traitement à l'étude a été plus importante dans le groupe eculizumab que dans le groupe placebo, avec des durées de suivi médianes de 91 semaines versus 43 semaines respectivement et des durées médianes d'exposition de 89 semaines versus 41 semaines respectivement.

► Événements indésirables (EI)

La fréquence des EI de tout grade a été comparable entre les deux groupes : 92 % dans le groupe eculizumab versus 96 % dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement (≥ 15 % dans l'un des groupes de traitement), respectivement dans le groupe eculizumab versus placebo de :

- infection des voies respiratoires supérieures (29 % versus 13 %),
- céphalée (23 % dans chaque groupe),

- rhinopharyngite (21 % versus 19 %),
- nausée (17 % versus 26 %),
- diarrhée (16 % versus 15 %),
- infection urinaire (14 % versus 21 %),
- douleurs aux extrémités (12 % versus 21 %)
- et vomissements (10 % versus 17 %).

Rapportées sur la durée d'exposition, seules les céphalées et infections des voies respiratoires supérieures ont été observées de manière plus fréquente dans le groupe eculizumab (55 versus 38 pour 100 personnes-années et 31 versus 19 pour 100 personnes années, respectivement).

L'incidence des EI sévères a été de 18 % dans le groupe eculizumab et 26 % dans le groupe placebo. Il s'agissait de pneumonies, les douleurs dorsales, les douleurs aux extrémités et les EI liés à la NMOSD (2 % chacun).

Aucune infection à méningocoque ou à aspergillus n'a été rapportée.

► **Événements indésirables graves (EIG)**

Les EIG ont été plus nombreux dans le groupe placebo (55 % versus 31 % dans le groupe eculizumab). Les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 3 % dans un des groupes) ont été respectivement dans le groupe eculizumab versus placebo les EI liés à la NMOSD (7 % versus 34 %) et la pneumonie (3 % versus 2 %). Ajustés sur la durée d'exposition, les taux d'EIG étaient plus élevés dans le groupe placebo que dans le groupe eculizumab (34 versus 4 pour 100 personnes-années pour les EI liés à la NMOSD et 4 versus 2 pour 100 personnes-années pour les pneumonies).

Un patient du groupe eculizumab est décédé au cours de l'étude. La cause du décès retenue était un épanchement pleural infectieux jugé probablement lié à l'eculizumab.

► **Arrêts de traitement**

Aucun patient du groupe eculizumab et 2 patients (4 %) du groupe placebo ont arrêté le traitement pour cause d'EI. Il s'agissait d'une pancytopenie et d'une infection respiratoire.

8.3.1.2 Données de tolérance de l'étude de suivi (ECU-NMO-302)

L'étude étant toujours en cours, les résultats de tolérance disponibles sont issus de la première analyse intermédiaire, sur un total de 39 patients ayant reçu au moins une dose d'eculizumab, avec une durée médiane d'exposition au traitement de 80 semaines (98 semaines chez les patients prétraités par eculizumab dans l'étude PREVENT et 74 semaines chez les patients du groupe placebo).

Près de 92 % des patients ont rapporté un événement indésirable pendant la phase de suivi. Il s'agissait principalement (taux ≥ 15 %) de rhinopharyngite (28 %), céphalée (26 %), infection urinaire (21 %) et infection des voies respiratoires supérieures (18 %).

Parmi les patients prétraités par eculizumab dans l'étude PREVENT (n = 14), 29 % ont eu au moins un EI sévère et 50 % ont eu au moins un EI grave (parmi lesquels 7 non liés et 2 liés) pendant la phase de suivi contre respectivement 20 % et 24 % (parmi lesquels 3 liés et 5 non liés) chez les patients qui avaient reçu initialement un placebo (n = 25). Les EI graves les plus fréquents ont été les EI liés à la NMOSD dont la névrite optique (13 %) et l'infection urinaire (5 %).

Aucun décès n'a été observé au cours de la phase de suivi.

A la date de l'analyse, 31 % des patients ont eu un EI d'intérêt, plus fréquemment observés chez les patients prétraités par eculizumab (43 % versus 24 % chez les patients ayant initialement reçu un placebo). Les EI d'intérêt les plus fréquemment observés ont été les infections graves (16 %, dont cystite et pneumonie), les réactions au site d'injection (10 %) et les angioœdèmes (5 %). Aucune infection à méningocoque ou aspergillus ni aucun trouble cutané sévère ou trouble cardiaque n'a été observé.

Seul un patient (4 %) a arrêté le traitement durant la phase de suivi en raison d'un EI ; il s'agissait d'un patient initialement randomisé dans le groupe placebo.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

PGR de SOLIRIS (eculizumab) version 19.3 en date du 26/08/2019 :

Risques importants identifiés	Infection à méningocoques Infections graves (incluant septicémie) Infection à Aspergillus Complications sévères de la microangiopathie thrombotique dues à l'arrêt du médicament chez les patients atteints de SHU atypique Réaction au site d'injection
Risques importants potentiels	Hémolyse grave après arrêt du médicament chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) Immunogénicité Tumeurs malignes et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN Infections graves chez les nouveau-nés après une exposition maternelle à l'eculizumab
Informations manquantes	Aucune

8.3.3 Données issues des PSUR

D'après les informations soumises par le laboratoire au cours de la période couverte par le dernier PSUR (2 octobre 2017 au 1^{er} octobre 2019) et par les 5 précédents depuis le dernier avis de la Commission, aucune action n'a été menée ou proposée pour des raisons de tolérance.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité ont été obtenues à partir de 31 études cliniques terminées qui ont inclus 1 503 patients exposés à l'eculizumab dans des populations de patients atteints de différentes pathologies médiées par le complément, dont l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire et la NMOSD. **La céphalée était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté** (survenant principalement pendant la phase d'initiation du traitement) **et la septicémie à méningocoque était l'effet indésirable le plus grave.** »

« Description de certains effets indésirables :

Dans toutes les études cliniques, l'effet indésirable le plus grave était la **septicémie à méningocoque**, qui est une forme fréquente des infections méningococciques chez les patients traités par Soliris (voir rubrique 4.4 du RCP). D'autres cas d'infections par *Neisseria* sp. ont été rapportés, y compris des cas de septicémie à *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* sp (espèce non précisée).

Des **anticorps dirigés contre Soliris** ont été détectés chez 2 % des patients atteints d'HPN par un test ELISA, chez 3 % des patients atteints de SHU atypique et chez 2 % des patients atteints de NMOSD par un test ECL. Il n'a pas été observé d'anticorps anti-médicament dans les études cliniques contrôlées contre placebo menées dans la MAg réfractaire. Comme avec toutes les protéines, il existe un risque d'immunogénicité.

Des cas d'**hémolyse** ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans l'HPN (voir aussi rubrique 4.4 du RCP).

Des cas de **complications de MAT** ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans le SHU atypique (voir aussi rubrique 4.4 du RCP). »

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de SOLIRIS (eculizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) repose principalement sur l'étude PREVENT de phase III, randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de l'eculizumab versus placebo, associé ou non à un traitement de fond, en termes de délai avant la première poussée de NMOSD.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude a inclus 143 patients (ratio 2/1 : 96 patients dans le groupe eculizumab et 47 dans le groupe placebo) ayant une NMO (diagnostic avant 2006) ou NMOSD (diagnostic à partir de 2007), avec présence d'anticorps Anti-AQP4 selon un dosage effectué de manière centralisée. Les patients étaient âgés en médiane de 45 ans, majoritairement des femmes (91 %), et avaient un score médian EDSS de 4 et un score médian HAI et mRS de 2 (début de limitation de la marche +/- déséquilibres épisodiques). Au cours des 24 derniers mois avant la sélection, les patients avaient eu en moyenne 2 poussées (taux annualisé). La majorité d'entre eux (77 %) avait reçu un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur.

Les patients avaient la possibilité de maintenir leur traitement de fond tout au long de l'étude. Les traitements autorisés correspondaient aux traitements hors AMM utilisés en pratique : corticostéroïdes < 20 mg/jour en traitement d'attaque et agents immunosuppresseurs en traitement de fond tels que l'azathioprine (35 %) ou le mycophénolate mofétil (18 %). Seuls deux traitements de fond ne pouvaient être administrés, le rituximab et la mitoxantrone, en raison d'une association avec l'eculizumab non recommandée.

Le critère de jugement principal était le délai avant la première poussée confirmée par un comité indépendant. L'étude, dont la durée était prévue jusqu'à observation de 24 événements, a finalement été interrompue après la survenue d'un événement chez 23 patients, observé chez 3 % (3/96) des patients du groupe eculizumab (durée médiane de suivi de 90 semaines) versus 43 % (20/47) dans le groupe placebo (durée médiane de suivi de 43 semaines). Ces résultats suggèrent une diminution de 94 % du risque de poussée dans le groupe eculizumab par rapport au groupe placebo (HR = 0,058 ; IC_{95%} [0,017 – 0,197] ; p < 0,0001). Le délai médian avant la première poussée a été de 103 semaines dans le groupe placebo et n'a pas été atteint dans le groupe eculizumab.

Le taux annualisé de poussées (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de 0,016 (IC_{95%} = [0,005 ; 0,050]) dans le groupe eculizumab versus 0,350 (IC_{95%} = [0,199 ; 0,616]) dans le groupe placebo, suggérant une réduction de 95,5 % du taux annualisé de poussées chez les patients traités par eculizumab par rapport au placebo, ratio $\text{eculizumab/placebo} = 0,045$ (IC_{95%} = [0,013 ; 0,151], p < 0,0001, différence statistiquement significative).

Les résultats sur le 2^{ème} critère hiérarchisé (variation du score EDSS depuis l'inclusion) n'étant pas significatifs, la séquence hiérarchique a été interrompue et les résultats sur les autres critères d'invalidité tels que les échelles HAI ou mRS sont considérés comme exploratoires.

Les résultats de l'étude de suivi ECU-NMO-302 non comparative, en cours, incluant des patients de l'étude PREVENT volontaires pour poursuivre le traitement par eculizumab, suggèrent lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire, le maintien de l'efficacité après un suivi médian de 85 semaines, bien que la portée de ce résultat soit limitée compte tenu du faible effectif de patients (n = 39).

► Tolérance

Le profil de tolérance de l'eculizumab est connu dans les autres indications de l'AMM. Dans l'étude PREVENT, la plupart des patients ont eu des événements indésirables (EI) : 92 % dans le groupe eculizumab et 96 % dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement, respectivement dans le groupe eculizumab versus placebo, d'infection respiratoire (29 % versus 13 %), de céphalée (23 % dans chaque groupe), de rhinopharyngite (21 % versus 19 %), de nausée (17 % versus 26 %) et de diarrhée (16 % versus 15 %). Des EI sévères ont été observés chez 18 % des patients du groupe

eculizumab et 26 % du groupe placebo : pneumonie, douleur dorsale, douleur aux extrémités et EI liés à la NMOSD (2 % chacun).

Les EI graves ont été plus nombreux dans le groupe placebo (55 % versus 31 % dans le groupe eculizumab). Il s'agissait principalement des EI liés à la NMOSD (34 % versus 7 %) et de la pneumonie (2 % versus 3 %). Un patient du groupe eculizumab est décédé au cours de l'étude des suites d'un épanchement pleural infectieux jugé probablement lié à l'eculizumab. Le risque majeur est représenté par les infections, notamment à méningocoques, raison pour laquelle tous les patients de l'étude étaient vaccinés avant de débiter le traitement.

► Discussion

La supériorité de l'eculizumab a été démontrée versus placebo dans une étude randomisée en double aveugle, en prévention des poussées dans le traitement des formes récurrentes de NMOSD chez des patients ayant des anticorps Anti-AQP4, en termes de délai de rechute et de réduction de la fréquence annuelle des crises, critères cliniquement pertinents. Toutefois il n'a pas été démontré d'efficacité de l'eculizumab sur l'invalidité, qui survient à la suite de la survenue de poussées.

L'analyse des données de qualité de vie n'a pu être prise en compte, étant donné l'interruption de l'analyse hiérarchisée en amont de ce critère.

Le profil de tolérance a été principalement marqué par un risque d'infections graves, bien que maîtrisé dans l'étude.

Il est notable que les résultats de l'étude de suivi à 2 ans, préliminaires, non comparatifs et sur un faible échantillon de patients ne permettent pas de lever les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours dans cette maladie. La Commission souligne ainsi que la durée de traitement optimale n'est pas connue sur la base des données disponibles.

La Commission note également qu'un alourdissement du parcours de soins du patient ne peut être écarté au regard de la prescription nécessaire de l'eculizumab toutes les 2 semaines en hospitalisation de jour.

Enfin l'utilisation du placebo comme comparateur ne permet pas de dégager une stratégie d'utilisation vis-à-vis des autres traitements de fond recommandés hors AMM, notamment le rituximab, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur une standardisation de ces traitements.

Compte tenu de ces éléments, il est attendu un impact de SOLIRIS (eculizumab) sur la morbidité, par le biais de la démonstration d'une diminution des poussées et bien que le bénéfice sur l'invalidité n'ait pu être démontré. Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie. Par conséquent, SOLIRIS (eculizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la neuromyéélite optique (NMOSD) repose actuellement sur des études ouvertes, avis d'experts et expérience du clinicien.

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose pendant 5 à 7 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) +/- plasmaphérèses en cas d'aggravation des symptômes.

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés^{14,15} en prévention des poussées sont les traitements immunosuppresseurs suivants :

- azathioprine, en association avec de la prednisone orale (délai d'action de 3 à 12 mois et arrêt de traitement observé chez près de 40 % des patients dans une étude rétrospective réalisée chez 99 patients, pour intolérance ou manque d'efficacité)^{8,16}
- rituximab IV (réduction significative du taux annualisé de poussées, efficace uniquement sur les cellules exprimant le CD20)^{1,8,17,18}
- mycophénolate mofétil (taux annualisé moyen de 0,79 poussée / an dans une étude chez 30 patients après 28,5 mois de suivi).¹⁹

D'autres médicaments tels que le méthotrexate, la mitoxantrone, le cyclophosphamide, la ciclosporine et le tacrolimus sont également utilisés de manière plus limitée.⁶ Les traitements utilisés dans la SEP (interférons, acétate de glatiramère, natalizumab ou fingolimod) semblent inefficaces voir délétères.

En l'absence de traitement approuvé, l'azathioprine, le rituximab et le mycophénolate mofétil sont les immunosuppresseurs les plus utilisés et recommandés en première ligne de traitement de la NMOSD.

Les données de la cohorte française prospective NOMADMUS de neuro-optico-myéélite aiguë de Devic et des syndromes neurologiques apparentés sont en ligne avec les données de la littérature. Parmi les 548 patients inclus entre 2010 et 2019 ayant une NMOSD et/ou des anticorps Anti-AQP4, 47 % ont reçu un traitement de fond par rituximab, 32 % par mycophénolate mofétil et 32 % par azathioprine.⁷

A ce jour, SOLIRIS (eculizumab) est le seul traitement de la NMOSD ayant une AMM.

Place de SOLIRIS (eculizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité de l'eculizumab démontrée dans une étude en double aveugle versus placebo chez une majorité de patients recevant un traitement immunosuppresseur et en l'absence de données comparatives versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), SOLIRIS (eculizumab) est un traitement de fond de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

La Commission recommande que la prise en charge de SOLIRIS (eculizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire, justifiée au regard du risque d'utilisation de SOLIRIS au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission sur la base des données disponibles d'efficacité et de tolérance, notamment une utilisation en 1^{ère} intention ou une utilisation chez des patients n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4 (hors AMM).

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD) dans sa forme récurrente est une maladie grave, invalidante, pouvant dans certains cas engager le pronostic vital.
- ▶ SOLIRIS (eculizumab) est un traitement de fond symptomatique de la NMOSD.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de SOLIRIS (eculizumab) est important chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente), en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil) au regard des données disponibles et non établi dans les autres situations faute de données.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, cf. chapitre 05 « Comparateurs cliniquement pertinents ».
- ▶ SOLIRIS (eculizumab) est un traitement de fond de la NMOSD chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil), cf. chapitre 08 « Place dans la stratégie thérapeutique ».

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence faible,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'impact partiel démontré sur la morbidité en termes de délai avant la première poussée et de réduction du nombre de poussées versus placebo,
 - de l'absence d'impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient, sans données robustes permettant de démontrer une amélioration de la qualité de vie, et en notant toutefois un alourdissement possible du parcours du fait de la nécessité d'une perfusion administrée en hospitalisation de jour toutes les semaines pendant 4 semaines puis toutes les 2 semaines,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins en l'absence de données,
 - et de la réponse partielle au besoin identifié
- SOLIRIS (eculizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOLIRIS (eculizumab) est :

- **important dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD) chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente), et étant en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil),**
- **insuffisant dans les autres situations cliniques.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD) chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3

crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente), et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil), et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'eculizumab versus placebo dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), chez des patients ayant une forme récurrente de la maladie avec anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4), en termes de délai d'apparition et de réduction de la fréquence annuelle des poussées, sans toutefois de bénéfice démontré sur l'invalidité et la qualité de vie des patients,
- de la pertinence clinique de ces critères de jugement,
- du besoin médical partiellement couvert par des traitements immunosuppresseurs utilisés hors AMM sur la base de consensus d'expert,

et malgré des incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale et la stratégie d'utilisation en l'absence de comparaison versus les traitements de fond utilisés en pratique, notamment le rituximab,

la commission de la Transparence considère que SOLIRIS (eculizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de la NMOSD chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente), et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

010.3 Population cible

La population cible de SOLIRIS (eculizumab) correspond à l'ensemble des patients ayant une maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), de forme récurrente (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente), chez des patients ayant des anticorps anti-AQP4 et en échec des traitements immunosuppresseurs.

La cohorte NOMADMUS regroupe l'ensemble des patients diagnostiqués en France et compte actuellement 548 patients ayant une NMOSD anti-AQP4+ (analyse conduite le 13 mars 2020).⁷

Par ailleurs, en se basant sur les tests diagnostiques désormais effectués en France devant une symptomatologie évocatrice (environ 100 tests effectués par semaine pour 1 à 2 positifs selon avis d'experts), on peut estimer la population incidente à environ 50 nouveaux patients par an en France.

Ainsi, la population cible de SOLIRIS (eculizumab) est estimée au maximum à 550 patients, en l'absence de données de prévalence sur les patients relevant précisément du périmètre de remboursement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que la prise en charge de SOLIRIS (eculizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire, justifiée au regard du risque d'utilisation de SOLIRIS au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission sur la base des données disponibles d'efficacité et de tolérance, notamment une utilisation en 1^{ère} intention ou chez des patients n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4 (hors AMM).

► Demandes de données

La Commission demande la mise en place d'une étude post inscription de suivi des patients traités par SOLIRIS (eculizumab) qui devront par ailleurs être inclus dans la cohorte française NOMADMUS, afin de disposer d'une part, de données d'usage des patients traités (antécédents, caractéristiques, durée de traitement), et d'autre part, de données d'efficacité (taux de poussée annualisé, évolution de l'invalidité et maintien de l'efficacité dans le temps) et de tolérance au long cours.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude clinique ECU-NMO-302.

► Autres demandes

La Commission procédera à la réévaluation de SOLIRIS (eculizumab) dans un délai maximum de 5 ans à la lumière notamment des résultats finaux de l'étude clinique en cours et de l'étude post inscription demandée.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 juillet 2020 Date de l'audition du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe et association neuro immunité)
Présentations concernées	<u>SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 571 138 4 1)
Demandeur	ALEXION PHARMA FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21/06/2007 dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Date et rectificatifs des teneurs : - 24/11/2011 : extension d'indication dans le traitement du syndrome hémolytique urémique atypique - 14/08/2017 : extension d'indication dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire - 26/08/2019 : extension d'indication dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (objet du présent avis) SOLIRIS est soumis à un Plan de Gestion des Risques, incluant des mesures additionnelles de réduction des risques. Parmi ces mesures, des documents de réduction des risques doivent être distribués aux médecins et aux patients, et une distribution contrôlée du produit doit être mise en place.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (24/09/2019 dans l'indication NMOSD) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)
Code ATC	L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Agents immunosuppresseurs L04A : Agents immunosuppresseurs L04AA : Agents immunosuppresseurs sélectifs L04AA25 : Eculizumab