



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 JANVIER 2022

satralizumab

ENSPRYNG 120 mg, solution injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD), uniquement chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), et qui sont atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

► Quel progrès ?

- Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la maladie chez l'adulte, au même titre que SOLIRIS (eculizumab),
- Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la maladie chez l'adolescent de 12 ans et plus.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose (1g/j pour l'adulte et 30 mg/kg/jour pour l'enfant à partir de 12 ans) pendant 5 à 10 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) et les échanges plasmatiques dans les poussées graves.

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

- Le rituximab, un anti-CD20, administré en IV tous les 6 mois (effet bénéfique sur la prévention des poussées réduction significative du taux annualisé de poussées),
- Le tocilizumab, un anti-IL6 utilisé en cas de NMOSD réfractaire aux immunosuppresseurs classiques,
- L'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte et chez l'enfant),
- mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte et chez l'enfant),
- mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées).

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

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

SOLIRIS (eculizumab), un anticorps anti-protéine C5 du complément, a obtenu l'AMM dans la NMOSD et a été évalué par la Commission de Transparence en septembre 2020, qui a restreint son remboursement dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes ayant des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

Aucune spécialité ne dispose en revanche d'une AMM dans le traitement des NMOSD chez les patients adolescents. La prise en charge des adolescents repose sur les mêmes immunosuppresseurs hors AMM que chez l'adulte.

Place du médicament

Compte tenu :

- de la supériorité du satralizumab en monothérapie et en association aux immunosuppresseurs démontrée dans deux études en double aveugle versus placebo, ayant inclus des patients atteints de forme récurrente de la maladie avec une majorité de patients séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 et/ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur,
- de l'absence de données comparatives directes *versus* les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), notamment le rituximab, ou versus l'écucizumab chez les patients adultes, ce dernier ayant fait l'objet d'un développement concomitant,

ENSPRYNG (satralizumab) en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur est un traitement de fond des troubles du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

A noter que chez l'adulte, cette spécialité est une option thérapeutique supplémentaire, au même titre que SOLIRIS (eculizumab, ayant l'AMM uniquement chez l'adulte), faute de donnée comparative directe à ce dernier, permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction de la situation clinique, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

ENSPRYNG (satralizumab) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM.

► Recommandations particulières

La Commission recommande que la prise en charge de ENSPRYNG (satralizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP, justifiée au regard du risque d'utilisation de ENSPRYNG (satralizumab) 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	Inscription
Indication concernée	ENSPRYNG est indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG)
SMR	<p>IMPORTANT en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) uniquement chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG), et qui sont atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).</p> <p>INSUFFISANT dans les autres situations cliniques de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p><u>Chez les patients atteints de NMOSD séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil),</u> compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du satralizumab en monothérapie ou en association à un traitement immunosuppresseur <i>versus</i> placebo dans le traitement des NMOSD chez des patients avec une forme récurrente de la maladie, en termes de délai de rechute, critère de jugement principal cliniquement pertinent, - du besoin de disposer de médicaments autorisés et ayant fait la preuve de leur efficacité, au regard de la stratégie actuellement fondée sur des immunosuppresseurs prescrits hors AMM en première intention chez l'adulte et l'adolescent, et sur l'éculizumab autorisé chez l'adulte mais réservé aux formes récurrentes en échec des immunosuppresseurs, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée robuste sur le taux annualisé de poussées, celui-ci ayant été évalué en tant que critère exploratoire, - l'absence de bénéfice démontré sur le handicapité et la qualité de vie des patients, - 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 <i>versus</i> les traitements de fond utilisés en pratique, notamment le rituximab, <p>la Commission de la Transparence considère que ENSPRYNG (satralizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent de 12 ans et plus, - dans la stratégie thérapeutique, au même titre que SOLIRIS (eculizumab), chez l'adulte, pour lequel cette spécialité est autorisée. <p><u>Dans les autres situations de l'AMM</u> Sans objet</p>
ISP	ENSPRYNG (satralizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité du satralizumab en monothérapie et en association aux immunosuppresseurs démontrée dans deux études en double aveugle versus placebo, ayant inclus des patients atteints de forme récurrente de la maladie avec une majorité de patients séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 et/ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur, - de l'absence de données comparatives directes versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), notamment le rituximab, ou versus l'éculizumab chez les patients adultes, ce dernier ayant fait l'objet d'un développement concomitant, <p>ENSPRYNG (satralizumab) en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur est un traitement de fond des troubles du spectre de la</p>

	<p>neuromyéélite optique chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).</p> <p>A noter que chez l'adulte, cette spécialité est une option thérapeutique supplémentaire, au même titre que SOLIRIS (eculizumab, ayant l'AMM uniquement chez l'adulte), faute de donnée comparative directe à ce dernier, permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction de la situation clinique, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.</p> <p>ENSPRYNG (satralizumab) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de ENSPRYNG (satralizumab) est estimée au maximum à 554 patients, en l'absence de données de prévalence sur les patients relevant précisément du périmètre de remboursement.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prise en charge de ENSPRYNG (satralizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP, justifiée au regard du risque d'utilisation de ENSPRYNG (satralizumab) 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> <p>► Demandes de données</p> <p>La Commission demande la mise en place d'une étude post inscription de suivi des patients traités par ENSPRYNG (satralizumab), 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 poussées annualisé, évolution de l'invalidité et maintien de l'efficacité dans le temps) et de tolérance au long cours. Le recours à la cohorte française NOMADMUS devra être envisagé. La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données notamment dans un délai maximum de 5 ans.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souhaite être également destinataire des résultats des études de tolérance à long terme en cours dans le cadre du PGR</p> <p>► Autres demandes</p> <p>La Commission procédera à la réévaluation de ENSPRYNG (satralizumab) dans un délai maximum de 5 ans à la lumière notamment de l'étude post inscription demandée.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de **ENSPRYNG (satralizumab) 120 mg, solution injectable en seringue préremplie** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG) ».

ENSPRYNG (satralizumab) a obtenu l'AMM le 24/06/2021 dans cette indication par procédure centralisée. Par ailleurs, il a obtenu la désignation de médicament orphelin octroyée par l'EMA le 27/06/2016.

ENSPRYNG (satralizumab) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible de manière spécifique les récepteurs de l'interleukine 6 (anti-IL-6). Les IL-6 pourraient avoir de multiples rôles dans la physiopathologie de la NMOSD, ainsi leur inhibition contribuerait à réduire la production des anticorps anti-AQP4 spécifiques de la maladie, permettant de restaurer l'activité des aquaporines, de réduire l'inflammation du système nerveux central (SNC), de prévenir la destruction des cellules nerveuses et de réduire les symptômes liés à la NMOSD.

02 INDICATION

« ENSPRYNG est indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO¹) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la neuromyéélite optique (NMO) ou des TSNMO.

Posologie

Enspryng peut être utilisé en monothérapie ou en association avec des corticoïdes oraux (CO), de l'azathioprine (AZA), ou du mycophénolate mofétil (MMF) (voir rubrique 5.1 du RCP). La posologie chez les patients adolescents ≥ 12 ans avec un poids corporel ≥ 40 kg et chez les patients adultes est identique.

Doses de charge

La posologie recommandée pour la dose de charge est de 120 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les deux semaines pour les trois premières administrations (première dose à la Semaine 0, deuxième dose à la Semaine 2 et troisième dose à la Semaine 4).

Doses d'entretien

La posologie recommandée pour la dose d'entretien est de 120 mg par injection SC toutes les quatre semaines.

Durée du traitement

Enspryng est destiné à un traitement au long cours. »

¹ TNSMO = *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD)*
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

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 NMOSD². Selon les études, 65 % à 90 % des patients atteints de NMOSD présentent des anticorps anti-AQP4^{3,4}.

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]^{5,6}. Elle touche des patients jeunes (âge moyen au diagnostic proche de 40 ans), à prédominance féminine (plus de 80 % de femmes)^{7,8}. 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. En France, selon le rapport de l'étude de l'étude DiNEMO⁹ (non publié) issues de la cohorte NOMADMUS transmis par le laboratoire, comprenant 491 patients ayant une NMOSD avec anticorps anti-AQP4, le taux annualisé de poussées est de 0,51 en moyenne.

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)^{3,10,11}. 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. 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. Selon la cohorte DiNEMO, les poussées récidivent dans 40 % des cas au cours de la première année et dans 64 % 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 2015¹², la présence des anticorps anti-AQP4 associée à un seul épisode d'atteinte du système nerveux central (névrite

² Bernard-Valnet R, Marignier R. Evolution of Devic's neuromyelitis optica spectrum disorders. *Presse Med.* 2015;44(4 Pt 1):401-10.

³ Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):251-65

⁴ 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.

⁵ Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015;21(7):845-53.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ ROCHE S.A.S, Beziz, D., Chomette, D. & Civet, A. Caractéristiques, traitements et évolution des patients souffrants de NMOSD : données en vraie vie issues de la cohorte NOMADMUS (étude DiNEMO). (2021).

⁹ Caractéristiques, traitements et évolution des patients souffrant de NMOSD: données en vraie vie issues de la cohorte NOMADMUS - Etude DiNEMO – Research report approval - V1 du 16 juillet 2021

¹⁰ PH Lalive MC. Neuromyéélite optique/syndrome de Devic : avancées et perspectives. *Rev Med Suisse.* 2007;3:31872.

¹¹ 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.

¹² Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-89.

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)^{11,13}. 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.

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 % avec une survie médiane estimée à 17,4 ans¹⁴.

► **Prise en charge**

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la NMOSD de 2021¹⁵, la prise en charge d'une poussée de neuromyéélite optique (NMO) représente une urgence thérapeutique, du fait du risque de séquelles invalidantes et, outre la mise en jeu du pronostic fonctionnel, la mise en jeu possible du pronostic vital. En parallèle, une prise en charge au long cours (traitement de fond) est indispensable afin de réduire le risque de poussées, dont la répétition peut entraîner des séquelles fonctionnelles et graves.

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose (1g/j pour l'adulte et 30 mg/kg/jour pour l'enfant à partir de 12 ans) pendant 5 à 10 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) et les échanges plasmatiques dans les poussées graves¹⁵.

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés^{16,17} en prévention des poussées sont les traitements immunosuppresseurs suivants^{15,15} :

- Le rituximab, un anti-CD20, administré en IV tous les 6 mois (effet bénéfique sur la prévention des poussées réduction significative du taux annualisé de poussées)¹⁸,
- Le tocilizumab, un anti-IL6 utilisé en cas de NMOSD réfractaire aux immunosuppresseurs classiques.
- L'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte et chez l'enfant)¹⁹
- mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte et chez l'enfant)
- mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées)

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

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

¹³ 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.

¹⁴ Wingerchuk, D. M. & Weinshenker, B. G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 60, 848–853 (2003).

¹⁵ PNDS. Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf (2021).

¹⁶ 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.

¹⁷ Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOGEncephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018;9:888.

¹⁸ Tahara M, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):298-306.

¹⁹ 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

La Commission a évalué le 16 septembre 2020, l'anticorps anti-protéine C5 du complément SOLIRIS (eculizumab)²⁰ indiqué dans le traitement de la NMOSD chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) **atteints de la forme récurrente** de la maladie. A noter que cette spécialité est administrée par voie IV avec un usage réservé à l'hôpital. La Commission a octroyé à SOLIRIS (eculizumab) :

- un SMR important uniquement 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) avec une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III).
- un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM concernée avec notamment un rapport efficacité/effets indésirables non-établi dans ces situations faute de donnée.

A noter que l'AMM de SOLIRIS (eculizumab) réserve son usage aux patients adultes et aux formes récurrentes de la maladie. Aucune spécialité ne dispose en revanche d'une AMM dans le traitement des NMOSD chez les patients adolescents. La prise en charge des adolescents repose sur les immunosuppresseurs hors AMM comme pour l'adulte.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (immunosuppresseurs hors AMM en première intention chez l'adulte et l'adolescent et eculizumab réservé aux formes récurrentes en échec des immunosuppresseurs uniquement chez l'adulte). Il subsiste un besoin à disposer de médicaments efficaces, d'action rapide, bien tolérés dans le traitement de la NMOSD chez les patients adultes et adolescents ayant des anticorps anti-AQP4, et améliorant leur qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ENSPRYNG (satralizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG).

05.1 Médicaments

Les médicaments utilisés dans la NMOSD chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) sont décrits ci-dessous.

- Traitements 1^{ère} intention : les immunosuppresseurs hors AMM^{15,20} (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil, ainsi que le méthotrexate, mitoxantrone, cyclophosphamide, ciclosporine et le tacrolimus).
- Traitements de 2^{ème} intention : SOLIRIS (eculizumab) indiqué chez les patients adultes ayant des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la NMOSD. La Commission de Transparence a restreint le périmètre de remboursement de SOLIRIS (eculizumab) uniquement chez les patients 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).
A noter qu'ayant obtenu une AMM le 26/08/2019, SOLIRIS (eculizumab) n'était pas disponible à la date de réalisation des études de ENSPRYNG (satralizumab) compte tenu d'un développement concomitant.

De plus le tocilizumab est également utilisé hors AMM dans le traitement des adultes atteints de NMOSD ayant des anticorps anti-AQP4 ; il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
SOLIRIS (eculizumab) <i>Alexion</i>	Non	SOLIRIS est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la 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	16/09/2020 (Inscription)	<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 de l'AMM</p>	<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, 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>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>	Oui (Liste collectives uniquement)

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter également qu'UPLIZNA (inebilizumab-cdon) a obtenu le 11/11/2021 l'avis positif du CHMP dans le traitement des patients adultes atteints de NMOSD et séropositif aux AQP4-IgG mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission correspondant aux patients adultes et adolescents à partir de 12 ans séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG) atteints de la forme récurrente de la maladie et étant en échec des traitements de fond immunosuppresseurs, le CCP est SOLIRIS (eculizumab), réservé aux patients adultes uniquement. Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec SOLIRIS (eculizumab) à la date de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ENSPRYNG (satralizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint aux adultes : "ENSPRYNG is indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive."

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Royaume-Uni	En cours	-
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de ENSPRYNG (satralizumab) repose sur 2 études cliniques de phase III de supériorité, randomisées en double-aveugle contrôlées versus placebo :

- l'étude SAKuraStar²¹ réalisée chez 95 patients dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité de satralizumab en monothérapie en termes d'efficacité chez les patients adultes atteints de NMO ou de NMOSD.
- l'étude SAKuraSky²² réalisée chez 83 patients dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité de satralizumab en association avec un traitement immunosuppresseur en termes d'efficacité chez les patients adultes et adolescents atteints de NMO ou de NMOSD

²¹ Traboulsee A, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2020 May;19(5):402-412.

²² Yamamura T, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124.

07.1 Efficacité

7.1.1 Méthode des études SAKuraStar et SAKuraSky

Référence	SAKuraStar ²¹	SAKuraSky ²²
Clinicaltrials.gov	NCT02073279	NCT02028884
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de satralizumab en monothérapie en termes d'efficacité en comparaison à un placebo chez les patients atteints de NMO ou de NMOSD	Démontrer la supériorité de satralizumab en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) en termes d'efficacité en comparaison à un placebo en association avec un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de NMO ou de NMOSD
Type de l'étude	Etude pivot de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo Stratification : selon le traitement de fond antérieur et la nature de la dernière poussée) ayant eu lieu l'année précédant l'inclusion (première poussée ou nouvelle poussée.	Stratification : selon le taux annualisé de poussée à l'inclusion et la région géographique.
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Début du recrutement (premier patient inclus) : 05/08/2014 - Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12/10/2018 - Date de l'extraction des données pour l'analyse de la phase d'extension : 22/02/2021 - Etude conduite dans 44 centres dans 13 pays²³ (absence de centre français) 	<ul style="list-style-type: none"> - Début du recrutement (premier patient inclus) : 20/02/2014 - Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06/06/2018 - Date de l'extraction des données pour l'analyse de la phase d'extension : 22/02/2021 - Etude conduite dans 34 centres dans 11 pays²⁴ (1 centre français ayant inclus 1 patient)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient atteint de NMOSD avec anticorps anti-AQP4²⁵ ou de NMO (critères de Wingerchuk et al. de 2006²⁶) ou - Score de l'EDSS²⁷ compris entre 0 et 6,5 à l'inclusion - Preuve clinique d'au moins une poussée (incluant la première poussée) dans les 12 mois précédant l'inclusion - Age compris entre 18 et 74 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Preuve clinique d'au moins deux poussées (incluant la première poussée) lors des 2 ans précédant l'inclusion dont au moins une au cours des 12 mois précédant l'inclusion - Age compris entre 12 et 74 ans

²³ Les pays concernés sont les suivants : Etats-Unis, Canada, Taïwan, Corée du sud, Malaisie, Philippines, Bulgarie, Croatie, Roumanie, Géorgie, Italie, Pologne, Turquie, Ukraine

²⁴ Les pays concernés sont les suivants : France, Allemagne, Hongrie, Italie, Pologne, Espagne, Ukraine, Royaume-Unis, Etats-Unis, Japon, Taïwan

²⁵ NMOSD, définie par la présence d'anticorps anti-AQP4 et par les deux critères suivants :

- Episodes idiopathiques récurrents ou non de myélite longitudinale s'étendant sur au moins 3 segments vertébraux
- Névrite optique unique, récurrente ou simultanément bilatérale

²⁶ NMO, définie par la présence d'une névrite optique, d'une myélite aiguë et d'au moins deux critères parmi les 3 suivants :

- Lésions contiguës de la moelle épinière identifiées par IRM s'étendant sur au moins 3 segments vertébraux
- Diagnostic différentiel de sclérose en plaque écarté par une IRM cérébrale
- Présence d'anticorps anti-AQP4

²⁷ Score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) : l'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels (FSS : Functional System Score) ; 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 allant de 0 à 5 ou 6.

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points)

		<ul style="list-style-type: none"> - Un des traitements suivants, à une dose stable en monothérapie pendant 8 semaines précédant l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adultes : azathioprine, mycophénolate mofétil, corticostéroïdes oraux ▪ Adolescents : azathioprine + corticostéroïdes oraux, mycophénolate mofétil + corticostéroïdes oraux
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Pousée (incluant la première poussée) dans les 30 jours précédant l'inclusion - Antécédent de traitement par un anti-IL6, alemtuzumab ou une greffe de moelle osseuse ou une irradiation complète du corps - Antécédent de traitement par un anti-CD20, eculizumab ou tout autre traitement de prévention d'une poussée de sclérose en plaque dans les 6 mois précédant l'inclusion - Antécédent de traitement par un anti-CD4, cladribine, cyclophosphamide ou mitoxantrone dans les deux années précédant l'inclusion - Autre maladie démyélinisante 	
Schéma de l'étude	<p><u>L'étude a inclus deux phases :</u></p> <p><u>- Phase en double aveugle</u> Les patients inclus dans l'étude ont été randomisés selon un ratio 2:1 entre le groupe satralizumab en monothérapie et le groupe placebo. La phase en double-aveugle a duré le temps nécessaire pour permettre la détection de 44 événements de type « nouvelle poussée » ou un an et demi après la randomisation du dernier patient. Passé ce nombre d'événements ou ce délai, l'ensemble des patients pouvaient poursuivre la phase d'extension.</p> <p><u>- Phase de suivi</u> L'ensemble des patients pour lesquels une nouvelle poussée a été observée lors de la phase en double aveugle ont été éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert et ainsi recevoir un traitement par satralizumab. Parmi les patients n'ayant présenté aucune nouvelle poussée lors de la phase en double aveugle à la date d'extraction des données, ceux-ci ont été invités à entrer dans la phase d'extension après une période de 4 semaines suivant la dernière dose de traitement administrée.</p>	<p><u>L'étude a inclus deux phases :</u></p> <p><u>- Phase en double aveugle</u> Les patients inclus dans l'étude ont été randomisés selon un ratio 1 :1 entre le groupe satralizumab en association avec un traitement immunosuppresseur d'une part et le groupe placebo en association avec un traitement immunosuppresseur d'autre part. La phase en double aveugle a duré le temps nécessaire pour permettre la détection de 26 événements de type « nouvelle poussée », ou un an et demi après la randomisation du dernier patient. Passé ce nombre d'événements ou ce délai, l'ensemble des patients pouvaient poursuivre la phase d'extension.</p> <p><u>- Phase de suivi</u> L'ensemble des patients pour lesquels une nouvelle poussée a été observée lors de la phase en double aveugle ont été éligible pour entrer dans la phase d'extension en ouvert et ainsi recevoir un traitement par satralizumab en association avec une thérapie immunosuppressive. Parmi les patients n'ayant présenté aucune nouvelle poussée lors de la phase en double aveugle à la date d'extraction des données, ceux-ci ont été invités à entrer dans la phase d'extension après une période de 4 semaines suivant la dernière dose administrée.</p>
Traitements étudiés	<p><u>Phase en double aveugle</u> Lors de la phase en double aveugle, les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir :</p> <p><i>Groupe satralizumab en monothérapie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - satralizumab 120 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM) <p><i>Groupe placebo :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo en injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines 	<p><u>Phase en double aveugle</u> Lors de la phase en double aveugle, les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <p><i>Groupe satralizumab + immunosuppresseur :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - satralizumab 120 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines en association avec un traitement immunosuppresseur <p><i>Groupe placebo + immunosuppresseurs :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo en injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines en association avec un traitement immunosuppresseur

	<p>Le traitement immunosuppresseur reçu dans les deux groupes était le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Azathioprine* : 3 mg/kg/jour ○ Mycophénolate mofétil* : 3 000 mg/jour ○ Corticostéroïdes oraux : 15 mg/jour (d'équivalent prednisolone) <p>*L'association avec des corticostéroïdes oraux (15 mg/jour d'équivalent prednisolone) était autorisée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans.</p> <p><i>Traitements concomitants autorisés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les thérapies de secours en cas de poussée incluant l'injection IV de corticostéroïdes et/ou l'aphérese (incluant la plasmaphérese et l'injection IV d'immunoglobulines). - Les antalgiques, incluant notamment la prégabaline, la gabapentine, la carbamazépine, le clonazépam, la duloxétine et l'association tramadol/paracétamol. <p><u>Phase de suivi en ouvert</u></p> <p>L'ensemble des patients ont reçu un traitement à base de satralizumab 120 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines.</p> <p>Les patients pour lesquels deux poussées étaient observées lors de la phase de suivi et dont l'intensité était plus sévère que la poussée précédant l'inclusion, devaient arrêter leur traitement. Si la poussée était moins sévère que la poussée précédant l'inclusion, les patients pouvaient continuer de recevoir le traitement.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Délai avant la première poussée au cours de la période de traitement en double aveugle, confirmé par le Comité d'adjudication indépendant dans la population en ITT</p> <p>Une poussée devait répondre aux critères suivants définis au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aggravation ou nouveaux symptômes neurologiques liés à la NMO persistant plus de 24 heures et ne pouvant être confondus avec d'autres manifestations cliniques (une récurrence des symptômes dans les 31 jours était considérée comme une partie de la même poussée) ; - Symptômes neurologiques définis par : <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation d'au moins 1 point du score EDSS²⁷, ou de 2 points si le score EDSS à l'inclusion était de 0 ; ○ Augmentation d'au moins 2 points de l'un des FSS (<i>Functional System Score</i>) appropriés ; ○ Augmentation d'au moins 1 point d'au moins 2 FSS appropriés si le score à l'inclusion était ≥ 1 ; ○ Augmentation d'au moins 1 point du score de vision unilatéral du FSS si le score de cet œil à l'inclusion était ≥ 1.
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du score de douleur mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA²⁸) entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine - Variation du score de fatigue mesurée par l'échelle FACIT-F (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue</i>²⁹) entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine <p><u>Autres critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients sans poussée durant la phase de traitement en double aveugle - Taux annualisé de poussée durant la phase de traitement en double aveugle - Variations des scores entre l'inclusion et toutes les 24 semaines de la période de double aveugle : T25FW³⁰, MRS³¹, EDSS, Acuité visuelle

²⁸ EVA : (Echelle Visuelle Analogique): échelle d'auto-évaluation de la douleur allant de 0 à 100 (plus le score est élevé, plus la douleur du patient est élevée)

²⁹ FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) : questionnaire de qualité de vie composé de court de 13 items qui mesure et le niveau de fatigue des patients au cours de leurs activités quotidiennes habituelles au cours des 7 derniers jours. Le niveau de fatigue est mesuré sur une échelle en cinq points (0 = pas du tout à 4 = beaucoup).

³⁰ T25FW (*Timed 25-Foot Walk*) : test de marche sur 25 pieds évaluant la motricité et la coordination des membres inférieur

³¹ MRS (*Modified Rankin Scale*) : échelle mesurant le degré de handicap et de dépendance dans les activités quotidiennes. Le score varie de 0 (pas de symptômes) à 6 (décès).

	- Qualité de vie : variation des scores entre l'inclusion et toutes les 24 semaines de la période de double aveugle (SF-36 ³² , EQ-5D ³³ , ZBI ³⁴)	
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence un HR de 1 en faveur du groupe satralizumab par rapport au groupe placebo au cours des 2 mois suivant la randomisation puis un HR de 0,25 au-delà sur le critère de jugement principal, la valeur attendue dans le groupe placebo étant de 1,1295, avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 0,05, et en tenant compte d'un taux annualisé de patients perdu de vue de 10 %, le nombre d'événements de type « nouvelle poussée » attendu était de 44 sur une période de 33 mois et donc le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 90 patients randomisés selon un ratio 2 : 1.	Afin de mettre en évidence une réduction du risque de poussée de 66,5 % en faveur du groupe satralizumab + immunosuppresseur par rapport au groupe placebo + immunosuppresseurs sur le critère de jugement principal, le HR annuel attendu dans le groupe placebo étant de 0,4184, avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral de 0,05, et en tenant compte d'un taux de patients perdu de vue de 10 % sur deux ans, le nombre d'événements de type « nouvelle poussée » attendu était de 26 sur une période de 33 mois et donc le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 70 patients randomisés selon un ratio 1 : 1.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère de jugement principal et les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler l'inflation du risque α de 5 % (bilatéral), due à la multiplicité des tests. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était interrompue et les critères de jugement suivants étaient considérés comme exploratoires. • Le critère de jugement principal a été analysé via un test du log-rank bilatéral, stratifié selon le taux annualisé de poussée à l'inclusion et la région géographique. Une analyse de sensibilité prévue au protocole prenant en compte l'ensemble des poussées cliniques rapportées par l'investigateur et traitées par une thérapie de secours a été effectuée sur ce critère. Pour les patients n'ayant pas eu de poussées lors de l'analyse principale, le délai avant la première poussée a été censuré à la date de fin de la période de suivi en double aveugle (SAkuraStar) et à la date à laquelle le nombre de poussées atteint 26 (SAkuraSky). • Les critères de jugements secondaires hiérarchisés ont été analysés en utilisant la méthode d'analyse de covariance (ANCOVA). La méthode BOCF (Baseline Observation Carried Forward) a été utilisée pour la gestion des données manquantes, ainsi les valeurs manquantes étaient remplacées par la valeur initiale. • Les critères de jugement exploratoires d'efficacité et la tolérance sont analysés à titre descriptif. Concernant les critères d'efficacité continus exploratoire, la méthode d'imputations multiples (MMRM) a été utilisée pour les données manquantes <p><u>Analyses en sous-groupe (considérées comme exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha)</u></p> <p>Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées sur les sous-groupes suivants notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de NMO ou de NMOSD - Patients atteints de NMO AQP4-IgG+ - Patients atteints de NMO AQP4-IgG- - Patients AQP4-IgG+ (NMO ou NMOSD) - Patients selon leur traitement de fond antérieur 	

³² SF-36 (*Short Form Generic Health Survey*) : questionnaire de qualité de vie composé de 36 questions réparties en 8 dimensions : l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé générale perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique, la santé psychique. Plus le score est élevé, plus la capacité est importante.

³³ EQ-5D (*EuroQoL-5 dimensions*) : 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.

³⁴ ZBI (*Zarit Burden Interview*) : questionnaire permettant d'évaluer le fardeau du personnel aidant. Il comporte 22 items noté de 0 à 4. Le score total varie de 0 à 88, plus le score est élevé et plus le fardeau est important.

- Patients selon leur région géographique (Asie, autre)
- Patients selon leur âge (<, > ou = à 18 ans) pour SakuraSky uniquement

Population d'analyse :

- L'ensemble des analyses d'efficacité a été réalisé sur la population ITT (correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans les groupes satralizumab et placebo)
- La population d'analyse de tolérance correspondait à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de satralizumab ou placebo.

Principaux amendements au protocole :

Amendement 5 du 1^{er} mars 2016 :

L'estimation du HR sur les deux premiers mois a été modifiée ainsi que le taux annualisé de poussées du groupe placebo suite à une publication. Ainsi la taille de l'échantillon nécessaire a été augmentée (de 70 à 90 patients avec un nombre d'événement nécessaire augmentant de 19 à 44) ainsi que la durée de l'étude (augmentant de 27 à 38 mois)

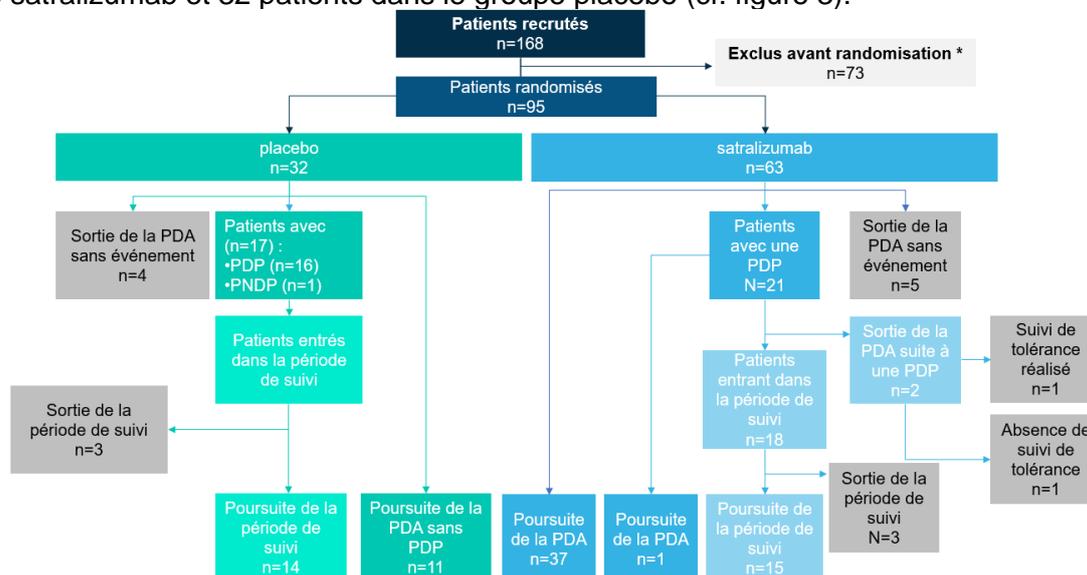
Amendement 7 du 14 juin 2018 :

Changement de la méthode d'analyse du critère de changement principal (Utilisation d'un test de log-rank stratifié au lieu d'un test de permutation basé sur un test de log-rank)

7.1.2 Résultats de l'étude SAKuraStar (satralizumab en monothérapie)

Effectifs

Au total, 95 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio 2 : 1 avec 63 patients dans le groupe satralizumab et 32 patients dans le groupe placebo (cf. figure 3).



PDA : Période en Double Aveugle ; PDP : Poussée Définie selon le Protocole ; PNPD : Poussée Non Définie selon le Protocole
 * La principale raison de l'exclusion des patients avant randomisation était la violation des critères d'éligibilité

Figure 1 : Flow chart des patients - Etude SAKuraStar

Au cours de la phase de double aveugle, 11,1 % (n = 7/63) des patients du groupe satralizumab et 12,5 % (n = 4/32) des patients du groupe placebo sont sortis de l'étude pour les motifs suivants : événements indésirables (2,1 % ; n = 2/95), écart de protocole (1,1 % ; n = 1/95), refus de traitement (1,1 % ; n = 1/95), retrait du consentement (4,2 % ; n = 4/95) et autre (3,2 % ; n = 3/95). A la date de l'extraction des données pour l'analyse principale du 12/10/2018 après un suivi médian de 95,4 semaines dans le groupe satralizumab et de 60,5 semaines dans le groupe placebo, 18/63 patients

(28,6 %) dans le groupe satralizumab et 17/32 patients (53,1 %) dans le groupe placebo étaient entrés dans la phase d'extension)

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous, elles ont été comparables entre les deux groupes à l'exception du pourcentage de femmes qui a été plus important dans le groupe placebo (96,9 %) par rapport au groupe satralizumab (73,0 %). L'âge moyen des patients a été de 43,7 (\pm 11,7) ans.

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients avaient majoritairement un diagnostic de NMO (74,7 %). Le pourcentage de patients anti-AQP4 positif était de 71,9 % (n = 23/32) dans le groupe placebo et de 65,1 % (n = 41/63) dans le groupe satralizumab. Le score EDSS médian était de 3,5 à l'inclusion (min-max : 1,0-6,5).

Concernant les traitements antérieurs, 64,2 % des patients ont reçu au moins un traitement visant à prévenir les poussées avant leur inclusion dans l'étude, dont 22,1 % traités par corticostéroïdes systémiques, 28,4 % par azathioprine, 20,0 % par mycophénolate mofétil et 14,7 % par rituximab. Le nombre médian de traitements antérieurs reçus n'était pas précisé.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SAKuraStar (population en ITT)

	Groupe placebo (N = 32)	Groupe satralizumab (N = 63)	Total (N = 95)
Caractéristiques démographiques			
Age moyen, années (ET [écart-type])	40,5 (10,5)	45,3 (12,0)	43,7 (11,7)
Femmes, n (%)	31 (96,9%)	46 (73,0%)	77 (81,1%)
Origine Asiatique, n (%)	6 (18,8 %)	8 (12,7 %)	14 (14,7 %)
Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen, kg/m ² (ET)	26,22 (7,00)	28,53 (8,62)	27,74 (8,14)
Caractéristiques cliniques			
Diagnostic, n (%)			
NMO	24 (75,0%)	47 (74,6%)	71 (74,7%)
NOMSD	8 (25,0%)	16 (25,4%)	24 (25,3%)
Statut anti-AQP4, n (%)			
Positif	23 (71,9%)	41 (65,1%)	64 (67,4%)
Négatif	9 (28,1%)	22 (34,9%)	31 (32,6%)
Antécédents de poussée dans les 12 mois précédant l'inclusion, n (%)			
Première poussée	4 (12,5%)	7 (11,1%)	11 (11,6%)
Nouvelle poussée	28 (87,5%)	56 (88,9%)	84 (88,4%)
Score EDSS à l'inclusion, Médian (min ; max)	3,5 (1,0 ; 6,5)	4 (1,5 ; 6,5)	3,5 (1,0 ; 6,5)
Traitements antérieurs, n (%)			
≥ 1 traitement pour la prévention des poussées	22 (68,8%)	39 (61,9%)	61 (64,2%)
Azathioprine	11 (34,4%)	16 (25,4%)	27 (28,4%)
Mycophénolate mofétil	5 (15,6%)	14 (22,2%)	19 (20,0%)
Corticostéroïdes systémiques	9 (28,1%)	12 (19,0%)	21 (22,1%)
Rituximab	3 (9,4%)	11 (17,5%)	14 (14,7%)

► Critère de jugement principal (population ITT)

Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée définie par le protocole a été de 30 % (n = 19/63) dans le groupe satralizumab et 50 % (n = 16/32) dans le groupe placebo.

L'étude a montré une réduction statistiquement significative du risque de poussée de 55 % dans le groupe satralizumab par rapport au placebo (HR = 0,45 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,89] ; p=0,0184).

Le délai médian jusqu'à la poussée a été 128,3 semaines dans le groupe placebo et n'a pas été atteint pour le groupe satralizumab.

L'évolution du délai avant la première poussée au cours de la période de traitement est présentée sur la figure ci-dessous (cf. figure 4)

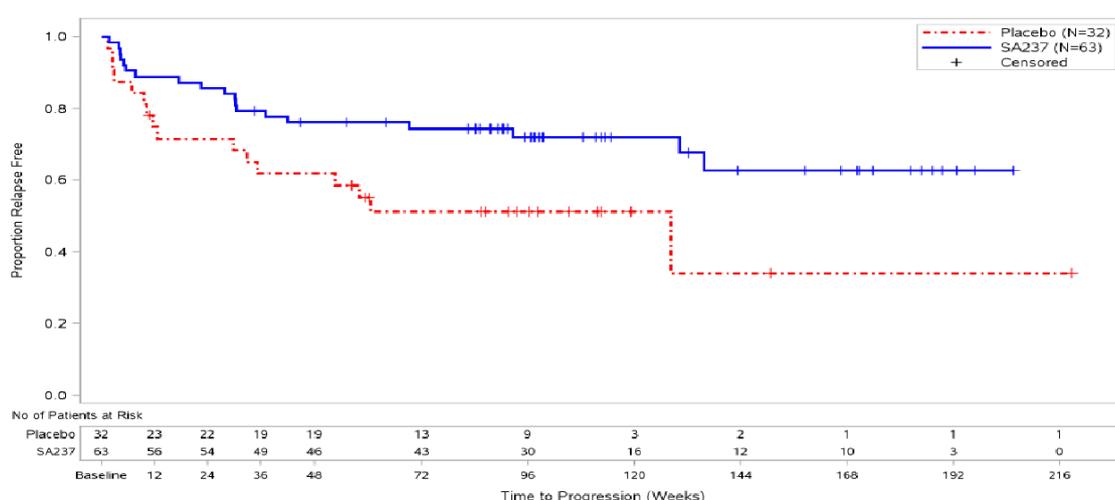


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier du délai avant la première poussée (population ITT) – Etude SAKuraStar

A titre informatif, le pourcentage de patients ayant eu recours à un traitement de secours des poussées a été de 53,1 % dans le groupe placebo et de 33,3 % dans le groupe satralizumab.

Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité, prévue au protocole, prenant en compte l'ensemble des poussées cliniques rapportées par l'investigateur et traitées par un traitement de secours a rapporté des résultats de même ordre que l'analyse principale.

Analyses de sous-groupe

Plusieurs analyses en sous-groupe prévues au protocole ont été réalisées sur le critère de jugement principal, selon que le patient soit diagnostiqué NMO ou NMOSD, qu'il soit AQP4-IgG+ ou AQP4-IgG-, selon le traitement de fond antérieur (sous-groupe stratifié), selon la dernière poussée avant l'inclusion (*i.e.* soit une première ou une nouvelle poussée) (sous-groupe stratifié) et selon la région géographique.

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests ces analyses sont exploratoires.

Concernant le sous-groupe de patient AQP4-IgG+ (population retenue pour l'AMM), que pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée définie par le protocole a été de 22 % (n = 9/41) dans le groupe satralizumab et 57 % (n = 13/23) dans le groupe placebo.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

L'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires de variation de la douleur (EVA) et de variation de la fatigue (FACIT-F).

La supériorité du satralizumab par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation de la douleur (EVA) : différence intergroupe entre les moyennes ajustées de 3,22 (IC_{95%} [-5,09 – 11,52], NS).

En l'absence de différence statistiquement significative démontrée sur ce critère, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les critères de jugements secondaires suivants sont exploratoires.

Tableau 1: Résultats d'efficacité pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) - étude SAKuraStar

Critères secondaires hiérarchisés	Groupe placebo (n = 32)	Groupe satralizumab (n = 63)
1. Variation de la douleur (EVA)		
Moyenne à l'inclusion (ET)	27,56 (5,44)	31,66 (3,67)
Variation de la moyenne ajustée à 24 semaines (ET), [IC _{95%}]	- 5,95 (4,83) IC _{95%} [-15,55 – 3,65]	-2,74 (4,26) IC _{95%} [-11,199 – 5,730]
Différence intergroupe entre les moyennes ajustées (ET), [IC _{95%}], p	3,22 (4,18) IC_{95%} [-5,09 – 11,52], NS	

► Critères de jugement exploratoires

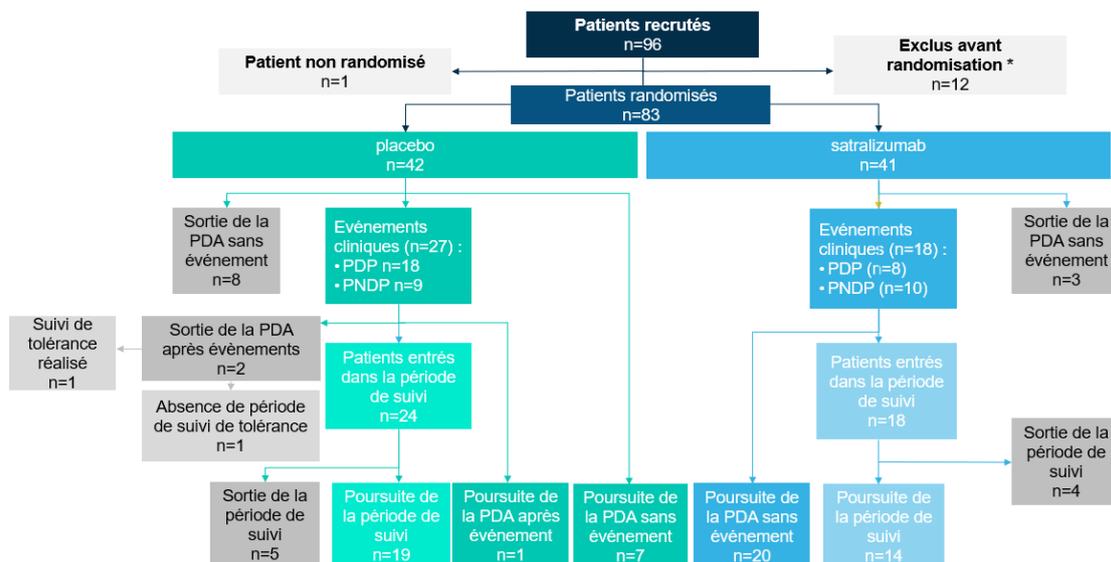
En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ceux-ci étant purement exploratoires :

- Pourcentage de patients sans poussée après 96 semaines de traitement : 72 % dans le groupe satralizumab *versus* 51 % dans le groupe placebo.
- Taux annualisé de poussée : 0,55 dans le groupe satralizumab *versus* 2,01 dans le groupe placebo

7.1.3 Résultats de l'étude SAKuraSky (en association aux immunosuppresseurs)

► Effectifs

Au total, 83 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio 1:1 avec 41 patients dans le groupe satralizumab en association aux immunosuppresseurs et 42 patients dans le groupe immunosuppresseurs seuls (cf. figure 5).



PDA : Période en Double Aveugle ; PDP : Poussée Définie selon le Protocole ; PNDP : Poussée Non Définie selon le Protocole
 * La principale raison de l'exclusion des patients avant randomisation était la violation des critères d'éligibilité

Figure 3 : Flow chart des patients - Etude SAKuraSky

Au cours de la phase en double aveugle, 7,3 % (n = 3/41) des patients du groupe satralizumab en association aux immunosuppresseurs et 23,8 % (n = 10/42) des patients du groupe immunosuppresseurs seuls sont sortis de l'étude pour les motifs suivants : événements indésirables (9,6 % ; n = 8/83), écart de protocole (2,4 % ; n = 1/83), refus de traitement (4,8 % ; n = 2/83) et retrait du consentement (4,8 % ; n = 2/83). A la date de l'extraction des données pour l'analyse principale du 06/06/2018 après un suivi médian de 115 semaines pour le groupe satralizumab + immunosuppresseurs et de 43 semaines pour le groupe immunosuppresseur seul, 18/41 patients (43,9 %) dans le groupe satralizumab et 24/42 patients (57,1%) dans le groupe placebo étaient entrés dans la phase d'extension)

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous, elles ont été comparables entre les deux groupes à l'exception de l'âge moyen qui était plus élevé chez les patients du groupe immunosuppresseurs seuls (43,4 ans) par rapport au groupe satralizumab en association aux immunosuppresseurs (40,8 ans). Les patients étaient majoritairement des femmes (92,8 %) et à noter que 42 % des patients étaient d'origine asiatique.

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients avaient majoritairement un diagnostic de NMO (73,5 %), ils étaient positifs aux anti-AQP4 pour 66,3 %, le score EDSS médian était de 3,5 (min-max : 1,0-6,5) à l'inclusion et le taux annualisé de poussée était supérieur à 1 pour 51,8 % d'entre eux. A noter que le pourcentage de patients avec un diagnostic de NMO était plus élevé chez les patients du groupe satralizumab + immunosuppresseurs (80,5 % ; n = 33/41) que chez les patients du groupe immunosuppresseurs seuls (66,7 % ; n = 28/42).

Concernant les traitements antérieurs, 73,5 % des patients ont reçu au moins un traitement visant à prévenir les poussées avant leur traitement en cours au moment de l'inclusion, dont 61,4 % traités par corticostéroïdes systémiques, 31,3 % par azathioprine, 7,2 % par mycophénolate mofétil et 6,0 % par rituximab. Le nombre médian de traitements antérieurs reçus n'était pas précisé.

A l'inclusion 44,6 % des patients étaient traités par corticostéroïdes oraux, 34,9 % par azathioprine et 14,5 % par mycophénolate mofétil.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SAKuraSky (population en ITT)

	Groupe placebo + immunosuppresseurs (N = 42)	Groupe satralizumab + immunosuppresseurs (N = 41)	Total (N = 83)
Caractéristiques démographiques			
Age moyen, années (ET [écart-type])	43,4 (12,0)	40,8 (16,1)	42,1 (14,2)
Age <18 ans, n (%)	3 (7,1%)	4 (9,8%)	7 (8,4%)
Femmes, n (%)	40 (95,2%)	37 (90,2%)	77 (92,8%)
Origine Asiatique, n (%)	18 (42,9 %)	17 (41,5 %)	35 (42,2 %)
Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen, kg/m ² (ET)	23,91 (5,90)	23,50 (4,91)	23,71 (5,40)
Caractéristiques cliniques			
Diagnostic, n (%)			
NMO	28 (66,7%)	33 (80,5%)	61 (73,5%)
NOMSD	14 (33,3%)	8 (19,5%)	22 (26,5%)
Statut anti-AQP4, n (%)			
Positif	28 (66,7%)	27 (65,9%)	55 (66,3%)
Négatif	14 (33,3%)	14 (34,1%)	28 (33,7%)
Taux annualisé de poussée, n (%)			
=1	20 (47,6%)	20 (48,8%)	40 (48,2%)
>1	22 (52,4%)	21 (51,2%)	43 (51,8%)
Score EDSS à l'inclusion, Médian (min ; max)	3,5 (1,0 ; 6,5)	3,5 (1,0 ; 6,5)	3,5 (1,0 ; 6,5)
Traitements antérieurs, n (%)			
≥ 1 traitement pour la prévention des poussées	29 (69,0%)	32 (78,0%)	61 (73,5%)
Azathioprine	15 (35,7%)	11 (26,8%)	26 (31,3%)
Mycophénolate mofétil	4 (9,5%)	2 (4,9%)	6 (7,2%)
Rituximab	3 (7,1%)	2 (4,9%)	5 (6,0%)
Corticostéroïdes systémiques	25 (59,5%)	26 (63,4%)	51 (61,4%)
Traitements à l'inclusion, n (%)			
Azathioprine	13 (31,0%)	16 (39,0%)	29 (34,9%)
Mycophénolate mofétil	8 (19,0%)	4 (9,8%)	12 (14,5%)
Corticostéroïdes oraux	20 (47,6%)	17 (41,5%)	37 (44,6%)
Azathioprine + corticostéroïdes oraux	0	3 (7,3%)	3 (3,6%)
Mycophénolate mofétil + corticostéroïdes oraux	1 (2,4%)	1 (2,4%)	2 (2,4%)

► Critère de jugement principal (population ITT)

Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée définie par le protocole a été de 20 % (n = 8/41) dans le groupe satralizumab + immunosuppresseurs et 43 % (n = 18/42) dans le groupe immunosuppresseurs seuls.

L'étude a montré une réduction statistiquement significative du risque de poussée de 62 % dans le groupe satralizumab en association aux immunosuppresseurs par rapport au groupe immunosuppresseurs seul (HR = 0,38 ; IC_{95%} [0,16 ; 0,88] ; p=0,0184).

L'évolution du délai avant la première poussée au cours de la période de traitement est présentée sur la figure ci-dessous (cf. figure 6).

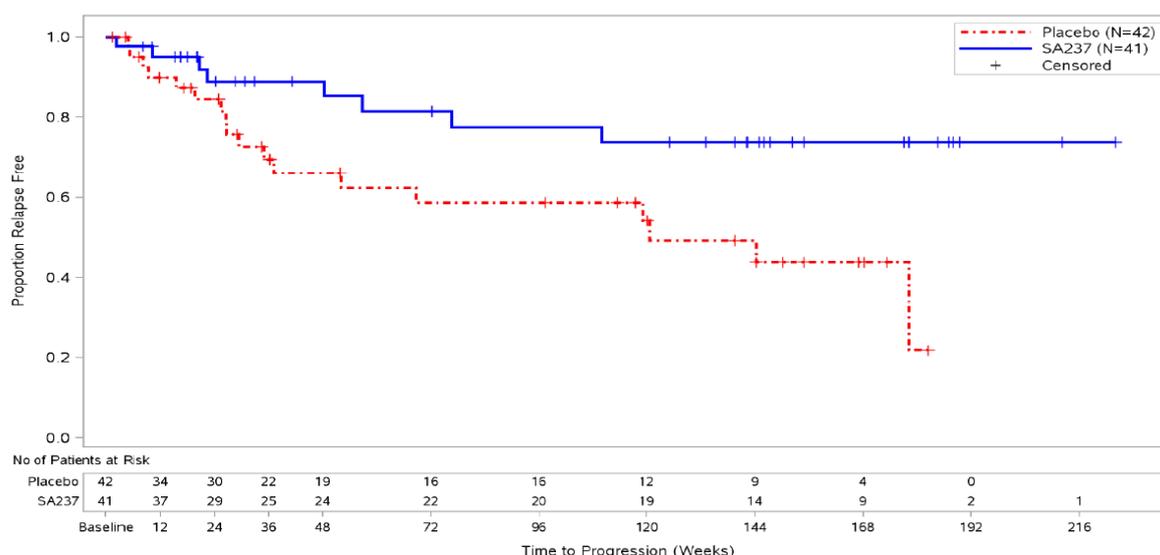


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier du délai avant la première poussée (population ITT) – Etude SAKuraSky

A titre informatif, le pourcentage de patients ayant eu recours à une thérapie de secours a été de 59,5 % dans le groupe immunosuppresseurs seuls et de 43,9 % dans le groupe satralizumab en association aux immunosuppresseurs.

Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité, prévue au protocole, prenant en compte l'ensemble des poussées cliniques rapportées par l'investigateur et traitées par une thérapie de secours, n'a pas mis en évidence de réduction du risque de poussée.

Analyses de sous-groupe

Plusieurs analyses en sous-groupe prévues au protocole ont été réalisées sur le critère de jugement principal, selon que le patient soit diagnostiqué NMO ou NMOSD, qu'il soit AQP4-IgG+ ou AQP4-IgG-, selon que le patient ait plus ou moins de 18 ans, selon le taux annualisé de poussée (sous-groupe stratifié), selon le traitement à l'inclusion et selon la région géographique (sous-groupe stratifié).

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests ces analyses sont exploratoires.

Concernant le sous-groupe de patient AQP4-IgG+ (population retenue de l'AMM), l'analyse a montré que pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée définie par le protocole a été de - 11 % (n = 3/27) dans le groupe satralizumab + immunosuppresseurs et 43 % (n = 12/28) dans le groupe immunosuppresseurs seuls.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

L'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires de variation de la douleur (EVA) et de variation de la fatigue (FACIT-F).

La supériorité du satralizumab en association aux immunosuppresseurs par rapport aux immunosuppresseurs seuls n'a pas été démontrée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation de la douleur (EVA) : différence intergroupe entre les moyennes ajustées de 6,38 (IC_{95%} [-0,28 – 13,03], NS).

En l'absence de différence statistiquement significative démontrée sur ce critère, l'analyse hiérarchisée a été interrompue et les critères de jugement secondaires suivants sont devenus exploratoires.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) - étude SAKuraSky

Critères secondaires hiérarchisés	Groupe placebo + immunosuppresseurs (n = 42)	Groupe satralizumab + immunosuppresseurs (n = 41)
1. Variation de la douleur (EVA)		
Moyenne à l'inclusion (ET)	34,61 (4,03)	27,561 (4,40)
Variation de la moyenne ajustée à 24 semaine (ET), [IC _{95%}]	- 3,51 (2,36) IC95% [-8,20 – 1,19]	2,87 (2,39) IC95% [-1,89 – 7,63]
Différence entre les moyennes ajustées (ET), [IC _{95%}], p	6,38 (3,34) IC95% [-0,28 – 13,03], NS	

► Critères de jugement exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ceux-ci étant purement exploratoires :

- Pourcentage de patients sans poussée après 96 semaines de traitement : 78 % dans le groupe satralizumab + Immunosup-presseurs *versus* 91 % dans le groupe immunosuppresseurs seuls.
- Taux annualisé de poussée : 0,14 dans le groupe satralizumab + immunosuppresseurs *versus* 0,54 dans le groupe immunosuppresseurs seuls

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans les études SAKuraStar et SAKuraSky dans des analyses exploratoires à l'aide de différents questionnaires de qualité de vie (parmi lesquels EQ-5D-3L, SF-36 et le score ZBI). En l'absence de gestion de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque alpha associée, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères. Les résultats ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance du satralizumab a été évalué au cours des deux études de phase III SAKuraStar et SAKuraSky précédemment décrites.

Dans ces deux études, la population d'analyse de tolérance correspondait à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de satralizumab ou placebo.

Un total de 104 patients (41 dans l'étude SAKuraSky et 63 dans l'étude SAKuraStar) a été traité par satralizumab pendant la période de double aveugle dans ces deux études poolées représentant une exposition de 193,74 patients-années, dont 72 patients exposés pendant au moins 48 semaines et 48 patients pendant au moins 95 semaines.

Durant la période de double aveugle, la durée moyenne de suivi a été de 91,1 semaines dans le groupe satralizumab et de 61,4 semaines dans le groupe placebo (Etude SAKuraStar) et elle a été de 94,1 semaines dans le groupe satralizumab + immunosuppresseurs et de 66,0 semaines pour le groupe immunosuppresseurs seuls (Etude SAKuraSky).

Le taux d'événements indésirables (EI) au cours de la phase contrôlée a été similaire entre les deux groupes : 478,49 événements pour 100 patients-années (PA) dans les groupes satralizumab et de 86,5% (soit 506,51 pour 100 patients-années) dans les groupes contrôles.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe satralizumab ont été les suivants : les infections des voies urinaires (17-17,5 % des patients du groupe satralizumab vs 17-25 % des

patients du groupe contrôle), les infections des voies respiratoires supérieures (24-15,9 % vs 14-18,8 %), les céphalées (24-15,9 % vs 10-12,5 %) et les nasopharyngites (24-14,3 % vs 17-3,1 %).

Le taux d'EI graves a été de 14,97 événements pour 100 patients-années dans les groupes satralizumab et 17,98 événements dans les groupes contrôles. Les EI graves les plus fréquemment rapportés dans le groupe satralizumab ont concerné les infections (4,9-9,5 % des patients du groupe satralizumab vs 7,1-9,4 % des patients du groupe contrôle), les troubles cardiaques (0-3,2 % vs 0-0%), les troubles gastrointestinaux (0-3,2 % vs 2,4-0 %).

Le taux de réactions liées à l'injection a été supérieur dans le groupe satralizumab (17,03 événements pour 100 PA) par rapport au groupe placebo (8,99 événements pour 100 PA.)

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour cause d'EI a été de 3,8 % (n= 4/104) dans le groupe satralizumab et de 8,1 % (n = 6/74) dans le groupe placebo. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe satralizumab sont : un cas de pneumonie sévère, un patient ayant eu une augmentation du taux de transaminase, un patient ayant eu une diminution du taux de neutrophile et un patient ayant eu de l'urticaire modéré.

La présence d'anticorps anti-ADA a été détectée chez plus de la moitié des patients du groupe satralizumab (59,6 %) pendant la période de double aveugle.

Concernant les EI d'intérêts de cette classe de médicament :

- Les infections étaient plus fréquentes chez les patients des groupes satralizumab (59,6 %) que chez les patients des groupes contrôle (54,1%) avec des infections voies respiratoires supérieures, les nasopharyngites et les infections du tractus urinaire.
- Les leucopénies et neutropénies : le pourcentage de patients ayant eu au moins une diminution du nombre de leucocytes après l'inclusion (satralizumab vs placebo : 54,8 % vs 28,4 %) ou du nombre de neutrophiles (satralizumab vs placebo : 31,7% vs 21,6%) a été plus important dans le groupe satralizumab que dans le groupe placebo.
- Thrombocytopenie : un pourcentage de patients plus élevée du groupe satralizumab a montré au moins une diminution de la numération plaquettaire après l'inclusion (satralizumab vs placebo : 24% vs 9,5%).
- L'augmentation des transaminases (ALAT et ASAT) a été plus fréquente dans le groupe satralizumab (27,9 % et 18,3 %, respectivement) que dans le groupe placebo (12,2 % et 13,5%, respectivement).
- L'augmentation du taux de lipides : l'augmentation du cholestérol et des triglycérides a été plus élevée dans le groupe satralizumab (42,3 % et 63,5 % respectivement) que dans le groupe placebo (33,8 % et 48,6 %).
- Hypofibrinogénémié : la fréquence de la diminution du taux de fibrinogène a été plus importante dans le groupe satralizumab (71,2 %) que dans le groupe placebo (20,3 %)
- Effet bradyarythmique : la fréquence du pouls post-inclusion < 60 dans 32,7% a été plus importante dans le groupe satralizumab que dans le groupe placebo (20,3%).

Les EI rapportés jusqu'à l'extraction des données de cette période ont été de même ordre que ceux rapportés lors de la période en double-aveugle.

Aucun décès n'a été rapporté dans ces deux études, jusqu'à la date d'extraction des données

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

Le résumé des risques du PGR de ENSPRYNG (satralizumab) version 2.0 du 22 avril 2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Infections graves
	- Réactions graves d'hypersensibilité
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité
	- Evénements cardiovasculaires majeurs
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement

ENSPRYNG (satralizumab) fait l'objet de mesures additionnelles de suivi avec la réalisation des deux essais cliniques suivants :

- une étude de la tolérance à long terme du satralizumab, destinée également à mieux caractériser le risque important identifié d'infections graves et le risque important potentiel d'hépatotoxicité (rapport final attendu en 2025) ;
- une étude observationnelle prospective visant à obtenir des données sur la tolérance du satralizumab en cas de grossesse ou d'allaitement (rapport final attendu en 2033).

Une mesure additionnelle de réduction des risques a été mise en place concernant la prévention des risques d'infections graves via une carte d'alerte destinée aux patients qui leur sera remise par le neurologue.

7.3.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni les données de tolérance pour ENSPRYNG (satralizumab) issues du PBRER couvrant la période 01/06/2020 au 30/11/2020.

Au total :

- Depuis le 1 juin 2020, 171 patients ont reçu le satralizumab,
- Il a été rapporté 16 EI infectieux graves, 1 événement de tumeur maligne, 1 MACE et aucun événement thromboembolique veineux grave
- Les événements suivants font l'objet d'une surveillance étroite à la demande d'autorités de santé : neutropénie, incidence des cancers de la peau (mélanome ou non-mélanome), hémorragie, utilisation chez les patients avec d'autres pathologies démyélinisantes et tolérance cardiovasculaire.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et observés étaient : céphalées (19,2 %), arthralgie (13,5 %), diminution du nombre de globules blancs (13,5 %), hyperlipidémie (13,5 %), et réactions liées à l'injection (12,5 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 3 résume les effets indésirables qui ont été rapportés en association avec l'utilisation du satralizumab en monothérapie ou associé à un TIS dans les essais cliniques.

Les effets indésirables issus des essais cliniques (tableau 3) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Les effets indésirables sont présentés par nombre d'événements indésirables par 100 patients-années et par fréquence. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur les chiffres de la fréquence et la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$)

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquence	
	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Hypofibrinogénémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperlipidémie	
Affections psychiatriques		Insomnie
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine
Affections cardiaques		Bradycardie
Affections vasculaires		Hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite allergique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Raideur musculosquelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'injection	Œdème périphérique
Investigations	Diminution du nombre de globules blancs	Diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux des transaminases, augmentation du taux sanguin de bilirubine, prise de poids »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de ENSPRYNG (satralizumab) 120 mg, solution injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG) ».

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ENSPRYNG (satralizumab) repose sur 2 études cliniques de phase III de supériorité, randomisées en double-aveugle contrôlées versus placebo : l'étude SAKuraStar et l'étude SAKuraSky.

L'étude SAKuraStar réalisée chez 95 patients dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité de satralizumab **en monothérapie** en termes d'efficacité chez les patients **adultes** (âgés de 18 à 74 ans) atteints de NMO ou de NMOSD.

L'étude a comporté deux phases de traitements : une phase en double-aveugle randomisée selon un ratio 2 :1, d'un suivi médian de 95,4 semaines dans le groupe satralizumab et de 60,5 semaines dans le groupe placebo ainsi qu'une phase en ouvert au cours de laquelle les patients ont été traités par satralizumab en monothérapie.

L'étude SAKuraSky réalisée chez 83 patients dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité de satralizumab **en association avec un traitement immunosuppresseur**³⁵ en termes d'efficacité chez les patients **adultes et adolescents** (âgés de 12 à 74 ans) atteints de NMO ou de NMOSD.

L'étude a comporté deux phases de traitements : une phase en double-aveugle randomisée selon un ratio 1 :1, d'un suivi médian de 115 semaines dans le groupe satralizumab + immunosuppresseurs et 43 semaines dans le groupe immunosuppresseurs seuls ainsi qu'une phase en ouvert au cours de laquelle les patients ont été traités par satralizumab en association aux immunosuppresseurs.

Le critère de jugement principal évalué au cours des deux études était le délai avant la première poussée au cours de la période de traitement confirmé par le Comité d'adjudication indépendant dans la population en ITT.

Deux critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été évalués :

³⁵ Les immunosuppresseurs concernés ont été les suivants :

- Adultes : azathioprine, mycophénolate mofétil, corticostéroïdes oraux
- Adolescents : azathioprine + corticostéroïdes oraux, mycophénolate mofétil + corticostéroïdes oraux

1. la variation du score de douleur mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA) entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine
2. la variation du score de fatigue mesurée par l'échelle FACIT-F entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine

Dans ces deux études, les caractéristiques démographiques des patients ont été globalement similaires et comparables entre les groupes satralizumab et placebos respectifs de chaque étude. Il s'agissait principalement de femmes (80 à 93 %), d'âge moyen entre 40 et 50 ans selon l'étude dont 8,4 % (n = 7/83) des patients ayant moins de 18 ans dans l'étude SAKuraSky. A noter que le pourcentage de femmes a été plus élevé dans l'étude SakuraStar dans le groupe placebo par rapport au groupe satralizumab (96,9 % versus 73,0 %). Par ailleurs, 42% des patients dans l'étude SAKuraSky étaient d'origine asiatique interrogeant sur la transposabilité des données à la population française.

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients étaient **positifs aux anti-AQP4 (correspondant à la population de l'AMM)** pour 66 à 67 % des patients selon l'étude. Ils avaient reçu un traitement de fond antérieur pour 64-100 % d'entre eux et le score d'EDSS était de 3,5 à l'inclusion en moyenne pour chaque étude.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Concernant le critère de jugement principal de délai avant la première poussée confirmée par le comité d'adjudication indépendant au cours de la période de traitement dans la population en ITT :

- Etude SAKuraStar (satralizumab en monothérapie) : la supériorité du **satralizumab en monothérapie** par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction du risque de poussée : **HR = 0,45 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,89] ; p=0,0184**. Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée définie par le protocole a été de 30 % (n = 19/63) dans le groupe satralizumab et 50 % (n = 16/32) dans le groupe placebo.
- Etude SAKuraSky (satralizumab en association) : la supériorité du **satralizumab en association aux immunosuppresseurs** par rapport au groupe immunosuppresseurs seul a été démontrée sur la réduction du risque de poussée : **HR = 0,38 ; IC_{95%} [0,16 ; 0,88] ; p=0,0184**. Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée définie par le protocole a été de 20 % (n = 8/41) dans le groupe satralizumab + immunosuppresseurs et 43 % (n = 18/42) dans le groupe immunosuppresseurs seuls.

L'analyse exploratoire en sous-groupe **chez les patients AQP4-IgG+ (sous-groupe non-stratifié) correspondant à la population de l'AMM de ENSPRYNG (satralizumab)** a montré que pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée définie par le protocole a été de :

- 22 % (n = 9/41) dans le groupe satralizumab et 57 % (n = 13/23) dans le groupe placebo. (SAkuraStar)
- 11 % (n = 3/27) dans le groupe satralizumab + immunosuppresseurs et 43 % (n = 12/28) dans le groupe immunosuppresseurs seuls. (SAkuraSky)

Dans la suite de l'analyse hiérarchisée, aucune différence statistiquement significative sur la variation de la douleur (EVA), 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé, n'a été observée entre les groupes satralizumab en monothérapie ou en association et le groupe placebo au cours des deux études respectives. Par conséquent, l'analyse hiérarchisée a été interrompue au cours de ces deux études.

La qualité de vie a été analysée dans les études SAKuraStar et SAKuraSky dans des analyses exploratoires à l'aide notamment des questionnaires de qualité de vie EQ-5D-3L, SF-36 et le score ZBI. Aucune conclusion robuste ne peut être établie sur la base de ces résultats en l'absence de gestion de la multiplicité des analyses et de l'inflation du risque alpha associé.

► Tolérance

Un total de 104 patients (41 dans l'étude SAKuraSky et 63 dans l'étude SAKuraStar) a été traité par satralizumab pendant la période de double aveugle dans ces deux études poolées représentant une exposition de 193,74 patients-années.

Les données de tolérance du satralizumab rapportées au cours des études cliniques ont été cohérentes avec le profil de tolérance des autres anti-IL6 actuellement disponibles dans des indications différentes de celle évaluée³⁶.

Les EI les plus fréquents dans le groupe satralizumab ont été les infections des voies urinaires, les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et les nasopharyngites.

Les EI suivants ont été rapportés à une fréquence plus importante dans le groupe satralizumab par rapport au placebo : réaction au site d'injection (17,03 événements pour 100 PA vs 8,99 événements pour 100 PA), les infections (59,6 % vs 54,1 %), la diminution du nombre de leucocytes (54,8 % vs 28,4 %), la diminution du nombre de neutrophiles (31,7 % vs 21,6 %) , la diminution de la numération plaquettaire (24 % vs 9,5 %), l'augmentation des transaminases (27,9 % vs 12,2 % pour les ALAT et 18,3 % vs 13,5% pour les ASAT), l'augmentation du taux de cholestérol (42,3 % vs 33,8 %), d'augmentation du taux de triglycérides (63,5 % vs 48,6 %), la diminution du taux de fibrinogène (71,2 % vs 20,3 %) et l'effet bradyarythmique (32,7 % vs 20,3 %).

Aucun décès n'a été rapporté dans ces deux études, jusqu'à la date d'extraction des données

Discussion

Au total, la supériorité du satralizumab (en monothérapie ou en association) a été démontrée versus placebo dans deux études randomisées en double aveugle, en prévention des poussées dans le traitement de la NMOSD chez des patients ayant des anticorps anti-AQP4, en termes de délai de rechute.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Les études ont été réalisées versus placebo dans un contexte où environ un tiers des patients de l'étude SakuraStar (36 %) étaient naïfs de traitement antérieur de prévention des poussées ; ces données ne permettent pas de comparer le satralizumab aux autres traitements de fond hors AMM afin d'établir sa place dans la stratégie thérapeutique;
- L'AMM de ENSPRYNG (satralizumab) a été restreinte aux patients séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) correspondant à un sous-groupe de la population ITT (66 à 67 % des patients des deux études pivots),
- La population de l'AMM comprend également les adolescents de plus de 12 ans. Cependant, l'étude SAKuraStar ne comprenait que des patients de plus de 18 ans et l'étude SAKuraSky comprenait uniquement 7 patients de moins de 18 ans parmi les 83 patients inclus (soit 8,4 %) ne permettant pas l'analyse de données d'efficacité ou de tolérance chez ces patients. Chez ces patients, l'efficacité et la tolérance ont été extrapolées sur la base de la similarité des données pharmacocinétiques avec les adultes³⁷,
- Aucune donnée robuste de l'effet du traitement sur l'invalidité que présentait les patients (en termes de score EDSS), et sur le taux annualisé de poussées, autres critères d'intérêt, n'est disponible, ce critère ayant été évalué de façon exploratoire,
- La pertinence du choix du critère de jugement secondaire hiérarchisé d'échelle de la douleur en amont de la séquence hiérarchique est discutable dans un contexte où celle-ci a une origine multifactorielle dans cette maladie,
- Des interrogations subsistent en termes de transposabilité des données des études pivots à la population française au regard :
 - o du nombre limité de patients français inclus dans les études (n = 0 dans l'étude SAKuraStar et n = 1/83, soit 1,2% dans l'étude SAKuraSky) et les traitements antérieurs reçus au cours des études ; plus particulièrement le rituximab a représenté un faible nombre de patients (5 à 15 %) dans les études mis en perspective avec la cohorte NOMADMUS existante (53 % de patients concernés)
 - o d'un pourcentage de 42 % de patients d'origine asiatique dans l'étude SakuraSky

³⁶ Les anti IL6 actuellement disponibles sont le tocilizumab et le sarilumab disponibles les indications suivantes : la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique et polyarticulaire et le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes

³⁷ EPAR de ENSPRYNG

- aucune donnée robuste sur la qualité de vie n'est disponible, celle-ci ayant été évaluée de façon exploratoire, ne permettant pas d'apprécier son évolution chez ces patients pour les quels elle est particulièrement altérée,
- enfin, la tolérance à long terme n'est pas connue, ne permettant pas d'apprécier notamment les risques d'infection grave et d'hépatotoxicité.

Compte tenu de ces éléments, il est attendu un impact supplémentaire de ENSPRYNG (satralizumab) sur la morbidité, par le biais de la démonstration d'une diminution du délai de première poussée et bien que le bénéfice sur l'invalidité n'ait pu être démontré, mais pas sur la mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est pas démontré faute de donnée robuste. En conséquence, ENPRYNG (satralizumab) apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
WN41733 SAkuraSun	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, non contrôlée dont l'objectif a été d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, la tolérance et la pharmacodynamie de satralizumab sur 24 semaines chez les patients pédiatriques (2-11 ans) ayant une NMOSD et séropositifs aux IgG anti-aquaporine-4.	CSR en 2025
MN42928 SAkuraBONSAI	Etude Clinique d'imagerie et de biomarqueurs en ouvert chez les patients ayant une NMOSD et recevant le satralizumab L'objectif principal de cette étude est de décrire l'efficacité du satralizumab chez les patients ayant une NMOSD et séropositifs aux IgG anti-aquaporine-4, qui sont soit naïfs de traitement ou alors qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par rituximab (ou son biosimilaire)	CSR en 2026

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la NMOSD de 2021³⁸, la prise en charge d'une poussée de neuromyéélite optique (NMO) représente une urgence thérapeutique, du fait du risque de séquelles invalidantes et, outre la mise en jeu du pronostic fonctionnel, la mise en jeu possible du pronostic vital. En parallèle, une prise en charge au long cours (traitement de fond) est indispensable afin de réduire le risque de poussées, dont la répétition peut entraîner des séquelles fonctionnelles et graves.

Le traitement d'attaque en cas de poussées repose sur la corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone à forte dose (1g/j pour l'adulte et 30 mg/kg/jour pour l'enfant à partir de 12 ans) pendant 5 à 10 jours, avec relais par voie orale prolongée (1 mg/kg/jour) et les échanges plasmatiques dans les poussées graves¹⁵.

³⁸ PNDS. Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf (2021).

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés^{39,40} en prévention des poussées sont les traitements immunosuppresseurs suivants^{15,15} :

- Le rituximab, un anti-CD20, administré en IV tous les 6 mois (effet bénéfique sur la prévention des poussées réduction significative du taux annualisé de poussées)⁴¹,
- Le tocilizumab, un anti-IL6 utilisé en cas de NMOSD réfractaire aux immunosuppresseurs classiques,
- L'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte et chez l'enfant)⁴²,
- mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte et chez l'enfant),
- mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées).

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

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

SOLIRIS (eculizumab), un anticorps anti-protéine C5 du complément, a obtenu l'AMM dans la NMOSD et a été évalué par la Commission de Transparence en septembre 2020²⁰, qui a restreint son remboursement 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).**

Aucune spécialité ne dispose en revanche d'une AMM dans le traitement des NMOSD chez les patients adolescents. La prise en charge des adolescents repose sur les mêmes immunosuppresseurs hors AMM que chez l'adulte.

Place de ENSPRYNG (satralizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la supériorité du satralizumab en monothérapie et en association aux immunosuppresseurs démontrée dans deux études en double aveugle versus placebo, ayant inclus des patients atteints de forme récurrente de la maladie avec une majorité de patients séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 et/ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur,
- de l'absence de données comparatives directes versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), notamment le rituximab, ou versus l'eculizumab chez les patients adultes, ce dernier ayant fait l'objet d'un développement concomitant,

ENSPRYNG (satralizumab) en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur est un traitement de fond des troubles du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

A noter que chez l'adulte, cette spécialité est une option thérapeutique supplémentaire, au même titre que SOLIRIS (eculizumab, ayant l'AMM uniquement chez l'adulte), faute de donnée comparative directe à ce dernier, permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction de la situation clinique, en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

³⁹ 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.

⁴⁰ Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOGencephalomyelitis. Front Neurol. 2018;9:888.

⁴¹ Tahara M, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):298-306.

⁴² 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

ENSPRYNG (satralizumab) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) est une maladie grave, invalidante, pouvant dans certains cas engager le pronostic vital.

► La spécialité ENSPRYNG (satralizumab) en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur est un traitement de fond à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ENSPRYNG (satralizumab) est :

- important en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG) atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil) au regard des données disponibles
- non établi dans les autres situations faute de donnée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. chapitre 05 «Comparateurs cliniquement pertinents»).

► ENSPRYNG (satralizumab) en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur est un traitement de fond des troubles du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil). A noter que chez l'adulte, cette spécialité est une option thérapeutique supplémentaire, au même titre que SOLIRIS (éculizumab, ayant l'AMM uniquement chez l'adulte), faute de donnée comparative directe à ce dernier, permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique.

ENSPRYNG (satralizumab) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence
 - du besoin médical partiellement couvert.
 - de la réponse partielle au besoin identifié en raison de :
 - l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité en termes de délai avant la première poussée, sans impact démontré sur la mortalité,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie faute de données robustes
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- ENSPRYNG (satralizumab) 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 ENSPRYNG (satralizumab) est :

- Important en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD) **uniquement** chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG), et qui sont atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).
- Insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG), et qui sont atteints de la forme récurrente de la maladie 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 remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients atteints de NMOSD séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil), compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du satralizumab en monothérapie ou en association à un traitement immunosuppresseur *versus* placebo dans le traitement des NMOSD chez des patients avec une forme récurrente de la maladie, en termes de délai de rechute, critère de jugement principal cliniquement pertinent,
- du besoin de disposer de médicaments autorisés et ayant fait la preuve de leur efficacité, au regard de la stratégie actuellement fondée sur des immunosuppresseurs prescrits hors AMM en première intention chez l'adulte et l'adolescent, et sur l'écuzumab autorisé chez l'adulte mais réservé aux formes récurrentes en échec des immunosuppresseurs,

et malgré :

- l'absence de donnée robuste sur le taux annualisé de poussées, celui-ci ayant été évalué en tant que critère exploratoire,
- l'absence de bénéfice démontré sur l'invalidité et la qualité de vie des patients,
- 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 **ENSPRYNG (satralizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) :**

- dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent de 12 ans et plus,
- dans la stratégie thérapeutique, au même titre que SOLIRIS (ecuzumab), chez l'adulte, pour lequel cette spécialité est autorisée.

Dans les autres situations de l'AMM

Sans objet

09.3 Population cible

La population cible de ENSPRYNG (satralizumab) correspond aux patients adultes et adolescents de plus de 12 ans ayant la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) et qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG).

L'étude rétrospective DiNEMO regroupe l'ensemble des patients diagnostiqués en France et compte actuellement 554 patients ayant une NMOSD anti-AQP4-IgG+ dont 544 âgés de plus de 12 ans à la date de début de la maladie (analyse conduite le 15/12/2019)⁸.

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 France⁴³.

Ainsi, la population cible de ENSPRYNG (satralizumab) est estimée au maximum à 554 patients, en l'absence de données de prévalence sur les patients relevant précisément du périmètre de remboursement.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que la prise en charge de ENSPRYNG (satralizumab) soit faite dans un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques ou dans un centre du réseau MIRCEM (maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle), avec une prescription restreinte aux neurologues dans le cadre d'une RCP, justifiée au regard du risque d'utilisation de ENSPRYNG (satralizumab) 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 ENSPRYNG (satralizumab), 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 poussées annualisé, évolution de l'invalidité et maintien de l'efficacité dans le temps) et de tolérance au long cours. Le recours à la cohorte française NOMADMUS devra être envisagé. La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données notamment dans un délai maximum de 5 ans.

Par ailleurs, la Commission souhaite être également destinataire des résultats des études de tolérance à long terme en cours dans le cadre du PGR

► Autres demandes

La Commission procèdera à la réévaluation de ENSPRYNG (satralizumab) dans un délai maximum de 5 ans à la lumière notamment de l'étude post inscription demandée.

⁴³ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS du 16 septembre 2020. (2020)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10/09/2021 Date d'examen : 05/01/2022 Date d'adoption : 17/01/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association NMO France
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>ENSPRYNG 120 mg, solution injectable en seringue préremplie B/1 (CIP : 34009 302 344 3 3)</u>
Demandeur	ROCHE France
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/06/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (statut octroyé par l'EMA le 27/06/2016), Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) PGR européen
Code ATC	L04AC19

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire