

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****inébilizumab
UPLIZNA 100 mg,
solution à diluer pour perfusion
Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 19 octobre 2022**

- Neuromyéélite optique
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuro-myéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG).

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge excluant le rituximab.

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) 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 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),
- l'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée),
- le mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée),
- le mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées).

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

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

Le tocilizumab, anti-IL6, est également utilisé en hors AMM dans les cas de TSNMO réfractaire aux immunosuppresseurs classiques.

Deux anticorps monoclonaux ont récemment obtenu des AMM dans le traitement de la TSNMO chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) :

- l'anticorps anti-protéine C5 du complément, SOLIRIS (éculizumab) indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie
- l'anticorps anti-interleukine 6, ENSPRYNG (satralizumab) indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG) »

La CT a évalué ces deux spécialités respectivement le 16 septembre 2020 (SOLIRIS) et le 17 janvier 2022 (ENSPRYNG) et a rendu un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de leurs AMM respectives réservé aux patients atteints de forme récurrente de la maladie et en situation d'échec des traitements de fond immunosuppresseurs.

Place du médicament

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie versus placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle sur le délai de rechute (critère de jugement principal cliniquement pertinent) et sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité à l'issue de la phase en double-aveugle de 6,5 mois (critère de jugement secondaire ajusté),
- de la grande majorité des patients inclus dans cette étude (93 %) étant séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4,
- de l'analogie du mécanisme d'action de l'inébilizumab à celui du rituximab, majoritairement utilisé en première intention,

et malgré,

- le pourcentage limité de patients naïfs de traitements antérieurs (34 %) à l'inclusion dans l'étude,

- l'absence de données comparatives directes versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), dont le rituximab, ou les traitements avec AMM (satralizumab, éculizumab) réservés aux formes récurrentes en seconde intention, ces derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant,
- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale dans un contexte où le mécanisme d'action du médicament expose au risque d'hypogammaglobulinémie et aux infections sévères associées,

UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie est un traitement de première intention des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG).

La Commission souligne qu'en l'absence de donnée comparative, la place de UPLIZNA (inébilizumab) par rapport au rituximab ne peut être précisée à partir des données disponibles.

Par ailleurs, malgré l'analogie de leur mécanisme d'action, la Commission souligne les incertitudes sur un risque potentiel d'hypogammaglobulinémies sous UPLIZNA (inébilizumab) lié à son action supplémentaire sur les plasmablastes et certains plasmocytes et dans un contexte où des infections sévères et trois décès, dont deux associés à des infections, ont été rapportés. Contrairement au recul actuel sur l'utilisation du rituximab, le recul sur la tolérance de UPLIZNA (inébilizumab) est limité (phase d'extension en ouvert jusqu'à un suivi médian de 3,15 ans).

Dans ce contexte, et conformément au RCP, une attention particulière doit être apportée sur le risque infectieux et la nécessité d'un contrôle de la numération formule sanguine (incluant les formules leucocytaires et les immunoglobulines) avant de débiter le traitement, tout au long de celui-ci et après son arrêt jusqu'à la repopulation en lymphocytes B. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Recommandations particulières

La Commission recommande que la prise en charge de UPLIZNA (inébilizumab) 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 UPLIZNA (inébilizumab) au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission, notamment une utilisation chez des patients n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4 (hors AMM).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« UPLIZNA (inébilizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) ».
SMR	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> de la démonstration de la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie <i>versus</i> placebo dans le traitement des TSNMO : <ul style="list-style-type: none"> sur le délai de rechute (critère de jugement principal cliniquement pertinent) sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité mesurée par l'échelle EDSS à l'issue de la phase en double-aveugle de 6,5 mois (critère de jugement secondaire ajusté), 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 et sur l'écilizumab et le satralizumab autorisés mais réservés 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 la qualité de vie des patients, les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale dans un contexte où le mécanisme d'action du médicament expose au risque d'hypogammaglobulinémie et aux infections sévères associées, les incertitudes sur 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 UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, excluant le rituximab, des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQPA-IgG).</p>
ISP	UPLIZNA (inébilizumab) 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 démonstration de la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie <i>versus</i> placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle sur le délai de rechute (critère de jugement principal cliniquement pertinent) et sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité à l'issue de la phase en double-aveugle de 6,5 mois (critère de jugement secondaire ajusté), de la grande majorité des patients inclus dans cette étude (93 %) étant séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4, de l'analogie du mécanisme d'action de l'inébilizumab à celui du rituximab, majoritairement utilisé en première intention, <p>et malgré,</p> <ul style="list-style-type: none"> le pourcentage limité de patients naïfs de traitements antérieurs (34 %) à l'inclusion dans l'étude,

- l'absence de données comparatives directes versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), dont le rituximab, ou les traitements avec AMM (satralizumab, éculizumab) réservés aux formes récurrentes en seconde intention, ces derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant,
- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale dans un contexte où le mécanisme d'action du médicament expose au risque d'hypogammaglobulinémie et aux infections sévères associées,

UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie est un traitement de première intention des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQPA-IgG).

La Commission souligne qu'en l'absence de donnée comparative, la place de UPLIZNA (inébilizumab) par rapport au rituximab ne peut être précisée à partir des données disponibles.

Par ailleurs, malgré l'analogie de leur mécanisme d'action, la Commission souligne les incertitudes sur un risque potentiel d'hypogammaglobulinémies sous UPLIZNA (inébilizumab) lié à son action supplémentaire sur les plasmablastes et certains plasmocytes et dans un contexte où des infections sévères et trois décès, dont deux associés à des infections, ont été rapportés. Contrairement au recul actuel sur l'utilisation du rituximab, le recul sur la tolérance de UPLIZNA (inébilizumab) est limité (phase d'extension en ouvert jusqu'à un suivi médian de 3,15 ans).

Dans ce contexte, et conformément au RCP, une attention particulière doit être apportée sur le risque infectieux et la nécessité d'un contrôle de la numération formule sanguine (incluant les formules leucocytaires et les immunoglobulines) avant de débiter le traitement, tout au long de celui-ci et après son arrêt jusqu'à la repopulation en lymphocytes B. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés

Population cible

La population cible d'UPLIZNA (inébilizumab) est estimée au maximum à 550 patients, en l'absence de données de prévalence sur les patients relevant précisément du périmètre de remboursement.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indication	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	11
5.1 Médicaments	11
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Analyse des données disponibles	12
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	21
7.3 Tolérance	21
7.4 Données d'utilisation	24
7.5 Résumé & discussion	24
7.6 Programme d'études	26
8. Place dans la stratégie thérapeutique	27
9. Conclusions de la Commission	29
9.1 Service Médical Rendu	29
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	29
9.3 Population cible	30
10. Autres Recommandations de la Commission	30
11. Informations administratives et réglementaires	32

1. Contexte

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription d'UPLIZNA (inébilizumab) 100 mg solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) ».

UPLIZNA (inébilizumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 25 avril 2022 et a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce post-AMM dans la même indication, octroyée le 25 mai 2022¹.

UPLIZNA (inébilizumab) est un anticorps monoclonal humanisé, qui cible le CD19 exprimé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, y compris les plasmablastes et certains plasmocytes. Après la liaison de la surface cellulaire aux lymphocytes B, l'inébilizumab favorise la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la phagocytose dépendante des anticorps (ADCP). Les lymphocytes B joueraient un rôle central dans la pathogenèse des TSNMO. Le mécanisme précis par lequel l'inébilizumab exerce ses effets thérapeutiques dans les TSNMO est inconnu, mais on suppose qu'il implique une déplétion en lymphocytes B et peut inclure la suppression de la sécrétion d'anticorps, de la présentation de l'antigène, de l'interaction entre les lymphocytes B et T et de la production de médiateurs inflammatoires.).

2. Indication

« UPLIZNA (inébilizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG) ».

3. Posologie

« *Doses initiales*

La dose de charge recommandée est une perfusion intraveineuse de 300 mg (3 flacons de 100 mg) suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 300 mg 2 semaines plus tard.

Doses d'entretien

La dose d'entretien recommandée est une perfusion intraveineuse de 300 mg tous les 6 mois. L'inébilizumab est utilisé en traitement chronique. »

4. Besoin médical

La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) 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 TSNMO de la SEP, principalement grâce à la mise en évidence d'un auto-

¹ Décision et avis CT – UPLIZNA AP Post-AMM du 25 mai 2022 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341895/fr/uplizna-ine-bilizumab-maladies-du-spectre-de-la-neuromyelite-optique-nmosd

anticorps dirigé contre l'aquaporine 4 (anti-AQP4), spécifique de la TSNMO². Selon les études, 65 % à 90 % des patients atteints de TSNMO présentent des anticorps anti-AQP4^{3,4}.

Sur le plan épidémiologique, la TSNMO 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 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)^{9,10}. 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 TSNMO peut également se manifester par une symptomatologie monophasique. La névrite optique de la TSNMO se différencie de celle de la SEP par son caractère volontiers bilatéral et à rechute. Selon la cohorte NOMADMUS¹¹, 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 TSNMO 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 optique, myélite transverse ou atteinte du tronc cérébral) est suffisante pour faire le diagnostic de TSNMO, 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)^{10,13}. 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.

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

¹⁰ 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.

¹¹ Avis ENSPRYNG de la Commission du 17 janvier 2022. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3316324/fr/enspryng-satralizumab [accédé le 04/05/2022]

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

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

Malgré une amélioration dans la prise en charge des patients grâce au diagnostic et aux traitements de fond, 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 TSNMO 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 graves.

Les traitements de fond utilisés en pratique (hors AMM) et recommandés^{16,17} 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)¹⁸ ; selon la base de données française NOMADMUS sur les années 2019 à 2020, 80 % des patients ayant une TSNMO associée à des anti-AQP4 sont traités par rituximab⁸.
- L'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte)¹⁹,
- le mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée chez l'adulte),
- la mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées)

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

Le tocilizumab, anti-IL6, est également utilisé en hors AMM dans les cas de TSNMO réfractaire aux immunosuppresseurs classiques.

Les traitements de fond utilisés dans le cadre de leur AMM avec deux anticorps monoclonaux ayant récemment obtenu des AMM dans le traitement de la TSNMO chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) :

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_-_pn_ds.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 MOG Encephalomyelitis. *Front Neurol.* 2018;9:888.

¹⁸ Tahara M, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicenter, 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

- l'anticorps anti-protéine C5 du complément, SOLIRIS (eculizumab) indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie
- l'anticorps anti-interleukine 6, ENSPRYNG (satralizumab) indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG) »

La CT a évalué ces deux spécialités respectivement le 16 septembre 2020²⁰ (SOLIRIS) et le 17 janvier 2022¹¹¹ (ENSPRYNG) et a rendu un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de leurs AMM respectives réservé aux patients atteints de forme récurrente de la maladie et en situation d'échec des traitements de fond immunosuppresseurs avec :

- pour la spécialité SOLIRIS (eculizumab) : un SMR important et une ASMR III **uniquement dans « le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes ayant des anticorps antiaquaporine 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) »** (Avis CT du 16 septembre 2020) ; cette spécialité est actuellement inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ainsi que sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation dans l'indication précitée (Journal Officiel du 04/08/2021)
- pour la spécialité ENSPRYNG (satralizumab) : un SMR important et une ASMR III **uniquement « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) 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) »** (Avis CT du 17 janvier 2022) ; à la date du présent avis, cette spécialité n'est pas prise en charge

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (immunosuppresseurs hors AMM en première intention et différentes alternatives réservées aux formes récurrentes en situations d'échec aux immunosuppresseurs (éculizumab, satralizumab, tocilizumab). Il subsiste un besoin à disposer de médicaments efficaces, d'action rapide, bien tolérés dans le traitement de la TSNMO chez les patients adultes ayant des anticorps anti-AQP4, et améliorant leur qualité de vie.

²⁰ Avis SOLIRIS de la Commission du 16 septembre 2020. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202348/fr/soliris-eculizumab [accédé le 04/05/2022]

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de UPLIZNA (inébilizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG)

5.1 Médicaments

Les médicaments utilisés dans la NMOSD chez les patients adultes séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) sont décrits ci-dessous.

- **Traitements de 1^{ère} intention hors AMM** : les immunosuppresseurs hors AMM (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil, ainsi que le mitoxantrone, cyclophosphamide et la ciclosporine).
- **Traitements de 2^{ème} intention avec AMM** :
 - SOLIRIS (eculizumab) indiqué chez les patients adultes ayant des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la NMOSD
 - ENSPRYNG (satralizumab) indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuro-myéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG+)

La CT a restreint le remboursement de ces deux spécialités aux patients atteints de forme récurrente de la maladie et en situation d'échec des traitements de fond immunosuppresseurs (cf. rubrique « 4. Besoin médical » ci-dessus). Par conséquent, se situant dans une population restreinte et donc n'étant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ils ne sont pas considérés comme des CCP.

A noter que SOLIRIS (eculizumab) et ENSPRYNG (satralizumab) ont respectivement obtenu l'AMM le 26/08/2019 et le 24/06/2021, et n'étaient par conséquent pas disponible à la date de réalisation des études d'UPLIZNA (inébilizumab) compte tenu d'un développement concomitant.

De plus le tocilizumab est également utilisé hors AMM dans le traitement des adultes atteints de TSNMO ayant des anticorps anti-AQP4 réfractaire aux immunosuppresseurs classiques ; il n'est par conséquent pas retenu comme un CCP.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'UPLIZNA (inébilizumab) dans l'indication d'AMM sont les immunosuppresseurs hors AMM.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité UPLIZNA (inébilizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : « UPLIZNA (inébilizumab) est un anticorps cytolytique dirigé contre le CD19, indiqué pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4). »

→ 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
Italie	En cours	NA
Allemagne		
Pays-Bas	Non (absence de demande)	
Belgique		
Espagne		
Royaume-Uni		

7. Analyse des données disponibles

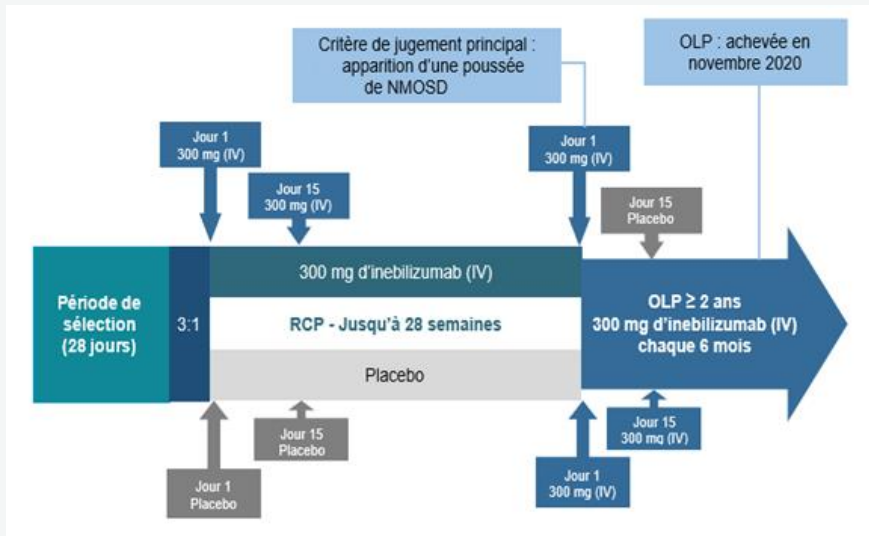
La demande d'inscription d'UPLIZNA (inébilizumab) repose principalement sur les résultats issus d'une étude de phase II/III (étude N-MOMentum²¹) multicentrique, de supériorité, randomisée (3 : 1) en double aveugle comparative *versus* placebo, ayant inclus 230 patients et dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie en termes d'efficacité chez les patients adultes atteints de TSNMO.

7.1 Efficacité

Référence	Cree BAC, Kim H J, Bennett J L, et al . Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 ; 394 : 1352-63. 21
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02200770
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'inébilizumab <i>versus</i> placebo sur la réduction du risque de poussée chez les patients atteints de TSNMO.

²¹ Cree BAC, Kim H J, Bennett J L, et al . Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 ; 394:1352-63.

Référence	Cree BAC, Kim H J, Bennett J L, et al . Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 ; 394 : 1352-63. 21
Type de l'étude	<p>Étude de phase 2/3 de supériorité, multicentrique, randomisée en double - aveugle contre placebo, avec une période d'extension en ouvert, sur l'efficacité et la tolérance.</p> <p>Les patients ont été stratifiés selon leur statut AQP4-IgG + ou AQP4-IgG - et selon leur origine (japonaise ou non).</p>
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1^{ère} patient inclus - dernier patient ayant complété l'étude) : 06 janvier 2015 – 06 novembre 2020</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25 février 2019</p> <p>Date de l'analyse finale : 8 février 2021.</p> <p>Étude conduite dans 81 centres dans 24 pays (absence de centres en France)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients âgés de 18 ans et plus – Antécédents documentés de l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 poussée(s) aiguës au cours de l'année écoulée, • ou ≥ 2 poussées aiguës de TSNMO au cours des 2 années précédentes, nécessitant un traitement de secours, – Score EDSS $\leq 7,5$ à la randomisation ($\leq 8,0$ si le promoteur de l'étude et l'investigateur principal convenaient de l'état raisonnable du patient pour participer à l'étude).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Administration de rituximab ou de tout agent expérimental impliqué dans la déplétion lymphocytaire B dans les 6 mois précédents la sélection – Administration de l'un des traitements suivants dans les 3 mois précédant la randomisation : natalizumab, cyclosporine, méthotrexate, mitoxantrone, cyclophosphamide, tocilizumab, eculizumab – Antécédents de cancer, à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire de la peau ayant fait l'objet d'un traitement curatif au succès attesté depuis > 3 mois avant la randomisation.

Référence	Cree BAC, Kim H J, Bennett J L, et al . Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 ; 394 : 1352-63. 21
Schéma de l'étude	 <p>Cette étude a comporté deux phases de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une randomisation (ratio 3 : 1) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle jusqu'à l'apparition d'une poussée ou jusqu'au 197^{ème} jour de visite si le patient n'avait pas de poussée. – Une phase en ouvert sous inébilizumab d'une durée d'au moins 2 ans pour chaque patient.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (3 : 1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe inébilizumab : inébilizumab, 300 mg, IV, jour 1 et 15 sur 28 semaines (197 jours) – Groupe placebo : placebo, IV le jour 1 et 15 sur 28 semaines (197 jours) <p>A partir de la période en ouvert, tous les patients recevait de l'inébilizumab.</p>
Critère de jugement principal	Délai avant la première poussée évalué confirmé par le Comité d'adjudication indépendant au terme de 197 jours. Ce critère a été évalué de façon séquentielle dans les deux populations suivantes : 1/ dans la population AQP4+ et 2/ dans la population en ITT.
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires avec ajustement de la multiplicité</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aggravation du score EDSS²² entre l'inclusion et la dernière visite de la période contrôlée.

²² EDSS (*Expanded Disability Severity Score*) : échelle mesurant le niveau de handicap allant de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès).

Un patient était considéré comme ayant une aggravation du score EDSS global si l'un des critères suivants était rempli :

- Aggravation de 2 points ou plus du score EDSS pour les patients dont le score de base était de 0.
- Aggravation d'un point ou plus du score EDSS pour les patients dont le score initial était de 1 à 5.
- Aggravation de 0,5 point ou plus du score EDSS pour les patients dont le score initial était de 5,5 ou plus.

Référence	Cree BAC, Kim H J, Bennett J L, et al . Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 ; 394 : 1352-63. 21
	<ul style="list-style-type: none"> – Variation du score d'acuité visuelle binoculaire à faible contraste²³ mesuré sur l'échelle Landolt C, entre l'inclusion et la dernière visite de la période randomisée en double-aveugle – Accumulation de lésions actives à l'IRM (avec injection de gadolinium ou apparition en hypersignal sur la séquence T2) pendant la période randomisée en double-aveugle – Nombre d'hospitalisations liées à la TSNMO pendant la période randomisée en double-aveugle
Taille de l'échantillon	L'étude a été conçue pour détecter une réduction relative de 60 % (soit HR = 0,4) de l'apparition d'une crise TSNMO, avec une puissance d'au moins 90 % et un seuil de signification bilatéral de 5 %. Initialement, l'inclusion de 212 patients devait entraîner 67 poussées ; le nombre a ensuite été porté à 252 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Ajustement de la multiplicité :</p> <p>Le critère de jugement principal et les 4 critères de jugement secondaires principaux ont été évalués avec ajustement du risque alpha pour la multiplicité des tests selon la méthode de Bonferroni de façon séquentielle dans la population AQP4+ (analyse 1) et dans la population en ITT (analyse 2) pour chaque critère</p> <p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Population ITT : patients AQP4+ et AQP4- ayant reçu au moins une dose de traitement. – Population AQP4+ : patients AQP4+ ayant reçu au moins une dose de traitement. <p>Principaux amendements au protocole</p> <p>Amendement n°6 du 11 octobre 2018 (231 patients inclus et randomisés à cette date soit 92% du total de patients prévus) : Arrêt de la période de double aveugle avant l'objectif prévu de 67 poussées par le comité indépendant de suivi des données en raison des résultats d'efficacité et d'une puissance conditionnelle de plus de 99 %.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Au total, **231 patients** ont été randomisés dans l'étude :

- 175 patients dans le groupe inébilizumab
- 56 patients dans le groupe placebo

²³ Le score d'acuité visuelle à faible contraste correspond au nombre de caractères qui peuvent être lus sur une carte Landolt C Broken Rings standard tenue à une distance de 3 mètres, dans des conditions de contraste faible.

Au total, 230 patients ont terminé la phase de double aveugle, dont 216 (93,9 %) ont participé à la phase d'extension en ouvert. Un patient AQP4- randomisé, a été exclu des analyses d'efficacité (population ITT globale) et des analyses de tolérance car il a eu une poussée TSNMO avant le début du traitement (critère d'exclusion post-randomisation).

La période de double aveugle a été arrêtée avant l'objectif prévu de 67 poussées par le comité indépendant de suivi des données en raison des résultats d'efficacité et d'une puissance conditionnelle de plus de 99 %. La période de double aveugle a ainsi duré 6,5 mois.

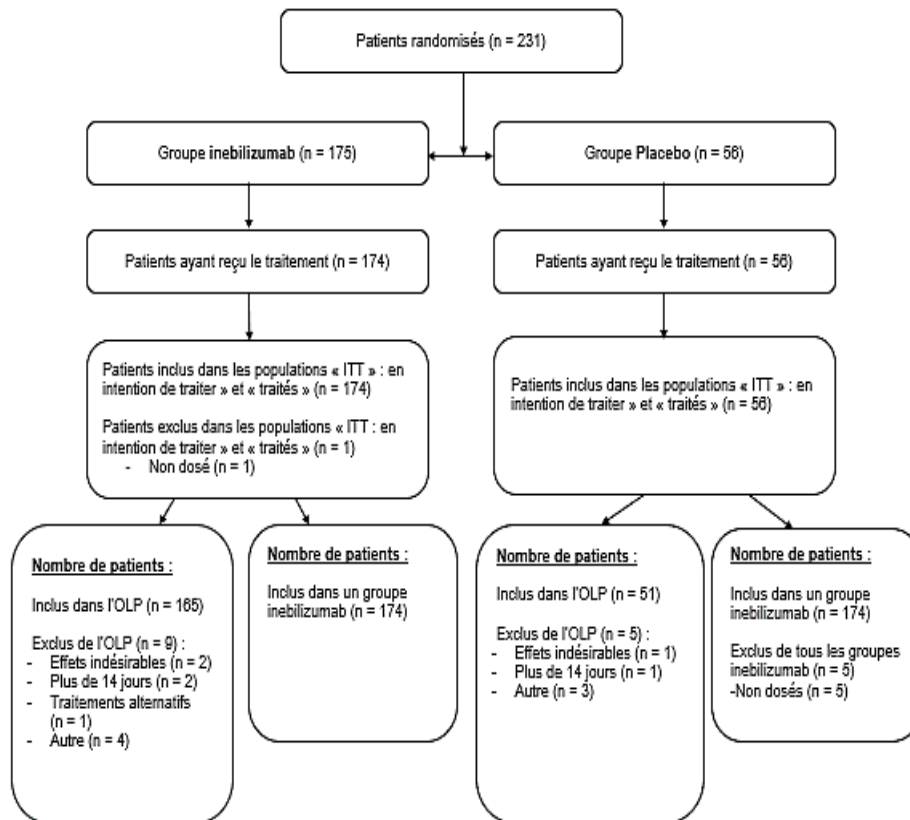


Figure 1 : répartition de la population ITT globale (étude N-MOMentum)

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Concernant la population ITT, il s'agissait principalement de femmes (90 %) d'âge moyen de 42,9 ans avec une faible proportion de patients âgés de plus de 65 ans (< 5 %). Au total, 66 % des patients avaient déjà reçu un traitement de fond antérieurs dont 7 % ayant reçu du rituximab.

La majorité des patients (92,6 %) étaient positifs aux anti-AQP4 (**correspondant à la population de l'AMM**) avec un score EDSS moyen de 3,9 à l'inclusion.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude N-MOmentum

	IgG-AQP4 +			Population ITT globale (IgG -AQP4+ et IgG-AQP4-)		
	Placebo N = 52	Inébilizumab N = 161	Total N = 213	Placebo (N = 56)	Inébilizumab (N = 174)	Total (N = 230)
Age (années)						
Moyenne (ET)	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)	42,6 (13,9)	43,0 (11,6)	42,9 (12,2)
Médiane (Min ; max)	43,0 (18 ; 74)	43,0 (18 ; 73)	43,0 (18 ; 74)	42,5 (18 ; 74)	43,0 (18 ; 73)	43,0 (18 ; 74)
Sexe, n (%)						
Femme	49 (94,2%)	151 (93,8%)	200 (93,9%)	50 (89,3%)	159 (91,4%)	209 (90,9%)
Taux de rechute annualisé (durant les 2 années précédentes)						
Moyenne	1,46 (1,36)	1,68 (1,49)	1,627	1,57 (1,46)	1,73 (1,53)	1,687
Traitements de fond antérieurs, n (%)						
Total	36 (69%)	108 (67%)	144 (67,6%)	38 (68%)	114 (66%)	152 (66%)
Corticostéroïdes	21 (40%)	74 (46%)	95 (44,6%)	23 (41%)	79 (45%)	102 (44%)
Rituximab	4 (8%)	12 (7%)	16 (7,5%)	4 (7%)	13 (7%)	17 (7%)
Immunosuppresseurs non biologiques	25 (48%)	77 (48%)	102 (47%)	26 (46%)	79 (45%)	105 (45%)
Azathioprine	21 (40%)	62 (39%)	83 (38%)	22 (39%)	63 (36%)	85 (36%)
Mycophénolate mofétil	7 (13%)	25 (16%)	32 (15%)	7 (13%)	26 (15%)	33 (14%)
Méthotrexate	0	2 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)	2 (0,8%)
Interféron bêta	1 (2%)	6 (4%)	7 (3%)	1 (2%)	7 (4%)	8 (3%)
Score EDSS						
Moyenne (ET)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)	4,19 (1,68)	3,81 (1,81)	3,90 (1,78)
Médiane (Min ; Max)	4,00 (1,0 ; 8,0)	3,50 (0,0 ; 8,0)	3,50 (0,0 ; 8,0)	4,00 (1,0 ; 8,0)	3,50 (0,0 ; 8,0)	3,50 (0,0 ; 8,0)
Catégorie EDSS, n (%)						
0	0	2 (1,2%)	2 (0,9%)	0	4 (2,3%)	4 (1,7%)
1-5	36 (69,2%)	122 (75,8%)	158 (74,2%)	40 (71,4%)	129 (74,1%)	169 (73,5%)

	IgG-AQP4 +			Population ITT globale (IgG -AQP4+ et IgG-AQP4-)		
	Placebo N = 52	Inébilizumab N = 161	Total N = 213	Placebo (N = 56)	Inébilizumab (N = 174)	Total (N = 230)
> 5	16 (30,8%)	37 (23,0%)	53 (24,9%)	16 (28,6%)	41 (23,6%)	57 (24,8%)

ET : Ecart type ; ITT : intention de traiter ; EDSS : *Expanded Disability Status Scale* ;

➔ **Critères de jugement principal : délai avant la première poussée évalué confirmé par le Comité d'adjudication indépendant au terme de 197 jours.**

La supériorité de l'inébilizumab par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction du risque de poussée au cours de la période de traitement en double-aveugle :

- **Dans la population AQP4+ (correspondant à la population de l'AMM) : HR = 0,227; IC95% [0,1214 ; 0,4232] ; p<0,0001.** Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée a été de 11,2 % (n = 18/161) dans le groupe inébilizumab et de 42,3 % (n = 22/52) dans le groupe placebo.
- **Dans la population ITT : HR = 0,272; IC95% [0,1496 ; 0,4961] ; p<0,0001.** Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté une poussée a été de 12,1 % (n = 21/174) dans le groupe inébilizumab et de 39,3 % (n = 22/56) dans le groupe placebo.

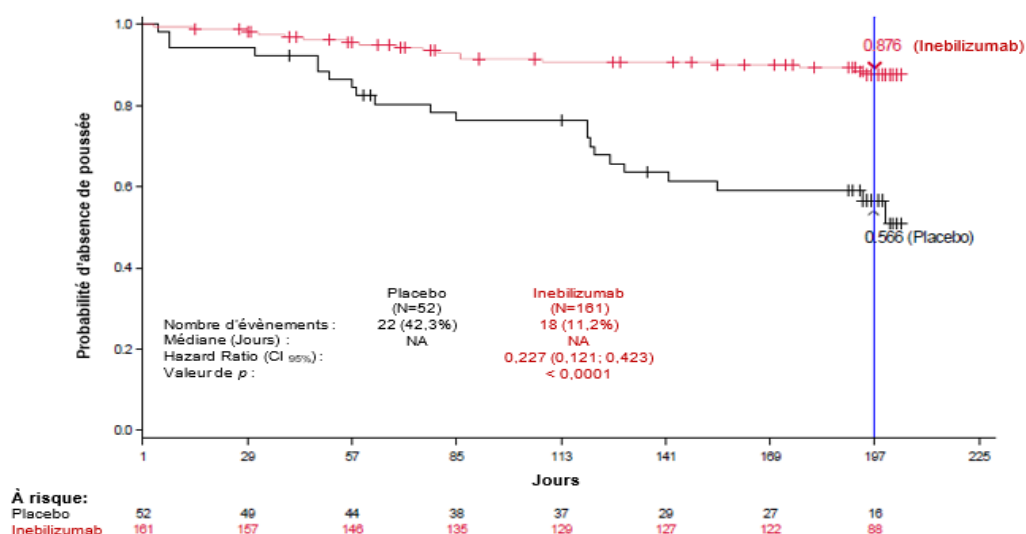


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier représentant délai avant la première poussée évalué (population AQP4+ - étude N-Momentum)

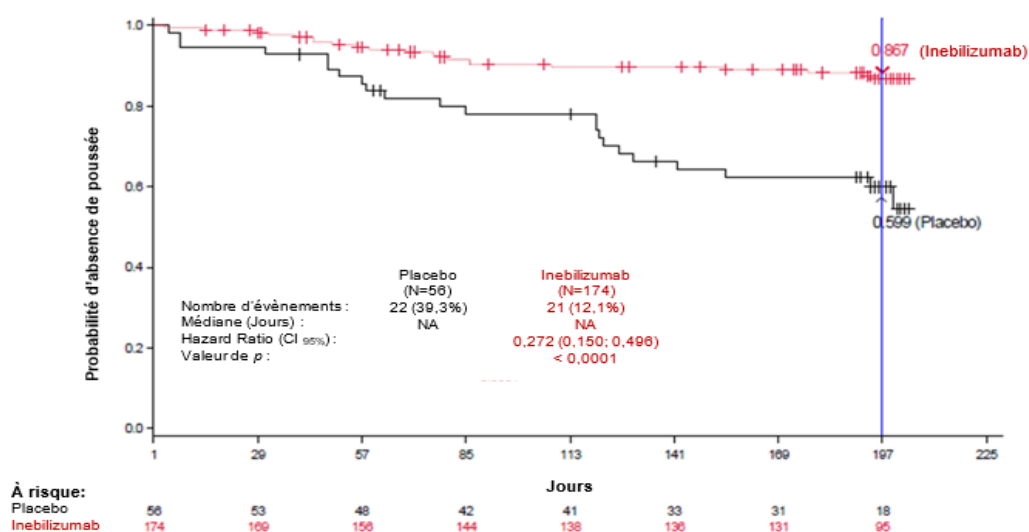


Figure 3 : Diagramme de Kaplan-Meier représentant le délai avant la première poussée (population ITT globale)

Analyses en sous-groupe

Des analyses de sous-groupes pré-spécifiées au protocole, conduites sur les critères de stratification (statut sérologique de l'IgG-AQP4 et selon qu'ils soient japonais ou non) et sur des critères non-stratifiés (sexe, score EDSS à l'inclusion, antécédents de poussées, catégorie de la durée de la maladie) ont été réalisées. En l'absence de test d'interaction et compte-tenu de la multiplicité des analyses sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha associé, ces analyses sont considérées comme exploratoires et ne seront pas détaillées.

Par ailleurs, des analyses post-hoc ont été conduites en fonction du statut naïfs ou non de traitement de fond immunosuppresseurs ainsi que chez les patients en échec de rituximab. En raison de leur caractère post-hoc, elles ne seront pas détaillées dans le présent avis.

→ Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (méthode de Bonferroni)

La supériorité de l'inébilizumab *versus* placebo a été également démontrée sur les critères de jugement secondaires ajustés suivants (méthode de Bonferroni) :

- L'aggravation du score EDSS entre l'inclusion et la dernière visite de la période randomisée :
 - Dans la population AQP4+ (**correspondant à la population de l'AMM**) : 15,5 % (n = 25 / 161) dans le groupe inébilizumab *versus* 34,6 % (n = 18/52) dans le groupe placebo (**OR = 0,371 ; IC95% [0,181 ; 0,763] ; p = 0,0070 < au seuil de significativité prédéfini de 0,05**).
 - Dans la population ITT : 14,9 % (n = 26 / 174) dans le groupe inébilizumab *versus* 33,9 % (n = 19/56) dans le groupe placebo (**OR = 0,352 ; IC95% [0,176 ; 0,706] ; p = 0,0033 < au seuil de significativité prédéfini de 0,05**).
- Accumulation de lésions actives à l'IRM (avec injection de gadolinium ou apparition en hyper-signal sur la séquence T2) pendant la période randomisée en double-aveugle :
 - Dans la population AQP4+ (**correspondant à la population de l'AMM**) : 1,7 (ET = 1,0) lésions en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 2,3 (ET = 1,3) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,568 ; IC95% [0,385 ; 0,836] ; p = 0,0042 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).
 - Dans la population ITT : 1,6 (ET = 1,0) lésions en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 2,3 (ET = 1,3) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,566 ; IC95% [0,387 ; 0,828] ; p = 0,0034 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).
- Nombre d'hospitalisations liées aux TSNMO pendant la période randomisée en double-aveugle :
 - Dans la population AQP4+ (**correspondant à la population de l'AMM**) : 1,0 (ET = 0,0) hospitalisations en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 1,4 (ET = 0,8) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,258 ; IC95% [0,090 ; 0,738] ; p = 0,012 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).
 - Dans la population ITT : 1,0 (ET = 0,0) hospitalisations en moyenne dans le groupe inébilizumab *versus* 1,4 (ET = 0,7) en moyenne dans le groupe placebo (**RR = 0,286 ; IC95% [0,111 ; 0,741] ; p = 0,010 < au seuil de significativité prédéfini de 0,0125**).

Aucune différence statistiquement significative n'a été en revanche démontrée sur la variation du score d'acuité visuelle binoculaire à faible contraste mesuré sur l'échelle Landolt C.

Données issues de la période de suivi en ouvert

A titre informatif, pendant la période d'extension en ouvert avec un suivi médian de 975 jours (soit 2,67 ans) pour le groupe placebo/inébilizumab et de 1150 jours (soit 3,15 ans) pour les patients inébilizumab/inébilizumab suggèrent un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal de réduction du risque de poussée. Le pourcentage de patients avec aggravation du score de l'EDSS par rapport à l'inclusion au cours de la phase en ouvert a été chez les patients initialement randomisés dans le groupe inébilizumab, de 8,1 % à la semaine 13 à 10,8 % à la semaine 104 et chez les patients initialement randomisés dans le groupe placebo puis traités sous inébilizumab respectivement de 22,4 % à la semaine 13 à 7,0 % à la semaine 104.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude N-Momentum dans des analyses exploratoires à l'aide notamment du questionnaire générique SF-36²⁴. 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. Les résultats ne seront par conséquent pas détaillés.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance ont porté sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'inébilizumab ou du placebo qu'ils soient AQP4 + ou AQP4-. Durant toute la période de suivi, 225 patients ont reçu une ou plusieurs doses d'inébilizumab avec une durée médiane de 1178,0 jours (soit 3,2 ans) et une exposition totale à l'inébilizumab de 730,4 personnes-années.

Au cours de la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables dans le groupe inébilizumab (71,8 %) et dans le groupe placebo (73,2 %) a été comparable. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe inébilizumab ont été les infections des voies urinaires (19,6 %), les rhinopharyngites (12,9 %), les réactions liées à la perfusion (11,6 %) et les arthralgies (10,2 %). Les mêmes EI ont été retrouvés lors de la phase d'extension en ouvert.

Le nombre de patients ayant présenté un EI grave au cours de la période en double-aveugle a été de 9 patients dans le groupe inébilizumab et 6 patients dans le groupe placebo. Pendant la période en ouvert sous inébilizumab, 41 patients ont eu un EI grave avec 23 d'entre eux concernant des infections, (dont 8 patients ayant eu une infection des voies urinaires et 4 patients ayant une pneumonie), 3 patients ayant eu des EI liés à la TSNMO et 2 patients ayant eu une insuffisance rénale aigue.

Au total, 3 décès ont été rapportés lors de la période d'extension en ouvert : un patient est décédé d'une insuffisance respiratoire suite à une pneumonie, un patient est décédé des suites d'une infection à la COVID-19 et le dernier a eu une aphasie, un déclin neurologique et des crises d'épilepsie. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

Les EI d'intérêts les plus fréquents pendant la période de suivi en ouvert dans les groupes placebo/inébilizumab et inébilizumab/inébilizumab ont été les infections (80,4 % et 68,5 % respectivement), les réactions liées à la perfusion (n = 6/51 ; 11,8 % et n = 10/165 ; 6,1 % respectivement), ainsi que les anomalies de la fonction hépatique (n = 3/51 ; 5,9 % et n = 6/165 ; 3,6 % respectivement) et les cytopénies (n = 3/51 ; 2,0 % et n = 4/165 ; 2,4 % respectivement).

²⁴ SF-36 (Short Form 36) est un questionnaire de qualité de vie contenant 36 items qui évaluent 8 dimensions. Le score est compris entre 0 et 100.

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

Le résumé des risques du PGR d'UPLIZNA (inébilizumab) (version 1.0) du 5 novembre 2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Réaction liée à la perfusion – Neutropénie
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Infections graves, réactivation virale et infections opportunistes – Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Malignité – Troubles sanguins, en particulier diminution des taux de lymphocytes B chez les fœtus et les nouveau-nés exposés à l'inébilizumab chez la femme enceinte
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Sécurité chez les patients de plus de 65 ans – Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement – Patients recevant de façon concomitante d'autres agents immunosuppresseurs

7.3.3 Données issues du RCP

« Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) chez les patients traités par inébilizumab sont : infection des voies urinaires (26,2 %), la rhinopharyngite (20,9 %), l'infection des voies aériennes supérieures (15,6 %), l'arthralgie (17,3 %) et la dorsalgie (13,8 %) à la fois durant la période randomisée et la période d'extension en ouvert.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés par les patients traités par l'inébilizumab durant la période randomisée et la période de suivis en ouvert étaient les infections (11,1 %) (y compris les infections des voies urinaires (4,0 %), la pneumonie (1,8 %) et les TSNMO (1,8 %).

Tableau 2. Effets Indésirables issus du Résumé des caractéristiques du produit

Classe d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie, Neutropénie, Neutropénie d'apparition tardive	Fréquent
Infections et infestations	Infection des voies urinaires, infection de l'appareil respiratoire, rhinopharyngite, grippe	Très fréquent
	Pneumonie, cellulite, zona, sinusite	Fréquent
	Sepsis, abcès sous-cutané, bronchiolite	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgie	Très fréquent
Investigations	Immunoglobulines diminuées	Très fréquent »

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

L'inébilizumab peut provoquer des réactions liées à la perfusion pouvant inclure céphalées, nausées, somnolence, dyspnée, fièvre, myalgie, rash ou d'autres symptômes. Tous les patients avaient reçu une prémédication. Des réactions à la perfusion ont été observées chez 9,2 % des patients atteints de TSNMO au cours de la première cure d'inébilizumab, contre 10,7 % des patients sous placebo. Les réactions liées à la perfusion étaient plus fréquentes lors de la première perfusion, mais ont été observées lors des perfusions suivantes. La majorité des réactions liées à la perfusion rapportées chez les patients traités par l'inébilizumab étaient de sévérité légère ou modérée.

Infections

Une infection a été signalée par 74,7 % des patients atteints de TSNMO traités par inébilizumab dans l'ensemble de la PCR et de la PEO. Les infections les plus fréquentes étaient les infections des voies urinaires (26,2 %), les rhinopharyngites (20,9 %) et les infections des voies aériennes supérieures (15,6 %), la grippe (8,9 %) et la bronchite (6,7 %). Les infections graves rapportées par plus d'un patient traité par l'inébilizumab ont été l'infection des voies urinaires (4,0 %) et la pneumonie (1,8 %). Voir la rubrique 4.4 du RCP pour les mesures à prendre en cas d'infection.

Infections opportunistes et graves

Au cours de la PCR, aucune infection opportuniste n'est survenue dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, et un seul effet indésirable infectieux de grade 4 (pneumonie atypique) est survenu chez un patient traité par l'inébilizumab. Au cours de la PEO, 2 patients traités par inébilizumab (0,9 %) ont présenté une infection opportuniste (dont une n'a pas été confirmée) et 3 patients traités par inébilizumab (1,4 %) ont présenté un effet indésirable infectieux de grade 4. Voir la rubrique 4.4 du RCP pour les mesures à prendre en cas d'infection.

Anomalies biologiques

Immunoglobulines diminuées

En cohérence avec son mécanisme d'action, les taux moyens d'immunoglobulines ont diminué avec l'utilisation de l'inébilizumab. À la fin de la PCR de 6,5 mois, les proportions de patients ayant des taux inférieurs à la limite inférieure de la normale étaient les suivantes : IgA 9,8 % inébilizumab et 3,1 % placebo, IgE 10,6 % inébilizumab et 12,5 % placebo, IgG 3,8 % inébilizumab et 9,4 % placebo et IgM 29,3 % inébilizumab et 15,6 % placebo. Un effet indésirable isolé d'IgG diminuées a été rapporté (grade 2, au cours de la PEO). La proportion de patients traités par inébilizumab présentant des taux d'IgG inférieurs à la limite inférieure de la normale à la première année était de 7,4 % et à la deuxième année de 9,9 %. Avec une exposition médiane de 3,2 ans, la fréquence de la réduction modérée des IgG (300 a < 500 mg/dL) était de 14,2 % et la fréquence de la réduction sévère des IgG (< 300 mg/dL) était de 3,6 %.

Numération des neutrophiles diminuée

Après 6,5 mois de traitement, des numérations de neutrophiles comprises entre $1,0-1,5 \times 10^9/L$ (grade 2) ont été observées chez 7,5 % des patients traitées par inébilizumab contre 1,8 % des patients traitées par placebo. Des numérations de neutrophiles comprises entre $0,5-1,0 \times 10^9/L$ (grade 3) ont été observées chez 1,7 % des patients traitées par inébilizumab contre 0 % des patients traitées par placebo. La neutropénie était généralement transitoire et n'était pas associée à des infections graves.

Numération de lymphocytes diminuée

Après 6,5 mois de traitement, une diminution des numérations de lymphocytes a été observée plus fréquemment chez les patients traités par inébilizumab que par placebo : des numérations de lymphocytes comprises entre 500-< 800/mm³ (grade 2) ont été observées chez 21,4 % des patients traités par inébilizumab contre 12,5 % des patients traités par placebo. Des numérations de lymphocytes comprises entre 200-< 500/mm³ (grade 3) ont été observées chez 2,9 % des patients traités par inébilizumab contre 1,8 % des patients traités par placebo. Cette observation est cohérente avec le mécanisme d'action de déplétion en lymphocytes B puisque ces derniers constituent un sous-ensemble de la population lymphocytaire. »

7.4 Données d'utilisation

UPLIZNA (inébilizumab) fait l'objet d'une prise en charge au titre de son accès précoce autorisé en date de décision du 25 mai 2022. Selon les informations du laboratoire, aucune donnée issue de l'accès précoce n'était disponible à la date de soumission du dossier.

7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'UPLIZNA (inébilizumab) repose principalement sur les résultats issus d'une étude de phase II/III (étude N-Momentum²⁵) comparative *versus* placebo, randomisée (3 : 1) en double aveugle comparative *versus* placebo, multicentrique, ayant inclus 230 patients et dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie en termes délai avant la première poussée chez les patients adultes atteints de TSNMO.

Cette étude a comporté deux phases de traitement :

- Une randomisation (ratio 3 : 1) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle jusqu'à l'apparition d'une poussée ou jusqu'au 197^{ème} jour de visite si le patient n'avait pas d'attaque.
- Une phase en ouvert sous inébilizumab d'une durée d'au moins 2 ans pour chaque patient.

Les patients ont été stratifiés selon leur statut AQP4-IgG + ou AQP4-IgG moins et selon leur origine (japonais ou non).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 230 patients ont été randomisés dans l'étude dont 174 patients dans le groupe inébilizumab et 56 patients dans le groupe placebo.

Concernant la population ITT, les caractéristiques démographiques des patients ont été globalement comparables entre le groupe inébilizumab et le groupe placebo. Il s'agissait principalement de femmes (90,9 %) d'âge moyen de 42,9 ans avec une faible proportion de patients âgés de plus de 65 ans (< 5 %). Au total, 66 % des patients avaient déjà reçu un traitement de fond antérieurs dont 7 % ayant reçu du rituximab. La majorité des patients (92,6 %) étaient positifs aux anti-AQP4 (**correspondant à la population de l'AMM**) avec un score EDSS moyen de 3,9 à l'inclusion.

La période de double aveugle a été arrêtée avant l'objectif prévu de 67 poussées par le comité indépendant de suivi des données en raison des résultats d'efficacité et d'une puissance conditionnelle de plus de 99 %. La période de double aveugle a ainsi duré 6,5 mois.

²⁵ Cree BAC, et al . Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.

A l'issue de cette période double aveugle, la supériorité de l'inébilizumab a été démontrée par rapport au placebo sur la réduction du risque de poussée au cours de la période de traitement en double-aveugle (critère de jugement principal) :

- **Dans la population AQP4+ (correspondant à la population de l'AMM) : HR = 0,227; IC95% [0,1214 ; 0,4232] ; p<0,0001.** Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant eu une poussée a été de 11,2 % (n = 18/161) dans le groupe inébilizumab et de 42,3 % (n = 22/52) dans le groupe placebo, soit une réduction du risque de 77,3 %.
- **Dans la population ITT : HR = 0,272; IC95% [0,1496 ; 0,4961] ; p<0,0001.** Pendant la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant eu une poussée a été de 12,1 % (n = 21/174) dans le groupe inébilizumab et de 39,3 % (n = 22/56) dans le groupe placebo, soit une réduction du risque de 72,8 %.

La supériorité de l'inébilizumab a été également démontrée par rapport au placebo sur les critères de jugement secondaires ajustés suivants dans la population ITT globale et dans la population AQP4+ (méthode de Bonferroni) : l'aggravation du score EDSS, l'accumulation de lésions actives à l'IRM et le nombre d'hospitalisations liées à la TSNMO. Aucune différence statistiquement significative n'a été en revanche démontrée sur la variation du score d'acuité visuelle binoculaire à faible contraste mesuré sur l'échelle Landolt C.

Les données issues de la phase d'extension en ouvert avec un suivi médian de 975 jours (soit 2,67 ans) pour le groupe placebo/inébilizumab et de 1150 jours (soit 3,15 ans) pour les patients inébilizumab/inébilizumab suggèrent un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal de réduction du risque de poussée. Le pourcentage de patients avec aggravation du score de l'EDSS par rapport à l'inclusion au cours de la phase en ouvert a été chez les patients initialement randomisés dans le groupe inébilizumab, de 8,1 % à la semaine 13 à 10,8 % à la semaine 104 et chez les patients initialement randomisés dans le groupe placebo puis traités sous inébilizumab respectivement de 22,4 % à la semaine 13 à 7,0 % à la semaine 104.

→ Tolérance

Durant toute la période de suivi, 225 patients ont reçu une ou plusieurs doses d'inébilizumab avec une durée médiane de 1178,0 jours (soit 3,2 ans) et une exposition totale à l'inébilizumab de 730,4 personnes-années.

Au cours de la période de double aveugle, le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables a été comparable entre le groupe inébilizumab (71,8 %) et le groupe placebo (73,2 %). Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe inébilizumab ont été les infections des voies urinaires (19,6 %), les rhinopharyngites (12,9 %), les réactions liées à la perfusion (11,6 %) et les arthralgies (10,2 %). Les mêmes EI ont été retrouvés lors de la phase d'extension en ouvert.

Le nombre de patients ayant eu un EI grave au cours de la période en double-aveugle a été de 9 patients dans le groupe inébilizumab et 6 patients dans le groupe placebo. Pendant la période en ouvert sous inébilizumab, 41 patients ont eu un EI grave dont 23 d'entre eux concernant des infections, (dont 8 patients ayant eu une infection des voies urinaires et 4 patients ayant eu une pneumonie), 3 patients ayant eu des EI liés à la TSNMO et 2 patients ayant eu une insuffisance rénale aigue.

Les EI d'intérêts les plus fréquents pendant la période de suivi en ouvert dans les groupes placebo/inébilizumab et inébilizumab/inébilizumab ont été les infections (80,4 % et 68,5 % respectivement), les réactions liées à la perfusion (n = 6/51 ; 11,8 % et n = 10/165 ; 6,1 % respectivement), ainsi que les anomalies de la fonction hépatique (n = 3/51 ; 5,9 % et n = 6/165 ; 3,6 % respectivement) et les cytopénies (n = 3/51 ; 2,0 % et n = 4/165 ; 2,4 % respectivement).

→ Discussion

Au total, la supériorité d'UPLIZNA en monothérapie a été démontrée versus placebo, sur la réduction du risque de poussée (critère de jugement principal), l'aggravation du score EDSS, l'accumulation de lésions actives à l'IRM et le nombre d'hospitalisations liées à la TSNMO (critères de jugement secondaires ajustés) ;

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- L'étude a été réalisée *versus* placebo dans un contexte où environ un tiers (34 %) des patients étaient naïfs de traitement antérieur de prévention des poussées ne permettant pas de comparer l'inébilizumab aux autres traitements de fond utilisés en première intention en pratique, bien que ceux-ci soient utilisés hors AMM ; aucune donnée comparative n'est notamment disponible par rapport au rituximab, molécule anti-CD20 recommandée et largement utilisée dans la pratique (80 % selon la cohorte NOMADMUS¹⁵) et dont le mécanisme d'action est en partie commun à inébilizumab ;
- Une faible partie des patients (7,4 %) de la population ITT de l'étude était séronégatifs pour les IgG anti-aquaporine-4 correspondant à une population hors AMM d'UPLIZNA (inébilizumab) ; l'analyse principale des critères de jugement a cependant été conduite de manière séquentielle sur la population AQP4+ (population AMM) et la population en ITT distinctivement avec gestion du risque alpha ;
- Des interrogations subsistent en termes de transposabilité des données de l'étude à la population française au regard de l'absence d'inclusion de patients français dans l'étude ;
- de l'absence de démonstration de supériorité de l'inébilizumab *versus* placebo sur la variation du score d'acuité visuelle binoculaire à faible contraste ;
- 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 lesquels 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 en raison notamment du risque d'hypogammaglobulinémie ;

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

7.6 Programme d'études

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

NA

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladies liées à l'Ig-G4		
NCT04540497	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'inébilizumab dans la prévention des rechutes des maladies liées à l'Ig-G4.	Juin 2024 (selon clinicaltrials.gov)
Myasthénie		

8. Place dans la stratégie thérapeutique

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) 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 suivants¹⁵ :

- 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,
- L'azathioprine, en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée)¹⁹,
- le mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie par voie orale durant les six premiers mois (diminution du taux annualisé de poussée),
- le mitoxantrone (réduction du taux annualisé de poussées).

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

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

Le tocilizumab, anti-IL6, est également utilisé en hors AMM dans les cas de TSNMO réfractaire aux immunosuppresseurs classiques.

Deux anticorps monoclonaux ont récemment obtenu des AMM dans le traitement de la TSNMO chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) :

- l'anticorps anti-protéine C5 du complément, SOLIRIS (eculizumab) indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie
- l'anticorps anti-interleukine 6, ENSPRYNG (satralizumab) indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4IgG) »

La CT a évalué ces deux spécialités respectivement le 16 septembre 2020²⁶ (SOLIRIS) et le 17 janvier 2022¹¹¹ (ENSPRYNG) et a rendu un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de

²⁶ Avis SOLIRIS de la Commission du 16 septembre 2020. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202348/fr/soliris-eculizumab [accédé le 04/05/2022]

leurs AMM respectives réservés aux patients atteints de forme récurrente de la maladie et en situation d'échec des traitements de fond immunosuppresseurs.

Place d'UPLIZNA (inébilizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie versus placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle sur le délai de rechute (critère de jugement principal cliniquement pertinent) et sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité à l'issue de la phase en double-aveugle de 6,5 mois (critère de jugement secondaire ajusté),
- de la grande majorité des patients inclus dans cette étude (93 %) étant séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4,
- de l'analogie du mécanisme d'action de l'inébilizumab à celui du rituximab, majoritairement utilisé en première intention,

et malgré,

- le pourcentage limité de patients naïfs de traitements antérieurs (34 %) à l'inclusion dans l'étude,
- l'absence de données comparatives directes versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), dont le rituximab, ou les traitements avec AMM (satralizumab, éculizumab) réservés aux formes récurrentes en seconde intention, ces derniers ayant fait l'objet d'un développement concomitant,
- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale dans un contexte où le mécanisme d'action du médicament expose au risque d'hypogammaglobulinémie et aux infections sévères associées,

UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie est un traitement de première intention des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQPA-IgG).

La Commission souligne qu'en l'absence de donnée comparative, la place de UPLIZNA (inébilizumab) par rapport au rituximab ne peut être précisée à partir des données disponibles.

Par ailleurs, malgré l'analogie de leur mécanisme d'action, la Commission souligne les incertitudes sur un risque potentiel d'hypogammaglobulinémies sous UPLIZNA (inébilizumab) lié à son action supplémentaire sur les plasmablastes et certains plasmocytes et dans un contexte où des infections sévères et trois décès, dont deux associés à des infections, ont été rapportés. Contrairement au recul actuel sur l'utilisation du rituximab, le recul sur la tolérance de UPLIZNA (inébilizumab) est limité (phase d'extension en ouvert jusqu'à un suivi médian de 3,15 ans).

Dans ce contexte, et conformément au RCP, une attention particulière doit être apportée sur le risque infectieux et la nécessité d'un contrôle de la numération formule sanguine (incluant les formules leucocytaires et les immunoglobulines) avant de débiter le traitement, tout au long de celui-ci et après son arrêt jusqu'à la repopulation en lymphocytes B. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) est une maladie grave, invalidante, pouvant dans certains cas engager le pronostic vital.
- La spécialité UPLIZNA (inébilizumab) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de UPLIZNA (inébilizumab) est important en monothérapie dans le traitement des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQPA-IgG).
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. chapitre 05 « Comparateurs cliniquement pertinents »).
- UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie est un traitement de première intention des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQPA-IgG).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- 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 et sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité, 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,

UPLIZNA (inébilizumab) 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 UPLIZNA (inébilizumab) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'inébilizumab en monothérapie *versus* placebo dans le traitement des TSNMO :
 - sur le délai de rechute (critère de jugement principal cliniquement pertinent)
 - sur la diminution de l'aggravation de l'invalidité mesurée par l'échelle EDSS à l'issue de la phase en double-aveugle de 6,5 mois (critère de jugement secondaire ajusté),

- 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 et sur l'écilizumab et le satralizumab autorisés mais réservés 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 la qualité de vie des patients,
- les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale dans un contexte où le mécanisme d'action du médicament expose au risque d'hypogammaglobulinémie et aux infections sévères associées,
- les incertitudes sur 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 UPLIZNA (inébilizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, excluant le rituximab, des TSNMO chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQPA-IgG).

9.3 Population cible

La population cible d'UPLIZNA (inébilizumab) correspond aux patients adultes atteints de troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) et qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG).

La cohorte NOMADMUS regroupe l'ensemble des patients diagnostiqués en France et compte actuellement 548 patients ayant des TSNMO anti-AQP4+ (analyse conduite le 13 mars 2020)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 France¹¹.

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

10. 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 UPLIZNA (inébilizumab) 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 UPLIZNA (inébilizumab) au-delà du périmètre de remboursement défini par la Commission, notamment une utilisation 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 UPLIZNA (inébilizumab), 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 procédera à la réévaluation de UPLIZNA (inébilizumab) dans un délai maximum de 5 ans à la lumière notamment de l'étude post inscription demandée.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 mai 2022. Date d'examen : 12 octobre 2022. Date d'adoption : 19 octobre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (NMO France)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	UPLIZNA 100 mg, solution à diluer pour perfusion Conditionnement de 3 flacons x 10 mL (CIP : 34009 550 891 4 8)
Demandeur	INTSEL CHIMOS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/04/2022 PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L04AA47

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

UPLIZNA 100 mg, 19 octobre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr