

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### LEMTRADA (alemtuzumab), immunosuppresseur sélectif

**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de la sclérose en plaques.**

#### L'essentiel

- ▶ LEMTRADA a une AMM chez les adultes ayant une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR), définie par les paramètres cliniques ou IRM des patients inclus dans les études de phase III, patients naïfs de traitement de fond ou pré-traités ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion.
- ▶ Compte tenu des effets indésirables graves du produit avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, sa prise en charge à l'hôpital a été restreinte.
- ▶ LEMTRADA est à réserver à des formes sévères de SEP-RR.
- ▶ Aucune comparaison versus un traitement indiqué dans ces formes très actives ou d'évolution rapide n'a été réalisée.

#### Stratégie thérapeutique

- Le bénéfice à long terme des traitements de fond de première intention par interférons  $\beta$  ou acétate de glatiramère est d'une appréciation délicate. La décision de les interrompre doit être prise en fonction de critères cliniques suggérant une perte d'efficacité ou une efficacité limitée (fréquence des poussées, développement d'une SEP progressive sans poussées), l'apparition d'effets indésirables ou un éventuel désir de grossesse.
- Une AMM a récemment été attribuée dans la SEP-RR à des médicaments de première intention administrés par voie orale : le tériflunomide et le diméthyl fumarate.
- Trois immunosuppresseurs par voie parentérale (mitoxantrone, natalizumab) et par voie orale (fingolimod) sont réservés aux formes sévères de SEP-RR, très actives ou d'évolution rapide, compte tenu de leurs effets indésirables.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
LEMTRADA est à réserver à des formes sévères de SEP-RR.

#### Données cliniques

- Deux études de supériorité randomisées, ouvertes contrôlées *versus* interféron  $\beta$ -1a ont évalué l'efficacité de l'alemtuzumab chez des patients ayant une SEP-RR. Une étude a été réalisée chez des patients naïfs de traitement de fond ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. Les taux annualisés de poussées à 2 ans ont été de 0,18 (IC 95% [0,13 ; 0,23]) sous alemtuzumab 12 mg et de 0,39 (IC 95% [0,29 ; 0,53]) sous interféron  $\beta$ 1-a (RR 0,45 ;  $p < 0,0001$ ). L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 8,0% (IC 95% [5,7 ; 11,2]) sous alemtuzumab et de 11,1% (IC 95% [7,3 ; 16,7]) sous interféron  $\beta$ 1-a (HR 0,70 ; NS). Une autre étude a été réalisée chez des patients pré-traités ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. La majorité des patients avaient reçu de l'interféron  $\beta$ 1-a ou de l'acétate de glatiramère dans les 3 mois précédant l'inclusion. Les taux annualisés de poussées à 2 ans ont été de 0,26 (IC 95% [0,21 ; 0,33]), sous alemtuzumab 12 mg et de 0,52 (IC 95% [0,41 ; 0,66]) sous interféron  $\beta$ 1-a (RR 0,51 ;  $p < 0,0001$ ). L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 12,7% (IC 95% [9,9 ; 16,3]) sous alemtuzumab et de 21,1% (IC 95% [16,0 ; 27,7]) sous interféron  $\beta$ 1-a (HR 0,58 ;  $p = 0,008$ ).

Des réserves sur la minimisation des biais incitent à la prudence quant à l'interprétation de ces résultats d'efficacité.

- L'alemtuzumab induit une immunodépression sévère et expose le patient à des risques identifiés de réactions à la perfusion, d'affections auto-immunes (troubles thyroïdiens, purpuras thrombopéniques immunologiques, néphropathies) et d'infections graves, et à des risques potentiels (cytopénies, tumeurs malignes).

## Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu de LEMTRADA est :
  - modéré uniquement chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne.
  - insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres formes de SEP-RR concernées par l'indication.
- En l'absence de donnée comparative versus un traitement actif dans les formes sévères de SEP-RR, LEMTRADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sclérose en plaques.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital de la spécialité chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne.  
Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital de la spécialité chez les autres patients de l'indication de l'AMM.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 8 janvier 2016 (CT-14394) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>i</sup> \*\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »