

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
30 mai 2018***Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018****ocrelizumab*****OCREVUS 300mg, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon (CIP : 34009 550 483 6 7)**

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L04AA36 (immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Ocrevus est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de supériorité de l'ocrelizumab versus interféron β-1a dans deux études de phase III sur le taux annualisée de poussée et sur le niveau de handicap ; - avec un gain modeste et cliniquement pertinent sur ces critères de jugement, sans amélioration de la qualité de vie de ces patients, - dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ; - l'absence de donnée comparative directe versus les traitements des formes très actives ou sévères de SEP-R ; - l'absence de données chez les patients atteints de SEP-SP active ; - et les incertitudes majeures sur la tolérance au-delà de 2 ans d'utilisation en particulier les conséquences au long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années ; <p>La Commission considère qu'OCREVUS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR III) versus interféron β-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.
ISP	OCREVUS est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OCREVUS est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées).</p> <p>Sa supériorité a été établie versus interféron β-1a chez des patients majoritairement atteints SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.</p>
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, la Commission souhaite qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions d'utilisation des médicaments et les caractéristiques des patients traités ; - les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription ; - et les séquences de traitements en France. <p>Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par OCREVUS devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 8 janvier 2018 :</p> <ul style="list-style-type: none">- OCREVUS est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (faisant l'objet du présent avis).- OCREVUS est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (en cours d'évaluation par la Commission de la transparence) <p>Cette spécialité fait l'objet d'un PGR européen (cf. paragraphe 8.2.3)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>
Classification ATC	<p>2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA36 ocrelizumab</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1). ».

Selon les recommandations de l'EMA pour le développement des médicaments dans la SEP¹, les SEP récurrente (SEP-R) regroupent :

- les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec une mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM ;
- les patients atteints de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) ;
- et les patients atteints d'une SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées.

L'AMM d'OCREVUS étant restreinte aux formes actives de SEP-R, elle n'inclut pas les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant.

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les lymphocytes B exprimant le CD20 (anti-CD20) induisant ainsi une déplétion des lymphocytes exprimant cet antigène de surface. Cette spécialité a également l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques primaire progressives (SEP-P) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1). Cette indication fait l'objet d'un avis séparé.

¹ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. 26 mars 2015.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ocrevus est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1).

Ocrevus est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Ocrevus doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves.

[...]

Dose initiale

La dose initiale de 600 mg est administrée en deux perfusions intraveineuses séparées ; une première perfusion de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300 mg.

Doses suivantes

Les doses suivantes d'Ocrevus sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois (Tableau 1). La première des doses suivantes de 600 mg doit être administrée 6 mois après la première perfusion de la dose initiale. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'Ocrevus [...] ».

05 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) représentant la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Sa prévalence est estimée à environ 87 000 cas en France² et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donalds)³. L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP-secondairement progressive (SEP-SP) et les SEP-primaires progressives (SEP-PP). Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP.

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) associées à des localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine⁴. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement

² CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2015.

³ Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb; 69: 292–302.

⁴ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique⁵. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire. On distingue les formes RR actives des formes RR très actives conformément au RCP des médicaments disponibles.

Le traitement de fond de la SEP-RR active repose en première intention sur les interférons bêta (IFN β -1a ; β -1b et β -1a pégylé), l'acétate de glatiramère et deux spécialités par voie orale, le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthylfumarate (TECFIDERA).

Le traitement de la SEP-RR très actives repose sur le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) qui ont une AMM restreinte à ces formes plus sévères⁶.

Deux autres spécialités peuvent être utilisées en cas d'échec des précédentes thérapies : l'alemtuzumab (LEMTRADA) réservé aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} ligne⁷ et la mitoxatrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) réservée aux formes hautement actives de SEP-R associé à une invalidité rapidement évolutive lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. D'autres immunosuppresseurs sont parfois utilisés hors AMM, dont le rituximab, anti-CD20, pour le traitement des SEP-R.

Malgré les traitements disponibles les SEP-R actives restent des maladies invalidantes, il persiste donc un besoin médical pour de nouveaux traitements bien tolérés et démontrant une réduction du handicap à court, moyen et long termes.

⁵ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; 372: 1502-17.

⁶ Les formes très actives de SEP-RR correspondent aux groupes de malades suivants :

- patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou
- patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

⁷ L'AMM est large mais la CT a restreint la place de ce médicament.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

OCREVUS (ocrelizumab) étant indiqué dans les formes actives de SEP-R, ses comparateurs cliniquement sont :

- les médicaments recommandés dans le traitement de 1^{ère} intention des SEP-RR actives ;
- et les médicaments réservés aux formes de SEP-RR très actives ou sévères
- et les médicaments des formes de SEP-SP.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Médicaments de la SEP-RR peu active						
COPAXONE (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	Non	- SEP-RR - n'est pas indiqué dans les SEP progressives d'emblée ou les SEP-SP	Dernier renouvellement : 22/06/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique ⁸	Oui
AVONEX (interféron-β 1a) <i>Biogen</i>	Non	- SEP-RR - patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP	Dernier renouvellement : 05/10/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui

⁸NB : les anciens libellés d'AMM de ces spécialités différenciaient SEP-RR et patients ayant présenté un seul événement démyélinisant. Cette dernière indication avait un SMR important et une ASMR V.

BETAFERON (interféron-β 1a) <i>Bayer Santé</i>	Non	- SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. - SEP-SP évoluant par poussées - patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie	Dernier renouvellement : 07/05/2014	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
EXTAVIA (interféron-β 1b) <i>Novartis Pharma</i>	Non	- 1 : SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes - 2 : des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (<i>REBIF44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg uniquement</i>) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées	Dernier renouvellement : 07/05/2014	Important	ASMR V par rapport à BETAFERON	Oui
REBIF (interféron-β 1a) <i>Merck Serono</i>	Non	- 1 : SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes - 2 : des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (<i>REBIF44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg uniquement</i>) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées	02/06/2010	Important	1 : ASMR III dans la stratégie thérapeutique 2 : ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
PLEGRIDY (interféron-β 1a pégylé) <i>Biogen</i>	Non	SEP-RR	15/04/2015	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
AUBAGIO (térfunomide) <i>Genzyme</i>	Oui	SEP-RR	05/03/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
TECFIDERA (diméthyl fumarate) <i>Biogen</i>	Non	SEP-RR	07/05/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui

Médicaments réservés aux formes de SEP-RR très actives ou sévères ou aux formes de SEP-SP

<p>LEMTRADA (alemtuzumab) <i>Genzyme</i></p>	<p>Oui</p>	<p>SEP-RR</p>	<p>03/10/2018 (réévaluation)</p>	<p>Modéré dans les formes très actives de SEP-RR malgré un traitement complet et bien conduit de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne, Insuffisant dans les autres formes</p>	<p>ASMR V dans la stratégie thérapeutique des SEP-RR très actives malgré un traitement complet et bien conduit de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales démontrant la supériorité de LEMTRADA versus interféron β-1a dans les SEP RR peu actives ; - les analyses post-hoc issues des études pivots dans les SEP-RR très actives ; - l'absence de donnée dans les formes sévères de SEP-RR telle que définies par la Commission ; - l'absence de données de comparaison directe versus les comparateurs cliniquement pertinents de l'alemtuzumab dans la SEP RR très active alors que ces comparaisons étaient réalisables ; - les données observationnelles et de comparaison indirecte qui suggèrent l'absence de différence versus les comparateurs cliniquement pertinents en termes de taux annualisé de poussées et/ou de progression du handicap ; - et le profil de tolérance défavorable de l'alemtuzumab notamment marqué par des risques fréquents d'affections auto-immunes graves et d'infections sévères. 	<p>Oui</p>
<p>GILENYA (fingolimob) <i>Novartis Pharma</i></p>	<p>Oui</p>	<p>en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou 	<p>03/10/2018 (réévaluation)</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales suggérant la supériorité de GILENYA versus placebo ainsi que versus interféron β-1a dans les SEP-RR très actives (analyses post-hoc sur 8 à 22% des patients selon les études) ; - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de GILENYA, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (TYSABRI particulièrement) et leurs résultats 	<p>Oui</p>

		- patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente			hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; - et le profil de tolérance de GILENYA notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque	
TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i>	Oui		03/10/2018 (réévaluation)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que GILENYA, prenant en compte : Prenant en compte : - les données initiales suggérant la supériorité de TYSABRI versus placebo dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 22% des patients de l'étude) ; - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de TYSABRI, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (GILENYA particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; - et le profil de tolérance de TYSABRI notamment marqué par un risque de LEMP et d'infections opportunistes	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité MAVENCLAD a obtenu une AMM le 22/08/2017 dans le traitement des formes très actives de SEP récurrente définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. La Commission ayant considéré que le SMR de cette spécialité était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de son AMM (cf. avis du 19 septembre 2018), MAVENCLAD n'est pas un comparateur cliniquement pertinent d'OCREVUS.

Comparateur hors-AMM : le rituximab, autre anti-CD20, est utilisé hors AMM dans les SEP-RR. Une étude randomisée, double aveugle réalisée chez 104 patients atteints de SEP-RR a démontré sa supériorité versus placebo sur le nombre total de lésions rehaussées au gadolinium et sur le risque de poussées à 24 et 48 semaines⁹. D'autres données comparatives versus traitement actif sont nécessaires pour apprécier la potentielle place du rituximab dans la stratégie thérapeutique de la SEP-R. Par conséquent, rituximab n'est pas considéré, à ce jour, comme un comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

Les spécialités à base de mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) ont une AMM dans le traitement des patients atteints de SEP-R (RR+SP) hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. Par conséquent, ces spécialités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents d'OCREVUS.

Pour rappel, la spécialité ZINBRYTA (daclizumab) a obtenu une AMM en 2016 dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées chez l'adulte qui a été restreinte, en 2018, aux patients qui ont présenté une réponse insuffisante à au moins deux traitements de fond et chez lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou bien inapproprié, en raison d'effets indésirables hépatiques potentiellement graves (cf. avis du 11/01/2017 et du 24/01/2018). Cette spécialité a depuis été retirée du marché suite à plusieurs cas rapportés d'encéphalites et de méningo-encéphalites.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge des SEP-R repose également sur :

- les soins de supports et les traitements de la douleur en particulier ;
- la rééducation ;
- les traitements symptomatiques de la spasticité (baclofène, dantrolène, toxine botulique en IM, et éventuellement neurotomie, radicotomie en cas de spasticité sévère) ;
- les traitements symptomatiques et préventifs des troubles génito-sphinctériens ;
- et les dispositifs médicaux selon le niveau de handicap : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne...

Ces comparateurs non médicamenteux étant utilisés en association avec les traitements médicamenteux, ils ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

⁹ Hauser SL. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2008; 358:676-688

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'instruction d'OCREVUS par les autres agences européennes d'évaluation des technologies de santé est actuellement en cours.

Pour information cette spécialité dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé d'AMM suivant : « OCREVUS is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of patients with relapsing or primary progressive forms of multiple sclerosis. »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé :

- deux études de phase III randomisées, double aveugle, comparatives versus interféron β -1a aux méthodologies similaires et avec une analyse groupée pré-spécifiée de certains critères de jugement secondaires hiérarchisés (études OPERA I et OPERA II) ;
- une méta-analyse de comparaison indirecte versus les autres médicaments indiqués dans la SEP-R réalisée par le laboratoire (non publiée).

Ces données sont rapportées ci-dessous.

8.1.1 Etudes randomisées, double aveugle versus interféron β -1a¹⁰

	Etude OPERA	OPERA II
Type de l'étude	Etudes randomisées, double aveugle, comparatives de ocrelizumab versus interféron β -1a	
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 31/08/2011 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 02/04/2015	Début du recrutement (1er patient inclus) : 20/09/2011 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12/05/2015
Cadre et lieu de l'étude	141 centres répartis dans 32 pays 19 patients français	166 centres dans 24 pays. 9 patients français
Objectif principal des études	Démontrer la supériorité de l'ocrelizumab par rapport à l'interféron β -1a en termes de taux annualisé de poussées.	
METHODE		
Principaux critères d'inclusion	- patients âgés de 18 à 55 ans, - diagnostic de SEP selon les critères révisés de Mc Donald (2010), - au moins deux poussées cliniques documentées dans les deux ans ou une poussée clinique documentée dans l'année précédant l'inclusion, - patient neurologiquement stable depuis ≥ 30 jours avant la sélection et l'inclusion, - score EDSS ¹¹ $\leq 5,5$ à l'inclusion, - IRM cérébrale présentant des anomalies cohérentes avec la SEP à l'inclusion.	
Principaux critères de non	- SEP-PP, - ancienneté de la maladie > 10 ans avec un score EDSS $\leq 2,0$ à l'inclusion, - incapacité à réaliser une IRM,	

¹⁰ Hauser SL. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376: 221-34

¹¹ Le score EDSS est une échelle validée pour la mesure du handicap dans la SEP. Ce score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la maladie). Un score EDSS supérieur ou égal à 5 correspond à un handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale et un score EDSS supérieur ou égal à 7 à une incapacité de marcher plus de 5 m même avec aide.

inclusions	<ul style="list-style-type: none"> - présence connue d'autres troubles neurologiques imitant la SEP (incluant notamment : neuromyéélite optique, maladie de Lyme, insuffisance en vitamine B12 non traitée, neurosarcoïdose, troubles vasculaires cérébraux) ; - traitement par corticoïdes systémiques dans les 4 semaines précédant l'inclusion ; - traitement antérieur par thérapie ciblée anti lymphocytes B (ocrelizumab, ataccept, belimumab ou ofatumumab) - traitement antérieur par alemtuzumab, anti-CD4, cladribine, mitoxantrone, daclizumab, teriflunomide, laquinimod, irradiation corporelle totale ou greffe de moelle osseuse ; - traitement antérieur par cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetif, cyclospore, methotrexate ou natalizumab dans les 24 mois précédant l'inclusion (les patients prétraités par natalizumab étaient éligibles à ces études seulement si la durée totale de traitement était inférieure à 1 an), - traitement par fingolimod ou autre modulateur du récepteur S1P dans les 24 semaines précédant l'inclusion.
Produits étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir <u>pendant 96 semaines</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe ocrelizumab</u> : <ul style="list-style-type: none"> o ocrelizumab 600 mg. La dose initiale était séparée en deux perfusions intraveineuses (IV) de 300 mg administrées à 14 jours d'intervalle, puis les doses suivantes étaient administrées en perfusion IV de 600mg tous les 6 mois ; o équivalent placebo des injections d'interféron β-1a en sous-cutané (SC) trois fois par semaine. - <u>Groupe IFN</u> : <ul style="list-style-type: none"> o 44 μg d'interféron β-1a par voie SC trois fois par semaines ; o équivalent placebo des perfusions d'ocrelizumab. <p>La randomisation a été stratifiée sur la région géographique d'inclusion (USA versus reste du monde) et le score EDSS à l'inclusion.</p>
Critère de jugement principal	<p>Taux annualisé de poussées après 96 semaines de traitement. Selon le protocole, les poussées étaient définies par l'ensemble de ces critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apparition ou aggravation de symptômes neurologique attribuable à la SEP, - symptômes persistants au minimum 24h, - symptômes non attribuables à des facteurs cliniques confondants (par exemple : fièvre, infections, lésions, événements indésirables), - un état neurologique stable ou amélioré pendant au moins 30 jours avant l'apparition ou l'aggravation des symptômes, - symptômes accompagnés par une aggravation neurologique objective en cohérence avec une augmentation d'au moins 0,5 point du score EDSS ou une augmentation d'1 point dans au moins deux domaines fonctionnels ou de 2 points dans un domaine fonctionnel (pyramidal, ambulatoire, cérébelleux, cérébral, sensoriel ou visuel).
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères secondaires principaux ont été hiérarchisés dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. progression du handicap confirmée à 12 semaines définie comme le délai d'apparition d'une première progression du handicap confirmée à la visite suivante (au moins 12 semaines plus tard – analyse groupée des résultats des deux études)*. La progression du handicap était définie comme : <ul style="list-style-type: none"> - une augmentation ≥ 1 point sur le score EDSS si $\leq 5,5$ à l'inclusion ; ou - une augmentation $\geq 0,5$ point sur le score EDSS si $>5,5$ à l'inclusion 2. nombre total de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium à l'IRM à 24, 48 et 96 semaines (analyse individuelle des deux études) ; 3. nombre total de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies à l'IRM à 24, 48 et 96 semaines (analyse individuelle des deux études) ; 4. pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines (analyse groupée des deux études). L'amélioration du handicap était définie comme : <ul style="list-style-type: none"> - une réduction du score EDSS ≥ 1 points si ≥ 2 et $\leq 5,5$ à l'inclusion, ou - une réduction du score $\geq 0,5$ point si $>5,5$ à l'inclusion ; - ce critère n'a pas été évalué chez les patients avec un score EDSS <2 à l'inclusion ; 5. progression du handicap confirmée à 24 semaines définie comme le délai d'apparition d'une première progression du handicap confirmée 24 semaines plus tard (analyse groupée des deux études) *. La définition de la progression du handicap confirmée à 24 semaines était similaire à celle de la progression confirmée à 12 semaines. 6. nombre total de nouvelles lésions T1 hypointenses détectées à l'IRM à 24, 48 et 96 semaines (analyse individuelle des deux études) ;

	<ol style="list-style-type: none"> 7. variation du score composite fonctionnel MSFC¹² entre l'inclusion et la semaine 96 (analyse individuelle des deux études) ; 8. variation en pourcentage du volume cérébral total à l'IRM entre la semaine 24 et la semaine 96 (analyse individuelle des deux études) ; 9. variation du score de la composante physique de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et la semaine 96 (analyse individuelle des deux études) 10. pourcentage de patients sans activité de la maladie (NEDA) à 96 semaines (analyse individuelle des deux études). Les patients qui effectuaient en totalité la période de 96 semaines de traitement étaient considérés comme n'ayant pas de signe d'activité de la maladie s'ils n'avaient pas présentés : <ul style="list-style-type: none"> - de poussée, - de progression confirmée du handicap à 12 semaines, - ou d'activité de la maladie à l'IRM (au moins 1 nouvelle lésion en T1 rehaussées par le gadolinium ou de lésions hyper intenses en T2 nouvelles ou élargies). 																					
Taille de l'échantillon	Partant de l'hypothèse que le taux annualisé de poussées serait de 0,165 dans le groupe ocrelizumab et de 0,33 dans le groupe IFN, 400 patients dans chaque groupe de traitement étaient nécessaires pour mettre en évidence une réduction relative de 50% entre les deux groupes sur ce critère avec une puissance de 84%, un risque alpha de 0,05 et une sortie prématurée d'étude de 20%.																					
Méthode d'analyse des résultats	<p><i>Population principale d'analyse pour l'efficacité</i> : ITT (tout patient randomisé) <i>Population principale d'analyse pour la tolérance</i> : ITT modifiée (tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement).</p> <p><i>Critère de jugement principal</i> : le taux annualisé de poussées a été comparé entre les deux groupes avec un modèle de régression binomiale négative stratifiée sur le score EDSS à l'inclusion et la région géographique.</p> <p><i>Critères de jugement secondaires</i> : Afin de contrôler l'inflation du risque α lié aux analyses multiples, le protocole prévoyait une analyse hiérarchisée des principaux critères secondaire de jugement selon la séquence détaillée ci-dessus. Les méthodes statistiques pour l'évaluation de ces critères de jugement sont résumées dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="347 1077 1430 1733"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 1077 716 1133">Critère de jugement</th> <th data-bbox="716 1077 1054 1133">Modèle statistique</th> <th data-bbox="1054 1077 1430 1133">Facteurs d'ajustement/stratification*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="347 1133 1430 1167">Critères évaluant le handicap</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1167 716 1312">Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines / 24 semaines (analyse groupée des 2 études)</td> <td data-bbox="716 1167 1054 1312">Test du log-rank, Modèle de régression de Cox pour l'estimation des Hazard Ratio (HR)</td> <td data-bbox="1054 1167 1430 1312">- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1312 716 1424">Pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines (analyse groupée des 2 études)</td> <td data-bbox="716 1312 1054 1424">Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié</td> <td data-bbox="1054 1312 1430 1424">- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1424 716 1559">Variation du score du critère composite fonctionnel (MSFC) entre l'inclusion et la semaine 96 (analyse individuelle)</td> <td data-bbox="716 1424 1054 1559">Modèle mixte à mesures répétées</td> <td data-bbox="1054 1424 1430 1559">- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique. - Score du critère composite fonctionnelle MSFC à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="347 1559 1430 1592">IRM cérébrale</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1592 716 1733">Nombre total de lésions en T1 rehaussées par le Gadolinium à l'IRM</td> <td data-bbox="716 1592 1054 1733">Régression binomiale négative (<i>offset variable</i> = logarithme du nombre d'IRM réalisées).</td> <td data-bbox="1054 1592 1430 1733">- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique - Lésions rehaussées par le Gadolinium en T1 à l'inclusion (présence vs. absence)</td> </tr> </tbody> </table>	Critère de jugement	Modèle statistique	Facteurs d'ajustement/stratification*	Critères évaluant le handicap			Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines / 24 semaines (analyse groupée des 2 études)	Test du log-rank, Modèle de régression de Cox pour l'estimation des Hazard Ratio (HR)	- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique.	Pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines (analyse groupée des 2 études)	Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié	- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique.	Variation du score du critère composite fonctionnel (MSFC) entre l'inclusion et la semaine 96 (analyse individuelle)	Modèle mixte à mesures répétées	- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique. - Score du critère composite fonctionnelle MSFC à l'inclusion	IRM cérébrale			Nombre total de lésions en T1 rehaussées par le Gadolinium à l'IRM	Régression binomiale négative (<i>offset variable</i> = logarithme du nombre d'IRM réalisées).	- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique - Lésions rehaussées par le Gadolinium en T1 à l'inclusion (présence vs. absence)
Critère de jugement	Modèle statistique	Facteurs d'ajustement/stratification*																				
Critères évaluant le handicap																						
Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines / 24 semaines (analyse groupée des 2 études)	Test du log-rank, Modèle de régression de Cox pour l'estimation des Hazard Ratio (HR)	- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique.																				
Pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines (analyse groupée des 2 études)	Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié	- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique.																				
Variation du score du critère composite fonctionnel (MSFC) entre l'inclusion et la semaine 96 (analyse individuelle)	Modèle mixte à mesures répétées	- Score EDSS à l'inclusion, - Région géographique. - Score du critère composite fonctionnelle MSFC à l'inclusion																				
IRM cérébrale																						
Nombre total de lésions en T1 rehaussées par le Gadolinium à l'IRM	Régression binomiale négative (<i>offset variable</i> = logarithme du nombre d'IRM réalisées).	- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique - Lésions rehaussées par le Gadolinium en T1 à l'inclusion (présence vs. absence)																				

¹² « Multiple Sclerosis Functional Composite » est un critère composite prenant en compte 3 scores cliniques (résultats aux tests exprimés en Z score) :

- le test de marche sur 25 pieds (timed 25-foot walk test) évaluant la motricité et la coordination des membres inférieurs ;
- le test des 9 trous (9-hole Peg Test) évaluant la motricité et la coordination des membres supérieurs ;
- et le PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) évaluant la cognition.

Nombre total de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies à l'IRM	Régression binomiale négative (<i>offset variable</i> = logarithme du nombre d'IRM réalisées).	- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique - Nombre de lésions hyperintenses en T2 à l'inclusion
Nombre total de lésions en T1 hypointenses nouvelles à l'IRM	Régression binomiale négative (<i>offset variable</i> = logarithme du nombre d'IRM réalisées).	- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique - Nombre de lésions en T1 hypointenses à l'inclusion
Variation en pourcentage du volume cérébral à l'IRM entre la semaine 24 et la semaine 96	Modèle mixte à mesures répétées	- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique - Volume cérébrale à 24 semaines
Activité de la maladie		
Proportion de patients avec absence d'activité de la maladie (NEDA) à 96 semaines	Test de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié	- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique
Qualité de vie		
Variation du score de la composante physique de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et la semaine 96	Modèle mixte à mesures répétées	- Score EDSS à l'inclusion - Région géographique - Score de la composante physique de l'échelle SF-36 à l'inclusion
* Les critères de stratification communs à l'ensemble des critères de jugement analysés étaient : le score EDSS à l'inclusion (<4,0 vs. ≥ 4,0) et la région géographique (Etats-Unis vs. autres pays).		

RESULTATS

► Caractéristiques des patients inclus

Un total de 1 656 patients a été inclus dans ces deux études : 821 dans l'étude OPERA I et 835 dans l'étude OPERA II, soit 827 patients traités par ocrelizumab et 829 traités par IFN.

Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux études et entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 37 ans dans les groupes IFN et de 38 ans dans les groupes ocrelizumab, la majorité des patients était des femmes (66%). En moyenne, les premiers symptômes de la maladie étaient apparus environ 6,6 ans avant l'inclusion (médiane =5,0 ans) et le diagnostic de la maladie 4 ans avant l'inclusion (médiane = 1,8). Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,8 dans les quatre groupes. Environ 26% des patients avaient déjà reçu un traitement pour leur SEP-R (majoritairement de l'acétate de glatiramère et de interféron β -1a ou β -1c). Bien que le protocole de l'étude permettait l'inclusion de patients avec une SEP-SP active aucune donnée sur le type de SEP-R à l'inclusion n'est disponible (RR versus SP). D'après une analyse post-hoc, entre 1,9% et 10,2% des patients inclus dans ces deux études ont été rétrospectivement considérés comme atteints d'une SEP-SP active.

L'ensemble des caractéristiques des patients est rapportée dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : caractéristiques des patients des études OPERA I et OPERA II (données groupées)

	Groupes IFN N=829	Groupes ocrelizumab N=827
Age (en années)		
Moyenne (ET)	37,2 (9,2)	37,1 (9,2)
Médiane (min-max)	37,0 (18 - 55)	38,0 (18-56)
Sexe, n (%)		
Homme	277 (33,4)	286 (34,6)
Femme	552 (66,6)	541 (65,4)
Région géographique*, n (%)		
Etats-Unis	219 (26,4)	217 (26,2)
Autres pays	610 (73,6)	610 (73,8)
Score EDSS*		
Moyenne (ET)	2,8 (1,3)	2,8 (1,3)
Médiane (min-max)	2,5 (0,0-6,0)	2,5 (0,0-6,0)
Score < 4, n (%)	627 (75,7)	629 (76,1)

Durée depuis l'apparition des symptômes de la maladie (années)		
Moyenne (ET)	6,5 (6,1)	6,7 (6,2)
Médiane (min-max)	4,8 (0,2-34,9)	5,1 (0,2-33,9)
Durée depuis le diagnostic de la maladie (années)		
Moyenne (ET)	3,9 (4,9)	4,0 (4,9)
Médiane (min-max)	1,7 (0,1-28,5)	1,8 (0,0-28,9)
Nombre de poussées durant les deux années précédentes		
Effectif évalué	827	826
Moyenne (ET)	1,8 (0,9)	1,8 (0,9)
Médiane (min-max)	2,0 (1,0-6,0)	2,0 (1,0-8,0)
Nombre de poussées durant l'année précédente		
Effectif évalué	827	826
Moyenne (ET)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Médiane (min-max)	1,0 (0,0-6,0)	1,0 (0,0-5,0)
Nombre de lésions en T1 rehaussées par le Gadolinium		
Effectif évalué	822	818
Moyenne (ET)	1,9 (5,0)	1,8 (4,6)
Médiane (min-max)	0,0 (0,0-54,0)	0,0 (0,0-56,0)
Nombre de lésions en T1 hypointenses		
Effectif évalué	822	818
Moyenne (ET)	32,9 (35,1)	32,4 (35,2)
Médiane (min-max)	21,0 (0,0-247,0)	21,0 (0,0-226,0)
Nombre de lésions en T2		
Effectif évalué	824	822
Moyenne (ET)	51,0 (37,8)	50,1 (38,8)
Médiane (min-max)	42,0 (0,0-226,0)	40,0 (1,0-233,0)
Patients non précédemment traités par un médicament de la SEP dans les deux ans précédant l'inclusion, n (%)*		
	606 (73,4)	605 (73,3)
Patients précédemment traités par un médicament de la SEP, n (%)		
	220 (26,6)	220 (26,7)
interféron bêta-1a (IM ou SC)	119 (14,4)	106 (12,8)
interféron bêta-1b (SC)	41 (5,0)	54 (6,5)
interféron bêta non autrement précisé	1 (0,1)	1 (0,1)
acétate de glatiramère	81 (9,8)	77 (9,3)
natalizumab	1 (0,1)	1 (0,1)
fingolimod	0	5 (0,6)
dimethyl fumarate	0	1 (0,1)
teriflunomide	0	0
alemtuzumab	0	0
Nombre de patients traités par un autre médicament de la SEP :		
immunoglobuline normale	4 (0,5)	3 (0,4)
immunosoglobuline normale	2 (0,2)	2 (0,2)
mycophénolate mofétil	2 (0,2)	0
azathioprine	0	1 (0,1)

* critères de stratification

► Critère de jugement principal : taux annualisé de poussées

- Analyse principale

Après 96 semaines de traitement, le taux annualisé de poussées a été plus élevé dans les groupes IFN que dans les groupes ocrelizumab :

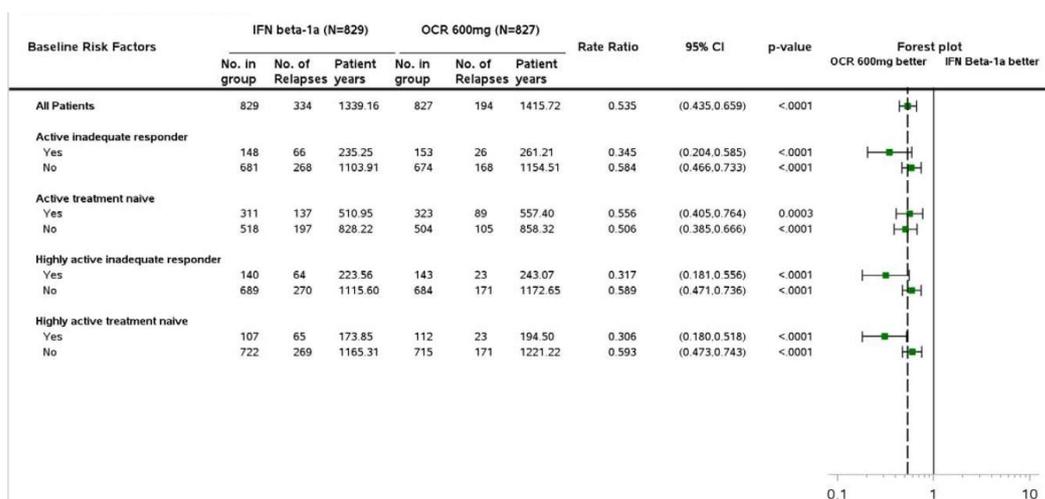
- Etude OPERA I : 0,292 [0,235; 0,361] versus 0,156 [0,122; 0,200]; RR=0,536 IC95% = [0,400 ; 0,719] , p<0,0001;
- Etude OPERA II: 0,290 [0,234; 0,361] versus 0,155 [0,121; 0,198]; RR=0,532 IC95% = [0,397; 0,714], p<0,0001.

Cette différence reviendrait à éviter en moyenne une poussée tous les 6,5 à 7,5 ans, chez des patients qui feraient en moyenne 2 poussées sous IFN si la maladie reste stable sur cette même période.

- Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupes à visée exploratoire ont été réalisées chez des patients avec une SEP-RR « très active » naïfs de traitement (environ 17% des patients) ou en échec d'un traitement de 1^{ère} intention (environ 14% des patients). Ces résultats sont cohérents avec ceux issus des analyses principales, cf. figure 1 ci-dessous.

Figure 1 : forest plot des analyses en sous-groupe selon l'activité de la maladie



Par ailleurs, des analyses post-hoc ont tenté d'identifier rétrospectivement les patients atteints de SEP-SP avec poussées (estimé entre 1,9% et 10,2% des patients des deux études). Les limites méthodologiques de cette analyse ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de l'ocrelizumab dans les SEP-SP avec poussées.

► Critères de jugement secondaires

L'ensemble des résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous.

La supériorité de l'ocrelizumab versus IFN β-1a été mise en évidence sur la majorité de ces critères secondaires de jugement et notamment sur ceux évaluant le handicap :

- pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines (HR=0,60 [0,45 ; 0,81], p=0,0006), voir figure 2 ;
- pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines (HR=0,60 [0,43 ; 0,84], p=0,0025), voir figure 3 ;
- pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines (RR=1,33 [1,05 ; 1,68], p=0,0194).

En revanche, les résultats ont été non-significatifs sur la variation du score MSFC dans l'étude OPERA I et sur la variation du volume cérébral total à l'IRM dans l'étude OPERA II. Par conséquent, les critères secondaires suivants dans l'ordre séquentiel prédéfini (variation du volume cérébral à l'IRM, composante physique de l'échelle de qualité de vie SF-36 et NEDA) sont considérés comme exploratoires et non significatifs. Ils ne seront pas détaillés dans cet avis.

Tableau 2 : critères secondaires de jugement hiérarchisés

	OPERA I		OPERA II	
	IFN N=411	ocrelizumab N=410	IFN N=418	ocrelizumab N=417
Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 12 semaines Pourcentage de patients avec l'évènement à la semaine 96 (%) Hazard Ratio [IC95%]	Données groupées OPERA I et II interféron bêta-1a N=829 ; ocrelizumab N=827 15,2% <i>versus</i> 9,8% 0,60 [0,45 ; 0,81], p=0,0006			
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM RR ajusté [IC95%], p	0,286 [0,200 ; 0,409]	0,016 [0,009 ; 0,030]	0,416 [0,309 ; 0,561]	0,021 [0,012 ; 0,036]
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies à l'IRM, N [min ; max] RR ajusté [IC95%], p	1,413 [1,123 ; 1,777]	0,323 [0,256 ; 0,407]	1,904 [1,536 ; 2,359]	0,325 [0,259 ; 0,409]
Proportion de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines Pourcentage de patients RR stratifié [IC95%], p	Données groupées OPERA I et II interféron bêta-1a N=614 ; ocrelizumab N=628 15,64% [12,85 ; 18,75] <i>versus</i> 20,70% [17,60 ; 24,08] 1,33 [1,05 ; 1,68], p=0,0194			
Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 24 semaines Pourcentage de patients avec l'évènement à la semaine 96 Hazard Ratio [IC95%]	Données groupées OPERA I et II interféron bêta-1a N=829 ; ocrelizumab N=827 12% <i>versus</i> 7,6% 0,60 [0,43 ; 0,84], p=0,0025			
Nombre moyen de lésions en T1 hypointenses nouvelles N [min ; max] RR ajusté [IC95%], p	0,982 [0,780 ; 1,237]	0,420 [0,337 ; 0,524]	1,255 [1,003 ; 1,571]	0,449 [0,359 ; 0,560]
Variation du score du critère composite fonctionnel MSFC Moy. ajustée à 96 semaines IC95% de la moyenne ajustée Différence des moy. ajustées IC95%	0,174 [0,113 ; 0,235]	0,213 [0,153 ; 0,273]	0,169 [0,112 ; 0,226]	0,276 [0,222 ; 0,331]
Variation en pourcentage du volume cérébral à l'IRM entre la semaine 24 et la semaine 96 % moyen de variation entre les semaines 24 et 96, moyenne ajustée [IC95%] Différence des moyennes ajustées [IC95%]	Analyse séquentielle hiérarchique interrompue.		N=259 -0,750 [-0,851 ; -0,649]	N=287 -0,638 [-0,734 ; -0,543]
			0,122 [-0,018 ; 0,241], NS	

Figure 2: progression du handicap confirmé à 12 semaines (analyse groupée)

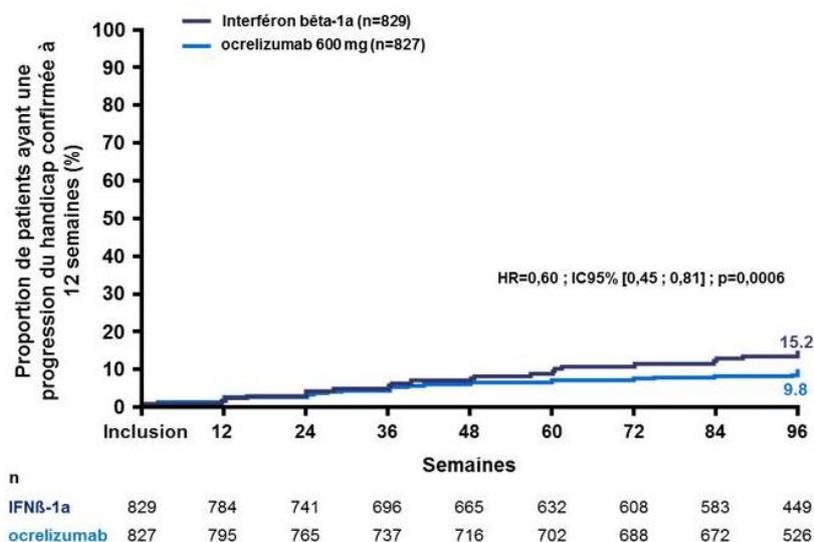
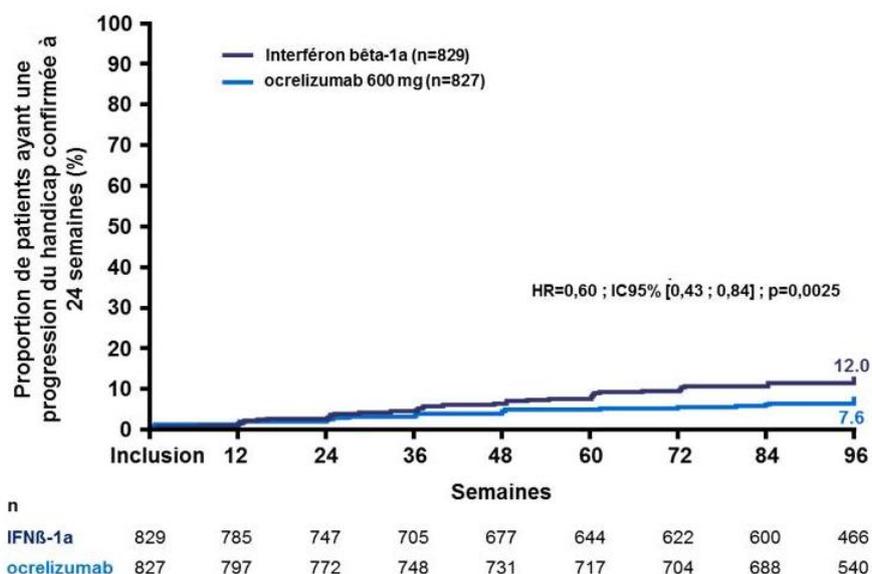


Figure 3 : progression du handicap confirmé à 24 semaines (analyse groupée)



8.1.2 Meta-analyse de comparaison indirecte

► Objectif et méthode

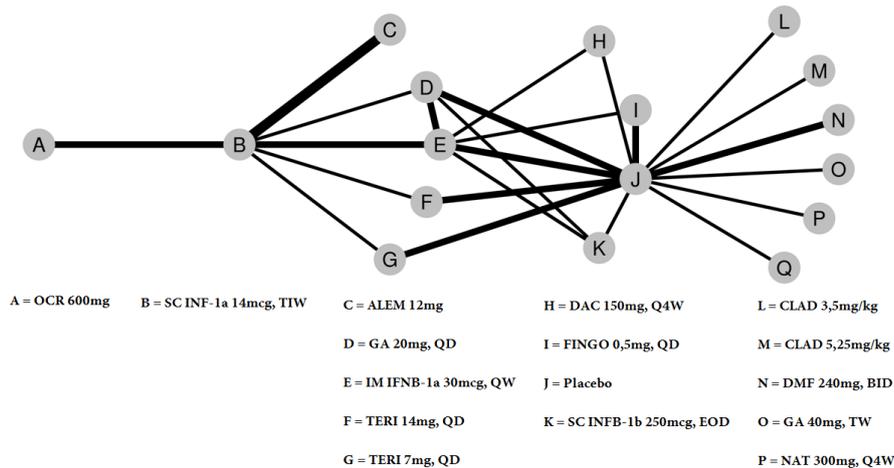
Le laboratoire a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était de comparer indirectement l'efficacité et la tolérance d'ocrelizumab par rapport aux autres médicaments indiqués dans les SEP-R. Une revue systématique de littérature dans les bases MEDLINE, embase et Cochrane a permis d'identifier 32 essais cliniques randomisés inclus dans cette méta-analyse. L'hétérogénéité des patients inclus dans cette méta-analyse, notamment en termes d'antécédents de traitement et de sévérité de la maladie, limite la portée des conclusions.

► Résultats

- Taux annualisé de poussées

Les 32 études ont été incluses pour la comparaison indirecte des taux annualisés de poussées (cf. figure 4). La définition clinique des poussées n'a pas été strictement identique dans ces 32 études.

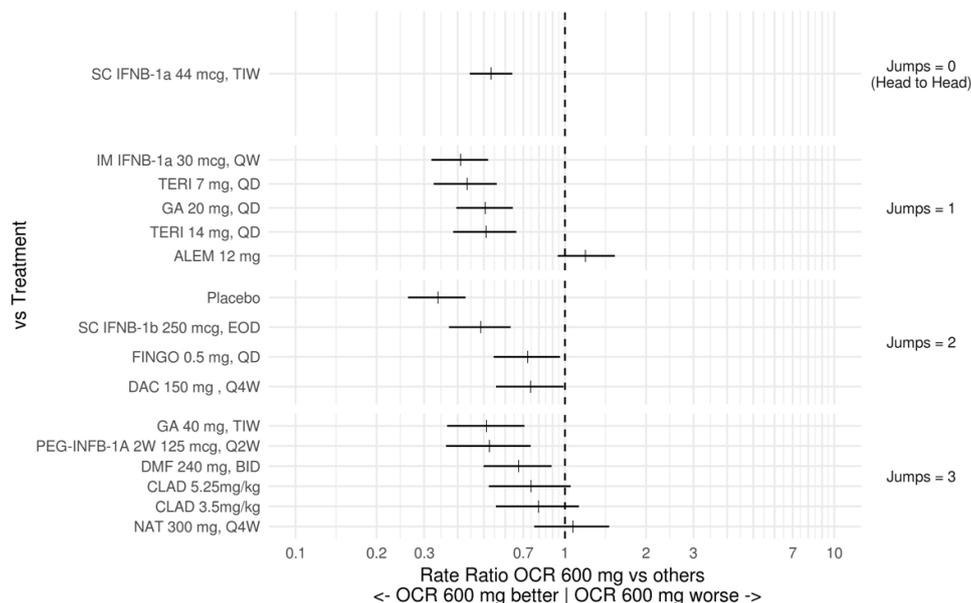
Figure 4 : schéma du réseau pour la comparaison indirecte des taux annualisés de poussées



Cette analyse suggère :

- la supériorité de l'ocrelizumab sur le taux annualisé de poussées par rapport au placebo, à l'interféron-bêta-1a (IM 30 µg -1x/semaine et SC 44 µg 3x/semaine), au tériflunomide (7mg et 14mg /jour), à l'interféron bêta-1b 250 µg, à l'acétate de glatiramère (20 mg 1x/jour et 40 mg 3x/semaine), au peginterféron bêta-1a, au dimethylfumarate, au fingolimod et daclizumab (AMM retirée)
- l'absence de différence par rapport à la cladribine 3,5 et 5,25 mg/kg, au natalizumab et à l'alemtuzumab, cf. figure 5.

Figure 5 : forest plot de la comparaison des taux annualisés de poussées



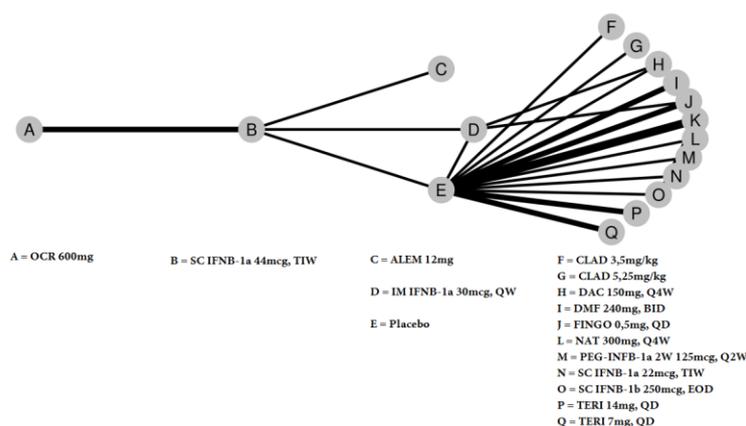
ALEM : alemtuzumab ; CLAD : cladribine DAC : daclizumab ; DMF : dimethyl fumarate ; FINGO : fingolimod ; GA : acétate de glatiramère ; NAT : natalizumab ; OCR : ocrelizumab ; PEG-INFB-1A 2W : peginterféron bêta-1a ; SC INFB-1a : interféron bêta-1a sous-cutané ; SC INFB-1b : interféron bêta-1b sous-cutané ; TERI : tériflunomide.

EOD : tous les 2 jours ; BID : 2 fois par jour ; QD : 1 fois par jour ; QW : 1 fois par semaine ; Q2W : 2 fois par semaine ; Q4W : toutes les 4 semaines ; TIW : 3 fois par semaine.

- Progression du handicap confirmé à 12 semaines

Un total de 22 études a été inclus pour l'analyse de ce critère (cf. figure 6). La définition de la progression du handicap n'a pas été strictement identique d'une étude à l'autre.

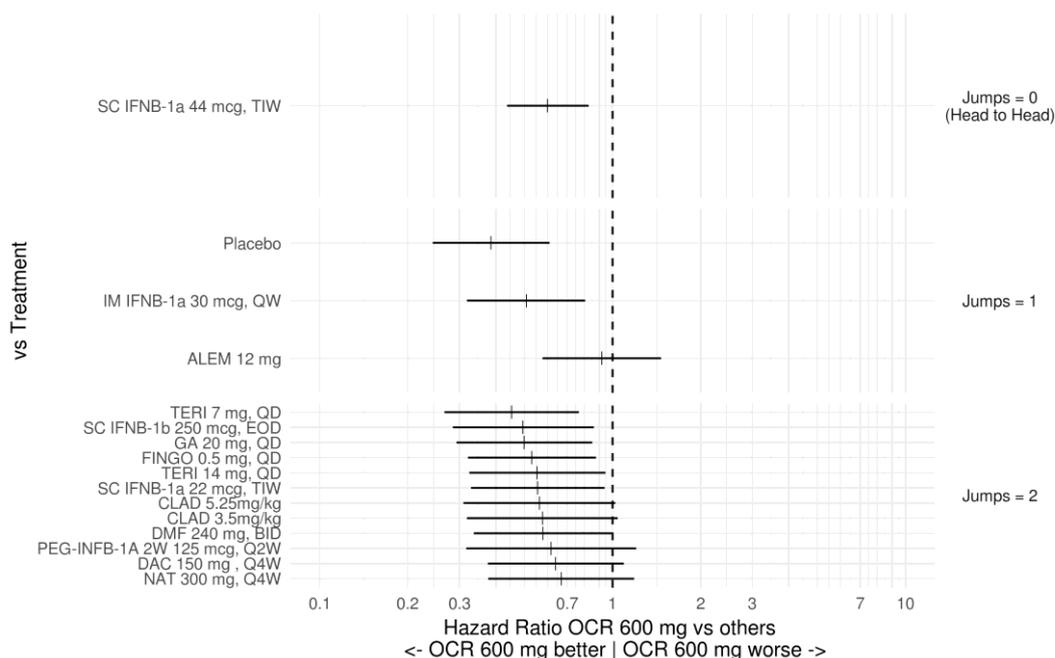
Figure 6 : schéma du réseau pour la comparaison de la progression du handicap confirmé à 12 semaines



Cette analyse suggère :

- la supériorité de l'ocrelizumab sur ce critère par rapport au placebo, au teriflunomide (7mg et 14mg /jour), interféron bêta-1b SC 250µg (tous les 2 jours), acétate de glatiramère 20 mg (1x/jour), interféron-bêta-1a (IM 30 µg -1x/semaine, SC 44 µg 3x/semaine et SC 22 µg 3x/semaine), au fingolimod et au diméthylfumarate ;
- l'absence de différence sur ce critère par rapport à la cladribine 3,5 et 5,25 mg/kg, au peginterféron bêta-1a, au daclizumab (AMM retirée), au natalizumab et à l'alemtuzumab, cf. figure 7

Figure 7 : forest plot de la comparaison des progressions du handicap confirmées à 12 semaines



ALEM : alemtuzumab ; CLAD : cladribine DAC : daclizumab ; DMF : dimethyl fumarate ; FINGO : fingolimod ; GA : acétate de glatiramère ; NAT : natalizumab ; OCR : ocrelizumab ; PEG-IFNB-1A 2W : peginterféron bêta-1a ; SC IFNB-1a : interféron bêta-1a sous-cutané ; SC IFNB-1b : interféron bêta-1b sous-cutané ; TERI : tériflunomide.
 EOD : tous les 2 jours ; BID : 2 fois par jour ; QD : 1 fois par jour ; QW : 1 fois par semaine ; Q2W : 2 fois par semaine ; Q4W : toutes les 4 semaines ; TIW : 3 fois par semaine.

08.2 Qualité de vie

Les deux études pivots de l'ocrelizumab dans la SEP (OPERA I et OPERA II) prévoyaient l'analyse de la qualité de vie (composante physique du questionnaire SF-36) parmi les critères secondaires de jugement hiérarchisés. Aucune différence sur ce critère n'a été mise en évidence

entre les groupes ocrelizumab et IFN dans les études OPERA I et OPERA II. Pour rappel, ces données sont considérées comme exploratoires dans la mesure où d'autres critères secondaires de jugement analysés en amont dans la séquence hiérarchisée étaient négatifs (cf. paragraphe 8.1.1).

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des essais cliniques

Les analyses ont été réalisées chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT modifiée) soit 826 patients dans les groupes IFN et 825 patients dans les groupes ocrelizumab. Les données de tolérance groupées issues des études OPERA I et OPERA II sont rapportées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : données de tolérance des études OPERA I et OPERA II

	IFN	ocrelizumab
	N = 826	N = 825
	n (%)	n (%)
Au moins 1 EI	688 (83,3)	687 (83,3)
Au moins 1 EI lié au traitement	513 (62,1)	425 (51,5)
Au moins 1EI grave	72 (8,7)	57 (6,9)
Au moins 1 EI grave lié au traitement	12 (1,5)	15 (1,8)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	51 (6,2)	29 (3,5)
Au moins 1 EI de grades ≥ 3	244 (29,5)	277 (32,5)

Les EIs liés au traitement les plus fréquents (> 5%) dans ces deux études ont concernés les systèmes d'organe classe suivant : « Troubles généraux et réactions au point d'injection » (41,8% dans les groupes IFN versus 8,5% dans les groupes ocrelizumab) ; « blessures, empoisonnement et complications après une intervention » (10,4% versus 34,7%), « infections et infestations » (10,0% versus 13,2%), « affections du système nerveux central » (8,8% versus 4,4%), « investigations » (7,5% versus 2,3%) et « troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs » (5,9% versus 2,4%).

Trois patients sont décédés pendant l'étude (2 dans les groupes IFN et 1 dans les groupes ocrelizumab). Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement (2 suicides et 1 occlusion intestinale).

► Événements indésirables d'intérêt particulier

- *Tumeurs malignes*

Plus de patients des groupes ocrelizumab que des groupes IFN ont eu un diagnostic de tumeurs malignes pendant l'étude : 4 patients (un cancer rénal, un mélanome malin et deux cancers du sein) versus 2 patients (lymphome à cellules du manteau et carcinome épidermoïde). Cinq patients du groupe ocrelizumab ont eu un diagnostic de lésions pré-cancéreuses, aucun dans le groupe IFN. Le risque de tumeurs malignes a été ajouté au plan de gestion des risques (PGR) comme risque important potentiel et devra être suivi à long terme.

- *Réactions à la perfusion (RAP)*

Plus de patients des groupes ocrelizumab (34,3%) que des groupes IFN (9,7%) ont eu une RAP. Ces RAP ont été majoritairement de grades 1-2 (98,8% dans les groupes IFN et 92,6% dans les groupes ocrelizumab). Un cas de RAP de grade 3 a été rapporté dans les groupes IFN contre 20 dans les groupes ocrelizumab.

- *Infections*

Le nombre d'infection (58,5% versus 53,4%) et d'infection opportunistes (7,0% versus 4,1%) ont été plus élevés dans les groupes ocrelizumab que dans les groupes IFN : 58,5% versus 53,4%. En revanche les infections graves (1,8% versus 3,8%) et les infections de grades 3 (2,9% versus 3,9%) ont été plus élevées dans les groupes IFN que dans les groupes ocrelizumab.

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

Aucun cas de LEMP n'a été observé dans cette étude.

8.3.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents pendant un traitement par ocrelizumab (toutes indications confondues) sont les suivants :

Très fréquents (≥1/10)	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe, diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M, réactions associées à la perfusion.
Fréquents (≥1/100)	Sinusite, bronchite, herpès buccal, gastroentérite, infection des voies respiratoires, infection virale, zona, conjonctivite, cellulite, toux, catarrhe, diminution du taux sanguin d'immunoglobulines G, neutropénie.

8.3.3 Données issues du PGR

Risques important identifiés	Réaction à la perfusion Infections
Risques potentiels	Réactions d'hypersensibilité Tumeurs malignes (dont des cancers du sein) Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Infection sévères en lien avec la diminution des immunoglobulines totales (en particulier chez les patients prétraités par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ou chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie)
Informations manquantes	Utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 55 ans Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Tolérance à long terme Utilisation concomitante avec d'autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs autres que les corticoïdes pour la prise en charge des poussées aiguës Tolérance de ocrelizumab après un traitement par immunosuppresseur ou immunomodulateur autre que les interférons β et l'acétate de glatiramère Tolérance des immunosuppresseurs et immunomodulateurs après un traitement par ocrelizumab

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'ocrelizumab (OCREVUS) dans la sclérose en plaques récurrentes (SEP-R) repose principalement sur deux études de phase III randomisées, double aveugle, comparatives versus interféron β-1a (IFN – spécialité REBIF) aux méthodologies identiques (études OPERA I et OPERA II¹⁰).

Ces études ont randomisé 1 656 patients : 829 dans les groupes IFN et 827 dans les groupes ocrelizumab. Les patients étaient atteints de SEP-R relativement précoces et peu actives, avec un délai médian depuis le diagnostic d'environ 1,75 an, un nombre médian de poussées dans les deux ans précédant l'inclusion de 2 et un score EDSS moyen à l'inclusion de 2,8. Seulement 26,65% des patients avaient déjà reçu un traitement pour leur SEP-R, il s'agissait majoritairement d'acétate de glatiramère et d'interféron β -1a ou β-1c.

Après 96 semaines de traitement, le taux annualisé de poussés (critère de jugement principal) a été plus élevé dans les groupes IFN que dans les groupes ocrelizumab :

- étude OPERA I : 0,292 [0,235; 0,361] versus 0,156; [0,122; 0,200], RR=0,536 IC95%=[0,400 ; 0,719], p<0,0001 ;

- étude OPERA II : 0,290 [0,234; 0,361] versus 0,155 [0,121; 0,198], RR= 0,532 IC95%=[0,397; 0,714], p<0,0001.

La supériorité de l'ocrelizumab versus IFN a également été mise en évidence sur la majorité des critères secondaires hiérarchisés, et tout particulièrement sur :

- les critères évaluant le handicap (analyse groupée pré-spécifiée des deux études) :
 - o pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines : 15,2% versus 9,8%, HR = 0,60 [0,45 ; 0,81], p=0,0006;
 - o pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines : 15,6% versus 20,7%, RR = 1,33 [1,05 ; 1,68], p=0,0194 ;
 - o pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines : 12% versus 7,6%, HR = 0,60 [0,43 ; 0,84], p=0,0025.
- et les critères d'imagerie IRM (analyse individuelle des deux études) :
 - o nombre moyen de lésion en T1 Gd+ : RR=0,058 [0,032 ; 0,104], p<0,0001 dans OPERA I et RR=0,051 [0,029 ; 0,089], p<0,0001 dans OPERA II ;
 - o nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies : RR=0,229 [0,174 ; 0,300], p<0,0001 dans OPERA I et RR=0,171 [0,130 ; 0,225], p<0,0001 dans OPERA II ;
 - o nombre moyen de nouvelles lésions hypointenses en T1 : RR= 0,428 [0,328 ; 0,557], p<0,0001 dans OPERA I et RR= 0,357 [0,272 ; 0,470], p<0,0001 dans OPERA II.

En revanche, les résultats ont été non-significatifs sur la variation du score MSFC dans l'étude OPERA I et sur la variation du volume cérébral total à l'IRM dans l'étude OPERA II. Par conséquent, les critères secondaires suivants dans l'ordre séquentiel prédéfini (variation du volume cérébral à l'IRM, composante physique de l'échelle de qualité de vie SF-36 et NEDA) sont considérés comme exploratoires et non significatifs.

Des analyses en sous-groupes à visée exploratoires ont été réalisées chez des patients avec une SEP-R « très active » (moins de 30% des patients), ces résultats sont cohérents avec ceux issus des analyses principales. Toutefois, en l'absence de comparaison directe aux médicaments indiqués dans les formes très actives de SEP-RR (GILENYA [fingolimod] /TYSABRI [natalizumab]), il n'est pas possible de quantifier l'apport thérapeutique supplémentaire d'ocrelizumab chez ces patients.

Enfin, des analyses post-hoc ont tenté d'identifier rétrospectivement les résultats chez les patients atteints de SEP-SP avec poussées (estimé entre 1,9% et 10,2% des patients des deux études). Ces données de faible niveau de preuve ne permettent pas d'évaluer l'intérêt clinique supplémentaire d'ocrelizumab dans les SEP-SP.

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité d'ocrelizumab par rapport aux autres traitements de la SEP-R (méta-analyse non publiée). En raison de l'hétérogénéité importante entre les études, notamment en termes de gravité de la maladie et d'antécédents de traitement, et des différences de définition des critères de jugement, ces résultats ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de l'ocrelizumab par rapport à l'ensemble des comparateurs d'OCREVUS dans la SEP-R notamment TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod).

Concernant le profil de tolérance, le nombre d'événements indésirables (EI) liés au traitement a été plus élevé dans les groupes IFN que dans les groupes ocrelizumab (62,1% versus 51,5%). En revanche, le nombre d'EI graves et d'EI de grades ≥ 3 ont été globalement comparables entre les deux groupes (8,7% versus 6,9% et 29,5% versus 32,5%). Plus de patients des groupes ocrelizumab que des groupes IFN ont eu un diagnostic de tumeur maligne pendant l'étude : 4 patients (un cancer rénal, un mélanome malin et deux cancer du sein) versus 2 patients (lymphome du manteau et carcinome épidermoïde). Cinq patients du groupe ocrelizumab ont eu un diagnostic de lésion précancéreuse, aucun dans le groupe IFN. Ce risque de tumeurs malignes, également mis en évidence dans les SEP primaires progressive, a été ajouté au plan de gestion des risques (PGR) comme risque important potentiel et devra être suivi à long terme. Les risques importants identifiés au PGR sont les réactions à la perfusion et les infections.

Compte tenu des données d'efficacité issues de deux études randomisées, double aveugle, réalisées majoritairement chez des patients atteints d'une SEP-RR peu active et ayant démontré la supériorité à 96 semaines de l'ocrelizumab versus interféron β -1a sur le taux annualisé de poussées, le délai de progression et d'amélioration du handicap, il est attendu un impact sur la morbidité des patients avec une forme précoce de SEP-RR en termes de durée et d'activité de la maladie. L'impact supplémentaire de l'ocrelizumab sur la morbidité des patients atteints de SEP-RR très actives et de SEP-SP avec poussées reste à établir faute de données robustes. Aucun impact sur la qualité de vie n'est attendu (absence de différence sur la composante physique du score SF-36). Le profil de tolérance d'ocrelizumab est marqué par des risques importants de réactions à la perfusion et d'infections potentiellement sévères. Des données à plus long terme seront nécessaires pour mieux connaître le profil de tolérance d'ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années. Le potentiel sur-risque de tumeurs malignes doit en particulier être suivi (cf. PGR, paragraphe 8.2.3).

En conséquence, OCREVUS apporte une réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié uniquement dans les SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

En raison de son utilisation réservée à l'usage hospitalier et du risque important de réaction à la perfusion nécessitant une surveillance particulière, ocrelizumab est susceptible d'avoir un impact négatif sur l'organisation des soins.

08.5 Programme d'études

N°Protocole	Phase	Indication	Descriptif
WA21493	Phase II	SEP-R	OLE (Open-Label Extension) : étude d'extension de la phase II
WA21092 et WA21093	Phase III	SEP-R	OPERA OLE (Open-Label Extension) : études d'extension des deux phase III
WA25046	Phase III	SEP-PP	ORATORIO OLE (Open-Label Extension of ORATORIO patients)
MA30005	Ph IIIb	SEP-R	CASTING
MN 30035	Ph IIIb	SEP-R	CHORDS (étude USA/Canada)
MA30143	Ph IIIb	SEP-R	ENSEMBLE
MN39158	Ph IIIb	SEP-R	Etude extension en ouvert des études de phase IIIb CASTING (MA30005) et ENSEMBLE (MA30143)

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine¹³. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique¹⁴. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

Le niveau d'activité inflammatoire doit être évalué sur le plan clinique (nombre et sévérité des poussées) et/ou sur le plan radiologique (nombre et volumes des lésions en T1 rehaussées au gadolinium et/ou lésions en T2). L'évaluation de la progression du handicap est en revanche uniquement basée sur la clinique, les critères d'imagerie n'étant ni validés ni standardisés pour déterminer la progression de la maladie¹⁵.

Événement démyélinisant isolé

Chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et considérés comme à haut risque de développer une SEP cliniquement définie, l'objectif des traitements de fond est d'augmenter le délai d'apparition d'une SEP confirmée^{16 17}. Dans cette situation, seuls certains interférons bêta ont l'AMM (AVONEX, BETAFERON, EXTAVIA, REBIF).

SEP-RR

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisé dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme^{16 17}. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE) et deux spécialités par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthylfumarate (TECFIDERA). Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Dg+, charge lésionnelle en T2...) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1^{ère} ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée^{16 17}. Plusieurs critères de non réponse aux traitements de 1^{ère} ligne ont été proposés : les critères de Rio¹⁸, les critères de la société savante canadienne¹⁹ voire l'approche « NEDA » (no evident disease activity). Bien que la définition de l'échec aux traitements de 1^{ère} ligne ne soit pas consensuelle, l'utilisation des traitements de 2^{ème} ligne et plus en France est cadrée par les AMM des spécialités concernées et/ou les recommandations de la Commission.

¹³ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

¹⁴ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; 372: 1502-17.

¹⁵ Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15; 83: 278-86

¹⁶ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

¹⁷ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

¹⁸ Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 605-12

¹⁹ Freedman MS et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci. 2013; 40: 307-23.

TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod) ont ainsi une AMM réservée aux formes très actives de SEP-RR²⁰, LEMTRADA (alemtuzumab) est restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne et la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) a l'AMM dans les formes hautement active de SEP-R associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1^{ère} ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1^{ère} ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisantes validant l'intérêt d'une thérapie d'induction par rapport à une escalade thérapeutique et compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. La mitoxantrone est considérée comme un traitement de recours à réserver aux situations d'impasse thérapeutique tout particulièrement en raison de son profil de tolérance²¹.

L'utilisation de ces quatre médicaments doit se faire en fonction du profil de tolérance de ces immunosuppresseurs, des caractéristiques et préférences des patients ainsi que des antécédents de traitement. Chez les patients ayant une maladie stabilisée sous l'un de ces quatre traitements de fond (nombre et gravité des poussées fortement diminuées et absence de nouvelles lésions à l'IRM), il n'existe pas de données robustes évaluant l'intérêt clinique de la poursuite de ces immunosuppresseurs par rapport à leur arrêt avec reprise d'un traitement de 1^{ère} ligne.

AUTRES ALTERNATIVES

MAVENCLAD (cladribine) a obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-R très active. En raison de l'insuffisance des données d'efficacité et de tolérance dans la population recommandée par l'AMM où il existe désormais plusieurs alternatives et compte tenu des inquiétudes sur son profil de tolérance à moyen et long terme, la Commission a considéré que MAVENCLAD n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle et que son SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (cf. avis d'inscription du 19/09/2018).

Par ailleurs, la Commission souligne que plusieurs immunosuppresseurs (le rituximab notamment) sont parfois utilisés hors-AMM dans le traitement des formes très actives ou sévères de SEP-R sans que des données robustes confirment leur intérêt clinique dans ces situations.

Place de OCREVUS dans la stratégie thérapeutique :

OCREVUS (ocrelizumab) est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées). Sa supériorité a été établie versus interféron β -1a chez des patients majoritairement atteints SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

La Commission rappelle que l'usage de ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>). Dans la mesure du possible, un désir de grossesse doit être anticipée et régulièrement évoqué avec les patients atteints de SEP-R.

²⁰ - patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou

- patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente

²¹ Voir avis de réévaluation du 3 octobre 2018

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

010.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique grave, évolutive, et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► OCREVUS est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées). Il est néanmoins rappelé que la supériorité de l'ocrelizumab versus interféron β -1a a été démontrée dans une population majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. Il existe des incertitudes de tolérance à moyen et long terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la forme active de sclérose en plaques récurrentes,
- sa prévalence estimée à environ 72 900 patients en France,
- du besoin médical insuffisamment couvert identifié,
- de la réponse apportée par OCREVUS au besoin médical identifié dans les SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, en raison de l'impact sur la morbidité en termes de l'impact positif sur le handicap. Dans les formes de SEP RR très actives et SP, OCREVUS n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié, faute de donnée robuste permettant de documenter un impact sur la morbidité et la qualité de vie dans ces situations cliniques.
- et du potentiel impact négatif de l'ocrelizumab sur l'organisation des soins (utilisation hospitalière, risque très fréquent de réactions à la perfusion nécessitant une surveillance particulière)

OCREVUS est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OCREVUS est important dans « le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1) ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de supériorité de l'ocrelizumab versus interféron β -1a dans deux études de phase III sur le taux annualisée de poussée et sur le niveau de handicap ;
- avec un gain modeste et cliniquement pertinent sur ces critères de jugement, sans amélioration de la qualité de vie de ces patients,
- dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ;
- l'absence de donnée comparative directe versus les traitements des formes très actives, ou sévères de SEP-R ;
- l'absence de données chez les patients atteints de SEP-SP active ;
- et les incertitudes majeures sur la tolérance au-delà de 2 ans d'utilisation en particulier les conséquences au long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années ;

la Commission considère qu'OCREVUS :

- apporte une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR III) versus interféron β -1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire,
- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

010.3 Population cible

La population cible d'OCREVUS dans cette indication est celle des patients atteints d'une sclérose en plaques récurrente active qui comprend les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ainsi que les patients atteints de SEP-R (= SEP-RR ou SEP-SP) très active ou sévère.

Le calcul de la population suit le raisonnement suivant :

- la prévalence des personnes en affection de longue durée (ALD) pour une sclérose en plaques était de 135 / 100 000 en 2015²² pour le régime général. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 90 000,
- les formes primaires progressives représentent 10 à 15% de l'ensemble des SEP²³, soit un maximum de patients de 81 000 en forme récurrente (SEP-R),
- d'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), sur l'ensemble des patients vus en consultation au moins une fois entre le 01/07/2016 et le 30/06/2017 :
 - entre 54% et 41% avaient une SEP-R active selon les critères de Lublin soit un minimum de 33 210 patients et un maximum de 43 740 patients,
 - environ 5,4% avaient une SEP-R (= SEP-RR ou SEP-SP) très active ou sévère, soit 4 374 patients représentant ainsi entre 13,2% et 10% des patients avec une SEP-R active.

Au total, la population cible d'OCREVUS serait au maximum de 43 740 patients.

²² Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

²³ <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte>

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie » et aux posologies de l'AMM.

► Demande de données

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, la Commission souhaite qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active, sévère ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :

- les conditions d'utilisation des médicaments et les caractéristiques des patients traités ;
- les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription ;
- et les séquences de traitements en France.

Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par OCREVUS devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.