

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 octobre 2018***Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 30 mai
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 02/10/2018.****mitoxantrone*****ELSEP 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 564 344 1 1)****B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 564 345 8 9)****B/1 flacon de 12,5 ml (CIP : 34009 564 346 4 0)**

Laboratoire MYLAN MEDICAL

Code ATC	L01DB07 (antineoplasique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible à la demande de la Commission
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe

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

SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales démontrant la supériorité de la mitoxantrone versus placebo dans une population naïve de traitement de fond (hors AMM) ; - l'absence de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, interventionnelles ou observationnelles, dans la population de l'AMM ; - l'évolution de la stratégie thérapeutique des SEP-R très actives, sévères, ou agressives depuis la dernière évaluation d'ELSEP ; - et le profil de tolérance défavorable de la mitoxantrone notamment marqué par un risque fréquent de leucémies aigües myéloïdes et des troubles majeurs de la fertilité (risque d'aménorrhée définitive) ; <p>La Commission considère qu'ELSEP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la SEP récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.</p>
ISP	ELSEP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Cf. rapport de réévaluation (en annexe).
Recommandations	<p>► Demandes 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 l'indication précise de l'AMM et de la complexité de la prise en charge des SEP-R hautement active associées à une invalidité évoluant rapidement, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par ELSEP devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.</p> <p>► Portée de l'avis</p> <p>Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des spécialités à base de mitoxantrone. Par conséquent, la Commission souhaite revoir les spécialités NOVANTRONE et ses génériques.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 20/10/2003 Plan de gestion des risques (cf. paragraphe 8.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques cytotoxiques et apparentés L01DB Anthracyclines et apparentés L01DB07 mitoxantrone

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

02.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive, grave 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.

► ELSEP est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap chez des patients ayant une SEP-R (=RR + SP) hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

► Compte tenu de l'absence de données robustes chez les patients prétraités par immunosuppresseurs et du profil de tolérance défavorable d'ELSEP notamment marqué par un risque de leucémies aiguës myéloïdes et d'aménorrhées définitives, le rapport efficacité/effet indésirables d'ELSEP est faible.

► Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques à la mitoxantrone, molécule qui est disponible dans plusieurs spécialités.

► Il s'agit d'un traitement de recours à réserver aux situations d'impasse thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des formes agressives de SEP-RR ou de SEP-SP,
- sa prévalence estimée à 3 600 patients en France,
- du besoin médical insuffisamment couvert,

- de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie démontré),
ELSEP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ELSEP est faible dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données initiales démontrant la supériorité de la mitoxantrone versus placebo dans une population naïve de traitement de fond (hors AMM) ;
- l'absence de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, interventionnelles ou observationnelles, dans la population de l'AMM ;
- l'évolution de la stratégie thérapeutique des SEP-R très actives, sévères, ou agressives depuis la dernière évaluation d'ELSEP ;
- et le profil de tolérance défavorable de la mitoxantrone notamment marqué par un risque fréquent de leucémies aigües myéloïdes et des troubles majeurs de la fertilité (risque d'aménorrhée définitive) ;

La Commission considère qu'ELSEP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la SEP récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

02.3 Population cible

La population cible d'ELSEP est celle des patients atteints de SEP-R (=RR+SP) hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe :

- la prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 139 / 100 000 en 2016¹ 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 100 000 ;
- Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer précisément combien de patients atteints de SEP-R hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement sont éligibles à ce traitement de recours. Ce traitement devant être utilisé lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe, il peut être considéré que la population cible est proche de la population rejointe :
 - o en 2017, le laboratoire a déclaré avoir vendu 218 flacons de 10ml (soit 20 mg). La dose recommandée d'ELSEP étant de 12 mg/m² pour 6 cycles au maximum et la surface corporelle moyenne étant de 1,83m² il peut être estimé qu'environ 36 patients ont été traités par ELSEP en 2017.

Au total, la population cible d'ELSEP est estimée à moins de 100 patients par an. Cette spécialité étant essentiellement utilisé comme traitement de recours dans des situations d'impasse thérapeutique, ce nombre est susceptible d'être surestimé.

¹ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

² N. Sabaterie, et al. La surface corporelle de la population française : proposition d'une distribution pour l'évaluation des risques sanitaires. Environ Risque Sante 2013; 12: 397-407

03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

► Demandes 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 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 l'indication précise de l'AMM et de la complexité de la prise en charge des SEP-R hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par ELSEP devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des spécialités à base de mitoxantrone. Par conséquent, la Commission souhaite revoir les spécialités NOVANTRONE et ses génériques.

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Rapport d'évaluation des médicaments de la sclérose en plaques
récurrente très active ou hautement active associée à une invalidité
évoluant rapidement**

*Ce rapport est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété par des avis
par spécialité*

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

► LEMTRADA

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 12/09/2013 Plan de gestion des risques (cf. paragraphe 8.3)
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
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA34 alemtuzumab

► GILENYA

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/03/2011 Plan de gestion des risques (cf. paragraphe 8.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement La 1 ^{ère} administration doit être effectuée en milieu hospitalier
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA27 fingolimod

► ELSEP

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 20/10/2003 Plan de gestion des risques (cf. paragraphe 8.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques cytotoxiques et apparentés L01DB Anthracyclines et apparentés L01DB07 mitoxantrone

► TYSABRI

AMM	Date initiale (procédure centralisé) : 27/06/2006 Plan de gestion des risques (cf. paragraphe 8.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Réservé à l'usage hospitalier. Liste en sus
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA23 natalizumab

05 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La commission de la Transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

05.1 La maladie

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 France³ et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donalds)⁴. L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies selon l'activité inflammatoire de la maladie et l'évolution du handicap : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP-secondairement progressive (SEP-SP) et les SEP-primaire progressives (SEP-PP). Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et considérés comme à haut risque de développer une SEP cliniquement définie, 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 lésions 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 féminine⁵. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade

³ 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.

⁴ Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69: 292–302.

⁵ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique⁶. 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, rapidement évolutives, hautement actives et sévères conformément au RCP des médicaments disponibles et aux précédentes évaluations par la Commission.

05.2 Contexte et périmètre de la réévaluation

Des immunomodulateurs et immunosuppresseurs sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement de la SEP. Les médicaments impactants le plus le système immunitaire sont généralement réservés aux formes de SEP avec une forte activité inflammatoire.

ELSEP (mitoxantrone) a été le premier immunosuppresseur à obtenir une AMM, en 2003, dans le traitement des formes agressives de SEP-RR ou de SEP-SP. Son AMM a été récemment actualisée et restreinte aux formes hautement actives de SEP-R (=RR+SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

La commission de la Transparence, lors de l'évaluation de ce médicament en 2004⁷ avait conclu à un SMR important et une ASMR III dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

En 2006 et 2011, deux médicaments, TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod), ont obtenu une AMM dans les formes très actives de SEP-RR comprenant:

- les patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond.
- ou ceux 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.

Pour TYSABRI, la commission de la Transparence a conclu à un SMR important et une ASMR III en 2007⁸ dans la SEP-RR très active. Cette ASMR III a été restreinte, en 2012, aux seuls patients ayant une sérologie JC négative lors de la réévaluation de cette spécialité suite à plusieurs alertes de tolérance.

Pour GILENYA, la commission de la Transparence a conclu en 2011 à un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints d'une SEP-RR très active.⁹

Enfin, la spécialité LEMTRADA a obtenu une AMM en 2013 dans le traitement de la sclérose en plaques active (évolution des libellés réglementaires). Compte tenu du profil de tolérance de ce médicament et de l'existence d'alternatives, la Commission a restreint l'inscription de ce médicament en 2016 aux 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^{ère} ou 2^{ème} ligne (SMR modéré/ASMR V)¹⁰.

Considérant le recul plus important sur ces médicaments, la disponibilité de certaines études post-inscription demandées par la CT lors des évaluations initiales, et anticipant l'arrivée de nouveaux médicaments dans la SEP-R active ou très active, **la Commission a décidé d'inscrire à son programme de travail 2018, la réévaluation des médicaments indiqués dans les formes très actives ou hautement actives de SEP-R.**

⁶ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; 372: 1502-17.

⁷ Cf. avis du 25/02/2004 (inscription)

⁸ Cf. avis du 17/01/2007

⁹ Cf. avis du 20/07/2011

¹⁰ Cf. avis du 06/01/2016 confirmé lors de la réévaluation du 25/10/2017

Cette réévaluation concerne donc les spécialités LEMTRADA, GILENYA, ELSEP et TYSABRI.

Les demandes d'inscription des spécialités OCREVUS (ocrelizumab) et MAVENCLAD (cladribine), font l'objet d'avis séparés.

05.3 Besoin médical

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 active repose sur le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) qui ont une AMM restreinte à ces formes plus sévères¹¹.

Deux autres spécialités peuvent être utilisées en cas d'échec des précédentes thérapies : l'alemtuzumab (LEMTRADA) réservé aux formes sévères¹² et la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) réservée aux formes hautement actives associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. Deux médicaments ont récemment obtenu une AMM dans les SEP-R et ont été évalué en parallèle par la Commission :

- OCREVUS (ocrelizumab) indiqué dans les formes actives de SEP-R ;
- Et MAVENCLAD (cladribine) indiqué dans les formes très-actives de SEP-R.

Par ailleurs, d'autres immunosuppresseurs sont parfois utilisés hors AMM, dont le rituximab, anti-CD20, pour le traitement des SEP-R^{13 14}.

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

¹¹ 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.

¹² L'AMM est large et la CT a restreint la place de ce médicament aux formes « sévères » définies 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^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne.

¹³ Practice guideline: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline development, dissemination and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology.

¹⁴ EPAR OCREVUS

06 POSOLOGIES (CF. RCP)

LEMTRADA (alemtuzumab)	GILENYA (fingolimod)	ELSEP (mitoxantrone)	TYSABRI (natalizumab)
<p>Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapides des effets indésirables les plus fréquents, notamment troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles.</p> <p>Un matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques devra être disponible lors de la perfusion.</p> <p>Les patients traités par LEMTRADA doivent recevoir la Carte et le Guide Patient et être informés des risques de LEMTRADA (voir aussi la notice).</p> <p><u>Posologie</u> La posologie de LEMTRADA recommandée est de 12 mg/jour administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles initiaux de de traitement et jusqu'à 2 cycles additionnels de traitement si nécessaire. Traitement initial de 2 cycles : <ul style="list-style-type: none"> • Premier cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg) • Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le premier cycle de traitement. Jusqu'à 2 cycles de traitement</p>	<p>Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.</p> <p><u>Posologie</u> La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour. Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas.</p>	<p>Le traitement par mitoxantrone doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques cytotoxiques dans le traitement de la sclérose en plaques.</p> <p>Ce traitement ne doit être utilisé qu'après évaluation des risques et des bénéfices, en particulier les risques hématologiques et cardiaques (voir rubrique 4.4).</p> <p>Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients qui ont déjà été traités par mitoxantrone.</p> <p>La dose recommandée de mitoxantrone est généralement de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en perfusion intraveineuse de courte durée (environ 5 à 15 minutes) pouvant être répétée tous les 1 à 3 mois. La dose cumulée maximale pendant toute la vie du patient, ne doit pas dépasser 72 mg/m² (voir rubrique 5.1).</p> <p>Si la mitoxantrone est administrée de manière répétée, les ajustements posologiques doivent être guidés par l'importance et la durée de la myélosuppression.</p>	<p>Le traitement par TYSABRI doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.</p> <p>Les patients traités par TYSABRI doivent recevoir une carte patient spéciale et être informés des risques associés à ce médicament (voir également la notice d'information de l'utilisateur). Après 2 ans de traitement, les risques associés à TYSABRI devront être rappelés aux patients, particulièrement le risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.</p> <p>Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles. Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer</p>

<p>supplémentaires peuvent être envisagés si nécessaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troisième ou quatrième cycle : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés au moins 12 mois après le précédent cycle de traitement chez les patients atteints de sclérose en plaques active définie par des paramètres cliniques ou IRM. 			<p>une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement par TYSABRI.</p> <p><u>Posologie</u> TYSABRI 300 mg est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois. Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés des facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration de TYSABRI et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV).</p>
---	--	--	---

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les précédentes évaluations de ces 4 spécialités sont rappelées en [annexe](#) de ce document.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les informations sur les prises en charges des médicaments au niveau européen telles que communiquées par les laboratoires concernés sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

► LEMTRADA

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne		
Finlande		
Autriche		
Luxembourg		
Suède		
Irlande		
Ecosse		
Grèce		
Slovénie		
Lituanie		
Pays-Bas		
Belgique		
République Tchèque	Oui	SEP-RR d'évolution rapide ou traitement de 2ème intention dans les formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1 ^{ère} ligne
Pologne		
Espagne		
Italie		
Norvège		
Croatie		
Danemark		
Estonie	Oui	Réservé aux patients prétraités par au moins 2 traitements de 1 ^{ère} intention (interféron bêta ou acétate de glatiramère) et ayant eu 2 poussées.
Slovaquie	Oui	Restreints aux patients en échec d'au moins 3 traitements de fond de mode d'action différent.

► GILENYA

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne		
Espagne		
Italie		
Pays-Bas	Oui	Patients with very active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) that have not responded to treatment with at least 1 disease modifying therapy

Belgique	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) who have not responded to a full and adequate course of treatment with at least one of the following therapies: beta-interferon, glatiramer acetate, teriflunomide or dimethyl fumarate - Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis
----------	-----	---

▮ ELSEP

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Finlande	Non	Sans objet
Norvège		
Suède		
Italie		
Allemagne	Oui	Population des AMM nationales
Espagne		
Grèce		
Suisse		

▮ TYSABRI

Pays*	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Dans l'indication AMM
Italie		
Espagne		
Royaume-Uni	Oui	Natalizumab est remboursé uniquement comme traitement chez les patients présentant une SEP 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.

09 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

09.1 Médicaments

9.1.1 Comparateurs de GILENYA, TYSABRI et LEMTRADA

Les spécialités GILENYA, TYSABRI et LEMTRADA sont considérées comme comparateurs entre eux. Leurs autres comparateurs sont l'ensemble des médicaments indiqués dans les formes très actives de SEP-R.

Dans la mesure où l'ensemble de ces médicaments sont concernés par la réévaluation, les évaluations mentionnées ci-dessous sont issues des précédentes appréciations de la Commission.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GILENYA (fingolimod) <i>Novartis Pharma</i>	Immunosuppresseur sélectif	<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 - 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 	03/10/2018 (réévaluation)	Important	<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 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 	Oui

<p>TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i></p>	<p>Immunosuppresseur sélectif</p>		<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 GILENYA, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<p>Oui</p>
<p>LEMTRADA (alemtuzumab) <i>Genzyme</i></p>	<p>Immunosuppresseur sélectif</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 	<p>Oui</p>

					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.	
OCREVUS (ocrelizumab) Roche	Immunosuppresseur sélectif	le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP récurrente définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie	30/05/2018	Important	<p>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 et ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active, 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 annualisé 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 	En cours

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 est 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 des spécialités faisant l'objet de cette réévaluation.

Les spécialités BETAFERON (interféron β -1a) et EXTAVIA (interféron β -1b) ont l'AMM dans le traitement des SEP-SP évoluant par poussées (inclus dans les SEP-R). Leur efficacité n'ayant pas été démontrée sur l'évolution du handicap¹⁵ et sur la réduction des poussées chez des patients avec une SEP-SP très active, ces médicaments ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

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.

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 semaines¹⁶. 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.

9.1.2 Comparateurs d'ELSEP

Conformément à son AMM, ELSEP (mitoxantrone) doit être utilisé lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. Une autre spécialité et ses génériques (NOVANTRONE et génériques) à base de mitoxantrone ont récemment obtenu le même libellé d'AMM dans la SEP qu'ELSEP. NOVANTRONE (et génériques) et ELSEP sont constitués du même principe actif, utilisés à la même posologie et avec le même mode d'administration. Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à la mitoxantrone.

09.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge 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...

¹⁵ La Mantia L et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane database of systematic reviews. 18/02/2012

¹⁶ Hauser SL. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2008; 358:676-688

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

► **Conclusion**

Les comparateurs de GILENYA, LEMTRADA et TYSABRI cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

Bien qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à la mitoxantrone, le comparateur cliniquement pertinent d'ELSEP est NOVANTRONE.

010.1 EFFICACITE

10.1.1 Données issues des essais cliniques

► Rappel des données déjà évaluées

L'évaluation de ces médicaments en vue de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou agréés à l'usage des collectivités reposait majoritairement sur :

- Pour LEMTRADA :

Deux études randomisées, en ouvert, comparatives versus interféron β -1a. Une réalisée chez les patients atteints de SEP-RR naïfs de traitement¹⁷, l'autre chez les prétraités par interféron β -1a ou acétate de glatiramère¹⁸.

- Pour GILENYA :

Deux études randomisées, double aveugle, comparatives versus placebo¹⁹ ou interféron β -1a²⁰ chez des patients atteints de SEP-RR naïfs de traitement ou non.

- Pour ELSEP :

Une étude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo chez des patients avec SEP-RR agressive ou hautement active associée à une invalidité (progression de 1 point du score EDSS dans les 18 mois précédant) ou SEP-SP²¹.

- Pour TYSABRI :

Une étude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo chez des patients atteints de SEP-RR naïfs du traitement ou non²² ;

Ces études, déjà évaluées par la Commission, sont rappelées et résumées dans le tableau 1 ci-dessous. Lorsque disponibles, les résultats des analyses post-hoc dans les SEP-RR très actives sont également rappelés. Ces données de faible niveau de preuve ne correspondent pas systématiquement aux populations de l'AMM et/ou de la Commission.

Par ailleurs, une étude évaluant l'efficacité de la mitoxantrone en ajout d'un traitement par méthylprednisone²³ et une étude évaluant l'efficacité du natalizumab en ajout d'un traitement par interféron β -1a²⁴ étaient disponibles lors des premières évaluations d'ELSEP et TYSABRI. Les AMM de ces deux médicaments n'étant validées qu'en monothérapie, ces données ne seront pas rappelées.

¹⁷ Cohen J et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1819-26

¹⁸ Coles A et al. Alemtuzumab for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after disease modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial; Lancet 2012; 390: 1829-39

¹⁹ Kappos L. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010; 362:387-401

²⁰ Cohen JA et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010;362:402-15.

²¹ Hartung Hp et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002; 360: 2018-25.

²² Polman CH et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006; 354: 899-910.

²³ Edan G et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 62: 112-8.

²⁴ Rudick RA et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2006; 354:911-23

Tableau 1 : rappel des essais cliniques pivots

	LEMTRADA (alemtuzumab) ^{17 18}		GILENYA (fingolimod) ^{19 20}		ELSEP (mitoxantrone) ²¹	TYSABRI (natalizumab) ²²
Type d'étude	Deux études randomisées, en ouvert, vs IFN β-1a		Etude randomisée, double aveugle vs. placebo	Etude randomisée, double aveugle vs. IFN β-1a	Etude randomisée, double aveugle vs. placebo	Etude randomisée, double aveugle vs. placebo
Population	SEP-RR naïfs de traitement de fond ayant eu au moins 1 poussée au cours de l'année précédente ou au moins 2 poussées dans les 2 ans précédant	SEP-RR ayant eu au moins deux poussées dans les deux ans précédant et au moins une poussée pendant au traitement de 6 mois minimum par IFN β-1a ou acétate de glatiramère	SEP-RR ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux poussées dans les deux ans précédant l'inclusion ; naïfs ou non de traitement		SEP-RR agressive (progression de 1 point du score EDSS dans les 18 mois précédant) ou SEP-SP	SEP-RR de traitement de fond ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ; naïfs ou non de traitement
Principales caractéristiques	Score EDSS moyen : 2,0 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,8 patients prétraités : 0%	Score EDSS moyen : 2,7 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,6 % patients prétraités : 100%	Score EDSS moyen : 2,4 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,45 patients prétraités : 41%	Score EDSS moyen : 2,2 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,5 patients prétraités : 57%	Score EDSS moyen : 4,6 Nombre de poussées l'année précédente : 1,3 patients prétraités : 0%	Score EDSS moyen : 2,3 Nombre de poussées l'année précédente : 1,52 patients prétraités : 34%
Effectifs	Groupe alemtuzumab : 376 Groupe IFN β-1a : 187	Groupe alemtuzumab : 426 Groupe IFN β-1a : 202	Groupe fingolimod 0,5 : 425 Groupe placebo : 418	Groupe fingolimod 0,5 : 431 Groupe IFN : 435	Groupe mitoxantrone : 12 mg/m ² : 60 Groupe placebo : 64	Groupe natalizumab : 627 Groupe placebo : 315
Critère de jugement principal (ou co-critères)	TAP²⁵ à 2 ans : 0,39 vs. 0,18, RR=0,45 [0,32 ; 0,63], p<0,0001 Progression du handicap confirmé à 6 mois : 11,1% vs. 8,0%, NS	TAP à 2 ans : 0,52 vs. 0,26, RR=0,51 [0,39 ; 0,65], p<0,0001 Progression du handicap confirmé à 6 mois : 21,1% vs. 12,7%, HR=0,58 [0,38 ; 0,87], p=0,008	TAP à 2 ans : 0,40 vs. 0,16, RR=0,40, p<0,001	TAP à 1 an : 0,33 vs. 0,16, RR=0,48, p<0,001	Critère composite à 2 ans : - Variation EDSS, - Variation de l'index ambulatoire; - Nombre de poussées nécessitant un traitement, - Délai jusqu'à la 1 ^{ère} poussée traitée, - Variation du score SNS ²⁶ Différence = 0,30 IC95% = [0,17 ; 0,44], p<0,0001	TAP à 1 an : 0,81 vs. 0,26, p<0,001 Progression du handicap confirmé à 3 mois : 29% vs. 17%, HR=0,58 [0,43 ; 0,77], p<0,001

²⁵ TAP = taux annualisé de poussées

²⁶ SNS = standardized neurological status score allant de 0 à 99 (pas de 1).

Critères secondaires de jugement hiérarchisés	/	/	Absence de progression du handicap confirmé à 3 mois : 75,9% vs. 83,4%, HR=0,68 [0,502 ; 0,93], p=0,02	Absence de progression du handicap confirmé à 3 mois : 92,1% vs. 93,3%, NS	Différence significative sur l'ensemble des composantes du critère composite	/
Analyses post-hoc dans les populations d'intérêts (celles de l'AMM ou celles définies par la CT)²⁷	SEP-RR rapidement évolutives (patients naïfs – 30% des patients de l'étude) : TAP à 2 ans : 0,41 vs. 0,20, RR=0,49 [0,29 ; 0,82] Progression du handicap confirmé à 6 mois : 9,95% vs. 8,6%, NS.	SEP-RR très actives (patients prétraités – 32% des patients de l'étude) : TAP à 2 ans : 0,68 vs. 0,22 ; RR=0,32 [0,21 ; 0,47] Progression du handicap confirmé à 6 mois 23,3% vs. 10,2%, HR=0,41 [0,19 ; 0,85].	SEP-RR très active (8% des patients de l'étude) : TAP à 2 ans : RR=0,57 [0,28 ; 1,16], NS Progression du handicap confirmé à 3 mois : HR=0,73 [0,29 ; 1,84], NS SEP-RR sévère et d'évolution rapide (18% des patients de l'étude) TAP à 2 ans : RR=0,36 [0,24 ; 0,54], p<0,001 Progression du handicap confirmé à 3 mois : HR=0,80 [0,39 ; 1,63], NS	SEP-RR très active (22% des patients de l'étude) : TAP à 1 an : RR=0,44 [0,25 ; 0,77] p=0,004 SEP-RR sévère et d'évolution rapide (18% des patients de l'étude) : TAP à 1 an : RR=0,48 [0,27 ; 0,87], p=0,015 (aucune donnée sur la progression du handicap)	Sans objet.	SEP-RR très active : aucune donnée en monothérapie SEP-RR sévère et d'évolution rapide (22% des patients de l'étude) : TAP à 2 ans : 1,46 vs. 0,28, p<0,001 Progression du handicap confirmé à 3 mois : HR=0,47 [0,24 ; 0,93], p=0,029

²⁷ NOTE : aucune de ces analyses post-hoc ne correspond exactement aux populations des SEP-RR très actives ou rapidement évolutives telles que définies dans les AMM de GILENYA et TYSABRI ni aux populations des formes sévères de SEP-RR telles que définies par la CT dans les avis de LEMTRADA.

▸ Nouvelles données cliniques

LEMTRADA

Aucune nouvelle étude randomisée n'a été déposée. Le laboratoire a déposé les données de suivi des patients atteints de SEP-RR très active ou rapidement évolutive (analyses post-hoc) issus des études pivots de LEMTRADA. Ces données de suivis à 7 ans (soit 5 ans supplémentaires par rapport à la dernière évaluation par la Commission) concernent un nombre limité de patients (environ 200 patients). Ces analyses réalisées dans une population très sélectionnée, suggèrent un maintien de l'efficacité à long terme de l'alemtuzumab. Toutefois, quelques patients ont reçu plus de deux cycles additionnels d'alemtuzumab (hors AMM).

GILENYA

Aucune nouvelle étude randomisée n'a été déposée. Le laboratoire a déposé les données de suivi à 10 ans des patients ayant participé aux essais cliniques de GILENYA (étude de suivi LONGTERMS). Sur les 5 000 patients éligibles à cette étude de suivi, 4 086 y ont participé. Après 10 années de suivi, les données d'efficacité de seulement 152 patients sont disponibles. Ces données, basées sur une population très sélectionnée, suggèrent un maintien de l'efficacité à long terme du fingolimod.

Par ailleurs le laboratoire a déposé plusieurs analyses groupées en sous-groupe et post-hoc des patients issues des essais cliniques pivots de GILENYA dont la majorité est issue de présentation en congrès (abstract – poster). Ces données de très faible niveau de preuve ne seront pas détaillées dans ce document.

ELSEP

Dans le cadre de cette réévaluation le laboratoire a déposé :

- une étude randomisée, double-aveugle réalisée en France et en Italie dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la mitoxantrone en association à la méthylprednisone suivi par un traitement par interféron par rapport à l'interféron en association à la méthylprednisone²⁸ ;
- une revue rétrospective des données de 19 enfants ou adolescents atteints de SEP-RR ou SEP agressive²⁹

L'AMM d'ELSEP étant réservée aux adultes et en monothérapie, ces données ne seront pas présentées. Par ailleurs, le laboratoire a déposé une revue de la littérature (revue Cochrane) documentant l'efficacité et la tolérance de la mitoxantrone³⁰. Cette revue a inclus trois études : deux hors AMM et une déjà analysée par la Commission et rappelée dans le tableau 1. Par conséquent, cette publication ne sera pas détaillée.

TYSABRI

Le laboratoire a déposé une seule nouvelle étude clinique randomisée. Il s'agissait d'une étude réalisée à l'initiative de Biogen, ayant comparé en ouvert l'efficacité du natalizumab versus fingolimod en terme de lésions en T1 non rehaussées par le gadolinium (lésion en trou noir) chez des patients atteints d'une SEP-R active (population plus large que l'AMM de ces deux médicaments).

Cette étude (non publiée) a inclus 108 patients (54 dans les deux groupes) mais a été interrompue précocement. Aucune donnée sur le critère principal de jugement n'étant disponible, les données exploratoires issues des critères secondaires de jugement ne seront pas présentées.

²⁸ Edan G et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 201; 82: 1344-50

²⁹ Etemadifar et al. Safety and efficacy of mitoxantrone in pediatric patients with aggressive multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18: 119-25

³⁰ Martinelli BF et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5:CD002127

010.2 Données de comparaison indirecte

De manière générale, l'interprétation des méta-analyses de comparaison indirecte dans la SEP est limitée par :

- l'hétérogénéité des patients d'une étude à l'autre,
- le fait que les patients inclus ne correspondent pas systématiquement aux populations de l'AMM et/ou celles définies par la Commission (en particulier pour les médicaments des formes très actives, hautement actives ou rapidement évolutives de SEP-R) ;
- et les différences de définition des critères de jugement en fonction des études.

Ces données sont toutefois présentées, à titre informatif et pour mettre en perspective l'efficacité des différents traitements de la SEP. Afin d'inclure le plus de traitement possible, deux méta-analyses de comparaison indirecte seront synthétisées dans ce paragraphe :

- celle réalisée et déposée par le laboratoire BIOGEN (actualisation de la méta-analyse déjà analysée par la Commission) ;
- et celle réalisée par l'institut ICER³¹.

Aucune de ces méta-analyses n'a inclus les données d'efficacité de la mitoxantrone.

10.2.1 Méta-analyse réalisée par BIOGEN (non publiée)

► Méthode

Il s'agit d'une méta-analyse Bayésienne en réseau dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité du natalizumab aux autres traitements de la SEP-R(R).

Le laboratoire a réalisé une revue systématique de la littérature sur les bases : MEDLINE, EMBASE, Cochrane Centre Register et Science Citation index jusqu'en mai 2017. Cette recherche systématique a été complétée par une recherche manuelle sur les bases d'essais cliniques (clinicaltrials.gov, controlled-trials.gov, registre OMS...) et par une recherche sur les sites de congrès internationaux.

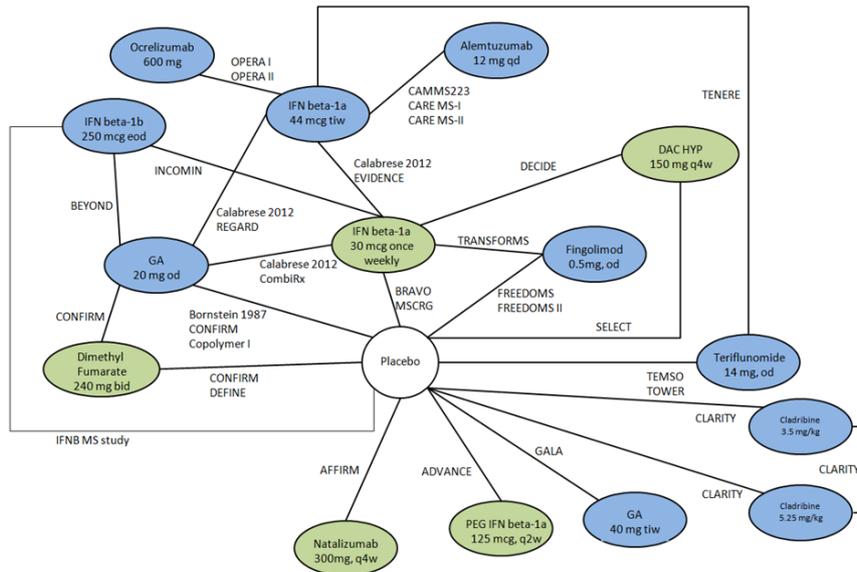
Seules les études contrôlées, randomisées d'une durée supérieure à 1 an évaluant l'efficacité de l'acétate de glatiramère, des interférons β -1a et β -1b, du peginterféron β -1a, du tériflunomide, du diméthyl-fumarate, du fingolimod, du natalizumab, de l'alemtuzumab, de l'ocrelizumab et de la cladribine ont été incluses. Au total, 30 études ont été incluses dans cette méta-analyse.

► Résultats sur le taux annualisé de poussées

La comparaison indirecte a été réalisée sur les 30 études incluses dans la méta-analyse, cf. figure 1.

³¹ Institut for clinical and economic review. Institut de recherches indépendant à but non lucrative.

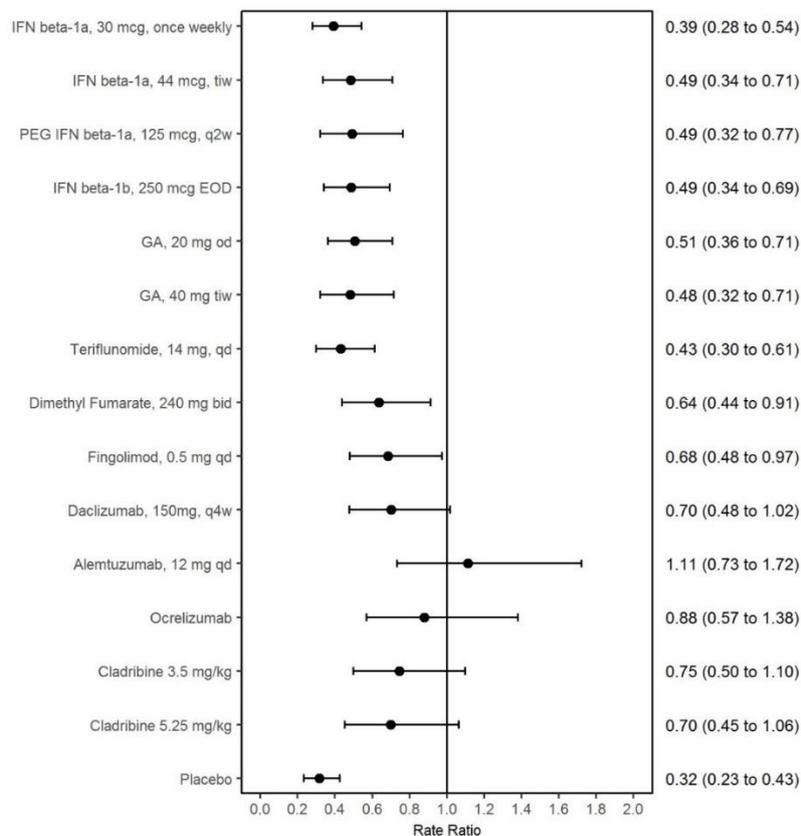
Figure 1 : schéma du réseau pour la comparaison des taux annualisés de poussées



Au total cette analyse suggère :

- la supériorité du natalizumab versus le placebo, les interférons (β -1a, β -1b et pegylé), l'acétate de glatiramère, (20 mg et 40 mg), le tériflunomide, le diméthyl-fumarate et le fingolimod ;
- l'absence de différence versus le daclizumab (AMM retirée), l'alemtuzumab, l'ocrelizumab et la cladribine.

Figure 2 : forest plot des taux annualisé de poussées versus natalizumab



► Résultats sur la progression du handicap

Quatorze études ont été incluses pour la comparaison indirecte de la progression du handicap confirmé à 12 semaines et 18 pour la comparaison indirecte de la progression du handicap confirmé à 6 mois. Au total, ces analyses suggèrent l'absence de différence entre le natalizumab,

le placebo et l'ensemble des traitements actifs étudiés sur la progression du handicap confirmé à 3 et 6 mois, cf figures 3 et 4.

Figure 3 : forest plot de la progression du handicap confirmé à 3 mois versus natalizumab

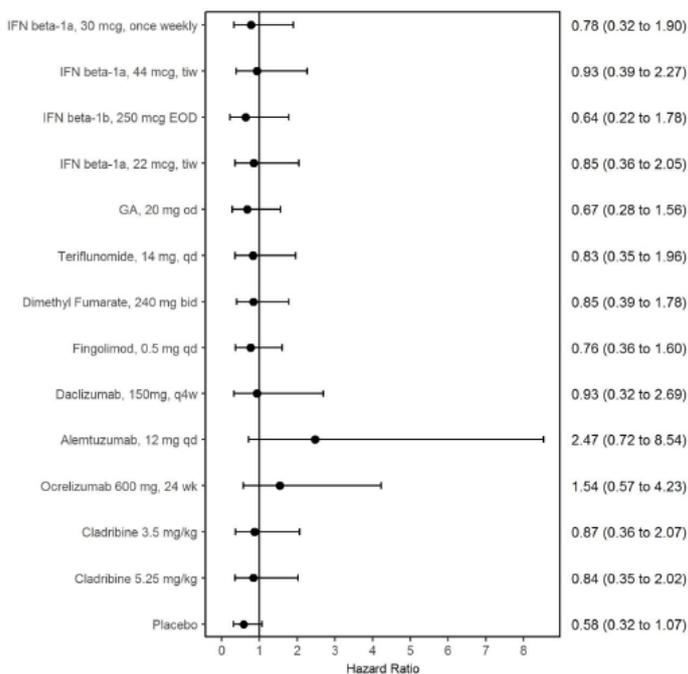
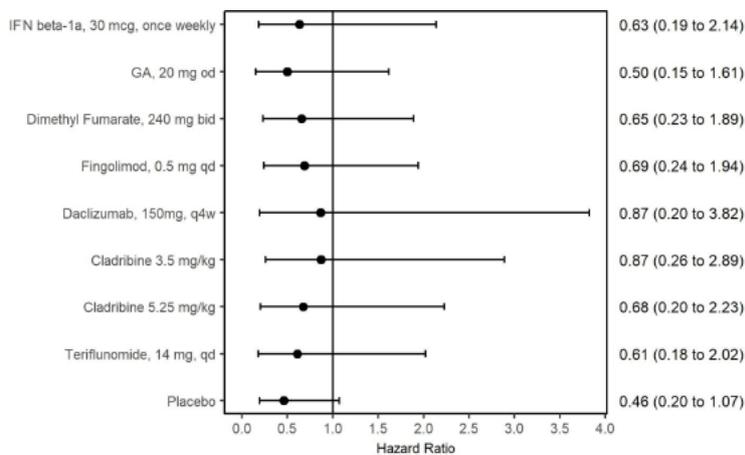


Figure 4 : foret plot de la progression du handicap confirmé à 6 mois versus natalizumab



10.2.2 Meta-analyse réalisée par l'institut ICER

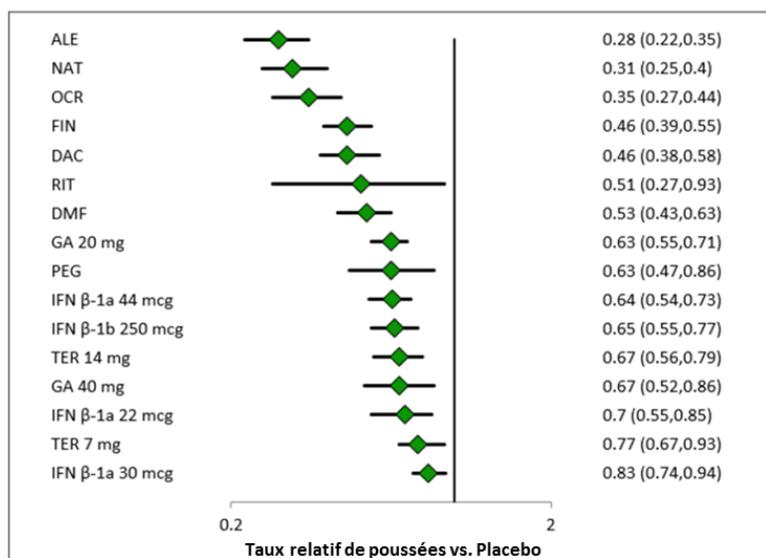
► Méthode

Il s'agit d'une méta-analyse de comparaison indirecte avec une méthodologie similaire à celle précédemment détaillée. A la différence de la précédente, cette méta-analyse a inclut le rituximab (en raison de son usage hors AMM important) et a exclu la cladribine (n'ayant pas d'AMM aux Etats-Unis). Un total de 33 études a été inclus dans cette méta-analyse.

► Résultats sur le taux annualisé de poussées

La supériorité des traitements actifs étudiés par rapport au placebo a été confirmée. Par ailleurs, cette analyse suggère une efficacité plus importante de l'alemtuzumab, du natalizumab et de l'ocrelizumab par rapport à l'ensemble des autres traitements étudiés. Le fingolimod semble supérieur aux interférons (excepté le peginterféron), l'acétate de glatiramère et au tériflunomide.

Figure 5 : forest plot des taux annualisé de poussées versus placebo

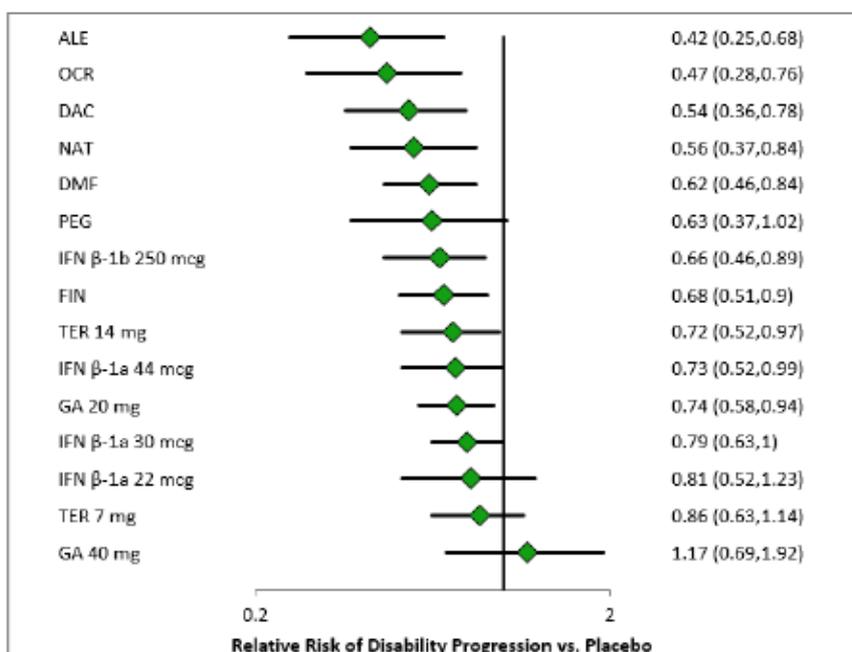


► Résultats sur la progression du handicap

Les auteurs ont privilégié la progression du handicap à 6 mois mais ont intégré la progression du handicap confirmé à 3 mois lorsque les données à 6 mois n'étaient pas disponibles. Au total, 27 études ont été incluses dans cette analyse.

Cette analyse suggère la supériorité de l'alemtuzumab, du natalizumab et du fingolimod versus placebo sur la progression du handicap confirmé à 3 ou 6 mois. En revanche, aucune différence entre l'ensemble des traitements actifs étudiés dans cette méta-analyse n'a été mise en évidence sur ce critère, cf. tableau 2.

Tableau 2: forest plot de la progression du handicap confirmé à 6 ou 3 mois



010.3 Données observationnelles

10.3.1 Etudes post-inscription demandées par la Commission

► LEMTRADA

Dans son avis d'inscription en date du 06/01/2016, la Commission a souhaité la mise en place d'une étude d'efficacité comparative versus traitement actif de 2ème ligne ou de 3ème ligne chez des patients ayant une forme sévère de SEP-RR. Le recours à une base de données existante (OFSEP) a été encouragé par la Commission. Cette demande a été réitérée dans l'avis de réévaluation à la demande du laboratoire du 25/10/2017. A ce jour, le laboratoire n'a toujours pas soumis de protocole d'étude auprès des services de la HAS afin de répondre à la demande de la Commission.

► ELSEP

Aucune étude post-inscription n'a été demandée lors de l'inscription de cette spécialité (2004).

► GILENYA

Dans son avis d'inscription du 20 juillet 2011, la Commission a demandé la mise en place d'une étude observationnelle permettant le suivi des patients atteints d'une SEP et traités par GILENYA. En réponse à sa demande le laboratoire a mis en place l'étude post-inscription descriptive et prospective « VIRGILE » débutée en 2014. Cette étude comporte deux groupes : un traité par fingolimod et un traité par natalizumab.

Les résultats issus d'une première analyse intermédiaire décrivant les données de 546 patients ont été analysées dans l'avis du 25 mai 2016. Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats issus d'une deuxième analyse intermédiaire réalisée au 28 août 2017.

A cette date, 1 428 patients ont été inclus dans cette étude par l'intermédiaire de 418 neurologues exerçant majoritairement en milieu hospitalier. Seules les données d'efficacité de 395 patients (300 dans le groupe fingolimod et 95 dans le groupe natalizumab) avec un suivi suffisant pour l'analyse du critère de jugement principal étaient disponibles..

Les caractéristiques des patients n'étaient pas comparables entre les deux groupes :

- les patients étaient âgés en moyenne de 41,5 ans dans le groupe fingolimod et de 35 ans dans le groupe natalizumab ;
- l'ancienneté des symptômes de la maladie était en moyenne de 10,45 ans dans le groupe fingolimod et de 6,48 ans dans le groupe natalizumab ;
- le nombre moyen de poussées dans l'année précédant l'inclusion était de 1,6 dans le groupe natalizumab et de 0,9 dans le groupe fingolimod
- et le score EDSS moyen à l'inclusion était de 3,1 dans le groupe natalizumab et de 2,77 dans le groupe fingolimod.

Environ 10% des patients du groupe fingolimod étaient naïfs de traitement, les traitements de fond antérieurs les plus fréquemment utilisés étaient les immunomodulateurs injectables (IFN et acétate de glatiramère – 48%) et le natalizumab (31%).

Après 24 mois de traitement, 66,7% des patients du groupe fingolimod contre 73,7% des patients du groupe natalizumab n'avaient eu aucune poussée (contre 36,7% et 6,3% respectivement lors de l'inclusion).

Le score EDSS moyen est resté relativement stable au cours des 24 mois de suivi dans le groupe fingolimod (2,81 contre 2,77 à l'inclusion) et a légèrement diminué dans le groupe natalizumab (2,94 contre 3,10 à l'inclusion).

L'ensemble des résultats de cette étude sera détaillé lorsque les résultats finaux seront disponibles (début 2020).

► TYSABRI

Dans son avis d'inscription du 17/01/2007, la Commission a demandé la mise en place d'une étude observationnelle afin de collecter des données de suivis des patients atteints de SEP et traités par TYSABRI en France. En réponse à sa demande, le laboratoire a fourni les données de l'étude de cohorte prospective et non comparative TYSEDMUS. Les résultats de cette étude ont été détaillés dans l'avis du 21/06/2017.

10.3.2 Données observationnelles de la littérature

Les laboratoires ont déposé plusieurs études observationnelles documentant l'efficacité et/ou la tolérance des médicaments concernés par cette réévaluation. Seules les publiées et comparatives seront résumées dans le tableau 3. Certaines ont déjà été analysées par la Commission.

Tableau 3 : données observationnelles comparatives

Type d'étude	Objectif et méthodes	Source des données et effectifs	Principaux résultats
Etude observationnelle rétrospective comparative : fingolimod³² versus natalizumab³²	Comparer l'efficacité du natalizumab versus fingolimod chez des patients en échec des traitements de 1 ^{ère} lignes (interféron β ou acétate de glatiramère) Patients appariés sur leur score de propension	Base de données MSbase. La majorité des inclusions dans cette base est réalisée en Italie, en Australie et en Turquie. La représentativité de cette base n'est pas assurée. Groupe natalizumab : n=407 Groupe fingolimod n=171	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients sans poussées : natalizumab > fingolimod : HR=1,5 IC95% = [1,1 ; 2,2] p=0,02 • Taux annualisé de poussées : natalizumab > fingolimod : 0,2 versus 0,4 HR=0,6 IC95% = [0,4 ; 0,8] p=0,002 • Pas de différence sur le pourcentage de patients sans progression du handicap à 6 mois et sur les scores EDSS à 6 mois.
Etude observationnelle rétrospective comparative : fingolimod³³ versus natalizumab³³	Comparer l'efficacité du natalizumab et du fingolimod chez des patients atteints d'une SEP-RR débutant un de ces deux traitements entre 2011 et 2013. Les patients ayant déjà reçu un traitement de 2 ^{ème} ligne ont été exclus de l'analyse. La comparaison des deux groupes a été réalisée via deux méthodes : modèle de régression logistique et ajustement sur le score de propension.	Cohorte OFSEP ³⁴ utilisant le logiciel EDMUS pour la collecte des données. La représentativité de cette cohorte est acceptable. Groupe natalizumab : n=326 Groupe fingolimod : n=303	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients avec au moins une poussées à 2 ans : natalizumab > fingolimod <ul style="list-style-type: none"> ○ régression logistique : OR=1,5 IC95% = [1,0 ; 2,1] p=0,42 ○ ajustement sur le score de propension : 41,7% vs 30,9% p=0,006 • Pas de différence entre les deux groupes sur la progression du handicap à 2 ans.
Etude observationnelle rétrospective comparative : fingolimod³⁵ versus natalizumab³⁵	Comparer l'efficacité du natalizumab et du fingolimod chez des patients atteints d'une SEP-RR débutant un de ces deux traitements entre 2009 et 2011 après l'échec d'une 1 ^{ère} ligne. La comparaison des deux groupes a été réalisée via deux méthodes : modèle de régression linéaire et stratification sur le score de propension.	Cohorte allemande de collecte de données en médecine de ville (NeuroTransConcept network). La représentativité de cette cohorte n'est pas assurée. Groupe natalizumab : n=237 Groupe fingolimod : n=190	Aucune différence entre les deux groupes sur le pourcentage de patients sans poussées ou la progression du handicap quelle que soit l'analyse considérée.
Etude observationnelle rétrospective comparative : cladribine versus	Comparer l'efficacité de la cladribine par rapport à 3 médicaments (natalizumab, fingolimod et IFN) chez des patients atteints d'une SEP d'inauguration récurrente.	Base de données MSbase. La majorité des inclusions dans cette base est réalisée en Italie, en Australie et en Turquie. La représentativité de cette base n'est pas assurée.	<ul style="list-style-type: none"> • Probabilité d'avoir au moins une poussée : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cladribine > IFN (HR=0,6 [0,38 ; 0,95], p=0,05) ○ Cladribine = fingolimod (HR=1,2 [0,83 ; 1,8], NS) ○ Cladribine < natalizumab (HR=1,8 [1,08 ; 2,97],

³² Kalincik T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2015; 77: 425-35

³³ Barbin L et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. Neurology 2016; 86: 771-8

³⁴ Observatoire Français de la Sclérose en Plaques

³⁵ Braune S et al. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. J Neurol 2013; 260: 2981–85.

natalizumab, IFN et fingolimod ³⁶ .	Les patients ont été appareillés sur un score de propension.	Groupe cladribine : n=31 Groupe IFN : n=1 940 Groupe fingolimod n=1 892 Groupe natalizumab : n=1 410	p=0,042. • Probabilité de progression du handicap : ○ Cladribine = IFN (HR=0,61 [0,20 ; 1,82], NS) ○ Cladribine = fingolimod (HR=1,8 [0,91 ; 3,7], NS) ○ Cladribine < natalizumab (HR=2,5 [1,2 ; 5,6], p=0,021)
Etude observationnelle rétrospective comparative : alemtuzumab versus natalizumab fingolimod et IFN ³⁷	Comparer l'efficacité de l'alemtuzumab par rapport à trois médicaments (natalizumab, fingolimod et IFN) chez des patients atteints d'une SEP-RR. Les patients ont été appareillés sur un score de propension.	Base de données MSbase. La majorité des inclusions dans cette base est réalisée en Italie, en Australie et en Turquie. La représentativité de cette base n'est pas assurée. Groupe alemtuzumab : n=189 Groupe natalizumab : n=1 160 Groupe fingolimod : n=828 Groupe IFN : n= 2 155	• Taux annualisé de poussées : ○ Alemtuzumab > IFN (0,19 vs. 0,53, p<0,0001) ○ Alemtuzumab > fingolimod (0,15 vs. 0,34, p<0,0001) ○ Alemtuzumab = natalizumab (0,20 vs. 0,19, NS) • Progression du handicap : ○ Alemtuzumab = IFN (HR=0,66 NS) ○ Alemtuzumab = fingolimod (HR=1,27, NS) ○ Alemtuzumab = natalizumab (HR=0,81, NS)
Etude observationnelle rétrospective comparative : natalizumab versus fingolimod versus traitement injectable de 1^{ère} ligne (IFN ou acétate de glatiramère) ³⁸	Comparer l'efficacité du natalizumab, du fingolimod et des traitements injectables de 1 ^{ère} ligne (IFN ou acétate de glatiramère = INJ) chez des patients atteints d'une SEP-RR en échec un traitement injectable de 1 ^{ère} ligne (population A) ou chez des patients atteints d'une SEP-RR rapidement évolutive non prétraitée (population B). Les patients ont été appareillés sur un score de propension.	Cohorte Italienne (8 centres) dont la représentativité n'est pas assurée. <u>Population A :</u> Groupe INJ : n=110 Groupe natalizumab : n=110 Groupe fingolimod : n=110 <u>Population B :</u> Groupe IFN (haute dose) : n=40 Groupe natalizumab : n=40 Groupe fingolimod : n=40	Pourcentage de patients sans activité de la maladie (NEDA) : • Population A ○ Natalizumab > INJ (67% vs. 35%, p<0,001) ○ Fingolimod > INJ (42% vs. 35% , p=0,016) ○ Natalizumab > fingolimod (67% vs. 43%, p=0,034) • Population B : ○ Aucune différence statistique entre les trois groupes.
Etude observationnelle rétrospective comparative : natalizumab versus fingolimod ³⁹	Comparer l'efficacité du natalizumab versus fingolimod chez des patients atteints d'une SEP-RR débutant un traitement de 2 ^{ème} ligne par l'un de ces deux médicaments. Les patients ont été appareillés sur un score de propension.	Cohorte Danoise (Danish Multiple Sclerosis treatment Register) dont la représentativité n'est pas assurée. Groupe natalizumab : n=464 Groupe fingolimod : n=464	Taux annualisée de poussées : natalizumab = fingolimod (0,3 dans les deux groupes, NS). Evolution du score EDSS : natalizumab = fingolimod (p=0,86)

³⁶ Kalincik T et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017; 1352458517728812

³⁷ Kalincik T et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 271-81.

³⁸ Prosperini L et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017; 264: 284-94.

³⁹ Koch-Henriksen N et al. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Multi Scler* 2017; 23: 234-41

010.4 Tolérance

10.4.1 Données issues des essais cliniques pivots

Les données issues de tolérance des essais pivots ont déjà été analysées par la Commission. Les études d'extension, déposés par les laboratoires, ne permettent pas l'évaluation de la tolérance de ces médicaments en raison du biais de sélection important de ces données. Par conséquent, elles ne seront pas détaillées dans cet avis.

10.4.2 Données issues des RCP

Les événements indésirables les plus fréquents survenant lors d'un traitement par LEMTRADA, GILENYA, ELSEP et TYSABRI sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : événements indésirables très fréquents et fréquents sous LEMTRADA, GILENYA et TYSABRI

	LEMTRADA	GILENYA	TYSABRI	ELSEP
Événements indésirables très fréquents (>1/10)	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, infection herpétique, zona (y compris neurologique), leucopénie, lymphopénie, maladie de Basedow, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, céphalées, tachycardie, bouffées vasomotrices, nausées, urticaire, éruption cutanée, prurit, rash généralisé, fièvre, fatigue, frissons,	Grippe, sinusite, céphalées ; toux, diarrhées, dorsalgies, élévation des ALAT, GammaGT, ASAT	/	Infection (y compris avec issue fatale), infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures, nausées, alopecie, aménorrhée
Événements indésirables fréquents (>1/100)	Infection des voies respiratoires inférieures, gastro-entérite, candidose orale, candidose vulvo-vaginale, grippe, infection de l'oreille, pneumonie, infection vaginale, lymphadénopathie, purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie, augmentation des globules blancs, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation des neutrophiles et des éosinophiles, syndrome de libération des cytokines, thyroïdite auto-immune, goitre, anticorps anti-thyroïde positifs, insomnie, anxiété, dépression, poussée de SEP, étourdissement, hypo-esthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, conjonctivite, ophtalmopathie endocrine, vision trouble, vertiges, bradycardie, palpitations, hypotension, hypertension, dyspnée, toux, épistaxis, hoquet, douleur oro-pharyngée, douleur abdominale, vomissements, diarrhées, dyspepsie, stomatite, augmentation des ASAT et ALAT, erythème, ecchymose, alopecie, hyperhydrose, acné, myalgie, faiblesse musculaire, arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, contractures musculaires, cervicalgie, protéinurie, hématurie, méno-métrorragies, gêne thoracique, douleur, oedèmes périphériques, asthénie, syndrome grippal, malaise, douleur au point d'injection, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation du nombre de lymphocyte, leucocyte esterase positive dans les urines, contusion, réaction à la perfusion	Infection à herpes virus, bronchite, pityriasis versicolor, carcinome basocellulaire, lymphopénie, leucopénie, dépression, sensation vertigineuse, migraine, vision trouble, hypertension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, dyspnée, eczéma, alopecie, prurit, asthénie, hypertriglycéridémie	Infection urinaire, infection nasopharyngée, urticaire, céphalées, sensation vertigineuse, vomissements, nausées, arthralgie, frissons, fièvre, fatigue	Anémie, leucopénie, granulocytopenie, numération anormale des globules blancs, maux de tête, arythmies, électrocardiogramme anormal, diminution de la fraction d'éjection, ventriculaire gauche, constipation diarrhée, stomatite, vomissements, taux élevé d'aspartate aminotransférase, troubles de l'ongle, éruption cutanée, coloration anormale de la peau, nécrose des tissus (après extravasation)

10.4.3 Données issues du PGR

Les risques importants identifiés et potentiels ainsi que les informations manquantes identifiées dans les PGR des spécialités LEMTRADA, GILENYA, ELSEP et TYSABRI sont rapportés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : PGR des spécialités LEMTRADA, GILENYA, ELSEP et TYSABRI

	LEMTRADA	GILENYA	ELSEP	TYSABRI
Risques importants identifiés	Réactions à la perfusion Affections auto-immune notamment : affections thyroïdiennes, purpura thrombopénique immun (PTI) Néphropathies avec notamment des maladies des anticorps anti-membrane basale glomérulaire Infections sévères	Bradyarythmie Hypertension Élévation des transaminases syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES) œdème maculaire leucopénie/lymphopénie Toxicité de la reproduction Hypersensibilité Bronchoconstriction Infections Carcinome basocellulaire (CBC)	Toxicité cardiaque Leucémie aiguë myéloïde secondaire et syndrome myélodysplasique Infection Myélosuppression Effet tératogène Risque augmenté d'événement indésirable lié à l'exposition néonatale (via lait maternel) Effet mutagène et carcinogène Extravasation après administration Syndrome de lyse tumorale Trouble de la fertilité (y compris aménorrhées)	LEMP Infection herpétique Réaction d'hypersensibilité Anticorps anti natalizumab Lésions hépatiques
Risques importants potentiels	Autres affections auto-immune (cytopénies) LEMP*	encéphalomyélite aiguë disséminée lymphome et autres tumeurs malignes Èvènement thromboembolique Allongement du QT Convulsion Syndrome hémophagocytaire Poussée de SEP atypique Interaction avec le kétoconazole, la carbamazépine, les bêtabloquants et les anti-arythmiques (classe Ia et III) Cancer de la peau (autre CBC) Utilisation hors-AMM	Augmentation de risque d'hémorragie lors d'une utilisation concomitante avec des AVK Augmentation du risque d'infection et d'événements indésirable lors d'une utilisation concomitante avec des vaccins	Tumeurs malignes
Informations manquantes	Impact sur la fertilité Utilisation pendant la grossesse, l'allaitement, en pédiatrie, chez les patients de plus de 55 ans, chez les insuffisants rénaux, chez les insuffisants hépatiques, chez les patients infectés par le VIH, le VHC ou le VHB, chez les patients appartenant à une ethnicité autre que « blanche », impact sur la réponse à la vaccination et valeur de la vaccination avant traitement, mode d'administration autre qu'intraveineux	Utilisation en pédiatrie, gériatrie, pendant l'allaitement, chez les diabétiques, chez les patients avec des maladies cardiovasculaires et chez les patients pré-traités pour leur SEP Risque cardiovasculaire (morbidité/mortalité) à long terme Risque de tumeur maligne à long terme Mort subite inexplicquée	Utilisation après d'autres traitements de fond de la SEP, chez les insuffisants rénaux et hépatiques	Impact du natalizumab sur la fertilité et la grossesse Utilisation chez les patients de plus de 65 ans, chez les enfants et adolescents Pharmacocinétique et tolérance chez insuffisants rénaux et hépatiques Risque de LEMP après un traitement antérieur par immunosuppresseurs

► LEMTRADA (alemtuzumab)

D'après les informations transmises par le laboratoire, depuis l'agrément aux Collectivités de LEMTRADA (en septembre 2016), 14 patients ont été traités en France à la date du 1^{er} mars 2018. Par ailleurs, avant l'agrément aux collectivités, 242 patients français ont reçu un traitement par LEMTRADA en France dans le cadre d'importations exceptionnelles.

► GILENYA (fingolimod)**- Données de vente et prescription**

D'après la base IMS-EPPM, le nombre de prescription annuelle cumulée à l'automne 2017 était de 3 532. D'après les données GERS, en 2017, 99 775 boîtes de GILENYA ont été vendus en ville et 17 983 unités ont été dispensées à l'hôpital.

- Données de la cohorte OFSEP (non publiées)

Le laboratoire a déposé des données descriptives de patients traités par fingolimod dans le cadre de la cohorte française OFSEP.

En juin 2017, sur les 56 180 patients inclus dans la cohorte OFSEP, 29 712 étaient atteints d'une SEP-RR parmi lesquels 2 834 patients traités par fingolimod (avec un suivi médical \leq 3 ans). Lors de l'initiation du traitement par fingolimod, les patients étaient âgés en moyenne de 39,6 ans. Le score EDSS à l'initiation était renseigné chez 2/3 des patients : 32,7% avaient un score EDSS compris entre 1 et 2,4 et 22,6% avaient un score EDSS compris entre 3 et 4,5. Environ 8% des patients étaient naïfs de traitement.

Il n'est pas possible d'estimer précisément si les patients traités dans cette cohorte correspondent à l'indication de l'AMM.

A titre informatif, le taux annualisé de poussée chez les patients avec une SEP-RR était de 0,20 sous traitement par fingolimod contre 0,912 avant l'initiation du traitement.

- Autres données

Le laboratoire a déposé d'autres données d'utilisation issues de cohorte observationnelle provenant de présentations en congrès (abstracts). Ces données, dont la transposabilité n'est pas assurée, ne seront pas détaillées dans cet avis.

► ELSEP (mitoxantrone)

D'après les données du laboratoire, 218 flacons de ELSEP ont été vendus en 2017 (331 en 2016). La dose recommandée d'ELSEP étant de 12mg/m² pour 6 cycles au maximum et la surface corporelle moyenne étant de 1,83m²⁴⁰ il peut être estimé qu'environ 36 patients ont été traités par ELSEP en 2017.

► TYSABRI (natalizumab)**- Données du PMSI**

D'après les données du PMSI, 5 513 patients ont été traités par TYSABRI en 2017. Depuis 2015, le nombre de patients traités en France par TYSABRI est stable : environ 5 000 patients par an.

- Données de la cohorte française OFSEP (non publiées)

Le laboratoire a déposé des données descriptives de patients traités par natalizumab dans le cadre de la cohorte française OFSEP.

En décembre 2017, parmi les 56 180 patients de la cohorte de l'OFSEP, 5 976 (10,6%) ont été traités par natalizumab. La majorité des patients était atteint d'une SEP-RR (88,9%), les autres

⁴⁰ N. Sabaterie, et al. La surface corporelle de la population française : proposition d'une distribution pour l'évaluation des risques sanitaires. Environ Risque Sante 2013 ; 12 : 397-407

ayant un syndrome démyélinisant isolé (hors AMM -4,1%), une SEP-SP (hors AMM- 5,2%) ou une SEP-PP (hors AMM-1,4%).

Lors de l'instauration du traitement par natalizumab, les patients étaient âgés en moyenne de 37 ans (± 10 ans) et la durée moyenne de la maladie était de 8,6 ans ($\pm 6,8$ ans). Le score EDSS à l'initiation de natalizumab était inférieur à 3,0 chez 26,7% des patients, compris entre 3.0 points et de 6,5 chez 44,7% des patients et inconnu ou non renseigné chez 26,8% des patients. Environ 13% des patients étaient naïfs de traitement. Il n'est pas possible d'estimer précisément si les patients traités dans cette cohorte correspondent à l'indication de l'AMM.

A titre informatif, le taux annualisé de poussée chez les patients avec une SEP-RR était de 0,24 [0,23 ; 0,25] lors du traitement par natalizumab contre 1,66 [1,62 ; 1,60] à l'initiation du traitement. Le score EDSS est resté stable au cours du suivi (moyenne = 3).

012 RESUME & DISCUSSION

Efficacité

Les essais cliniques ayant permis l'obtention des AMM de LEMTRADA (alemtuzumab), GILENYA (fingolimod), ELSEP (mitoxantrone) et TYSABRI (natalizumab) ont été analysés par la Commission dans les avis d'inscriptions de ces quatre spécialités et ont été rappelés dans cet avis de réévaluation (cf. paragraphe 7.1.1).

En résumé, ces quatre médicaments ont démontré leur efficacité sur l'activité inflammatoire de la maladie (taux annualisé de poussées) versus interféron β -1a pour l'alemtuzumab et le fingolimod et versus placebo uniquement pour le natalizumab et la mitoxantrone. En revanche, les résultats sur la progression du handicap confirmé à 3 mois ou 6 mois sont plus hétérogènes : l'alemtuzumab a été supérieur à l'interféron β -1a dans une seule étude sur deux, le fingolimod a été supérieur au placebo mais pas à l'interféron β -1a, le natalizumab et la mitoxantrone ont été supérieurs au placebo.

Toutefois, les essais cliniques de l'alemtuzumab, du fingolimod, de la mitoxantrone et du natalizumab ont été réalisés chez des patients majoritairement naïfs de traitement et/ou atteints de SEP-RR peu actives. L'efficacité de fingolimod et natalizumab dans les SEP très actives ou rapidement évolutives (population de l'AMM) reposent sur des analyses post-hoc.

En 2016, la CT a restreint la place d'alemtuzumab aux seules formes sévères de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} ligne compte tenu des effets indésirables graves survenus au cours du développement du produit avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme (cf. avis du 25 octobre 2017). Il n'existe aucune donnée clinique documentant l'efficacité de l'alemtuzumab dans les SEP-RR sévères telles que définies par la Commission⁴¹, toutefois le laboratoire a déposé des analyses post-hoc chez les patients atteints de SEP-RR très actives avec des définitions proches de celles du fingolimod et natalizumab.

Enfin, bien que l'essai clinique pivot de la mitoxantrone ait été réalisé dans une population atteinte de SEP-R agressive ou hautement active, aucun patient inclus dans l'essai pivot de la mitoxantrone n'avait été prétraité contrairement à ce que précise l'AMM d'ELSEP.

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude randomisée comparative pertinente n'a été déposée. Les nouvelles données reposent sur des méta-analyses de comparaison indirecte et sur des études observationnelles. Aucune de ces nouvelles données n'a porté sur la mitoxantrone.

Méta-analyses de comparaison indirectes

⁴¹ 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^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne

Les méta-analyses de comparaison indirectes montrent la supériorité de l'alemtuzumab et du natalizumab versus les traitements de 1^{ère} ligne (injectables et oraux) mais également versus fingolimod sur le taux annualisé de poussées. En revanche, aucune différence sur la progression du handicap confirmé à 3 ou 6 mois n'est mise en évidence dans ces études. Compte tenu de l'hétérogénéité des patients inclus, des différences entre les populations incluses et les populations des AMM et/ou celles définies par la Commission et des différences de définitions des critères de jugement, il est difficile de conclure avec un niveau de preuve satisfaisant sur l'efficacité relative de ces traitements sur la base de ces données.

Données observationnelles

Les données observationnelles, issues notamment des EPI demandées par la CT, mettent en évidence les différentes caractéristiques des patients recevant ces traitements. Ainsi, les patients traités par natalizumab sont généralement plus sévères que les patients traités par alemtuzumab ou fingolimod, en termes d'activité inflammatoire et de niveau de handicap. Enfin, les données d'utilisation françaises de ces 4 spécialités montrent un usage très restreint de l'alemtuzumab et de la mitoxantrone et plus important pour le fingolimod et le natalizumab.

Par ailleurs, sept études observationnelles comparatives issues de la littérature ont été détaillées dans cet avis de réévaluation (cf. paragraphe 10.3). Ces études retrouvent globalement la supériorité du natalizumab, de l'alemtuzumab et du fingolimod versus interféron β sur le taux annualisé de poussées sans différence sur la progression du handicap.

Plusieurs études (5/7) ont comparé, le natalizumab et le fingolimod, deux médicaments ayant le même libellé d'AMM. L'étude observationnelle rétrospective comparative réalisée à partir de la cohorte française OFSEP³³ a suggéré la supériorité du natalizumab par rapport au fingolimod sur le taux annualisé de poussée, sans différence sur la progression du handicap confirmé à 6 mois. D'autres études, dont la transposabilité n'est pas assurée, montrent l'absence de différence entre ces deux traitements sur ces mêmes critères de jugement.

Au final, les résultats des études observationnelles comparatives sont hétérogènes et parfois contradictoires, ce qui ne permet pas de conclure sur la supériorité, en vie réelle, de l'un par rapport à l'autre. Par ailleurs, les caractéristiques des patients étant très différentes selon les groupes de traitement, et même si les méthodologies statistiques utilisées (score de propension) permettent d'améliorer la comparabilité des groupes, il n'est pas possible de s'assurer que tous les facteurs de confusion possibles aient été pris en compte.

La Commission regrette l'absence de données observationnelles documentant l'efficacité et la tolérance de la mitoxantrone.

Tolérance

Les profils de tolérance de ces quatre médicaments sont différents et sont marqués par la survenue d'événements indésirables parfois graves et pouvant menacer le pronostic vital des patients. Les risques importants identifiés aux PGR de ces spécialités sont mentionnés dans la partie dédiée (7.4.3).

La Commission souligne que la fréquence des événements indésirables graves lors des traitements par l'alemtuzumab et de la mitoxantrone limite l'utilisation de ces médicaments au long cours (4 cycles sur 4 ans au maximum pour l'alemtuzumab et 6 perfusions sur 6 mois maximum pour la mitoxantrone). La poursuite du traitement par natalizumab au-delà de 2 ans de traitement doit être décidée en fonction de l'efficacité du médicament et du risque de LEMP.

Compte tenu de l'absence de données robustes démontrant l'intérêt de LEMTRADA (alemtuzumab), GILENYA (fingolimod), ELSEP (mitoxantrone) et TYSABRI (natalizumab) sur la prévention du handicap à court ou moyen terme et sur la qualité de vie chez les patients atteints de SEP-R très active ou hautement active associée à une invalidité, il n'est pas attendu d'impact de morbi-mortalité ou de qualité de vie de ces quatre spécialités. En raison de leur fréquence élevée et de leur gravité, les événements indésirables auto-immuns liés à l'utilisation de LEMTRADA ainsi que les leucémies secondaires et le risque d'aménorrhée définitive consécutive à l'utilisation d'ELSEP, ne permettent pas d'exclure un impact négatif de ces traitements sur la qualité de vie des patients.

Par conséquent, ces 4 médicaments ne répondent pas au besoin médical identifié.

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 féminine⁴². 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 neurologique⁴³. 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/T2 rehaussées au gadolinium). 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 maladie⁴⁴.

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^{45 46}. 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 préconisée dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme^{45 46}. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention : les interférons bêta (AVENOX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), deux spécialités par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthylfumarate (TECFIDERA) et OCREVUS (ocrelizumab) qui a récemment obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-R active (comprenant les SEP très actives). 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. Parmi ces médicaments, seul l'ocrelizumab a démontré sa supériorité versus interféron β -1a sur la progression du handicap confirmé à 3 ou 6 mois (cf. avis du 30/05/2018).

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et/ou des 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^{45 46}. Plusieurs critères de non réponse aux traitements de 1^{ère} ligne ont été proposés : les critères de Rio⁴⁷, les critères de la société savante canadienne⁴⁸ voire l'approche « NEDA » (no evident disease activity). Bien que la définition de l'échec aux traitements de 1^{ère}

⁴² HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

⁴³ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; 372: 1502-17.

⁴⁴ Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15; 83: 278-86

⁴⁵ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

⁴⁶ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

⁴⁷ Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 605-12

⁴⁸ Freedman MS et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci. 2013; 40: 307-23.

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.

TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod) ont ainsi une AMM réservée aux formes très actives de SEP-RR⁴⁹, LEMTRADA (alemtuzumab) a été restreint par la Commission aux formes sévères de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne⁵⁰ et la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R associées à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. Dans de rare cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par TYSABRI (natalizumab) ou GILENYA (fingolimod) en 1^{ère} ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de LEMTRADA (alemtuzumab) ou d'ELSEP (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 associées à ces médicaments

L'utilisation de ces quatre médicaments doit se faire en fonction du profil de tolérance de ces immunosuppresseurs, des caractéristiques et préférences des patients. 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 puissant par rapport à la réinstauration d'un traitement de 1^{ère} ligne.

TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod)

Le natalizumab (TYSABRI) est considéré comme très actif, mais son utilisation peut être limitée par les risques importants associés à ce médicament marqué notamment par des LEMP, zonas et atteintes hépatiques. Le risque de LEMP en particulier doit être évalué tenant compte des facteurs de risques identifiés : la durée du traitement, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur et le titre d'anticorps anti JC virus. Ainsi, au-delà de deux ans, la poursuite du traitement ne doit être envisagée qu'après évaluation du nombre de facteurs de risques du patient et réévaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient.

L'utilisation de GILENYA (fingolimod) est également limitée en raison du profil de tolérance de ce médicament notamment marqué par des risques de troubles graves du rythme cardiaque particulièrement élevés à l'instauration du traitement et justifiant de nouvelles contre-indications et d'une surveillance étroite. Il peut être utilisé au même stade que TYSABRI (natalizumab ; en particulier chez les patients avec une sérologie positive au JC virus) ou en relais de celui-ci notamment lorsque le risque de LEMP après deux ans de traitement est élevé.

Faute d'essai comparatif et compte tenu de l'hétérogénéité des études observationnelles comparatives, il n'est pas possible de distinguer l'efficacité de ces deux traitements avec un niveau de preuve suffisant. La Commission souligne que ces deux spécialités restent toutefois les traitements de référence dans les formes très actives de SEP-RR. En revanche, leur AMM respective ne prévoit pas leur utilisation dans les formes SP.

LEMTRADA (alemtuzumab)

LEMTRADA (alemtuzumab) est lui associé à un risque d'affections auto-immunes pouvant être graves et sans que des facteurs de risques soient identifiés. Les affections de la thyroïde (maladie

⁴⁹ - 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

⁵⁰ 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^{ère} ou 2^{ème} ligne

de Basedow, hyperthyroïdie, hypothyroïdie) sont notamment très fréquentes (>1 patient / 10). En raison de l'effet rémanent de ce produit et de la possible survenue d'effet indésirable à distance, une surveillance rapprochée jusqu'à 48 mois après l'administration de LEMTRADA (alemtuzumab). Pour toutes ces raisons, la Commission, en accord avec les recommandations internationales⁴⁵, préconise son utilisation dans les formes très active de SEP-RR, malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond, en alternatives au TYSABRI (natalizumab) ou GILENYA (fingolimod) ou en cas d'échec de ces traitements.

ELSEP (mitoxantrone)

ELSEP (mitoxantrone) a une AMM restreinte aux formes hautement actives de SEP-R (=RR+SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique. Son utilisation est associée à des risques fréquents de leucémie aigüe myéloïde et de troubles importants de la fertilité (risque d'aménorrhée définitive chez la femme de plus de 35 ans). Par conséquent, il s'agit d'un traitement de recours dans des situations d'impasse thérapeutique. Son utilisation est restreinte à un maximum de 6 perfusions sur 6 mois.

AUTRES ALTERNATIVES

Deux nouveaux médicaments ont récemment obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-R active et/ou très active :

- OCREVUS (ocrelizumab) est indiqué dans le traitement de la SEP-R active (comprenant les SEP très actives). Son utilisation à la place ou en relais du TYSABRI (natalizumab), du GILENYA (fingolimod) ou de LEMTRADA (alemtuzumab) peut être envisagée, toutefois il n'existe aucune donnée documentant son efficacité et sa tolérance dans ces situations cliniques (cf. avis d'inscription du 30/05/2018).
- MAVENCLAD (cladribine) est indiqué 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 service médical rendu était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (cf. avis d'inscription du 19/10/2018).

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

Enfin, 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.

014 ANNEXE (RAPPELS DES PRECEDENTES EVALUATIONS)

014.1 LEMTRADA (alemtuzumab)

Date de l'avis (motif de la demande)	23/04/2014 (projet d'avis retiré par le demandeur)
Indication	LEMTRADA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM.
SMR (libellé)	Insuffisant.
ASMR (libellé)	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	06/01/2016 (inscription)
Indication	Celle de l'AMM
SMR (libellé)	- 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 1ère ligne ou de 2ème ligne. - insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres formes de SEP-RR concernées par l'indication.
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	La Commission souhaite disposer d'une étude d'efficacité comparative versus traitement actif de 2 ^{ème} ligne ou de 3 ^{ème} ligne chez des patients ayant une forme sévère de SEP-RR. Le recours à une base de données existante (OFSEP) est encouragé. Par ailleurs et compte tenu des réserves actuelles, la Commission réévaluera ce médicament prenant en considération toutes les données de tolérance de l'alemtuzumab disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	25/10/2017 (réévaluation)
Indication	Traitement des formes sévères de SEP-RR définies 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 1ère ligne ou de 2ème ligne.
SMR (libellé)	Modéré dans le traitement des formes sévères de SEP-RR définies 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 1ère ligne ou de 2ème ligne..
ASMR (libellé)	Non réévaluée
Etudes demandées	La Commission réitère son souhait de disposer d'une étude visant à documenter en vie réelle les conditions d'utilisation, la tolérance et l'évolution clinique des patients atteints d'une forme sévère de SEP-RR et traités par alemtuzumab par rapport à ceux recevant les autres traitements actifs utilisés en 2ème ou 3ème ligne. Le recours à la base de données déjà existante de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) est vivement encouragé.
Recommandations	La Commission recommande la restriction de la prescription de LEMTRADA aux centres de ressources et de compétences pour la sclérose en plaques (CRC SEP).

014.2 GILENYA (fingolimod)

Date de l'avis (motif de la demande)	20/07/2011 (inscription)
Indication	<p>« Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <p>- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.</p> <p>ou</p> <p>- 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.</p>
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	Compte tenu des réserves émises sur sa tolérance, GILENYA, médicament administré par voie orale, est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente. En tant qu'alternative médicamenteuse, GILENYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de ces patients.
Etudes demandées	<p>La Commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de sclérose en plaques traités par GILENYA en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :</p> <p>les caractéristiques des patients traités ; l'utilisation de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique ; les arrêts de traitements et leurs motifs ainsi que les switch éventuels ; l'impact de ce traitement sur l'évolution du handicap (score à l'EDSS, passage à une forme progressive,...), la fréquence des poussées et la qualité de vie des patients traités comparativement aux autres traitements.</p> <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne pourraient répondre aux questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude sera justifiée par un comité scientifique indépendant.</p> <p>Ces données pourront être recueillies par le biais d'une étude pharmaco-épidémiologique mise en place dans le cadre du projet "Observatoire Français de la Sclérose en Plaques".</p> <p>Les premières données disponibles devront être portées à la connaissance de la Commission dans les 2 ans qui suivent l'inscription.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	25/05/2016 (Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription et de Modifications du RCP)
Indication	Celle de l'AMM
Conclusions	La Commission estime que les données du rapport intermédiaire de l'étude VIRGILE et les modifications du libellé de l'AMM ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis de la Commission du 20 juillet 2011 qui avaient tenu

	compte des réserves émises sur la tolérance de la spécialité, tolérance à l'origine de son indication restreinte aux formes très actives ou d'évolution rapide de SEP-RR
Date de l'avis (motif de la demande)	22/03/2017 (réinscription)
Indication	Celle de l'AMM
SMR (libellé)	Le service médical rendu par GILENYA reste important dans l'indication de l'AMM.

014.3 ELSEP (mitoxantrone)

Date de l'avis (motif de la demande)	25/02/2004 (inscription)
Indication ⁵¹	<p>Ce traitement ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.</p> <p>ELSEP est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente / rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion réhaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois. Ou - une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois. <p>ELSEP n'est pas indiqué en traitement de première intention ; ELSEP n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques.</p>
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	ASMR III par rapport à la prise en charge actuelle de ces patients.

014.4 TYSABRI (natalizumab)

Date de l'avis (motif de la demande)	17/01/2007 (inscription)
Indication	<p>TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP); ou - patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP).
SMR (libellé)	Important

⁵¹ Ancien libellé d'AMM d'ELSEP

ASMR (libellé)	Compte tenu des réserves actuelles suscitées par les données de tolérance du natalizumab, TYSABRI apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR de niveau III) dans la prise en charge des patients ayant une forme agressive de sclérose en plaques rémittente-récurrente, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une 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.
Etudes demandées	Compte tenu des réserves actuelles suscitées par les données de tolérance du natalizumab, en particulier à long terme et de l'existence d'un plan de Gestion des Risques, une réévaluation du dossier, en particulier de toutes les données disponibles relatives à la tolérance du natalizumab est prévue à un an. Par ailleurs, la Commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de sclérose en plaques traités par TYSABRI en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement : <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités, - les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les traitements concomitants, - l'impact de ce traitement sur l'évolution du handicap (score à l'EDSS, passage à une forme progressive, ...), la fréquence des poussées et la qualité de vie de ces patients. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne pourraient répondre aux questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude sera justifiée par un comité scientifique indépendant.

Date de l'avis (motif de la demande)	29/02/2012 (réévaluation)
Indication	Celle de l'AMM
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	Compte tenu des données de tolérance du produit et de l'insuffisance de données d'efficacité sur l'incapacité des patients traités, notamment après deux ans de traitement, TYSABRI conserve une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la population des patients ayant une forme agressive de SEP-RR et une sérologie virus JC négative. Une forme agressive est définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une 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.
Etudes demandées	La Commission de la Transparence souhaite que le suivi des patients atteints de sclérose en plaques et traités par TYSABRI en France soit poursuivi à long terme en documentant notamment la tolérance de ce traitement et son impact sur l'évolution du handicap (score à l'EDSS, passage à une forme progressive, ...), la fréquence des poussées et la qualité de vie de ces patients.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/06/2017 (nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données)
Indication	Celle de l'AMM
Conclusions	Commission estime que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 29 février 2012 sous réserve d'une réévaluation de la stratégie thérapeutique.