

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 septembre 2018

Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le date
a fait l'objet d'une audition le 19 septembre 2018.*

cladribine

MAVENCLAD 10mg, comprimés

B/1 (CIP : 34009 301 117 9 6)

B/4 (CIP : 34009 301 118 1 9)

B/6 (CIP : 34009 301 118 3 3)

Laboratoire MERK SERONO

Code ATC	L04AA40 (immunosupresseur)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Mavenclad est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1).

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

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	MAVENCLAD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable et dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM), - le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude) ; - l'absence de donnée chez les patients prétraités par immunomodulateur ou immunosuppresseur (moins de 40% des patients avec une SEP-R très active dans l'étude CLARITY) et chez les patients atteints de SEP-SP très active et les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme de la cladribine en particulier chez ces patients ; - et l'effet rémanent de la cladribine pouvant limiter l'instauration d'un nouveau traitement en cas d'activité de la maladie non contrôlée, La Commission considère que MAVENCLAD n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-R très active.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2017 PGR européen (cf. paragraphe 8.2.3)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes et services en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classification ATC	2018 L L04 L04A L04AA L04AA40	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs sélectifs Cladribine par voie orale indiquée dans la SEP

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités MAVENCLAD (cladribine) sur les listes des médicaments agréés à l'usage des collectivités et remboursables aux assurés sociaux dans l'indication : « traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1) ».

Après une première demande d'AMM dans les formes actives de SEP récurrentes-rémittentes (SEP-RR) refusée par le CHMP en 2011, ces spécialités ont obtenu une AMM en 2017 restreinte aux formes très actives de SEP-R qui inclut, d'après le RCP de MAVENCLAD, les patients atteints d'une SEP-RR ou d'une SEP secondairement progressive ayant présenté :

- une poussée au cours de l'année précédente et ayant présenté au moins 1 lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond, ou
- deux poussées ou plus au cours de l'année précédente qu'ils aient été ou non sous traitement de fond.

La cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. Sa forme active triphosphosphatée s'accumule de façon préférentielle dans les lymphocytes du fait de leur teneur élevée en désoxycytidine kinase (DCK) et relativement faible en 5'-nucléotidase (5'-NTase) provoquant ainsi une déplétion des lymphocytes T et B.

La cladribine est également exploitée par un autre laboratoire pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes avec une dose et une voie d'administration différente (spécialité LEUSTATINE¹ et LITAK²).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1). »

¹ Cf. avis de réévaluation en date du 25 juin 2014.

² Cf. avis de réévaluation en date du 22 juillet 2015

04 POSOLOGIE

« Le traitement par MAVENCLAD doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Posologie

La dose cumulée recommandée de MAVENCLAD est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé[s]) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 du RCP.

Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4 (voir rubrique 5.1). La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée.

Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement

Le nombre de lymphocytes doit être :

- normal avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD lors de de l'année 1 ;
- d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2. [...] »

05 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) représentant la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Sa prévalence est estimée à environ 87 000 cas en France³ et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald)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 : 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 avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP.

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) associées à des lésions localisées 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 au diagnostic), 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 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 conformément au RCP des médicaments disponibles.

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

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

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

Le traitement de la SEP-RR très actives repose sur le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) qui ont une AMM restreinte à ces formes plus sévères⁷.

Deux autres spécialités peuvent être utilisées en cas d'échec des précédentes thérapies : l'alemtuzumab (LEMTRADA) réservé aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} ligne⁸ et la mitoxatrone (ELSEP) réservée aux formes hautement actives de SEP-R associé à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. D'autres immunosuppresseurs sont parfois utilisés hors AMM, dont le rituximab, anti-CD20, pour le traitement des SEP-R.

Au total, les SEP-RR très actives restent des maladies invalidantes pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et limitées du fait du profil de tolérance des médicaments disponibles. Il persiste donc un besoin médical pour de nouveaux traitements mieux tolérés et démontrant une réduction de l'activité inflammatoire de la maladie et du handicap à long terme par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

⁷ 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.

⁸ L'AMM est large mais la CT a restreint la place de ce médicament

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

MAVENCLAD étant indiqué dans les formes très actives de SEP-R, ses comparateurs cliniquement pertinents sont :

- et les médicaments réservés aux formes de SEP-RR très actives ou sévères ;
- les médicaments des formes de SEP-SP très actives.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GILENYA (fingolimob) Novartis Pharma	Non	en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes 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 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	ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI, prenant en compte : - 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

TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i>	Non		03/10/2018 (réévaluation)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active , au même titre que GILENYA, prenant en compte : Prenant en compte : - les données initiales suggérant la supériorité de TYSABRI versus placebo dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 22% des patients de l'étude) ; - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de TYSABRI, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (GILENYA particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; - et le profil de tolérance de TYSABRI notamment marqué par un risque de LEMP et d'infections opportunistes	Oui
LEMTRADA (alemtuzumab) <i>Genzyme</i>	Non	SEP active	03/10/2018 (réévaluation)	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	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 : - les données initiales démontrant la supériorité de LEMTRADA versus interféron β-1a dans les SEP RR peu actives ; - les analyses post-hoc issues des études pivots dans les SEP-RR très actives ; - l'absence de donnée dans les formes sévères de SEP-RR telle que définies par la Commission ; - l'absence de données de comparaison directe versus les comparateurs cliniquement pertinents de l'alemtuzumab dans la SEP RR très active alors que ces comparaisons étaient réalisables ; - les données observationnelles et de comparaison indirecte qui suggèrent l'absence de différence versus les comparateurs cliniquement pertinents en termes de taux	Oui

					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	Non	traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP récurrente définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie	30/05/2018	Important	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 ou sévère, prenant en compte : - la démonstration de supériorité de l'ocrelizumab versus interféron β-1a dans deux études de phase III sur le taux annualisée de poussée et sur le niveau de handicap ; - avec un gain modeste et cliniquement pertinent sur ces critères de jugement, sans amélioration de la qualité de vie de ces patients, - dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ; - l'absence de donnée comparative directe versus les traitements des formes très actives ou sévères de SEP-R ; - l'absence de données chez les patients atteints de SEP-SP active ; - et les incertitudes majeures sur la tolérance au-delà de 2 ans d'utilisation en particulier les conséquences au long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années	En cours

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité MAVENCLAD a obtenu une AMM le 22/08/2017 dans le traitement des formes très actives de SEP récurrente définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. La Commission ayant considéré que le SMR de cette spécialité 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 -1b), EXTAVIA (interféron β -1b) et REBIF (interféron β -1a) ont l'AMM dans le traitement des SEP-SP évoluant par poussées. Leur efficacité n'ayant pas été démontrée sur l'évolution du handicap⁹ 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.

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

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 semaines¹⁰. 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.

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 grave (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.

⁹ La Mantia L et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane database of systematic reviews. 18/02/2012

¹⁰ Hauser SL. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2008; 358:676-688

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

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

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

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les informations concernant la prise en charge du médicament au niveau international, telles que soumises par le laboratoire, sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne		
Espagne		
Autriche		
Bulgarie		
Croatie		
Danemark		
Finlande		
Luxembourg		
Norvège		
Pays-Bas		
Suède		
Slovénie		
Portugal		
Israël		
Belgique	Evaluation en cours	/
Italie		
Canada		
Argentine		
Chili		

La demande d'AMM de MAVENCLAD aux Etats-Unis a été refusée par la FDA en 2010 (mêmes conclusions que le CHMP en 2011). En 2018, le laboratoire a soumis une nouvelle demande d'AMM pour MAVENCLAD aux Etats-Unis ; celle-ci est en cours d'évaluation par la FDA.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour cette demande d'inscription, seront détaillés dans ce document :

- une étude de phase III randomisée, double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez des patients atteints d'une SEP-RR (étude CLARITY¹¹) et sa phase d'extension en double aveugle (CLARITY EXTENSION¹²),
- et une méta-analyse réalisée par le laboratoire¹³ dont l'objectif était de comparer indirectement l'efficacité de la cladribine par rapport aux autres traitements de la SEP-R (active [hors AMM] ou très active [AMM]).

Par ailleurs, le laboratoire a également déposé :

- une étude de phase II comparative versus placebo en ajout d'un traitement par interféron β chez des patients atteints d'une SEP-RR ou d'une SEP-SP avec poussées (étude ONWARD – non publiée);
- et une étude de phase III randomisée, double aveugle versus placebo chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie (étude ORACLE¹⁴).

Ces deux études ne seront pas détaillées car non réalisées dans les conditions de l'AMM de MAVENCLAD (monothérapie uniquement et restreinte aux SEP-R très actives).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III randomisée, double aveugle, comparative versus placebo

Référence	Etude CLARITY
Type de l'étude	Etude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Du 20 avril 2005 (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient) au 12 novembre 2008 (dernière visite du dernier patient).
Cadre et lieu de l'étude	155 centres répartis dans 34 pays
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la cladribine par rapport au placebo en termes de taux annualisé de poussées à 96 semaines.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	- Age >18 ans et < 65 ans ; - Diagnostic de SEP-RR selon les critères de Mc Donard (ancienne version 2001) ; - Cliniquement stable et n'ayant pas présenté de poussée dans les 28 jours précédant l'inclusion ; - Résultats d'IRM compatible avec un diagnostic de SEP selon les critères de Fazekas ; - Score EDSS¹⁵ $\leq$ 5,5.

¹¹ Giovanni G et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010; 362:416-426.

¹² Giovanni G et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler. 2017; 1:1352458517727603

¹³ Siddiki MK et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2018; 34: 1361-71

¹⁴ Leist TP et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol. 2014; 13: 257-67

¹⁵ Le score EDSS est une échelle validée pour la mesure du handicap dans la SEP. Ce score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la maladie). Un score EDSS supérieur ou égal à 5 correspond à un handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale et un score EDSS supérieur ou égal à 7 à une incapacité de marcher plus de 5 m même avec aide.

Principaux critères de non inclusion	- SEP-SP ou SEP-PP - Traitement de fond de la SEP-RR pendant les 3 mois précédant l'inclusion ; - Patients en échec à au moins 2 traitements de fond ; - Antécédent de tumeur maligne - Antécédent d'anémie persistance, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie après un traitement par immunosuppresseur ; - Taux de plaquettes ou de polynucléaires neutrophiles en dessous de la limite inférieure au cours les 28 jours précédant l'inclusion ; - Leucopénie (<0,5 fois la limite inférieure) au cours des 28 jours précédant l'inclusion ; - Antécédents de traitement par myélosuppresseur, alemtuzumab, irradiation lymphoïde totale, traitement myélosuppresseur, alemtuzumab ; cyclophosphamide, méthotrexate, azathioprine ou natalizumab.
Produits étudiés	Les patients ont été randomisés (1 :1 :1) pour recevoir : - Groupe cladribine 5,25 mg/kg (hors AMM): 4 cycles de cladribine dosée à 0,875 mg/kg pendant la 1ère année (S1 ; S5 ; S9 et S13) puis deux cycles de cladribine dosée à 0,875 mg/kg pendant la deuxième année (S48 et S53) ; - Groupe cladribine 3,5 mg/kg (AMM) : 2 cycles de cladribine dosée à 0,875 mg/kg pendant la 1ère année (S1 et S5) puis deux cycles de cladribine dosée à 0,875 mg/kg pendant la deuxième année (S48 et S53) ; - Groupe placebo : équivalent placebo. Le nombre de comprimé de cladribine dosé à 10 mg a été administré en fonction du poids des patients (pallier de 10 kg). Un cycle de traitement correspondait à une prise quotidienne de 1 à 2 comprimés pendant 4 à 5 jours consécutifs au début d'une période de 28 jours. La randomisation a été stratifiée par site d'inclusion.
Critère de jugement principal	Taux annualisé de poussées après 96 semaines de traitement. Les poussées étaient définies par l'ensemble de ces critères : - augmentation de 2 points sur un ou plusieurs critères de l'échelle EDSS ou une augmentation de 1 point sur 2 ou plusieurs critères de l'échelle EDSS autres que des modifications intestinales ou vésicales ou de la cognition - état neurologique stable ou amélioré pendant au moins 30 jours avant l'apparition des symptômes ; - et en absence de fièvre, et pendant une durée ≥ 24h.
Critères de jugement secondaires	<i>Critères secondaires hiérarchisés :</i> - nombre moyen de lésion en T1 rehaussées au gadolinium (Gd+) par patient et par IRM ; - nombre moyen de lésions actives en T2 par patient et par IRM ; - nombre moyen de lésions combinées uniques par patient et par IRM définies par la présence de nouvelles lésions en T1 Gd+, et/ou de nouvelles lésions en T2 non rehaussées ou étendues (sans double comptage). <i>Autres critères secondaires détaillés dans cet avis (exploratoires) :</i> - délai d'apparition d'un handicap confirmé à 96 semaines défini comme une augmentation du score EDSS ≥ 1 point ou $\geq 1,5$ points si le score à l'inclusion était égal à 0. - qualité de vie (un questionnaire spécifique MSQOL-54¹⁶ et deux questionnaires génériques EQ-5D¹⁷ et SF-36).
Taille de l'échantillon	Partant de l'hypothèse que le taux annualisé de poussées serait de 2,1 dans le groupe placebo et de 1,575 dans les deux groupes cladribine, 1 290 patients (430 dans chaque groupe) étaient nécessaires pour mettre en évidence une réduction relative de 25%, avec une puissance de 90%, un risque alpha de 2,5% pour chacune des comparaisons et avec un pourcentage de données non interprétable de 10%.

¹⁶ Score spécifique allant de 0 à 100. L'analyse principale de ce critère n'a concerné que la sous-composante physique.

¹⁷ ED-5D VAS allant de 0 à 100 et EQ-5D index allant de 0 à 1.

Méthode d'analyse des résultats	<i>Population principale d'analyse pour l'efficacité</i> : ITT ('tout patient randomisé) <i>Population principale d'analyse pour la tolérance</i> : ITT modifiée (tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement). <i>Critère de jugement principal</i> : le taux annualisé de poussées a été estimé en utilisant un modèle de régression de Poisson à effets fixes pour le groupe de traitement et la région. La comparaison des taux annualisés de poussées a été réalisée avec un test de Wald. <i>Critères secondaires de jugement hiérarchisé</i> : le nombre moyen de lésions en T1 Gd+ par patient et par IRM, le nombre moyen de lésions actives en T2 par patient et par IRM et le nombre moyen de lésions combinées uniques ont été comparés avec un test modèle non-paramétrique de ANCOVA (analyse de covariance) avec un effet fixe pour le groupe de traitement et la région. Ces analyses ont été ajustées sur le nombre de lésions en T1 Gd+ à l'inclusion (pas de données sur le nombre de lésions active en T2 et le nombre de lésions combinées uniques à l'inclusion). Afin de limiter l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, plusieurs mesures ont été prises : - le risque a été divisé en deux entre les deux posologies de cladribine testées versus placebo (deux fois 2,5%) pour l'analyse du critère de jugement principal ; - trois critères secondaires de jugement ont été analysés selon une procédure hiérarchisée (la séquence est précisée au-dessus). Si l'analyse du critère principal n'était positive que pour une seule des deux doses, alors ces critères secondaires de jugement devaient être analysés avec un risque alpha de 2,5% pour la dose retenue. Pour ces trois critères de jugement, le protocole prévoyait d'abord l'analyse de la cladribine 5,25 mg/kg (hors AMM) versus placebo puis l'analyse de la cladribine 3,25 mg/kg versus placebo. L'analyse en sous-groupe des patients avec une SEP-R très active n'était pas prévue au protocole.
--	--

RESULTATS

MAVENCLAD a uniquement l'AMM à la dose de 3,5 mg/kg sur deux ans. L'analyse statistique des deux doses testées étant indépendante (répartition du risque alpha), les données relatives à la dose de 5,25 mg/kg ne sont pas rapportées dans ce document.

► Caractéristiques des patients

Un total de 1 326 patients a été inclus dans cette étude :

- 433 dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg,
- 456 dans le groupe cladribine 5,24 mg/kg (résultats non détaillés car hors AMM)
- et 437 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes. L'âge moyen des patients était d'environ 38 ans, la majorité des patients était des femmes (environ 67%). La majorité des patients (70%) avait eu une poussée dans l'année précédant l'inclusion et le score EDSS moyen était de 2,8 dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg et de 2,9 dans le groupe placebo.

Plus de patients du groupe placebo que du groupe cladribine 3,5 mg/kg avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP (32,5% versus 26,1%). Il s'agissait majoritairement d'acétate de glatiramère et d'interféron β -1a ou β -1b.

L'AMM de MAVENCLAD a été validée uniquement chez les patients ayant une SEP-R très active définie pouvant être définies comme les patients ayant présenté :

- une poussée au cours de l'année précédente et ayant présenté au moins 1 lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond, ou
- deux poussées ou plus au cours de l'année précédente qu'ils aient été ou non sous traitement de fond.

Ces patients représentaient environ 33% de l'ensemble de la population de l'étude CLARITY.

L'ensemble des caractéristiques des patients de l'étude CLARITY (population ITT et population de l'AMM) sont rapportées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude (population ITT et population de l'AMM)

		Population ITT		Population SEP-R très active (AMM)	
		Cladribine 3,5 mg/kg N=433	Placebo N=437	Cladribine 3,5 mg/kg N=140	Placebo N=149
Age (années), moyenne (écart-type)		37,9 (10,3)	38,7 (9,9)	36,3 (9,5)	37,1 (10,2)
Femme, n (%)		298 (68,8%)	288 (65,9%)	102 (72,9%)	94 (63,1%)
Score EDSS	Moyenne (écart-type)	2,8 (1,2)	2,9 (1,3)	2,86 (1,32)	2,97 (1,35)
Lésions T1	Nombre de lésions T1 Gd+, moyenne (écart-type)	1,0 (2,7)	0,8 (2,1)	1,3 (3,5)	1,0 (2,8)
	Nombre d'hyposignaux T1, moyenne (écart-type)	7,1 (8,2)	7,4 (8,0)	Non disponible	Non disponible
Lésions T2	Patient avec ≥ 9 lésions, n (%)	384 (88,7%)	396 (90,6%)	120 (85,7%)	139 (93,3%)
	Nombre de lésions T2, moyenne (écart-type)	25,3 (16,3)	27,3 (17,7)	25,2 (17,2)	29,9 (19,8)
	Patient avec un volume de lésions > 5 ml, n (%)	294 (67,9%)	321 (73,5%)	Non disponible	Non disponible
	Volume de lésion T2 (cm ³), moyenne (écart-type)	14,83 (16,27)	14,29 (13,10)	14,99 (17,54)	14,84 (13,58)
Délai entre la 1^{ère} poussée et le 1^{er} jour de l'étude (années), moyenne (écart-type)		7,9 (7,2)	8,9 (7,4)	Non disponible	Non disponible
Délai entre la dernière poussée et le 1^{er} jour de l'étude (mois), moyenne (écart-type)		5,4 (2,9)	5,4 (2,7)	Non disponible	Non disponible
Nombre de poussées au cours des 12 mois qui précèdent le 1^{er} jour de l'étude, n (%)	1	303 (70,0%)	306 (70,0%)	10 (7,1%)	18 (12,1%)
	2	105 (24,2%)	110 (25,2%)	105 (75,0%)	110 (73,8%)
	≥ 3	25 (5,8%)	21 (4,8%)	25 (17,9%)	21 (14,1%)
Prise antérieure d'un traitement de fond, n (%)		113 (26,1%)	142 (32,5%)	46 (32,9%)	56 (37,6%)
Interféron β-1a (AVONEX), n (%)		44 (10,2%)	46 (10,5%)	Non disponible	Non disponible
Interféron β-1b, n (%)		42 (9,7%)	56 (12,8%)	Non disponible	Non disponible
Acétate de glatiramère, n (%)		19 (4,4%)	29 (6,6%)	Non disponible	Non disponible
Interféron β-1a (REBIF), n (%)		36 (8,3%)	44 (10,1%)	Non disponible	Non disponible
natalizumab, n (%)		0 (0%)	1 (0,2%)	Non disponible	Non disponible
Autre, n (%)		7 (1,6%)	17 (3,9%)	Non disponible	Non disponible

► Critère de jugement principal : taux annualisé de poussés

- Analyse principale

Après 96 semaines de traitement, le taux annualisé de poussées a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg : 0,14 IC97,5% = [0;11 ; 0,17] versus 0,33 IC97,5% = [0,29 ; 0,38], RR= 0,43 ; IC97,5%=[0,33 ; 0,56], p<0,001 (inférieur au p prédéfini de 0,025).

Cette différence reviendrait à éviter environ une poussée tous les 5,3 ans chez des patients qui feraient en moyenne 1,7 poussées sous placebo si la maladie reste stable sur cette même période.

- **Analyse post-hoc exploratoire dans le sous-groupe (289/870 ; 33%) des patients avec une SEP-R très active**

L'analyse post-hoc réalisée chez les patients avec une SEP-R très active suggère la supériorité de la cladribine 3,5mg/kg par rapport au placebo sur le taux annualisé de poussées : 0,47 versus 0,16 ; RR=0,33 IC95% = [0,23 ; 0,48], p<0,0001.

Cette différence reviendrait à éviter environ une poussée tous les 3,2 ans chez des patients qui feraient en moyenne 1,5 poussées sous placebo si la maladie reste stable sur cette même période.

► Critères secondaires de jugement hiérarchisés

- **Analyse principale**

Les deux doses de cladribine testées ayant démontré leur supériorité versus placebo sur le taux annualisé de poussées, les critères secondaires de jugement hiérarchisés ont été testés avec un risque alpha bilatéral à 5%. La supériorité de la cladribine 5,25 mg/kg ayant été démontré sur ces trois critères de jugement (non détaillés car hors AMM), l'analyse statistique des données du groupe cladribine 3,5 mg/kg a été réalisée conformément à la séquence hiérarchisée prévue au protocole. L'ensemble de ces résultats sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : critères secondaire hiérarchisés

		Cladribine 3,5 mg/kg N=433	Placebo N=437
	Moyenne ajustée (erreur-type)	0,12 (0,05)	0,91 (0,05)
Nombre de lésions T1 Gd+ /patient/IRM	Différence des moyennes ajustée (cladribine – placebo)	-0,78	
	(erreur-type)	(0,07)	
	IC _{95%}	(-0,92 ; -0,65)	
	p	<0,001	
	Moyenne ajustée (erreur-type)	0,38 (0,07)	1,43 (0,06)
Nombre de lésions T2 actives/patient/IRM	Différence des moyennes ajustée (cladribine – placebo)	-1,05	
	(erreur-type)	(0,09)	
	IC _{95%}	(-1,22 ; -0,87)	
	p	<0,001	
	Moyenne ajustée (erreur-type)	0,43 (0,08)	1,72 (0,08)
Nombre de lésions combinées uniques	Différence des moyennes ajustée (cladribine – placebo)	-1,28	
	(erreur-type)	(0,10)	
	IC _{95%}	(-1,49 ; -1,08)	
	p	<0,001	

Les analyses post-hoc dans la population des SEP-R très actives suggèrent également la supériorité de la cladribine 3,5 mg/kg sur deux ans versus placebo sur ces trois critères de jugement.

► Critères exploratoires

- **Progression du handicap confirmé à 3 mois**

Après 96 semaines de traitement, le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 3 mois a été plus élevé dans le groupe placebo (18,8%) que dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg (13,4%) : HR=0,67 IC95% = [0,48 ; 0,93], p=0,018. Les résultats des analyses post-hoc dans la population avec une SEP-R très active sont également cohérents avec ceux issus de l'analyse principale.

- **Qualité de vie**

La qualité de vie après 96 semaines de traitement a été évaluée avec trois échelles :

- L'échelle générique SF-36 introduit en cours d'étude suite à un amendement au protocole. Le nombre très important de données manquantes (aucune donnée à l'inclusion), n'a pas permis l'analyse de ce critère.
- L'échelle générique EQ-5D (VAS et index). Les analyses exploratoires suggèrent la supériorité de la cladribine 3,5 mg/kg versus placebo sur ce critère : différence moyenne ajustée sur VAS = 4,55 (p=0,001) et sur l'index = 0,058 (p<0,001). La pertinence clinique

de ces différences n'est toutefois pas assurée. Aucune donnée chez les patients atteints d'une SEP-R très active n'est disponible.

- L'échelle spécifique de la maladie : score physique de l'échelle MSQOL-54. Seulement 150 patients/1 326 de la population ITT ont répondu à au moins un item du questionnaire à l'inclusion et au cours du suivi. Ces analyses suggèrent l'absence de différence entre le groupe cladribine 3,5mg/kg et le groupe placebo sur ce critère de qualité de vie. Aucune donnée chez les patients atteints d'une SEP-R très active n'est disponible.

8.1.2 Etude d'extension en double-aveugle

► Contexte et méthode

Une étude d'extension a été mise en place après que 723 patients aient terminé les 96 semaines de traitement de l'étude CLARITY. Par conséquent, certains patients ont eu une interruption de traitement d'une durée variable (41 semaines en moyenne) entre l'étude CLARITY et l'étude CLARITY extension. L'objectif principal de cette étude était de documenter la tolérance à plus long terme de la cladribine (96 semaines de suivi supplémentaire). Des critères exploratoires avaient pour objectif de décrire l'efficacité d'un retraitement par cladribine après 96 semaines.

Cette étude extension a été proposée aux patients :

- ayant complété le traitement pour lequel ils ont été randomisés et ayant suivi les visites prévues pour les 96 semaines de l'étude CLARITY ;
- n'ayant pas complété le traitement pour lequel ils ont été randomisés dans le cadre de l'étude CLARITY mais ayant pu recevoir REBIF, un autre interféron- β ou un acétate de glatiramère et ayant suivi les visites prévues pour les 96 semaines de l'étude CLARITY ;
- n'ayant pas complété le traitement pour lequel ils ont été randomisés dans le cadre de l'étude CLARITY et ayant refusé de recevoir REBIF, un autre interféron- β ou un acétate de glatiramère mais ayant suivi les visites prévues pour les 96 semaines de l'étude CLARITY ;
- n'ayant pas complété le traitement pour lequel ils ont été randomisés dans le cadre de l'étude CLARITY et n'étant pas éligible à recevoir REBIF mais ayant suivi les visites prévues pour les 96 semaines de l'étude CLARITY.

Les patients ayant reçu REBIF ou un autre traitement de fond au cours de l'interruption entre les études CLARITY et CLARITY EXTENSION devaient avoir arrêté ce traitement pendant au moins 3 mois avant le 1er jour de l'étude CLARITY EXTENSION. Par ailleurs, pour être inclus dans cette étude d'extension, les patients devaient avoir des paramètres hématologiques normaux dans les 28 jours précédant l'inclusion.

Les patients issus du groupe placebo de l'étude CLARITY ont tous reçu de la cladribine à 3,5 mg/kg sur 2 ans dans l'étude CLARITY EXTENSION. Les patients issus des groupes cladribine 3,5 mg/kg et cladribine 5,25 mg/kg de l'étude CLARITY ont été randomisés (2 :1) dans l'étude CLARITY EXTENSION pour recevoir soit de la cladribine 3,5 mg/kg soit un placebo (cf. figure 1).

Traitement par cladribine 10 mg
Années 1 et 2

CLARITY

Année 1
Semaines 1 à 48

Année 2
Semaines 48 à 96

Interruption
~ 40 semaines

Traitement par cladribine 10 mg
Années 3 et 4

CLARITY EXTENSION

Année 1
Semaines 1 à 48

Année 2
Semaines 48 à 96

Interruption
~ 40 semaines

Suivi supp
24 semaines

Screening

1 326 patients randomisés (1:1:1)

Allocation

Placebo
X X X X
n=437

X X
n=380

Randomisation (1:2)

Placebo
X X
n=98

X X
n=89

Randomisation (1:2)

Placebo
X X
n=92

X X
n=82

Cladribine 3,5 mg/kg sur 2 ans
X X X X
n=433

X X
n=398

Cladribine 5,25 mg/kg sur 2 ans
X X X X
n=456

X X
n=406

Cladribine 3,5 mg/kg sur 2 ans
X X
n=244

X X
n=227

Cladribine 3,5 mg/kg sur 2 ans
X X
n=186

X X
n=166

Cladribine 3,5 mg/kg sur 2 ans
X X
n=186

X X
n=174

3,5 mg/kg PPLL

3,5 mg/kg LLPP

7,0 mg/kg LLLL

5,25 mg/kg HLPP

8,75 mg/kg HLLL

Dose cumulée de cladribine sur 4 ans

Prise de traitement IRM

Placebo (P)

Cladribine 10 mg, comprimés - dose cumulée sur 2 ans = 3,5 mg/kg (L, Low : dose faible)

Cladribine 10 mg, comprimés - dose cumulée sur 2 ans = 5,25 mg/kg (H, High : dose élevée)

Sur les 1 326 patients randomisés dans l'étude CLARITY, 867 patients sont entrés dans cette phase d'extension parmi lesquels 806 ont été randomisés ou assignés à un traitement (cladribine 3,5 mg/kg ou placebo) et 61 ont été suivis uniquement pour la tolérance.

- 244 patients issus du groupe placebo ont reçu de la cladribine 3,5 mg/kg (groupe PPLL) ;
- 98 patients issus du groupe cladribine 3,5 mg/kg ont reçu un placebo (groupe LLPP) ;
- 186 patients du groupe cladribine 3,5 mg/kg ont reçu un nouveau cycle de traitement par cladribine 3,5 mg/kg (groupe LLLL) ;
- 92 patients issus du groupe cladribine 5,25 mg/kg ont reçu un placebo (groupe HLPP) ;
- et 186 patients du groupe cladribine 5,25 mg/kg ont reçu un nouveau cycle de traitement par cladribine 3,5 mg/kg (groupe HLLL).

Au total, 650 patients ont terminé le traitement de l'étude, la raison principale de l'arrêt de traitement a été les événements indésirables (89 patients), 9 patients ont été perdus de vue, 2 sont décédés et 3 ont arrêté le traitement pour progression de la maladie.

Les analyses exploratoires d'efficacité suggèrent l'absence de différences entre les 5 groupes de traitement sur le taux annualisé de poussées (cf. tableau 3). Par conséquent, ces résultats suggèrent l'absence d'un bénéfice additionnel d'un nouveau cycle de traitement par cladribine 3,5 mg/kg sur deux ans.

Tableau 3 : taux annualisés de poussées dans l'étude CLARITY EXTENSION

	LLPP Cladribine 3,5 mg/kg / placebo N=98	LLLL Cladribine 3,5 mg/kg / cladribine 3,5 mg/kg N=186	HLPP Cladribine 5,25 mg/kg / placebo N=92	HLLL Cladribine 5,25 mg/kg / cladribine 3,5 mg/kg N=186	PPLL Placebo / cladribine 3,5 mg/kg N=244
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	0,35 (0,79)	0,23 (0,56)	0,30 (0,66)	0,28 (0,59)	0,25 (0,57)
Taux annualisé de poussées (IC _{97,5%})	0,15 (0,09 ; 0,21)	0,10 (0,06 ; 0,13)	0,13 (0,08 ; 0,19)	0,12 (0,08 ; 0,16)	0,10 (0,07 ; 0,13)
Statistiques inférentielles (cladribine vs. placebo)	Risque relatif (erreur-type) 0,65 (0,15) P (valeur descriptive) 0,059				/ /
			0,89 (0,21)		/

8.1.3 Méta-analyse de comparaison indirecte¹³

► Objectif et méthode

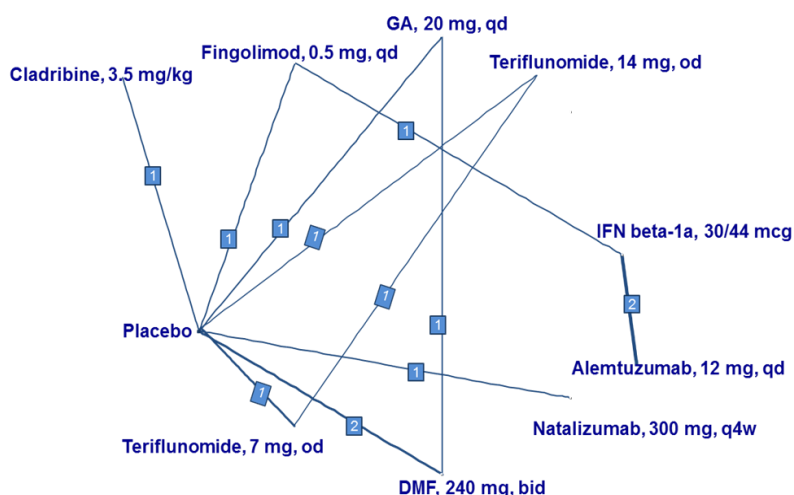
Le laboratoire a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était de comparer indirectement l'efficacité et la tolérance de la cladribine 3,5 mg/kg par rapport aux autres médicaments indiqués dans les SEP-RR (actives ou très actives). Une revue systématique de littérature dans les bases MEDLINE, Embase, et Cochrane étendue à une recherche sur les sites répertoriant les conférences, les essais cliniques et les registres a permis d'identifier 44 essais cliniques randomisés inclus dans cette méta-analyse. L'hétérogénéité des patients inclus dans cette méta-analyse, notamment en termes d'antécédent de traitement et de sévérité de la maladie, limite la portée des conclusions de cette méta-analyse.

► Résultats

Seuls les résultats dans la population validée par l'AMM de MAVENCLAD (SEP-R très actives) sont rapportés dans ce document. Un total de 11 études a été inclus pour cette comparaison indirecte dans la seule population des patients avec une SEP-R très actives (cf. figure 2 et 4). La définition clinique des poussées et de la progression du handicap confirmé à 3 mois n'a pas été strictement identique dans ces études.

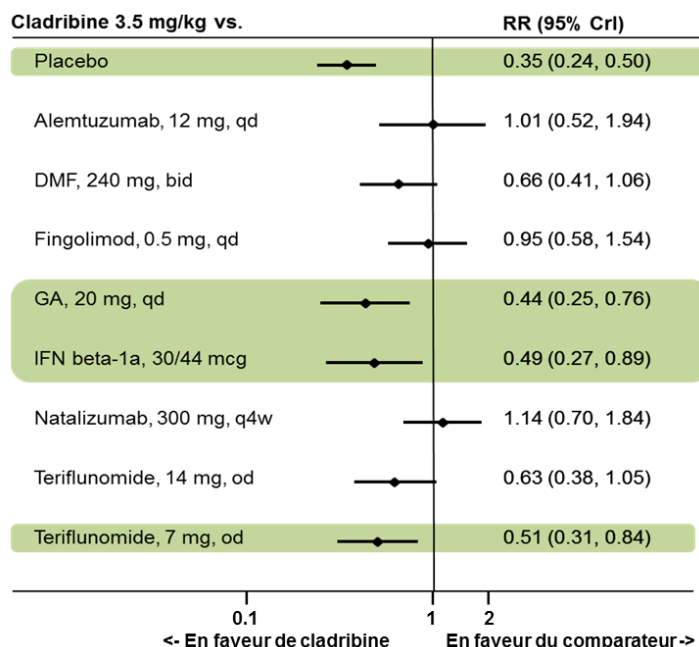
Cette analyse suggère l'absence de différence entre la cladribine 3,5 mg/kg et les autres médicaments indiqués dans les formes actives de SEP-R sur le taux annualisés de poussées et la progression du handicap confirmé à 3 mois (natalizumab ; fingolimod, alemtuzumab), cf. figure 3 et 5.

Figure 2 : schéma du réseau pour la comparaison indirecte des taux annualisés de poussées



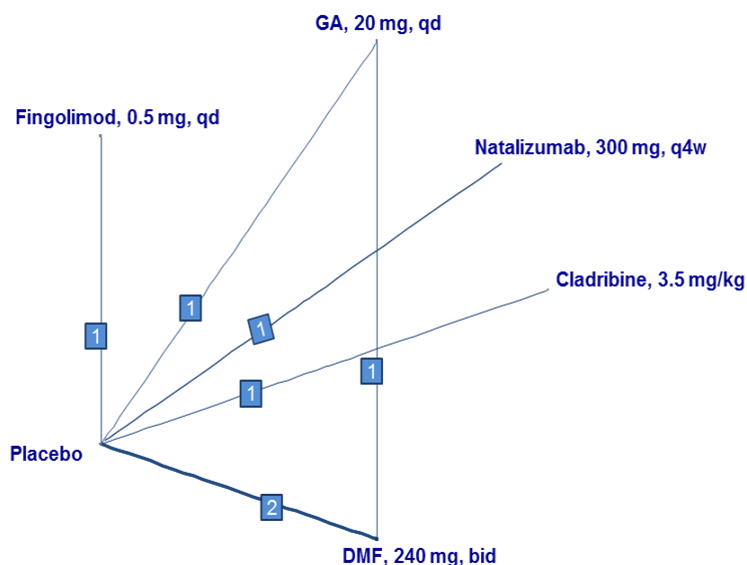
Bid : 2 fois par jour ; CrI : Intervalle de Crédibilité ; DMF : dimethyl fumarate ; eod : tous les 2 jours ; GA : acétate de glatiramère ; HDA : High Disease Activity ; HYP : High Yield Process ; IFN : Interféron ; od : 1 fois par jour ; qd : par jour ; q1w : 1 fois par semaine ; q2w : toutes les 2 semaines ; q4w : toutes les 4 semaines ; tiw : trois fois par jour
Note 1 : la largeur des traits est proportionnelle au nombre d'essais pour chaque comparaison.

Figure 3 : forest plot de la comparaison des taux annualisés de poussés chez les patients avec une SEP-R très active



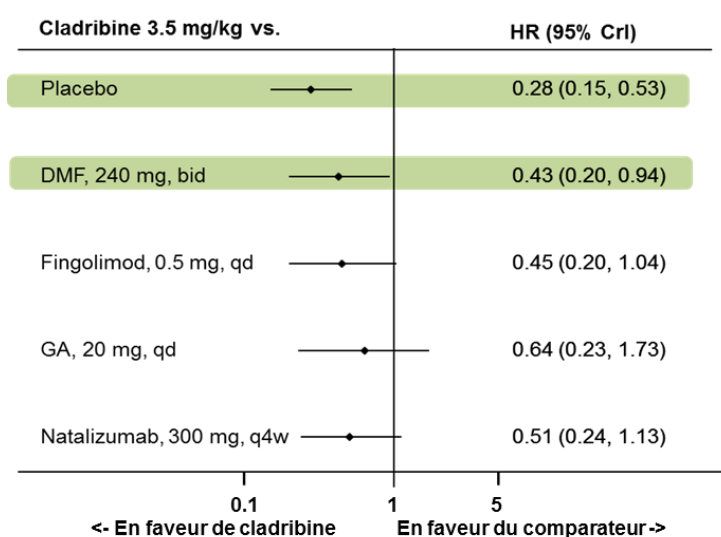
Bid : 2 fois par jour ; CrI : Intervalle de Crédibilité ; DMF : dimethyl fumarate ; eod : tous les 2 jours ; GA : acétate de glatiramère ; HDA : High Disease Activity ; HYP : High Yield Process ; IFN : Interféron ; od : 1 fois par jour ; qd : par jour ; q1w : 1 fois par semaine ; q2w : toutes les 2 semaines ; q4w : toutes les 4 semaines ; tiw : trois fois par jour

Figure 4 : schéma du réseau pour la comparaison indirecte de la progression du handicap confirmé à 3 mois chez les patients avec une SEP-R très active



Bid : 2 fois par jour ; CrI : Intervalle de Crédibilité ; DMF : dimethyl fumarate ; eod : tous les 2 jours ; GA : acétate de glatiramère ; HDA : High Disease Activity ; HYP : High Yield Process ; IFN : Interféron ; od : 1 fois par jour ; qd : par jour ; q1w : 1 fois par semaine ; q2w : toutes les 2 semaines ; q4w : toutes les 4 semaines ; tiw : trois fois par jour
Note 1 : la largeur des traits est proportionnelle au nombre d'essais pour chaque comparaison

Figure 5 : forest plot de la comparaison indirecte de la progression du handicap confirmé à 3 mois chez les patients avec une SEP-R très active



Bid : 2 fois par jour ; Crl : Intervalle de Crédibilité ; DMF : dimethyl fumarate ; eod : tous les 2 jours ; GA : acétate de glatiramère ; HDA : High Disease Activity ; HYP : High Yield Process ; IFN : Interféron ; od : 1 fois par jour ; qd : par jour ; q1w : 1 fois par semaine ; q2w : toutes les 2 semaines ; q4w : toutes les 4 semaines ; tiw : trois fois par jour

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues d'une analyse groupée

Le laboratoire a déposé les données de tolérance issues d'une analyse groupée des études cliniques CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD et ORACLE ainsi que de deux études observationnelles : PREMIERE et RECORDS MS. L'étude PREMIERE est une étude observationnelle dont l'objectif était de collecter prospectivement des données de tolérance chez des patients ayant reçu de la cladribine dans le cadre des essais cliniques de MAVENCLAD. L'étude RECORDS MS est une étude observationnelle Australienne ayant collecté des données de tolérance chez des patients atteints de SEP-RR et traité par MAVENCLAD en vie réelle.

Ces données sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous. Globalement, les événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients traités par cladribine que chez les patients traités par placebo. Leur intensité et leur fréquence ont été dose-dépendante.

Tableau 4 : analyse groupée des données de tolérance (CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD, ORACLE, PREMIERE et RECORDS MS)

Evénements indésirables (EI), n (pour 100 patients-années)	Placebo	Cladribine 3,5 mg/kg	Cladribine 3,5 mg/kg / réexposé	Cladribine 5,25 mg/kg	Cladribine 5,25 mg/kg / réexposé
	641	923	195	632	195
Au moins un EI	515 (94,26)	773 (103,29)	157 (75,51)	548 (129,46)	165 (79,89)
Au moins un EI lié au traitement	291 (25,03)	542 (33,76)	118 (33,22)	426 (51,09)	126 (37,03)
Au moins un EI grave	67 (3,57)	124 (4,00)	30 (4,29)	72 (3,38)	30 (4,49)
Au moins un EI sévère	57 (2,98)	115 (3,70)	34 (5,10)	85 (4,14)	30 (4,47)
Au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du	21 (1,05)	67 (2,07)	27 (4,02)	53 (2,44)	30 (4,57)

traitement					
Décès	5 (0,25)	9 (0,26)	1 (0,13)	1 (0,04)	1 (0,13)

Les Els liés au traitement les plus fréquents (> 1 pour 100 patients années) ont concernés les systèmes d'organe classe suivant : « Affections hématologiques et du système lymphatique » (11,17 dans les groupes cladribine versus 1,45 dans le groupe placebo) ; « Infections et infestations » (7,88 versus 7,83) ; « Affections du système nerveux » (5,09 versus 6,76) ; « Affections gastro-intestinales » (4,81 versus 5,44) et « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (5,04 versus 8,74).

Dans l'ensemble des études ayant évalué la cladribine par voie orale, 18 patients sont décédés : 5 patients ayant reçu un placebo et 13 patients ayant été traité par cladribine (toutes doses confondues). Parmi les décès survenus chez les patients traités par cladribine, 4 ont été considérés comme liés au traitement. Les causes de ces décès ont été les suivantes :

- tuberculose,
- adénocarcinome rectal,
- adénocarcinome des voies biliaires avec métastase des ganglions lymphatiques,
- encéphalopathie herpétique

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

- **Affections malignes**

Sur l'ensemble du programme de développement de MAVENCLAD, plus de patients traités par cladribine que par placebo ont eu un diagnostic de tumeur maligne. Au total 37 tumeurs malignes ont été diagnostiquées chez 35 patients : 33 chez des patients traités par cladribine (exposition de 8 650 patients-années) et 4 chez les patients du groupe placebo (exposition de 2 361 patients années). Il s'agissait principalement de tumeurs solides.

Ce risque de tumeurs malignes a été la cause du refus d'AMM dans les SEP-RR en 2011. Le CHMP a finalement accordé l'AMM dans une population restreinte (SEP-R très active), sur la base des données de suivis désormais disponibles et considérant que le nombre de tumeurs malignes observées dans le groupe placebo est inférieur à l'incidence des tumeurs malignes dans la population générale (données épidémiologiques).

Ce risque d'affections malignes est toutefois intégré au plan de gestion des risques (PGR) comme risque important potentiel et devra être suivi à long terme.

- **Infections**

Le nombre d'infections a été globalement comparable entre les groupes de traitement, à l'exception des infections à herpès zoster (zona) plus fréquentes chez les patients traités par cladribine (0,83 versus 0,20 pour 100 patients années). En revanche, le nombre d'infections sévères (1,25 versus 1,08 pour 100 patients années) et d'infections graves (0,94 versus 0,64 pour 100 patients années) ont été plus fréquents chez les patients traités par cladribine.

Le nombre d'infections opportunistes a été comparable entre les groupes, à l'exception du nombre de tuberculoses (3 événements chez les patients traités par cladribine dont un cas fatal).

- **Lymphopénies sévères (grades ≥3)**

L'incidence des lymphopénies sévères a été plus élevée chez les patients traités par cladribine que chez les patient ayant reçu un placebo. Ainsi, dans l'étude CLARITY 25,6% des patients traités par cladribine 3,5 mg/kg et deux patients du groupe placebo ont eu une lymphopénie sévère.

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

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

- **Grossesses**

Au total, 38 patientes traitées par cladribine ont eu 44 grossesses. Aucun cas de malformations n'a été signalé parmi les grossesses menées à terme (41%). Cependant, la cladribine interférant avec la synthèse d'ADN ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

8.2.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents pendant un traitement par MAVENCLAD sont les suivants :

Très fréquents (≥1/10)	Lymphopénie
Fréquents (≥1/100 et <1/10)	Herpès buccal, zona touchant un dermatome, baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles, éruption cutanée, alopecie

8.2.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Lymphopénie sévère (grade≥3) Zona Tuberculose
Risques importants potentiels	Infections sévères Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Infection opportunistes (autres que LEMP et tuberculose) Affections malignes Teratogénicité
Informations manquantes	Utilisation chez les patients âgés Utilisation chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères Utilisation d'immunosuppresseurs ou immunomodulateurs après l'utilisation de cladribine Utilisation d'immunosuppresseurs ou immunomodulateur avant l'utilisation de cladribine Tolérance à long terme en particulier pour le risque potentiel d'affections malignes

08.3 Résumé & discussion

Efficacité

L'évaluation de la cladribine dans la sclérose en plaques récurrente (SEP-R) très active repose sur une étude de phase III, randomisée, double aveugle versus placebo (étude CLARITY¹¹) et sa phase d'extension (CLARITY EXTENSION¹²) réalisées chez des patients atteints de SEP-RR sans restriction sur le niveau d'activité inflammatoire de la maladie.

Au total, 1 326 patients ont été randomisés dans l'étude CLARITY : 433 dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg, 456 dans le groupe cladribine 5,25 mg/kg (hors AMM) et 437 dans le groupe placebo. La grande majorité des patients était atteints de SEP-R peu actives : 70% n'avaient eu qu'une seule poussée dans l'année précédant l'inclusion et le score EDSS moyen à l'inclusion était de 2,8 dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg et de 2,9 dans le groupe placebo. Plus de patients du groupe placebo que du groupe cladribine 3,5 mg/kg avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP (32,5% versus 26,1%). Il s'agissait majoritairement d'acétate de glatiramère et d'interféron β.

L'AMM de MAVENCLAD a été obtenue uniquement chez les patients ayant une SEP-R très active définie, d'après le RCP de ces spécialités, comme les patients atteints de SEP-RR ou de SEP-SP ayant présenté :

- une poussée au cours de l'année précédente et ayant présenté au moins 1 lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond, ou
- deux poussées ou plus au cours de l'année précédente qu'ils aient été ou non sous traitement de fond.

Ces patients représentaient moins de 35% de l'ensemble de la population de l'étude CLARITY (parmi lesquels moins de 40% avaient déjà reçu un traitement). Aucune analyse de ce sous-groupe n'était prévue au protocole.

Après 96 semaines, le taux annualisé de poussées (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg :

- dans la population ITT : 0,33 versus 0,14, RR= 0,43 IC97,5%=[0,33 ; 0,56], $p<0,001$ (inférieur au seuil prédéfini de 0,025) ;
- et dans la population des SEP-R très active (analyses post-hoc exploratoires) : 0,47 versus 0,16 ; RR=0,33 ; IC95% = [0,23 ; 0,48], $p<0,0001$.

La supériorité de la cladribine versus placebo a également été mise en évidence sur les trois critères secondaires de jugement hiérarchisés : le nombre moyen de lésion en T1 Gd+, de lésions en T2 actives et de lésions combinées uniques par patient et par IRM. Ces données ont toutefois été uniquement ajustées sur le nombre de lésions en T1 Gd+ à l'inclusion, les données à l'inclusion sur les lésions en T2 actives et les lésions combinées uniques à l'inclusion n'étant pas disponibles.

Les analyses post-hoc dans la population des SEP-R très actives sur ces critères sont cohérentes avec celles issues l'analyse principale.

Parmi les critères exploratoires, l'analyse des pourcentages de patients avec une progression du handicap confirmé à 3 mois est en faveur de la cladribine (18,8% versus 13,4% : HR=0,67 IC95% = [0,48 ; 0,93], $p=0,018$). Les analyses post-hoc dans la population des SEP-R très actives sont également cohérentes avec les résultats dans la population globale.

La qualité de vie a été analysée de façon exploratoire avec 3 échelles (SF-36, EQ-5D et MSQOL-54). Aucune différence sur l'échelle spécifique de la maladie n'a été en évidence et aucune donnée chez les patients atteints d'une SEP-R très active n'est disponible.

Enfin, les analyses exploratoires d'efficacité issues de l'étude CLARITY EXTENSION suggèrent l'absence d'un bénéfice additionnel de nouveaux cycles de traitement par cladribine 3,5 mg/kg sur deux ans supplémentaires. Sur la base de ces résultats, l'AMM de MAVENCLAD a donc été limitée à quatre cycles de traitement sur deux ans avec un effet rémanent pouvant être maintenu pendant plusieurs années.

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité de la cladribine par rapport aux autres traitements de la SEP-R. En raison de l'hétérogénéité importante entre les études, notamment en termes de gravité de la maladie et d'antécédent de traitement, et des différences de définition des critères de jugement, ces analyses indirectes basées sur des sous-groupes post-hoc ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la cladribine par rapport à ses comparateurs.

Tolérance

Concernant le profil de tolérance, les événements indésirables (EI) ont été globalement plus fréquents chez les patients traités par cladribine que chez les patients traités par placebo avec une intensité et une fréquence dose-dépendante (nombre d'EIs liés au traitement : 33,76 versus 25,03 pour 100 patients années).

Le profil de tolérance de la cladribine, marqué par des risques importants de lymphopénie sévère (grades $\geq$ 3), de zona, de tuberculose (un cas fatal rapporté) et un risque potentiel d'affections malignes, chez des patients précédemment exposés à des immunosuppresseurs (majorité des SEP-R très actives) n'est pas connu à ce jour

Discussion

La portée de ces résultats est limitée par :

- la démonstration de la supériorité de la cladribine uniquement versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie chez des patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active, alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable. L'absence de comparaison directe aux médicaments indiqués dans les formes très actives de SEP-RR, ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique supplémentaire de la cladribine chez ces patients ;

- le caractère peu robuste de la supériorité de la cladribine versus placebo dans la population retenue par l'AMM dans la mesure où les résultats chez ces patients sont issus d'analyses en sous-groupe post hoc exploratoires de l'étude CLARITY représentant 30% de l'effectif total de l'étude ;
- l'absence de donnée évaluant l'efficacité et la tolérance de la cladribine en monothérapie chez les patients atteints d'une SEP-SP avec poussées, pourtant inclus dans l'AMM de MAVENCLAD ;
- le faible nombre de patients prétraités par immunomodulateur et/ou immunosupresseurs inclut dans l'étude CLARITY (plus de 70% de patients naïfs de traitement) ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la cladribine chez ces patients ;
- et l'absence de donnée robuste sur la progression du handicap et sur la qualité de vie (critères de jugement exploratoires sans ajustement pour gérer la multiplicité) ;

Pour toutes ces raisons, il n'est pas attendu de MAVENCLAD un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients.

En conséquence, MAVENCLAD n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié. D'autres médicaments par voie orale étant disponibles dans les SEP-R très actives, MAVENCLAD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins.

08.4 Programme d'études

Etude	Objectifs	Critères évalués	Statut
Registre PREMIERE	Registre de suivi à long terme des patients ayant participé aux études du plan de développement de MAVENCLAD	• Fréquence des EI graves incluant les tumeurs malignes et les infections graves • Délai de résolution des lymphopénies • Caractérisation des risques d'EI dans les SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique » et « Tumeurs bénignes, malignes et non précisées » • Grossesses	En cours Fin prévue 2 ^{ème} semestre 2019
Etude PASS	Etude de cohorte observationnelle prospective évaluant l'incidence d'EI d'intérêt particulier des patients atteints d'une SEP-RR ayant débuté un traitement par MAVENCLAD, versus GILENYA (fingolimob)	• EI d'intérêt particulier : lymphopénie sévère, infections sévères dont les infections opportunistes et tumeurs malignes	En cours de planification
Registre des grossesses	Registre des anomalies congénitales, anomalies de croissance du fœtus/bébé et accouchements prématurés	• Potentiel tératogénique de MAVENCLAD	En cours de planification
Etude long-term follow-up	Etude de suivi à long terme des patients inclus dans les études cladribine comprimé de phase 3.	• Efficacité à long terme des patients traités par cladribine comprimé dans les études de phase 3.	Faisabilité en cours d'évaluation
Etude IRM	Etude sur la rapidité d'action de cladribine comprimé. Interventionnelle, un seul bras, multicentrique	• Evaluation de l'efficacité de cladribine sur les lésions CUA à 1, 2, 3 et 6 mois. • Modèle de déplétion et repopulation des sous-types lymphocytaires et corrélation avec l'efficacité radiologique et clinique du traitement.	En cours de planification
Etude QoL et cognition	Etude sur la Qualité de vie par des questionnaires remplis par les patients traités par cladribine comprimé. Interventionnelle, un seul bras, multicentrique	• Evaluation de l'amélioration de la qualité de vie (échelle MSQoL-54) à 24 mois • Evaluation de la satisfaction au traitement à 6 mois	En cours de planification

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine¹⁸. 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 neurologique¹⁹. 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 plan 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 maladie²⁰.

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^{21 22}. Dans cette situation, seuls certains interférons bêta ont l'AMM (AVONEX, BETAFERON, EXTAVIA, REBIF).

SEP-RR

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisé dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme^{21 22}. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE) et deux spécialités par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthylfumarate (TECFIDERA). Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Gd+, 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^{21 22}. Plusieurs critères de non réponse aux traitements de 1^{ère} ligne ont été proposés : les critères de Rio²³, les critères de la société savante canadienne²⁴ voire l'approche « NEDA » (no evident disease activity). Bien que la définition de l'échec aux traitements de 1^{ère} ligne ne soit pas consensuelle, l'utilisation des traitements de 2^{ème} ligne et plus en France est cadrée par les AMM des spécialités concernées et/ou les recommandations de la Commission.

¹⁸ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

¹⁹ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; 372: 1502-17.

²⁰ Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15; 83: 278-86

²¹ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

²² Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

²³ Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 605-12

²⁴ Freedman MS et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci. 2013; 40: 307-23.

Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont ainsi une AMM réservée aux formes très actives de SEP-RR²⁵, l'alemtuzumab (LEMTRADA) est restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne et la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R associée 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 natalizumab ou fingolimod en 1^{ère} ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1^{ère} ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisante validant l'intérêt d'une thérapie d'induction par rapport à une escalade thérapeutique et compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. La mitoxantrone est considérée comme un traitement de recours à réserver aux situations d'impasse thérapeutique tout particulièrement en raison de son profil de tolérance²⁶.

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

AUTRES ALTERNATIVES

L'ocrelizumab (OCREVUS) a récemment obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-R active (comprenant les SEP très actives). Son utilisation à la place ou en relais du natalizumab, du fingolimod ou de l'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 mai 2018 pour plus d'information sur la place de l'ocrelizumab dans la stratégie thérapeutique).

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 des SEP-R sans que des données robustes confirment leur intérêt clinique dans ces situations.

Place de MAVENCLAD dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable et dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM),
- le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude) ;
- l'absence de donnée chez les patients prétraités par immunomodulateur ou immunosuppresseur (moins de 40% des patients avec une SEP-R très active dans l'étude CLARITY) et chez les patients atteints de SEP-SP très active et les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme de la cladribine en particulier chez ces patients ;
- l'effet rémanent de la cladribine (jusqu'à 2 ans après le dernier comprimé voire plus) pouvant éventuellement limiter, pour des raisons de tolérance, l'instauration d'un autre traitement de fond en cas d'activité de la maladie non contrôlée

La Commission considère que MAVENCLAD n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-R très active.

²⁵ - 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

²⁶ Voir avis de réévaluation en date du 3 octobre 2018

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

010.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique 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.

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

► Dans les formes très actives de SEP-R, le rapport efficacité/effets indésirables de MAVENCLAD est mal établi au regard de l'ensemble des données cliniques disponibles et en particulier du fait la faiblesse des données d'efficacité et de tolérance dans les SEP-R très actives établies versus placebo uniquement et dans une population majoritairement naïve de traitement.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► MAVENCLAD n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-R très active (cf paragraphe dédié).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des formes très actives de SEP-R,
- sa prévalence estimée à 12 000 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),
- et de l'absence d'impact de la cladribine sur l'organisation des soins.

MAVENCLAD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MAVENCLAD est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans « le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1). »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de MAVENCLAD sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1) » et aux posologies de l'AMM.