

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

### **OCREVUS** (ocrelizumab), immunosuppresseur

**Intérêt clinique modéré dans la sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique**

### L'essentiel

- ▶ OCREVUS a l'AMM dans le traitement de la SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.
- ▶ Une seule étude, réalisée dans une population très sélectionnée (âge < 55 ans), a mis en évidence un gain versus placebo modeste et dont la pertinence clinique n'est pas assurée : après 120 semaines de traitement, le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée au moins 12 semaines plus tard a été de 34,0 % dans le groupe placebo et de 30,2 % dans le groupe ocrelizumab soit une différence absolue inférieure à 4%.
- ▶ OCREVUS n'a pas amélioré la qualité de vie des patients de l'étude.
- ▶ Des incertitudes majeures persistent sur la tolérance à long terme d'une lymphodéplétion par OCREVUS dans cette maladie évoluant sur de nombreuses années.

### Indication préexistante \*

OCREVUS a également l'AMM dans le traitement des adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie

### Stratégie thérapeutique

La prise en charge de ces patients repose principalement sur les soins de supports (rééducation, aide mécanique, traitement de la spasticité, soins de supports...). Des médicaments sont aussi utilisés hors-AMM notamment le rituximab, anti CD20 comme l'ocrelizumab.

#### ■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

OCREVUS est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention des adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Son efficacité et sa tolérance dans les formes plus sévères de SEP-PP n'ont pas été établies ; son utilisation ne doit pas être envisagée chez les patients ayant un handicap avancé.

Faute de donnée comparative, la place de l'ocrelizumab par rapport au rituximab, autre anti-CD20 utilisé dans les SEP-PP, n'est pas connue. Une étude comparative versus rituximab pourrait clarifier la place de l'ocrelizumab dans la stratégie thérapeutique.

\* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

## Données cliniques

- L'évaluation de l'ocrelizumab dans la SEP-PP repose sur une seule étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée chez 732 patients atteints d'une forme précoce de la maladie. Certains patients inclus dans l'étude n'avaient pas de données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire contrairement à ce que prévoit l'AMM d'OCREVUS.
- Après 120 semaines de traitement minimum, plus de patients du groupe placebo que du groupe ocrelizumab avait une progression du handicap confirmé à 12 semaines (critère de jugement principal) : HR=0,76, IC95% = [0,59 ; 0,98], p=0,0321. La différence absolue entre les deux groupes est toutefois modeste : après 120 semaines de traitement le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 12 semaines est estimé à 34,0 % dans le groupe placebo versus 30,2 % dans le groupe ocrelizumab. Aucune différence n'a été mise en évidence sur la composante physique du score de qualité de vie SF-36 (critère secondaire hiérarchisé).
- Plus d'événements indésirables liés au traitement sont survenus dans le groupe ocrelizumab (61,5%) que dans le groupe placebo (43,5%). Le nombre de patients ayant eu un diagnostic de tumeur maligne pendant l'étude a été plus élevé dans le groupe ocrelizumab (2,3%, n=11/486) que dans le groupe placebo (0,8%, n=2/239). Ce risque potentiel de tumeur maligne devra être suivi à long terme.
- Le développement clinique en phase III d'OCREVUS dans les SEP-PP repose aussi sur les données d'une étude de phase II/III ayant évalué rituximab dans une population moins sélectionnée. Le critère de jugement principal de cette étude n'a pas été atteint et des analyses post-hoc suggèrent un possible effet de rituximab dans une population proche de celle définie par l'AMM d'OCREVUS. Ces analyses post-hoc issues d'une étude négative ont été considérées comme des données complémentaires pour l'octroi de l'AMM de l'OCREVUS dans les SEP-PP.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
- Compte tenu de l'indication précise de l'AMM, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par OCREVUS devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques, labellisé dans le cadre du plan maladies neurodégénératives

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par OCREVUS est modéré
- OCREVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 juillet 2018 (CT-16833) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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

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