



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

22 JUILLET 2020

siponimod
MAYZENT 0,25 mg et 2 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. Plusieurs formes de la maladie peuvent être définies, en fonction du niveau d'activité inflammatoire et de la progression de l'invalidité fonctionnelle :

- **les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR)**, 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).
- **les SEP secondairement progressives (SEP-SP)**, formes évolutives des SEP-RR survenant dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1er événement neurologique et chez environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR. Ces formes sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'une invalidité irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire (formes actives ou non actives).
- et **les SEP primaires progressives (SEP-PP)**, caractérisées par une aggravation continue et irréversible de l'invalidité dès le début de la maladie, sans phase de rémission et avec une activité inflammatoire généralement plus faible.

D'après l'EMA, 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. Parmi les SEP-R, les formes actives¹ sont à différencier des formes très actives² conformément aux AMM des médicaments concernés

La stratégie de prise en charge des SEP-SP active repose sur les soins de supports (rééducation, aide mécanique, traitement de la spasticité...) pour la gestion de l'invalidité fonctionnelle et sur certains médicaments ciblant l'activité inflammatoire résiduelle de la maladie, aucun médicament à ce jour n'ayant démontré une efficacité sur la progression de l'invalidité à moyen ou long terme.

Certains interférons β -1b (BETAFERON et EXTAVIA) ont ainsi une AMM pour le traitement des SEP-SP active³ et d'autres médicaments sont indiqués de façon non spécifique dans les SEP-R actives ou très actives (REBIF interféron β -1a, OCREVUS ocrelizumab et MAVENCLAD, cladribine). Les spécialités à base de mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) ont également une AMM dans le traitement des patients atteints de SEP-R hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

Par ailleurs, d'autres immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont parfois utilisés hors-AMM pour le traitement dans les SEP-SP actives (rituximab ou cyclophosphamide notamment) en particulier dans les premières années de transition vers la forme SP lorsque l'activité inflammatoire reste élevée. D'autres stratégies thérapeutiques sont parfois développées par des experts. Il n'existe toutefois pas de données robustes validant l'intérêt thérapeutique de ces immunomodulateurs ou immunosuppresseurs hors AMM dans ces situations cliniques.

MAYZENT (siponimod) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-SP active, au regard des alternatives et des données disponibles.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr

¹ Définies selon les AMMs des médicaments concernés par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

² Regroupant d'après les AMMs des médicaments concernés les 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.

³ Le libellé exact des AMM de BETAFERON et EXTAVIA est : SEP-SP évoluant par poussées.