

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

natalizumab, fingolimod, ocrelizumab,
cladribine, ozanimod et ofatumumab

Rapport de réévaluation suite à des études post- inscription des spécialités indiquées dans la SEP-R active et très active : TYSABRI, GILENYA, OCREVUS, MAVENCLAD, ZEPOSIA et KESIMPTA

solution à diluer pour perfusion/solution injectable en se-
ringue préremplie, gélule, solution à diluer pour perfusion,
comprimé, gélule et solution injectable

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 14 mai 2025

- Sclérose en plaques
- Secteurs : Ville et/ou hôpital

Synthèse de l'avis

**Avis favorable au maintien du remboursement dans leurs indications AMM respectives con-
cernées par la présente réévaluation (cf. libellés ci-dessous).**

**Indications
concernées
selon les spé-
cialités rééva-
luées**

Les indications AMM concernées par la présente réévaluation sont les suivantes :
– TYSABRI (natalizumab) : « Indiqué en monothérapie comme traitement de
fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en

	plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants [...]¹ » – GILENYA (fingolimod) : « Indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes et pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants [...]¹ » – OCREVUS (ocrelizumab) : « Indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie » – MAVENCLAD (cladribine) : « Indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrentes définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) » – ZEPOSIA (ozanimod) : « Indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie » – KESIMPTA (ofatumumab) : « Indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : – les données initiales sur lesquelles ont reposé les évaluations des différentes spécialités, – les nouvelles données d'utilisation issues des études post-inscriptions réalisées à partir de la cohorte OFSEP et leurs limites associées, – les nouvelles données d'efficacité à plus long terme issues des phases d'extension des études pivotales, – les données de pharmacovigilance actualisées, – l'absence de donnée comparative robuste permettant de positionner les traitements entre eux dans la stratégie, les places respectives dans la stratégie thérapeutique de SEP-R active et très active des six spécialités faisant l'objet de la présente réévaluation ne sont pas susceptibles d'être modifiées. Le choix entre ces différentes molécules s'effectue en concertation avec un centre de ressources et de compétences en tenant compte des données cliniques et d'imagerie, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences du patient. Les données d'efficacité et de tolérance à long terme de ces médicaments sont encore limitées. La pertinence de la poursuite d'un traitement par ces immunosuppresseurs chez les patients stabilisés, leur tolérance à long terme, l'amplitude de leur efficacité sur la prévention du handicap, restent à établir.
Recommandations particulières	➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Compte-tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, la Commission maintient sa recommandation selon laquelle l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par les spécialités concernées par la présente réévaluation devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

¹ Les groupes de patients concernés par les AMM de TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod) sont :

- « Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond

- 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'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente »

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	11
3.	Synthèse des données	12
3.1	Données disponibles	12
3.2	Synthèse des données d'efficacité	16
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission ^{14,19,21,24,27}	16
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	24
3.2.3	Nouvelles données d'efficacité issues de la littérature	29
3.3	Profil de tolérance	30
3.3.1	TYSABRI (natalizumab)	30
3.3.2	GILENYA (fingolimod)	31
3.3.3	OCREVUS (ocrelizumab)	32
3.3.4	MAVENCLAD (cladribine)	34
3.3.5	ZEPOSIA (ozanimod)	36
3.3.6	KESIMPTA (ofatumumab)	37
3.4	Données d'utilisation	39
3.4.1	Données issues des cohortes OFSEP	39
3.4.2	Données issues d'études observationnelles	44
3.5	Modification du parcours de soins	45
3.6	Programme d'études	45
3.6.1	TYSABRI (natalizumab)	45
3.6.2	GILENYA (fingolimod)	45
3.6.3	OCREVUS (ocrelizumab)	46
3.6.4	MAVENCLAD (cladribine)	46
3.6.5	ZEPOSIA (ozanimod)	47
3.6.6	KESIMPTA (ofatumumab)	47
4.	Discussion	48
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	51
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	51
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	51
5.3	Demande de données	51
5.4	Autres recommandations de la Commission	52

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Mai 2025

1. Contexte

En 2018, la Commission s'est auto-saisie afin de réévaluer les médicaments indiqués dans les formes très actives ou hautement actives de SEP-R. Cette réévaluation a été motivée par le recul plus important sur ces médicaments, la disponibilité de certaines études post-inscription demandées par la CT lors de leur évaluation initiale, et par anticipation de l'arrivée de nouveaux médicaments dans la SEP-R active ou très active. Au total, 4 spécialités ont été réévaluées par la Commission : LEMTRADA (alemtuzumab), GILENYA (fingolimod), ELSEP (mitoxantrone) et TYSABRI (natalizumab). En parallèle, deux demandes d'inscription des spécialités OCREVUS (ocrelizumab) indiquée dans la SEP-R active et MAVENCLAD (cladribine) indiquée dans la SEP-R très active ont été également évaluées par la Commission.

Lors de ces évaluations, compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, la Commission a souhaité pour les quatre spécialités réévaluées LEMTRADA (alemtuzumab), GILENYA (fingolimod), ELSEP (mitoxantrone) et TYSABRI (natalizumab) ainsi que pour la spécialité évaluée OCREVUS (ocrelizumab) qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active, sévère ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :

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

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

Aucune étude post-inscription n'a été demandée pour la spécialité MAVENCLAD (cladribine), la Commission lui ayant octroyé un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission a réitéré sa demande d'étude post-inscription lors de la seconde demande d'inscription de MAVENCLAD (cladribine) en 2020 et de l'évaluation ultérieure des inscriptions de la spécialité ZEPOSIA (ozanimod) indiquée dans la SEP-RR active ainsi que des spécialités KESIMPTA (ofatumumab), PONVORY (ponesimod) et BRIUMVI (ublituximab) indiquées dans la SEP-R active.

Un total de dix spécialités indiquées dans les formes actives de SEP-R ont ainsi fait l'objet de demandes d'études post-inscription entre 2018 et 2024.

Le présent avis a pour objet la réévaluation de six de ces dix spécialités indiquées dans les formes actives de SEP-R sur la base des études post-inscriptions fournies ainsi que des données de la littérature et données de tolérance actualisées ; il s'agit des spécialités suivantes :

- un anticorps monoclonal inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion : TYSABRI (natalizumab),
- les modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P-r) : GILENYA (fingolimod) et ZEPOSIA (ozanimod)²,
- les anticorps anti-CD20 : OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab),
- un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine : MAVENCLAD (cladribine).

A titre indicatif, les quatre autres spécialités concernées ne sont pas réévaluées compte-tenu des raisons suivantes :

² A noter que la spécialité ZEPOSIA (ozanimod) n'est pas commercialisée en France. La Commission a toutefois souhaité disposer des données la concernant.

- spécialité LEMTRADA (alemtuzumab) : arrêt de commercialisation depuis le 17 janvier 2020,
- spécialité ELSEP (mitoxantrone) : AMM abrogée depuis le 13 juin 2022,
- spécialité PONVORY (ponesimod) : le laboratoire a informé de l'absence de réalisation d'une étude post-inscription pour cette spécialité et par conséquent, aucun résultat d'étude post-inscription susceptible d'être communiqué,
- spécialité BRIUMVI (ublituximab) : étude post-inscription non réalisée dans un contexte d'évaluation récente par la Commission (avis CT du 15 janvier 2025).

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central représentant la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald de 2017)^{3,4}. Le caractère inflammatoire des lésions disséminées dans le temps et dans l'espace observées à l'IRM peut être confirmé par l'étude du liquide céphalorachidien, prélevé par ponction lombaire. 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 et l'évolution du handicap : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP secondairement progressives (SEP-SP) et les SEP primaires progressives (SEP-PP).

Les SEP récurrentes (SEP-R) regroupent ainsi :

- les patients ayant **un seul événement démyélinisant** avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM ;
- **les SEP-RR** caractérisées par une activité inflammatoire avec des épisodes démyélinisants (poussées) entrecoupés de périodes de rémission ;
- **les SEP-SP avec poussées**, formes évolutives des SEP-RR caractérisées par une progression continue d'un handicap irréversible sur laquelle se greffent des poussées.

Les SEP-R sont dites actives quand la récurrence des poussées et/ou l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM révèlent une activité inflammatoire soutenue. On distingue les formes actives des formes très actives conformément au RCP des médicaments disponibles.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) associés à des lésions localisées dans la substance blanche du SNC et entrecoupés de périodes de rémission. 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 premier événement neurologique⁵. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

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

⁴ Thompson, A.J, Banwell BL et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 2018 ; 17;162-73.

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

Épidémiologie

La prévalence de la SEP en France est estimée à environ 109 300 cas⁶.

Les SEP-RR sont les formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85 % des cas au diagnostic), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

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^{8,9}. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA), l'ozanimod (ZEPOSIA), ou le ponésimod (PONVORY). En cas de SEP-R active l'ocrelizumab (OCREVUS), l'ofatumumab (KESIMPTA) ou l'ublituximab (BRIUMVI) peuvent être utilisés en 1^{ère} intention. 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^{8,9}. Le score modifié de Rio¹⁰ est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de 1^{ère} intention.

Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans les formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

- Le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie.
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne.
- Les anti-CD20, ocrelizumab (OCREVUS), ofatumumab (KESIMPTA) ou ublituximab (BRUMVI), peuvent également être utilisés dans les SEP-R (RR ou SP) très actives, s'ils n'ont pas été utilisés en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué leur efficacité et leur tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits.
- L'ozanimod (ZEPOSIA) ou le ponesimod (PONVORY) dans le traitement de la SEP-RR (active, incluant également la forme très active) en l'absence de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, il n'est pas possible de hiérarchiser l'utilisation des spécialités entre elles.
- La mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

⁶ 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 2022.

⁷ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

⁸ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018

⁹ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37

¹⁰ Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 605-12

- La cladribine (MAVENCLAD) est une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active pour laquelle la Commission préconise de réserver son utilisation chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1^{ère} ligne thérapeutique peut être préconisé conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1^{ère} ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisantes compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments.

D'autres immunosuppresseurs sont parfois utilisés hors AMM, dont le rituximab (anti-CD20), pour le traitement des SEP-R.

Par ailleurs, la Commission souligne qu'à ce jour il n'existe aucune donnée robuste validant l'intérêt thérapeutique et la sécurité d'utilisation d'une stratégie d'induction par rapport à une stratégie d'escalade.

La stabilisation de la maladie sous l'un de ces traitements est estimée par le nombre et la gravité des poussées résiduelles ainsi que l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Il n'existe pas de données robustes évaluant l'intérêt de la poursuite au long cours de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Interférons					
BETAFERON (interféron- β1b) Bayer Santé	– SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; – Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
PLEGRIDY (interféron-β 1a pégylé) Biogen	SEP-RR	15/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.	Oui
AVONEX (interféron- β1a)	– SEP-RR ; – Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

Teva Santé	inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. Le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.				
REBIF (interféron- β 1a) Merck Serono	- SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes ; - Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (REBIF44 μg et REBIF 8,8 μg / 22 μg uniquement) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées.	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

Autres principes actifs

AUBAGIO (térfunomide) Sanofi-Aventis	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	02/10/2019 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TECFIDERA (diméthyl fumarate) Biogen	SEP-RR	07/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR.	Oui
COPAXONE (acétate de glatiramère) Teva Santé	SEP-RR	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
GILENYA (fingolimod) Novartis Pharma	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	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI.	Oui

	la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.				
TYSABRI (natalizumab) Biogen	En monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants : – Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond 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.	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que GILENYA.	Oui
OCREVUS (ocrelizumab) Roche	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	30/05/2018 (Inscription)	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. ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	Oui
MAVENCLAD (cladribine) Merck Serono	Traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).	27/05/2020 (Inscription)	Faible	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.	Oui
ZEPOSIA (ozanimod) Bristol-Myers Squibb	ZEPOSIA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	02/12/2020 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.	Non (non commercialisé en France)
KESIMPTA (ofatumumab) Novartis Pharma	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	02/06/2021 (Inscription)	Important	– ASMR III versus tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, – ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère,	Oui

				au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).	
PONVORY (ponésimod) Janssen Cilag	Traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	18/01/2023 (RI)	Important	ASMR V, au même titre que ZEPOSIA (ozanimod), dans la stratégie de prise en charge des formes actives de SEP-RR.	Oui
BRIUMVI (ublituximab) Neuraxpharm	BRIUMVI (ublituximab) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	15/01/2025 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	En cours

Comparateur hors AMM : le rituximab, autre anti-CD20, est utilisé dans la pratique courante hors AMM dans les SEP-RR (avis d'expert). Une étude randomisée, double-aveugle, réalisée chez 104 patients atteints de SEP-RR a démontré sa supériorité versus placebo sur le nombre total de lésion réhaussées au gadolinium et sur le risque de poussées à 24 et 48 semaines¹¹. Le rituximab, dans son indication de traitement de la SEP, a par ailleurs été également ajouté récemment en 2023 à la liste des médicaments essentiels de l'OMS¹². Il est par conséquent considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

➔ Traitements non-médicamenteux

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

- les soins de support 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, ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques disponibles. Néanmoins, en raison du profil de tolérance de ces alternatives dont

¹¹ Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 ; 358 :676-88

¹² <https://www.who.int/fr/news/item/26-07-2023-who-endorses-landmark-public-health-decisions-on-essential-medicines-for-multiple-sclerosis> [accédé le 29/04/2025]

l'utilisation au long cours est parfois limitée, il persiste un besoin pour de nouveaux traitements mieux tolérés, démontrant une réduction de l'inflammation et du handicap.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les données sur lesquelles avaient principalement reposé les examens initiaux des 6 spécialités concernées par la présente réévaluation étaient les suivantes, issues des essais cliniques :

- **Spécialité TYSABRI (natalizumab) dans la SEP-RR** (avis CT du 13 décembre 2006) : une étude de phase III (AFFIRM)¹³ randomisée, en double-aveugle, comparative **versus placebo**, réalisée chez 942 patients atteints de SEP-RR naïfs de traitement ou non ;
- **Spécialité GILENYA (fingolimod) dans la SEP-RR** (avis CT du 20 juillet 2011¹⁴) : deux études randomisées, en double aveugle, comparatives **versus placebo** (FREEDOMS)¹⁵ **ou interféron β -1a** (TRANSFORMS)¹⁶ réalisées respectivement chez 1272 et 1292 patients atteints de SEP-RR naïfs de traitement ou non ; à noter que GILENYA (fingolimod) a également obtenu une extension d'indication pédiatrique chez les patients âgés de 10 ans et plus sur la base d'une étude de phase III (PARADIGMS¹⁷), randomisée, double aveugle, comparative **versus interféron (IFN) β 1a** réalisée chez 215 patients atteints de SEP-RR (avis CT du 20 février 2019¹⁸) ;
- **Spécialité OCREVUS (ocrelizumab) dans la SEP-R** (avis CT du 30 mai 2018¹⁹) : deux études de phase III (OPERA I et II)²⁰ randomisées, en double aveugle, comparatives **versus INF β -1a**, réalisées chez un total de 1656 patients atteints de SEP-R naïfs de traitement ou non ;
- **Spécialité MAVENCLAD (cladribine) dans la SEP-R** (avis CT du 19 septembre 2018²¹) : une étude de phase III (CLARITY)²² randomisée, en double aveugle, comparative **versus placebo**, réalisée chez 1326 patients atteints de SEP-RR naïfs de traitement ou non ; l'étude d'extension (CLARITY EXTENSION²³) avait également été fournie.
- **Spécialité ZEPOSIA (ozanimod) dans la SEP-RR** (avis CT du 2 décembre 2020²⁴) : deux études de phase III (RADIANCE B²⁵ et SUNBEAM²⁶) randomisées, en double aveugle,

¹³ Polman CH et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 ; 354 : 899-910.

¹⁴ Avis de la Commission du 20 juillet 2011. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1084362/fr/gilenya-fingolimod [accédé le 02/04/2025]

¹⁵ Kappos L. et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010 ; 362 :387-401

¹⁶ Cohen JA et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010 ;362 :402-15.

¹⁷ Chitnis C et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2018 ; 379 :1017-1027

¹⁸ Avis de la Commission du 20 février 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2913088/fr/gilenya-fingolimod [accédé le 02/04/2025]

¹⁹ Avis de la Commission du 30 mai 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868189/fr/ocrevus-sep-recurrente [accédé le 02/04/2025]

²⁰ Hauser SL. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017 ; 376 : 221-34

²¹ Avis de la Commission du 19 septembre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877329/fr/mavenclad-cladribine [accédé le 02/04/2025]

²² Giovanni G et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010 ; 362 :416-426

²³ 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

²⁴ Avis de la Commission du 2 décembre 2020. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226174/fr/zeposia-ozanimod [accédé le 02/04/2025]

²⁵ Cohen JA, Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE) : a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019 ; 18 :1021-33

²⁶ Comi G, Kappos L et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM) : a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019 ; 18 :1009-20

comparatives **versus INF β -1a**, réalisées respectivement chez 1320 et 1346 patients atteints pour la majorité de SEP-RR (98 %) naïfs de traitement ou non ; une étude d'extension (DAYBREAK) intégrant notamment ces 2 études de phase III avait également été fournies ;

- **Spécialité KESIMPTA (ofatumumab) dans la SEP-R** (avis du 2 juin 2021²⁷) : deux études de phase III (ASCLEPIOS I et II)²⁸ randomisées, en double aveugle, comparatives **versus tériflunomide** réalisées respectivement chez 927 et 936 patients atteints pour la majorité de SEP-RR (94,3 %) naïfs de traitement ou non.

Des données d'efficacité issues d'études observationnelles post-inscription et/ou de la littérature ont également été fournies lors des renouvellements d'inscription ultérieurs ainsi que de la réévaluation 2018 des deux spécialités TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod) (cf. rubrique « Rappel des conclusions de la réévaluation 2018 comprenant l'évaluation des spécialités TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod) »).

Enfin, des méta-analyses de comparaison indirecte des différents médicaments indiqués dans la SEP-RR ou dans la SEP-R (selon l'indication AMM) avaient également été fournies pour l'ensemble des 6 spécialités mais ne permettant pas d'établir de conclusions robustes sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique compte tenu de leurs limites méthodologiques et/ou de l'apport incertain et difficile à mettre en perspective avec les comparateurs.

L'ensemble des résultats issues des essais cliniques ainsi que des études observationnelles (post-inscription et littérature) sont respectivement détaillés dans le Tableau 2 et en rubrique « 3.2.1. Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission ».

Dans le cadre cette réévaluation, les laboratoires ont déposé les nouvelles données suivantes :

- **des données d'efficacité pour 4/6 spécialités :**
 - **spécialité GILENYA (fingolimod) :** 2 publications^{29, 30} issues d'une revue de la littérature sur les périodes du 10 janvier 2018 au 6 octobre 2021 ; une d'entre elle ne sera pas retenue compte-tenu de son objectif et de ses limites²⁹ (étude observationnelle, rétrospective, non comparative, réalisée sur base de données hospitalières espagnole, limitant la transposabilité des données, et dont l'objectif était de caractériser les profils cliniques et démographiques des patients SEP-RR traités par fingolimod et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement dans la pratique clinique sur une période limitée entre novembre 2011 et décembre 2015) ; le laboratoire a par ailleurs fourni les données d'efficacité issues de l'extension de l'étude pédiatrique PARADIGMS ;

²⁷ Avis de la Commission du 2 juin 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270638/fr/kesimpta-ofatumumab [accédé le 02/04/2025]

²⁸ Hauser, SL, Bar-Or A et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 202 ; 383 ; 546–57.

²⁹ Barrero F, Mallada-Frechin J, Martínez-Ginés ML et al. Spanish real-world experience with fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients : MS NEXT study. PLoS One. 2020 Apr 2;15(4):e0230846.

³⁰ Sharmin S, Lefort M, Andersen JB et al. Natalizumab Versus Fingolimod in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : A Subgroup Analysis From Three International Cohorts. CNS Drugs. 2021 ; 35 : 1217-32.

- **spécialité OCREVUS (ocrelizumab)** : 5 publications^{31,32,33,34,35} issues d'une revue de la littérature sur la période du 1er janvier 2015 au 29 août 2023 ; trois d'entre elles ne seront pas retenues compte-tenu de leurs limites (études non comparatives³¹, analyses en sous-groupes³², études en ouvert³¹, analyses post-hoc³², comparateur non pertinent³⁴) ; parmi ces publications, l'une correspondait à une analyse intermédiaire (analyse à la date du 05/02/2018)³³ des études d'extension OPERA I et II dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ocrelizumab à long terme ; après demande auprès du laboratoire, les rapports d'études cliniques détaillant les résultats d'efficacité et de tolérance de l'analyse finale (analyse à la date du 31/12/2022) des études d'extension OPERA I et II ont été transmis et seront par conséquent également détaillés,
 - **spécialité ZEPOSIA (ozanimod)** : les résultats de l'analyse finale de l'étude d'extension DAYBREAK³⁶ ;
 - **spécialité KESIMPTA (ofatumumab)** : 2 publications^{37,38} issues d'une revue de la littérature sur la période entre 2021 et 2024 ; une d'entre elle ne sera pas retenue compte-tenu de ses limites (analyse post-hoc³⁸) ; le laboratoire a par ailleurs fourni la publication d'une analyse intermédiaire (analyse du 21 septembre 2021) de l'étude d'extension ALITHIOS³⁹ ainsi que le rapport d'étude clinique d'une seconde analyse intermédiaire au 25 septembre 2022 portant uniquement sur la tolérance ; après demande auprès du laboratoire, les données d'efficacité analysées à cette même date d'analyse intermédiaire ont été fournies sous format d'un résumé seulement et ne sont par conséquent présentés qu'à titre indicatif ; pour rappel, l'étude d'extension ALITHIOS avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance de l'ofatumumab pour une durée de 5 ans ;
- **des données d'utilisation issues :**
- **de cohortes OFSEP pour les 5/6 spécialités suivantes :** TYSABRI (natalizumab), GILENYA (fingolimod), OCREVUS (ocrelizumab), MAVENCLAD (cladribine) et KESIMPTA (ofatumumab)
 - **d'études observationnelles pour la spécialité GILENYA (fingolimod) :**

³¹ Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies : A primary analysis from the phase 3b CASTING single-arm, open-label trial. Eur J Neurol. 2022 ; 29 : 790-801.

³² Turner B, Cree A C B, Kappos L et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. J Neurol. 2019 ; 266 :1182-93

³³ Hauser L S, Kappos L, Arnold L D et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis : OPERA studies open-label extension. Neurology. 2020 ; 95 : e1854-e1867.

³⁴ Kalincik T, Sharmin S, Roos I et al. Comparative Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant vs Fingolimod, Natalizumab, and Ocrelizumab in Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2023 ; 80 :702-13.

³⁵ Zhu C, Kalincik T, Horakova D et al. Comparison Between Dimethyl Fumarate, Fingolimod, and Ocrelizumab After Natalizumab Cessation. JAMA Neurol. 2023 ;80 :739-48.

³⁶ Cree A B, Selmaj W K, Steinman L et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. Mult Scler. 2022 ; 28 : 1944-62.

³⁷ Samjoo I A, Klotz L, Giovannoni G et al. Simulated treatment comparison of efficacy outcomes for ofatumumab in ASCLEPIOS I/II versus ocrelizumab in OPERA I/II for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2022 ; 66 : 104031

³⁸ Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis : Results from ASCLEPIOS I and II. Mult Scler. 2022 ; 28 :1562-75

³⁹ Hauser S L, Zielman R, Gupta A D et al. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis : The ALITHIOS open-label extension. Mult Scler. 2023 ; 29 :1452-64.

- étude VIRGILE⁴⁰ natalizumab vs fingolimod : une publication des résultats finaux d'une étude observationnelle descriptive, prospective, et multicentrique. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du fingolimod en condition de vie réelle sur la survenue de poussées.
 - étude ESGILE⁴¹ : il s'agit d'une étude observationnelle descriptive, prospective, multicentrique, réalisée en France entre janvier 2015 et janvier 2019. L'objectif principal était de décrire les conséquences du changement de traitement sous fingolimod, au regard des différents motifs ayant conduit à ce changement, en termes d'amélioration clinique (score CGI) à 12 mois chez des patients atteints de SEP-RR ayant préalablement reçu un seul traitement de première ligne. Compte-tenu des critères d'inclusion restreints (patients ayant reçu un traitement antérieur) limitant l'exhaustivité des données recueillies notamment au regard de l'étude VIRGILE précitée, de la représentativité non assurée des centres inclus et du caractère non comparatif de cette étude, les résultats ne seront pas détaillés.
 - étude PANGAEA⁴² : une publication d'une analyse issue d'une étude PASS observationnelle multicentrique, prospective, non-interventionnelle, réalisée en Allemagne. L'objectif de cette analyse était d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme (36 mois de suivi) du fingolimod chez les patients atteints de SEP-RR ; compte-tenu du caractère non comparatif de l'étude et de la transposabilité non assurée des données à la pratique française, celle-ci ne sera pas détaillée.
- **des données de tolérance actualisées issues de la pharmacovigilance (PSUR, PGR, RCP) pour l'ensemble des spécialités ainsi que des études suivantes pour 4/6 spécialités :**
- spécialité OCREVUS (ocrelizumab) : les résultats de l'analyse finale (analyse à la date du 31/12/2022) des études d'extension OPERA I et II ;
 - spécialité MAVENCLAD (cladribine) : les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude CLARION ;
 - spécialité ZEPOSIA (ozanimod) : les résultats de l'analyse finale de l'étude d'extension DAYBREAK³⁶ ; il est à noter que les résultats de l'étude PASS ORION demandés par la Commission lors de l'inscription de ZEPOSIA (ozanimod) n'ont pas été fournis (rapport intermédiaire de l'étude indisponible selon les informations du laboratoire).
 - spécialité KESIMPTA (ofatumumab) : les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension ALITHIOS dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'ofatumumab pour une durée de 5 ans.

Les nouvelles données déposées sont détaillées dans les rubriques correspondantes de l'avis.

A noter qu'une méta-analyse récente actualisée par la Cochrane a été publiée⁴³. Cette méta-analyse en réseau avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des médicaments indiqués pour le

⁴⁰ Papeix C, Castelnovo G, Leray E, et al. Long-Term Effectiveness, Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients with Multiple Sclerosis in Real-World Treatment Settings in France: The VIRGILE Study. *Neurol Ther.* 2022;11(2):633-658. doi:10.1007/s40120-022-00334-y.

⁴¹ Tourbah A, Papeix C, Tourniaire P et al. Reasons for switching to fingolimod in patients relapsing-remitting multiple sclerosis in France: the ESGILE study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov ;46 :102433.

⁴² Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B et al. Real-world persistence and benefit-risk profile of fingolimod over 36 months in Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Mar 7 ; 6 (3) : e548.

⁴³ Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jan ;1(1):CD011381.

traitement des patients atteints de SEP-RR. Les résultats sont présentés en rubrique « 3.2.3. Nouvelles données issues de la littérature ».

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission^{14,19,21,24,27}

Les données cliniques issues des études pivots des six molécules concernées par la présente réévaluation sont résumées et rappelées dans le Tableau 2 ci-dessous. Lorsque disponibles, les résultats des analyses post-hoc dans les SEP-RR très actives sont également rappelés. Ces analyses de faible niveau de preuve ne correspondent pas systématiquement aux populations de l'AMM et/ou celles définies par la Commission.

Tableau 2 : Rappel des essais cliniques pivots

	TYSABRI (nata-lizumab) ¹³	GILENYA (fingolimod) ^{15,16}	(fingolimod)	OCREVUS (ocrelizumab) ²⁰	MAVENCLAD (cladribine) ²²	ZEPOSIA (ozanimod) ^{25,26}	KESIMPTA (ofatumumab) ²⁸
Type d'étude	Etude randomisée, double aveugle vs. placebo	Etude randomisée, double aveugle vs. placebo	Etude randomisée, double aveugle vs. IFN β-1a	Etudes randomisées, double aveugle vs. IFN β-1a	Etude randomisée, double-aveugle vs. placebo	Etudes randomisées, double aveugle vs. IFN β-1a	Etudes randomisées, double aveugle vs. tétriflunomide
Population	SEP-RR ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ; naïfs ou non de traitement.	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 majoritaire (entre 1,9% et 10,2% SP) active avec au moins deux poussées cliniques documentées dans les deux ans ou une poussée clinique documentée dans l'année précédente, naïfs ou non de traitement.	SEP-RR cliniquement stable (Mc Donald 2001) et n'ayant pas présenté de poussées dans les 28 jours précédant l'inclusion.	SEP RR (98 %) active selon les critères suivants : – ≥ 1 poussée documentée au cours des 12 mois précédant ; OU – ≥ 1 poussée documentée au cours des 24 mois précédant ET ≥ 1 lésion Gd+ au cours des 12 mois précédant ; naïfs ou non de traitement.	SEP-RR (94 %) active selon les critères suivants : – ≥ 1 poussée documentée au cours des 12 mois précédant OU – ≥ 1 poussée documentée au cours des 24 mois précédant OU – une IRM positive rehaussée par le Gd (gadolinium) pendant les 12 mois précédant la randomisation. Remarque : l'examen IRM de sélection pouvait être utilisé si aucune IRM positive rehaussée par le Gd n'existait pour l'année précédente ; naïfs ou non de traitement.
Principales caractéristiques	Score EDSS moyen : 2,3 Nombre de poussées l'année précédente : 1,52 Patients prétraités : 34%	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 : 2,8 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,3 Patients prétraités : 27 %	Score EDSS moyen : 2,9 Patients ayant eu une poussée dans l'année précédente : 70 % Patients prétraités : 26-33%	Score EDSS moyen : 2,5 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,3 Patients prétraités : 29%	Score EDSS moyen : 2,6 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,3 Patients prétraités : 31%
				Score EDSS moyen : 2,9 Nombre moyen de poussées l'année précédente : 1,3 Patients prétraités : 60 %			

Effectifs	Groupe natalizumab : 627 Groupe placebo : 315	Groupe fingolimod 0,5 : 425 Groupe placebo : 418	Groupe fingolimod 0,5 : 431 Groupe IFN : 435	Groupe ocrelizumab : 827 Groupe IFN : 829	Groupe cladribine 3,5 mg/kg (AMM) : 433 Groupe cladribine 5,25 mg/kg (hors AMM) : 456 Groupe placebo : 437	Groupe oza-nimod 1 mg (AMM) : 443 Groupe oza-nimod 0,5 mg (hors AMM) : 439 Groupe IFN : 441	Groupe oza-nimod 1 mg (AMM) : 447 Groupe oza-nimod 0,5 mg (hors AMM) : 451 Groupe IFN : 448	Groupe ofatumumab : 946 Groupe tériflunomide : 936	
Critère de jugement principal (ou co-critères)	TAP à 1 an : 0,26 vs 0,81, p< 0,001 Progression du handicap confirmé à 3 mois : 17% vs 29 %, HR=0,58 [0,43 ; 0,77], p<0,001	TAP à 2 ans : 0,18 vs 0,40, RR=0,46, p< 0,001	TAP à 1 ans : 0,16 vs 0,33, RR=0,48, p< 0,001	TAP à 96 sem : 0,16 vs 0,29, RR =0,53, p <0,0001	TAP à 96 sem : 0,14 vs 0,33, RR= 0,43 ; p<0,001 (inférieur au p prédéfini de 0,025)	TAP à 2 ans : 0,17 vs 0,28, p < 0,0001	TAP à 1 ans : 0,18 vs 0,35, p < 0,0001	TAP (max 30 mois) : 0,11 vs 0,22, RR = 0,50, p<0,001	TAP (max 30 mois) : 0,10 vs 0,25, RR =0,42, p< 0,001
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	/	Critère évaluant le handicap Absence de progression du handicap confirmé à 3 mois : 82,3% vs 75,9%, HR=0,70 [0,52 ; 0,96], p=0,02	Critère évaluant le handicap Absence de progression du handicap confirmé à 3 mois : 94,1% vs. 92,1%, NS	Critères évaluant le handicap (analyse groupée) – Pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 sem : 9,8% vs 15,2%, HR = 0,60 [0,45 ; 0,81], p=0,0006 – Pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 sem : 20,7% vs 15,6%, RR = 1,33 [1,05 ; 1,68], p=0,0194 ; – Pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 sem : 7,6% vs 12%, HR = 0,60 [0,43 ; 0,84], p=0,0025.	Critères d'imagerie Nombre de lésions T1 Gd+ /patient/IRM : 0,12 vs 0,91 soit une différence de -0,78 IC _{95%} [-0,92 ; -0,65] <0,001 Nombre de lésions T2 actives/patient/IRM : 0,38 vs 1,43 soit une différence de -1,05 IC _{95%} [-1,22 ; -0,87] <0,001	Critères d'imagerie Nombre moyen ajusté de lésions hypertensives en T2 nouvelles ou élargies à M24/IRM : 3,67 vs 6,36 (p<0,0001) Nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M24/IRM : 0,18 vs 0,37 (p=0,0006)	Critères d'imagerie Nombre moyen ajusté de lésions hypertensives en T2 nouvelles ou élargies à M12/IRM : 1,47 vs 2,84 (p<0,0001) Nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M12/IRM : 0,16 vs 0,43 (p<0,0001)	Critères évaluant le handicap (analyse groupée) – Aggravation du handicap confirmée à 3 mois : 10,9% vs 15,0% (HR=0,66, IC95% = [0,50 ; 0,86], p=0,002) – Aggravation du handicap confirmée à 6 mois : 8,1% vs 12,0% (HR=0,68 ; IC95% = [0,50 ; 0,92], p=0,012) – Pourcentage de patients avec une amélioration confirmée du handicap à 6 mois : 11% vs 8,1% ; NS	

					Nombre de lésions combinées uniques : 0,43 vs 1,72 soit une différence de -1,28 IC_{95%} [-1,49 ; -1,08] <0,001	Critère évaluant le handicap Progression du handicap confirmée à 3 et à 6 mois (données combinées) : NS	Critère évaluant le handicap Progression du handicap confirmée à 3 et à 6 mois (données combinées) : NS		
				Critères d'imagerie – Nombre moyen de lésion en T1 Gd+ : RR=0,051 [0,029 ; 0,089], p<0,0001 – Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies : RR=0,171 [0,130 ; 0,225], p<0,0001 – Nombre moyen de nouvelles lésions hypointenses en T1 : RR=0,357 [0,272 ; 0,470], p<0,0001 – Variation du volume	Critères d'imagerie – Nombre moyen de lésion en T1 Gd+ : RR=0,058 [0,032 ; 0,104], p<0,0001 – Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies : RR=0,229 [0,174 ; 0,300], p<0,0001 – Nombre moyen de nouvelles lésions hypointenses en T1 : RR=0,428 [0,328 ; 0,557], p<0,0001			Critères d'imagerie – Nombre moyen de lésions T1 re-haussées par le gadolinium à l'IRM à 24 mois : RR=0,025 ; (IC_{95%}) : [0,013 ; 0,049], p<0,001 – Nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies à l'IRM par an (taux annualisé de lésions T2) : RR=0,18 (IC_{95%}= [0,15 ; 0,22], p <0,001) Critère biologique Concentration sérique des chaînes légères des	Critères d'imagerie – Nombre moyen de lésions T1 re-haussées par le gadolinium à l'IRM à 24 mois : RR=0,062 ; (IC_{95%} = [0,037 ; 0,101] ; p<0,001) – Nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies à l'IRM par an (taux annualisé de lésions T2) : RR=0,15 [0,13 ; 0,19], p <0,001) Critère biologique Concentration sérique des chaînes légères des neurofilaments plus

				cérébral total à l'IRM : NS	Critère évaluant le handicap Variation du score MSFC : NS				neurofilaments plus faible de 7% (p=0,01) à 3 mois, de 27% (p<0,001) à 12 mois et de 23% (p<0,001) à 24 mois	faible de 11% (p<0,001) à 3 mois, de 26% (p<0,001) à 12 mois et 24% (p<0,001) à 12 mois
									Critère d'imagerie Taux annuel de perte de volume cérébral : - 0,28% vs - 0,35% NS	Critère d'imagerie Taux annuel de perte de volume cérébral : - 0,29% vs - 0,35% NS
Analyses post-hoc dans les populations d'intérêts (celles de l'AMM ou celles définies par la CT)44	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 : 0,28 vs 1,46, p<0,001 Progression du handicap confirmé à 3 mois : HR=0,47 [0,24 ; 0,93], p=0,029	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	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 ;	SEP-RR très active naïfs de traitement (17% des patients de l'étude) : RR=0,31 [0,18 ; 0,52] p<0,0001 SEP-RR très active en échec d'un traitement de 1 ^{ère} intention (14% des patients de l'étude) : RR=0,32 [0,18 ; 0,56] p<0,0001	SEP-R très active (33% des patients de l'étude) : TAP 96 sem : 0,16 vs 0,47 (RR=0,33 ; IC95% = [0,23 ; 0,48]).	/	/	SEP-RR : Réduction du TAP en faveur de l'ofatumumab par rapport au tériflunomide de 54,2% SEP-SP active : Réduction du TAP en faveur de l'ofatumumab par rapport au tériflunomide de 50,4% SEP-RR très active : Réduction du TAP en faveur de l'ofatumumab par rapport au tériflunomide de 58,3%		

⁴⁴ 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.

		(18% des patients de l'étude) TAP à 2 ans : RR=0,36 [0,24 ; 0,54], p<0,001	0,87], p=0,015 (aucune donnée sur la progression du handicap)					
		Progression du handicap confirmé à 3 mois : HR=0,80 [0,39 ; 1,63], NS						

En gras : résultats significatifs

Rappel des conclusions de la réévaluation 2018 comprenant l'évaluation des spécialités TYSABRI (natalizumab) et GILENYA (fingolimod) (avis CT du 3 octobre 2018^{45, 46})

« 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 [...].

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 Commission, 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. [...]

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.

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.

⁴⁵ Avis de la Commission du 3 octobre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877334/fr/tysabri/-/natalizumab/-natalizumab-mammifere/souris/cellules-nso [accédé le 02/04/2025]

⁴⁶ Avis de la Commission du 3 octobre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877323/fr/gilenya-fingolimod [accédé le 02/04/2025]

Par ailleurs, sept études observationnelles comparatives issues de la littérature ont été détaillées^{47, 48, 49, 50, 51, 52, 53}. 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 OFSEP⁴⁸ 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. [...]. »

Données pédiatriques de GILENYA (fingolimod) chez les patients âgés de 10 ans et plus (avis CT d'extension d'indication du 20 février 2019¹⁸)

« L'évaluation du fingolimod dans l'extension pédiatrique pour les groupes de patients âgés de 10 ans et plus ayant une SEP-RR très active repose sur une étude de phase III (PARADIGMS¹⁷), randomisée, double aveugle, comparative **versus interféron (IFN) β 1a**.

Cette étude a inclus 215 patients atteints de SEP-RR ayant eu au moins une poussée de SEP au cours de l'année précédant ou deux poussées de SEP au cours des deux années précédant la sélection, ou une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium sur une IRM réalisée dans les 6 mois avant la randomisation.

Les patients avaient été diagnostiqués pour une SEP depuis 0,7 ans en médiane (min=0 ; max =8) et avaient eu 1,6 poussées en moyenne depuis ce diagnostic. Environ 37% avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP par interféron ou acétate de glatiramère dans la majorité des cas.

Les critères d'inclusion de cette étude étaient plus larges que la population de l'AMM restreinte aux SEP-RR très actives compte tenu du profil de tolérance du fingolimod⁵⁴. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées à postériori chez 108 patients atteints de SEP-RR très actives définis comme ceux :

⁴⁷ Kalincik T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2015 ; 77 : 425-35

⁴⁸ Barbin L et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. Neurology 2016 ; 86 : 771-8

⁴⁹ 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.

⁵⁰ Kalincik T et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis. Mult Scler. 2017 : 1352458517728812

⁵¹ 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

⁵² 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

⁵³ 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

⁵⁴ Pour rappel, l'AMM concerne les groupes de patients suivants :

- ayant reçu au moins 1 traitement de fond de la SEP au cours de l'année précédant l'instauration du traitement et ayant au moins 1 lésion en T1 Gd+ à l'inclusion et/ou ayant présenté au moins 1 poussée dans l'année précédant l'inclusion (équivalent des SEP-RR très actives malgré un traitement de fond) ;
- ayant présenté au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion et ayant au moins 1 lésion Gd+ à l'inclusion (équivalent des SEP-RR sévères et d'évolution rapide).

La définition des SEP-RR très active malgré un traitement de fond bien conduit n'est pas consensuelle, ce qui rend difficile la définition du périmètre des patients couverts par l'AMM de GILENYA. Par ailleurs, le caractère invalidant des poussées n'était pas documenté dans l'étude.

Le protocole prévoyait initialement une période de double aveugle de 2 ans minimum. Toutefois, le nombre d'événements observés dans l'étude ayant été supérieur aux hypothèses, le protocole a été modifié pour réduire la durée de traitement en double aveugle à un maximum de 2 ans. Ainsi :

- 95% des patients du groupe fingolimod et 82% des patients du groupe IFN ont été exposés à au moins 12 mois de traitement ;
- 28% des patients du groupe fingolimod et 18% des patients du groupe IFN ont été exposés à au moins 24 mois de traitement.

Au total, après deux ans de traitement au maximum, le taux annualisé de poussées (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe IFN (0,675 ; IC95% = [0,515 ; 0,885]) que dans le groupe fingolimod (0,122 ; IC95% = [0,078 ; 0,192]), soit un ratio de 0,181 ; IC95% = [0,108 ; 0,303], p<0,001.

Le nombre de lésions annualisées en T2 nouvelles ou élargies (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a également été plus élevé dans le groupe IFN (9,269 ; IC95% = [7,661 ; 11,214]) que dans le groupe fingolimod (4,393 IC95% = [3,617 ; 5,336]), soit un ratio de 0,474 IC95% = [0,361 ; 0,622], p<0,001.

Les résultats des analyses post-hoc dans les sous-groupes équivalents à la population de l'AMM suggèrent également la supériorité du fingolimod versus IFN dans cette population sur le taux annualisé de poussées et le nombre annualisé de lésion en T2 nouvelles ou élargies.

Des données de qualité de vie selon le questionnaire générique PedsQL ont été collectées à l'inclusion et à la fin de l'étude uniquement. En raison, de la périodicité du questionnaire (reflet de la qualité de vie dans le mois précédant) et de l'absence d'analyses statistiques prévues au protocole visant à comparer les deux groupes, il n'est pas possible de conclure sur une différence en termes de qualité de vie des patients. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 TYSABRI (natalizumab)

Sans objet.

- 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 sclérose en plaques. 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

3.2.2.2 GILENYA (fingolimod)

Etude Sharmin et al. 2021³⁰

Les données issues de la publication Sharmin et al 2021 ont été fournies. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective dont l'objectif était de comparer l'efficacité du natalizumab et du fingolimod selon des sous-groupes de patients atteints de SEP-RR en termes de caractéristiques démographiques et cliniques. Les données ont été collectées à partir de 3 registres MS Base Registry (International), OFSEP (France) et Danish Multiple Sclerosis Registry (Danemark) et extraites respectivement le 15 mai 2018, en juillet 2014 et le 1^{er} mars 2018.

Les patients ont été appariés sur un score de propension.

Un total de 5148 patients ont été inclus dont 1989 sous natalizumab et 3159 sous fingolimod.

Les résultats ont suggéré :

- Sur le nombre de rechutes : des taux d'incidence plus faible sous natalizumab par rapport au fingolimod chez les patients suivants : femmes (IRR (incidence rate ratio) = 0,76 ; IC95% [0,65-0,88] ; âge ≤ 38 ans (IRR=0,64 ; IC95% [0,54-0,76]) ; durée de la maladie ≤ 7 ans (IRR=0,63 ; IC95% [0,53-0,76]) ; score EDSS < 4 (IRR=0,75 ; IC95% [0,64-0,88]) , < 6 (IRR=0,80 ; IC95% [0,70-0,91]) , et ≥ 6 (IRR=0,52 ; IC95% [0,31-0,86]) ; et chez les patients ayant des rechutes avant l'inclusion (IRR=0,74 ; IC95% [0,64-0,86]).
- Sur le délai du premier événement d'amélioration confirmée à 6 mois : une probabilité plus élevée d'amélioration confirmée sous natalizumab par rapport au fingolimod chez les patients suivants : femme (HR =1,36 ; IC95% [1,10-1,66]) ; âge > 38 ans (HR=1,34 ; IC95% [1,04-1,73]) ; durée de la maladie > 7 ans (HR=1,33 ; IC95% [1,01-1,74]) ; score EDSS < 6 (HR=1,21 ; IC95% [1,01-1,46]) et ≥ 6 (HR=1,93 ; IC95% [1,11-3,34]) ; et patients sans nouvelle lésion à l'IRM (HR=1,73 ; IC95% [1,19-2,51]).

La portée de ces résultats est cependant limitée par :

- l'absence de publication du protocole a priori,
- l'analyse ne portant pas sur la population ITT,
- le nombre limité de variables incluses dans le modèle de score de propension, ne pouvant écarter l'existence d'un biais de confusion résiduel,
- les résultats exploratoires issus de sous-groupes, sans contrôle de la multiplicité des comparaisons.

Etude d'extension pédiatrique PARADIGMS

Le laboratoire a fourni les résultats issus d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension PARADIGMS. Pour rappel, l'étude PARADIGMS est une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, comparative versus interféron (IFN) β-1a dont l'objectif était de démontrer la supériorité de fingolimod versus IFN β-1a en termes de taux annualisé de poussées **chez des patients âgés de 10 à 18 ans** atteints de SEP-RR. L'extraction des données a été réalisée le 09/08/2022 et l'analyse finale est attendue pour 2029.

La population de patients de l'étude d'extension pédiatrique PARADIGMS était composée de patients ayant terminé la période de traitement en double aveugle et répondant aux critères d'inclusion pour la phase d'extension, ainsi que de patients d'une cohorte plus jeune qui ont été nouvellement recrutés.

Un total de 184 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu un traitement par fingolimod.

A la date d'extraction, 37,5 % (69/184) des patients ont signalé 169 poussées confirmées avec un TAP ajusté de 0,171 (IC 95% [0,129, 0,225]).

3.2.2.3 OCREVUS (ocrelizumab)

Etude Hauser et al. 2020³³

Les données issues de la publication Hauser et al. 2020 ont été fournies. Il s'agit des résultats intermédiaires de l'étude d'extension OPERA OLE dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'ocrelizumab à 3 ans supplémentaires chez des patients atteints de SEP-R et ayant été précédemment inclus dans les études pivotales OPERA I et II, toutes deux d'une durée de 2 ans soit un suivi total de 5 ans.

A la date d'analyse intermédiaire du 5 février 2018, un total de 1325 patients ont été inclus dans cette étude d'extension en ouvert. Le pourcentage de patients ayant complété l'étude était de 89 %. Les principales raisons d'arrêt d'étude étaient le retrait du patient (3,5% ; n=47/1325) et la tolérance (2,8% ; n=37/1325).

Les données descriptives issues de cette étude indiquaient :

- chez les patients précédemment traités par ocrelizumab durant la période en double-aveugle puis en ouvert : des taux annualisés ajustés à 3, 4 et 5 ans respectivement de 0,103, 0,081 et 0,065,
- chez les patients précédemment traités par IFN-β-1a durant la période en double-aveugle puis par ocrelizumab en ouvert : des taux annualisés ajustés à 3, 4 et 5 ans respectivement de 0,098, 0,081 et 0,072.

Le laboratoire a également fourni les rapports d'étude clinique correspondant à l'analyse finale de l'étude d'extension OPERA OLE (analyse à la date du 31/12/2022 correspondant à un suivi de 2 ans durant la période en double-aveugle et environ 8 ans durant la période en ouvert soit un total d'environ 10 ans). Un total de 1656 patients (analyse combinée) ont été inclus à cette date dont 829 patients dans le groupe interféron/ocrelizumab et 827 patients dans le groupe ocrelizumab/ocrelizumab. Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement prématurément durant les périodes de double-aveugle et en ouvert était de 45% (n=374/829) dans le groupe interféron/ocrelizumab et 44% (n=363/827) dans le groupe ocrelizumab/ocrelizumab avec comme principales raisons d'arrêt : l'intolérance (11% dans le groupe interféron/ocrelizumab et 9 % dans le groupe ocrelizumab/ocrelizumab), le retrait par le patient (11% et 13% respectivement), le manque d'efficacité (5,5% et 2,9%) et autres motifs (8,7% et 7,9%).

Les données descriptives issues de cette étude indiquaient :

- chez les patients précédemment traités par ocrelizumab durant la période en double-aveugle puis en ouvert : un taux annualisé de poussées ajusté à 432 semaines (environ 8,3 ans) de 0,016,
- chez les patients précédemment traités par IFN-β-1a durant la période en double-aveugle puis par ocrelizumab en ouvert : un taux annualisé de poussées ajusté à 432 semaines (environ 8,3 ans) de 0,009.

Etude Zhu et al. 2023³⁵

Les données issues de la publication Zhu et al 2023 ont été fournies. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective ayant comparé l'efficacité et la persistance du diméthyle fumarate, du fingolimod et de l'ocrelizumab chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) ayant arrêté le natalizumab. Les données ont été collectées à partir de la base de données internationale MSbase entre le 15 juin 2010 et le 6 juillet 2021.

Une pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (IPTW) a été utilisée afin de minimiser les différences à l'inclusion entre les trois groupes de traitement.

Les critères de jugement principaux évalués étaient le taux annualisé de rechute et le délai jusqu'à la première rechute.

Parmi les 66 840 patients atteints de SEP-RR identifiés dans le registre MSBase, 1744 patients avaient été traités par natalizumab pendant 6 mois ou plus et étaient ensuite traités dans les 3 mois, par diméthyle fumarate, fingolimod ou ocrelizumab. Après exclusion de 358 patients sans données à l'inclusion, un total de 1386 patients ont changé de traitement dont 9,9 % par diméthyle fumarate, 59,4 % par fingolimod et 30,7 % par ocrelizumab.

Les résultats ont suggéré un taux annualisé de poussées pondéré selon la méthode IPTW de 0,06 pour les patients traités par ocrelizumab, [IC95% : 0,04-0,08]), 0,26 pour les patients traités par fingolimod [IC95% : 0,12-0,48]), et 0,27 pour les patients traités par diméthyle fumarate [IC95% : 0,12-0,56]). Les analyses de sensibilité par estimateur doublement robuste (combinant pondération et régression) ont rapporté des résultats similaires.

La portée de ces résultats est cependant limitée par :

- l'absence de publication du protocole a priori,
- l'analyse ne portant pas sur la population ITT,
- l'absence d'analyse quantitative de biais sur le critère de jugement de taux annualisé de poussées,
- la non-contemporanéité des groupes induites par la diminution du nombre de prescriptions de fingolimod au profit de la prescription d'ocrelizumab en 2018 ; l'ensemble des traitements n'étant pas disponibles au cours de l'étude, l'hypothèse de positivité n'est par conséquent pas respectée,
- l'absence d'inclusion des données relatives à l'IRM à l'inclusion (prédicteur fort de l'évolution de la maladie) dans le modèle de score de propension en raison d'un pourcentage important de données manquantes (> 80%), source d'un biais de confusion résiduel.

3.2.2.4 MAVENCLAD (cladribine)

Sans objet.

3.2.2.5 ZEPOSIA (ozanimod)

Le laboratoire a fourni les résultats de l'analyse finale de l'étude d'extension DAYBREAK³⁶. Pour rappel, il s'agissait d'une étude de suivi dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de l'ozanimod chez des patients atteints de SEP-R et ayant été inclus dans les études de développement d'ozanimod : RPC01-1001 (phase I), RADIANCE A (phase II), RADIANCE B⁵⁵ et SUNBEAM⁵⁶. L'efficacité a été évaluée en tant que qu'objectif secondaire.

Tous les patients inclus dans DAYBREAK recevaient 1 mg d'ozanimod par jour. Tout comme à l'inclusion dans les études SUNBEAM et RADIANCE B, une phase de titration et d'augmentation de la dose d'ozanimod était réalisée.

⁵⁵ Cohen JA, Comi G, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE) : a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019 ; 18 : 1021-33.

⁵⁶ Comi G, Kappos L, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM) : a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019 ; 18 : 1009-20.

Lors de la primo-inscription de ZEPOSIA (avis CT du 2 décembre 2020), une analyse intermédiaire de décembre 2019 avait été fournie. Un total de 2 257 patients étaient inclus. Les données descriptives issues de cette étude indiquaient que le taux annualisé de poussées ajusté était de 0,112 (IC95 % = [0,09 ; 0,14]).

L'analyse finale du 7 avril 2023 a inclus un total de 2495 patients dont **2494 traités par ozanimod et étant considérés comme la population ITT et de tolérance**. Parmi les 2494 patients inclus dans la période en ouvert de l'étude, le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude était de 21,8 % avec comme principales raisons le retrait du patient (10,4 %) et la tolérance (3,4 %). Le pourcentage de patients ayant rapporté des déviations majeures au protocole était de 68,8 % principalement des évaluations manquantes (33,6 %) ou des évaluations/procédures de l'étude (32 %) due à la pandémie COVID-19 avec des visites non réalisées. La durée moyenne d'exposition au traitement était de 60,9 mois ($\pm$ 17,9) et une médiane de 67,6 mois (min : 0,03 ; max : 81,5), soit environ 5,6 ans. Les données descriptives issues de cette étude indiquaient que le taux annualisé de poussées ajusté était de 0,098 (IC_{95%} [0,082, 0,117]).

3.2.2.6 KESIMPTA (ofatumumab)

Comparaison indirecte Samjoo et al. 2022³⁷

Les données issues de la publication Samjoo et al. 2022 ont été fournies, correspondant à une étude financée par le laboratoire. Il s'agit d'une comparaison indirecte non ancrée de type Simulated Treatment Comparison (STC) dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité relative de l'ofatumumab et de l'ocrelizumab chez des patients atteints de SEP-R. Ont été inclus les données individuelles des études pivotales ASCLEPIOS I/II sous ofatumumab qui ont été ajustées sur les caractéristiques à l'inclusion afin d'être comparées aux données publiées des études OPERA I/II sous ocrelizumab.

Les résultats ont suggéré :

- une absence de différence entre l'ofatumumab et l'ocrelizumab sur la progression du handicap confirmée à 3 mois et à 6 mois,
- la supériorité de l'ofatumumab sur le taux annualisé de poussées par rapport à l'ocrelizumab.

La portée de ces résultats est cependant limitée par :

- l'absence de publication du protocole a priori,
- la qualité de la STC reposant sur les hypothèses du modèle de régression utilisé pour la prédiction des poussées ; par conséquent, des hypothèses incorrectes peuvent conduire à des estimations biaisées,
- les comparaisons indirectes non ancrées réalisées signifiant que les effets absolus du traitement sont supposés constants pour tout niveau d'un modificateur d'effet ou d'une variable pronostique, et impliquent que tous soient connus, condition difficile à satisfaire ; dans ce contexte, une incohérence est soulignée entre le résultat principal de la STC et les résultats observés dans chacun des essais versus leur comparateur respectif, qui sont supposés avoir une efficacité proche.

Etude d'extension ALITHIOS³⁹

Le laboratoire a fourni la publication des résultats d'une première analyse intermédiaire de l'étude d'extension ALITHIOS (analyse du 21 septembre 2021). Le rapport d'étude clinique d'une seconde analyse intermédiaire au 25 septembre 2022 portant uniquement sur la tolérance a été fourni. Après demande auprès du laboratoire, les données d'efficacité analysées à cette même dernière date

d'analyse intermédiaire ont été fournies sous format d'un résumé seulement et ne sont par conséquent présentées qu'à titre indicatif.

Pour rappel, l'objectif principal de l'étude d'extension ALITHIOS était d'évaluer la tolérance de l'ofatumumab pour une durée de 5 ans chez des patients atteints de SEP-R et ayant été inclus et ayant complété les études de développement d'ofatumumab : ASCLEPIOS I et II (phase III), G1301 (étude internationale contrôlée versus placebo d'enregistrement de KESIMPTA (ofatumumab) au Japon), G2102 (bioéquivalence). L'efficacité a été évaluée en tant qu'objectif secondaire. Selon les informations du laboratoire, le rapport final est prévu pour avril 2029.

A la date de l'analyse intermédiaire du 25 septembre 2021, un total de 1882 patients ont été inclus dont 936 patients dans le groupe tériflunomide/ofatumumab et 946 patients dans le groupe ofatumumab/ofatumumab. Seul le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par ofatumumab parmi ceux inclus dans l'étude d'extension est rapporté dans la publication. Un total de 1367 patients ont été inclus dans l'étude d'extension ALITHIOS dont 11 % (n=153/1367) ayant arrêté le traitement prématurément avec comme principales raisons d'arrêt : l'intolérance et la décision du patient/tuteur (environ 4 % respectivement pour chacun). La durée médiane d'exposition à l'ofatumumab était de 2,1 ans (Q1-Q3 : 1,8 - 2,2) dans le groupe tériflunomide/ofatumumab et 3,5 ans (Q1-Q3 : 1,7 - 3,9) dans le groupe ofatumumab/ofatumumab

Les données descriptives issues de cette analyse indiquaient :

- chez les patients précédemment traités par ofatumumab durant la période en double-aveugle puis en ouvert : des taux annualisés de poussées ajustés dans la phase en double-aveugle et dans la phase d'extension de 0,11 et 0,05 respectivement,
- chez les patients précédemment traités par tériflunomide durant la période en double-aveugle puis par ofatumumab en ouvert : des taux annualisés de poussées ajustés dans la phase en double-aveugle et dans la phase d'extension de 0,23 et 0,06 respectivement.

A la date de l'analyse intermédiaire du 25 septembre 2022, un total de 1882 patients ont été inclus. A titre indicatif, les données descriptives issues de cette analyse indiquaient :

- chez les patients précédemment traités par ofatumumab durant la période en double-aveugle puis en ouvert : des taux annualisés de poussées à 1 et 5 ans respectivement de 0,128 et 0,034,
- chez les patients précédemment traités par tériflunomide durant la période en double-aveugle puis par ofatumumab en ouvert : une diminution des taux annualisés de poussées entre 2 et 3 ans (0,171 à 0,065) puis maintenu jusqu'à 5 ans (0,058).

3.2.3 Nouvelles données d'efficacité issues de la littérature

Une méta-analyse en réseau récente actualisée par la Cochrane⁴³ avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des médicaments indiqués pour le traitement des patients atteints de SEP-RR. Concernant spécifiquement les six molécules concernées par la présente réévaluation (cladribine, natalizumab, fingolimod, ozanimod, ocrelizumab et ofatumumab), seul un critère de jugement, correspondant à l'aggravation du handicap sur 24 mois, a été évalué pour l'ensemble de celles-ci. Les études concernées pour les six molécules correspondaient pour chacune aux études pivotales ayant déjà été préalablement évaluées par la Commission, respectivement : TYSABRI (natalizumab - AFFIRM 2006 ; n=942), GILENYA (fingolimod - FREEDOMS 2010 et FREEDOMS II 2014 ; n=2355), OCREVUS (ocrelizumab - OPERA I et II 2017 ; n=1656), MAVENCLAD (cladribine - CLARITY 2010 ; n=1326),

ZEPOSIA (ozanimod - RADIANCE 2019 ; n=1320) et KESIMPTA (ofatumumab - ASCLEPIOS I et II 2020 ; n=1882).

Les résultats des comparaisons indirectes sur le critère de jugement d'aggravation du handicap sur 24 mois ont suggéré (faible niveau de preuve) :

- la supériorité des cinq molécules (natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, fingolimod et cladribine) par rapport au placebo,
- la supériorité du natalizumab, de l'ocrelizumab et de l'ofatumumab par rapport à l'ozanimod et l'IFN bêta-1a,
- la supériorité du fingolimod par rapport à l'ozanimod.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 TYSABRI (natalizumab)

D'après le RCP, dans les études contrôlées contre placebo réalisées chez 1 617 patients souffrant de SEP et traités par natalizumab pendant un maximum de 2 ans (placebo : 1 135), des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits chez 5,8 % des patients sous natalizumab (placebo : 4,8 %). Pendant les deux années de ces études, 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament (placebo : 39,6 %).

Au cours des essais cliniques conduits sur 6 786 patients traités par natalizumab (perfusion intraveineuse et injection sous-cutanée), les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (32 %), la rhinopharyngite (27 %), la fatigue (23 %), l'infection des voies urinaires (16 %), les nausées (15 %), les arthralgies (14 %) et les sensations vertigineuses (11 %) associés à l'administration du natalizumab.

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les principales modifications apportées aux rubriques du RCP ont été les suivantes (rectificatifs en date du 03/10/2019, 29/10/2020, 01/07/2021, 22/07/2021, 10/02/2022 et 25/01/2024) :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : ajout de précisions sur le mode d'administration du traitement et notamment la surveillance pendant et post-administration au regard des risques de réactions d'hypersensibilité ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de précisions sur les précautions d'emploi relatives au risque de LEMP selon l'extension de l'intervalle de dose (administration IV toutes les 6 semaines) et ajout de cas de thrombocytopénies (notamment purpura thrombopénique immunologique) rapportés sous natalizumab ;
- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de cas de thrombocytopénie et d'anémie observés après commercialisation chez des nourrissons nés de femmes exposées au natalizumab pendant leur grossesse et par conséquent de la recommandation associée de la surveillance de la numération plaquettaire et du taux d'hémoglobine chez ces nouveau-nés ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout de cas de thrombocytopénies et purpuras thrombopéniques immunologiques rapportés sous natalizumab (peu fréquents) ;
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des données sur l'extension de l'intervalle de dose (administration IV toutes les 6 semaines).

Le plan de gestion des risques de TYSABRI (natalizumab) v31.0 a été fourni. Depuis la précédente évaluation par la Commission (avis CT du 8 septembre 2021), les risques importants et les informations manquantes du PGR sont inchangés.

Risques importants identifiés	– Leuco Encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Infections herpétiques graves
Risques importants potentiels	– Malignités
Informations manquantes	– Risques de LEMP après le passage d'un traitement modificateur de la maladie ayant un effet immunosuppresseur – Immunogénicité potentielle de TYSABRI forme sous-cutanée (formation d'anticorps anti-natalizumab avec effet indésirable de type hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie)

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 8 août 2020 au 7 août 2021. Trois nouveaux signaux ont été rapportés durant cette période dont deux réfutés et clos (COVID-19 et anémie néonatale) et un confirmé et clos (thrombocytopénie néonatale). Par ailleurs, le RCP a été mis à jour afin d'intégrer l'existence de cas de thrombocytopénies observés chez des nourrissons nés de femmes exposées au natalizumab pendant la grossesse après sa commercialisation et par conséquent, la recommandation d'une surveillance de la numération plaquettaire chez ces nouveau-nés.

3.3.2 GILENYA (fingolimod)

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 10 %) à la dose de 0,5 mg étaient les céphalées (24,5 %), l'augmentation des enzymes hépatiques (15,2 %), la diarrhée (12,6 %), la toux (12,3 %), la grippe (11,4 %), la sinusite (10,9 %) et les maux de dos (10,0 %)

Depuis la précédente évaluation par la Commission, il n'y a pas eu de modifications du RCP. Pour rappel, dans son dernier avis du 5 mai 2021, la Commission avait examiné des modifications du RCP de GILENYA (fingolimod) suite à la réévaluation par l'EMA lors du renouvellement de l'AMM avec notamment :

- l'ajout d'une nouvelle contre-indication à l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace en raison du risque de malformations congénitales chez le fœtus exposé au fingolimod
- des cas rapportés d'insuffisance hépatique aigüe nécessitant une transplantation hépatique et d'atteintes hépatiques cliniquement significatives sous fingolimod

Le plan de gestion des risques de GILENYA (fingolimod) v19.1 a été fourni. Depuis la précédente évaluation par la Commission, les risques importants et les informations manquantes du PGR sont inchangés.

Risques importants identifiés	– Brady-arythmie (incluant les défauts de conduction et les bradycardies compliquées d'hypotension) survenant après la première dose – Augmentation des transaminases hépatiques – Œdème maculaire – Infections opportunistes y compris LEMP, infections à VZV, autres infections virales herpétiques, infections fongiques – Toxicité sur la reproduction – Cancer de la peau (carcinome basocellulaire, sarcome de Kaposi, mélanome malin, carcinome à cellules de Merkel, carcinome spinocellulaire) – Convulsions – Lymphome
Risques importants potentiels	– Autres tumeurs malignes
Informations manquantes	– Utilisation à long terme chez les patients pédiatriques, y compris l'impact sur la croissance et le développement (dont développement cognitif)

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 1er mars 2021 au 28 février 2023. Deux signaux ont été rapportés durant cette période : un signal de malformations cardiaques congénitales en cours et un nouveau signal de fatigue réfuté puis clos.

3.3.3 OCREVUS (ocrelizumab)

D'après le RCP, pendant la période contrôlée des études cliniques pivots, les effets indésirables (EI) les plus importants et les plus fréquemment rapportés ont été les réactions associées à la perfusion (RAP) (34,3 % ; 40,1 % dans la SEP-R et la SEP-PP respectivement) et les infections (58,5 % ; 72,2 % dans la SEP-R et la SEP-PP respectivement) (voir rubrique 4.4 du RCP). Au total, 2 376 patients ont été inclus durant la période contrôlée des études cliniques pivots ; parmi ces patients, 1 852 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert. Durant la phase d'extension en ouvert, tous les patients sont passés à un traitement par ocrelizumab. 1 155 patients ont terminé la phase d'extension en ouvert, conduisant au total à un recul d'environ 10 ans de traitement continu par ocrelizumab (exposition de 15 515 patients-années) durant la période contrôlée et la phase d'extension en ouvert. Le profil de sécurité global observé pendant la période contrôlée et la phase d'extension en ouvert reste conforme à celui observé durant la période contrôlée.

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les principales modifications apportées aux rubriques du RCP ont été les suivantes (rectificatifs en date des 31/10/2018, 20/06/2019, 16/12/2019, 30/04/2020, 12/11/2020, 26/11/2020, 11/02/2021, 04/03/2021 et 09/04/2021) :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : ajout de la possibilité d'une perfusion ultérieure plus rapide (2 heures) en l'absence de RAP grave lors de la précédente perfusion ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de l'anaphylaxie comme symptôme des RAP, ajout de facteurs de risque de LEMP (lymphopénie, âge avancé), ajout de cas de neutropénies tardives rapportés post-commercialisation, ajout des résultats de l'étude vaccination, ajout de précisions sur l'exposition in utero à ocrelizumab et vaccination des nouveaux-nés et enfants ;
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : ajout des résultats de l'étude vaccination ;
- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de précisions sur l'exposition in utero à ocrelizumab et vaccination des nouveaux-nés et enfants ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout de cas de neutropénies tardives rapportés post-commercialisation (fréquence indéterminée), ajout de l'anaphylaxie comme symptôme des RAP, ajout des résultats de l'étude portant sur des perfusions ultérieures plus rapides (2 heures), ajout des résultats des études cliniques portant sur les immunoglobulines ;
- « 5.1. Propriétés pharmacologiques » : ajout de résultats issus des études pivots, ajout des résultats de l'étude vaccination, ajout des résultats de l'étude portant sur des perfusions ultérieures plus rapides (2 heures), ajout de résultats d'analyses post-hoc sur la progression du handicap ;
- « 5.3. Données de sécurité préclinique » : ajout de résultats issus d'une étude sur le développement pré- et postnatal chez le singe cynomolgus pour évaluer le statut vaccinal des bébés nés de mères traitées par l'ocrelizumab.

Concernant les données actualisées issues de l'étude d'extension OPERA OLE, à la date d'analyse finale du 31 décembre 2022, un total de 678 patients et de 647 patients ont été respectivement

inclus dans les populations de tolérance des études OPERA-1 et OPERA-2 (> 8 ans de suivi en ouvert).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI au cours de l'étude OPERA-1 et OPERA-2 était respectivement de 91 % et 95 % avec un profil de tolérance similaire à celui rapporté au cours des études pivots, dont comme principaux EI : COVID-19 (respectivement 30 % et 28 % pour chacune des études), infection des voies urinaires (27 %), infections des voies supérieures (respectivement 26 % et 30 %), rechute de SEP (respectivement 25 % et 24 %), réactions liées à l'injection (23 % et 25 %) et rhinopharyngite (respectivement 21 % et 25 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EIG au cours de l'étude OPERA-1 était de 33 % avec comme principaux EI rapportés : pneumonie COVID-19 (n= 37 patients, 5,5 %), pneumonie (n=17, 2,5%) et COVID-19 (n=14, 2,1%). Le pourcentage de patients ayant rapporté des EIG au cours de l'étude OPERA-2 était de 30 % avec comme principaux EI rapportés : pneumonie COVID-19 (n= 36 patients, 5,6 %), COVID-19 (n=22, 3,4%) et pneumonie (n=21, 3,2%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement au cours de l'étude OPERA-1 était de 7,4 % avec comme principaux EI les réactions liées à la perfusion (n=6 patients, 0,9 %), une pneumonie à COVID-19 (n=4 patients, 0,6 %) et une maladie de Crohn (n=3 patients, 0,4 %). Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement au cours de l'étude OPERA-2 était de 6,6 % avec comme principaux EI les réactions liées à la perfusion (n=4 patients, 0,6 %), la COVID-19 (n=3 patients, 0,5 %), la rechute de la SEP (n=3 patients, 0,5 %) et le cancer du sein (n=2 patients, 0,3 %).

Dix-sept décès (2,5 %) et 11 décès (1,7 %) ont été respectivement rapportés durant l'étude OPERA-1 et l'étude OPERA-2 dont la majorité (14/17 et 6/11) liés à la COVID-19.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des anticorps anti-médicaments (ADA) sous ocrelizumab était de 0,6 % (n=4/721) dans l'étude OPERA-1, aucun neutralisant et 1,4 % (n=10/694) dans l'étude OPERA-2.

Le plan de gestion des risques de OCREVUS (ocrelizumab) v8.1 daté du 21 avril 2022 a été fourni. Depuis la précédente évaluation par la Commission, ont été supprimés :

- les risques importants potentiels suivants : réactions d'hypersensibilité et infections sévères en lien avec la diminution des immunoglobulines totales (en particulier chez les patients prétraités par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ou chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie),
- les informations manquantes suivantes : utilisation chez les patients âgés de plus de 55 ans, utilisation concomitante avec d'autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs autres que les corticoïdes pour la prise en charge des poussées aiguës, tolérance de ocrelizumab après un traitement par immunosuppresseur ou immunomodulateur autre que les interférons β et l'acétate de glatiramère, tolérance des immunosuppresseurs et immunomodulateurs après un traitement par ocrelizumab.

Risques importants identifiés	– Réactions liées à la perfusion – Infections
Risques importants potentiels	– Affections malignes, incluant le cancer du sein – Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Informations manquantes	– Sécurité lors de la grossesse et de l'allaitement – Tolérance à long terme – Sécurité dans la population pédiatrique

Le laboratoire a fourni les trois PBRER couvrant les périodes respectives du 28 mars 2020 au 27 mars 2021, du 28 Mars 2021 au 27 Mars 2022 et du 28 Mars 2022 au 27 Mars 2023.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié durant cette période.

Il est à noter :

- la mise à jour du RCP (rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») sur l'ajout de facteurs de risque de LEMP (lymphopénie, âge avancé) chez les patients traités par anticorps anti-CD20, dont ocrelizumab,
- la mise à jour du RCP (rubriques « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8. « Effets indésirables ») pour ajouter les EI de type neutropénies tardives (survenant au moins 4 semaines après la dernière perfusion d'OCREVUS (ocrelizumab)) suite à des cas post-commercialisation.

3.3.4 MAVENCLAD (cladribine)

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les périodes contrôlées des études cliniques menées chez des patients adultes atteints de SEP ont été les lymphopénies, l'herpès buccal, le zona touchant un dermatome, l'alopécie et les réactions d'hypersensibilité telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et rares cas d'angio-oedèmes. Depuis la précédente évaluation par la Commission, les principales modifications apportées aux rubriques du RCP ont été les suivantes (rectificatifs en dates de décembre 2021, avril 2022, janvier 2024 et août 2024) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - ajout des mises en garde sur la fonction hépatique dans un contexte où de rares cas d'atteintes hépatiques, parfois graves, ont été rapportés sous traitement,
 - ajout des infections graves, sévères et opportunistes, y compris des événements d'issue fatale, observées sous traitement ;
- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : suppression de la nécessité de double contraception ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout des EI de réactions d'hypersensibilité (fréquent) telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème et des EI d'atteintes hépatiques (peu fréquent).

Il est à noter qu'une lettre d'information a été transmises aux prescripteurs en février 2022, suite à la réévaluation récente de toutes les données de sécurité disponibles par le PRAC, informant de nouvelles recommandations concernant la surveillance hépatique au regard de la survenue de cas de lésions hépatiques graves sous traitement^{57, 58}. Le guide à l'intention du prescripteur et le guide à l'intention du patient ont été mis à jour afin d'intégrer ces informations.

Concernant les données actualisées issues de l'étude d'extension CLARION. Pour rappel, l'étude CLARION est une étude de cohorte observationnelle ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme de la cladribine par rapport au fingolimod, notamment en termes de survenue d'événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente très active. L'extraction des données a été réalisée le 01/04/2023.

⁵⁷ Site ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-janvier-2022-10-13-janvier> [accédé le 28/03/2025]

⁵⁸ <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/14/20220214-dhpc-mavenclad.pdf>

Parmi les 7 522 patients inclus, 4 402 ont été traités par cladribine et 3 120 ont été traités par fingolimod. La durée de suivi moyenne (ET) a été de 1,9 (1,2) ans dans le groupe cladribine et 2,8 (1,3) ans dans le groupe fingolimod. La majorité des patients était des femmes (72,2 % dans le groupe cladribine et 67,6 % dans le groupe fingolimod) et l'âge moyen (ET) des patients à l'inclusion était de 39,4 (11,6) ans dans le groupe cladribine et 40,3 (11,3) ans dans le groupe fingolimod. Les patients étaient atteints de SEP en moyenne (ET) depuis 5,9 (6,8) ans dans le groupe cladribine et 6,6 (6,8) ans dans le groupe fingolimod. Le score EDSS médian était compris entre >1,5 et ≤2,5 points à l'inclusion dans le groupe cladribine et dans le groupe fingolimod, et le pourcentage de patients naïfs de traitement a été de 42,9 % dans le groupe cladribine et 41,3 % dans le groupe fingolimod.

Les EIIP observés ont été : les tumeurs malignes (n = 26 dans le groupe cladribine et n = 38 dans le groupe fingolimod), le zona (n = 41 dans le groupe cladribine et n = 20 dans le groupe fingolimod), la tuberculose (n = 1 dans le groupe cladribine et n = 1 dans le groupe fingolimod), les autres infections opportunistes (n = 1 dans le groupe cladribine et n = 5 dans le groupe fingolimod). Aucun cas de LEMP n'a été observé.

Le plan de gestion des risques de MAVENCLAD (cladribine) v2.2 daté de juillet 2023 a été fourni. Depuis la précédente évaluation par la Commission :

- les atteintes hépatiques ont été ajoutées en tant que risques important identifiés,
- les convulsions ont été ajoutées en tant que risques importants potentiels.

Risques importants identifiés	– Lymphopénie sévère (grade≥3) – Zona – Tuberculose – Atteinte hépatique
Risques importants potentiels	– Infections sévères – Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Infection opportunistes (autres que LEMP et tuberculose) – Affections malignes – Tératogénicité/issue défavorable d'une grossesse – Convulsion
Informations manquantes	– Utilisation séquentielle d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs après un traitement par cladribine – Impact d'une exposition à des traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs sur les risques après un traitement par cladribine – Données de tolérance à long terme (en particulier pour le risque d'affections malignes)

Le laboratoire a fourni les six PBRERs couvrant les périodes respectives du 8 janvier au 7 juillet 2019, du 8 juillet 2019 au 7 juillet 2020, du 8 juillet 2020 au 7 juillet 2021, du 8 juillet 2021 au 7 juillet 2022, du 8 juillet 2022 au 7 juillet 2023 et du 8 juillet 2023 au 7 juillet 2024. Durant cette période :

- un signal relatif aux affections hépatiques a été rapporté le 05/10/2020 puis classé comme « risque identifié important ». Le RCP et le PGR ont été actualisés et une communication aux professionnels de santé a été effectuée en 2022 et le signal a été clos.
- un signal relatif aux convulsions a été ouvert le 05/06/2020 à la demande du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) pour évaluer le lien potentiel entre l'administration de MAVENCLAD (cladribine) et la survenue de convulsions ; le signal a finalement été classé comme « risque potentiel important » puis clos. Le PGR a été actualisé et les convulsions sont désormais surveillées, notamment via l'étude CLARION.
- un signal relatif à l'hypersensibilité a été rapporté, confirmé et classé comme risque identifié ; le RCP a été actualisé en conséquence.

- le signal relatif aux infections sévères a de nouveau été évalué, suite à la demande de l'EMA et de la FDA concernant le possible risque d'infections sévères et graves ainsi que d'infections opportunistes sévères associées à l'utilisation de MAVENCLAD (cladribine). Une mise à jour du RCP a été réalisée et le signal a été clos.
- un signal relatif à l'excrétion de la cladribine dans le sperme des patients masculins a été ouvert le 04/06/2020, à la demande de l'autorité de santé du Canada. Le signal a été évalué et considéré comme « risque potentiel non important » puis clos. Aucune modification des documents de référence n'a été réalisée.
- un total de 13 nouveaux signaux ont été réfutés et clos : syndrome de Goodpasture/ néphrite à membrane basale glomérulaire (MBG), myalgies, COVID-19, vascularites, effets indésirables cutanés graves, troubles thyroïdiens/endocriniens, affections cardiaques, affections gastro-intestinales, céphalées, atteinte hépatique avec issue fatale, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et troubles du cycle menstruel.

3.3.5 ZEPOSIA (ozanimod)

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 %) pendant les périodes contrôlées des études cliniques conduites chez des patients adultes atteints de SEP sont : rhinopharyngite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et augmentation de la gamma-glutamyl transférase (GGT). Dans les études cliniques réalisées dans la SEP, les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient liés aux augmentations des enzymes hépatiques (1,1 %).

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les principales modifications apportées aux rubriques du RCP ont été les suivantes (rectificatifs en dates des 24 mars 2023, 16 mai 2024 et 11 juillet 2024) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout des précautions d'emploi suite à des cas d'atteintes hépatiques sévères signalés post-commercialisation et ajout des résultats sur l'étude d'extension à long terme avec l'ozanimod ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout des effets indésirables post-commercialisation de type lésions hépatiques (fréquence rare) ;
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des résultats sur l'étude d'extension à long terme avec l'ozanimod.

Concernant les données actualisées issues de l'étude d'extension DAYBREAK, pour rappel, 2494 patients ont été inclus et traités par ozanimod.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI durant la période d'extension en ouvert était de 89 % avec un profil de tolérance similaire à celui rapporté au cours des études pivots dont comme principaux EI : rhinopharyngite (21 %), céphalée (17 %), COVID-19 (17 %), infections des voies supérieures (12 %) et lymphopénie (10 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EIG était de 15,4 % avec comme principaux EI rapportés : pneumonie COVID-19 (n= 21 patients, 0,8%), COVID-19 (n=19 patients, 0,8%), pneumonie (n=12 patients, 0,5%), léiomyome utérin (n=12 patients, 0,5%) et appendicite (n=9 patients, 0,4%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement était de 3,9 %.

Quinze décès (0,6 %) ont été rapportés durant l'étude dont 2 considérés possiblement liés au traitement par l'investigateur (un cas de cancer disséminé dont la tumeur primitive est inconnue et un cas de pneumonie). Deux décès supplémentaires ont été rapportés après la période de suivi de la tolérance.

Le plan de gestion des risques de ZEPOSIA (ozanimod) v8.1 daté du 18 octobre 2023 a été fourni. Depuis la précédente évaluation par la Commission :

- les risques importants potentiels de lésion hépatique sévère, infection opportuniste grave (y compris LEMP) et œdème maculaire ont été requalifiés en risques importants identifiés,
- les événements thromboemboliques et le risque de cancer colorectal ont été ajoutés en tant que risques importants potentiels.

Risques importants identifiés	– Infection grave chez les patients dont le système immunitaire est affaibli (infections opportunistes graves, y compris leucoencéphalopathie multifocale progressive) – Œdème maculaire – Lésion hépatique sévère
Risques importants potentiels	– Bradycardie symptomatique – Tumeur maligne – Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) – Toxicité embryo-fœtale chez les femmes enceintes exposées – Événements thromboemboliques – Risque de cancer colorectal (Indication RCH)
Informations manquantes	– Effets cardiovasculaires à long terme – Effets suite à l'interruption du traitement – Utilisation chez les patients de plus de 55 ans

Le laboratoire a fourni les cinq PSUR et PBRER couvrant les périodes respectives du 20 mai au 19 novembre 2021, du 20 novembre 2021 au 19 mai 2022, du 20 mai au 19 novembre 2022, du 20 novembre 2022 au 19 mai 2023 et du 20 mai 2023 au 19 mai 2024.

Durant cette période :

- un signal de crises convulsives rapportées de façon disproportionnée a été enregistré puis, après évaluation des études cliniques, post-commercialisation et données épidémiologiques, a été non confirmé et clos,
- un nouveau signal d'insuffisance hépatique aigüe a été rapporté, validé puis clos.

Les rubriques « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.8. Effets indésirables » du RCP ont été actualisées suite à des cas d'atteintes hépatiques sévères signalés post-commercialisation.

3.3.6 KESIMPTA (ofatumumab)

D'après le RCP, les effets indésirables les plus importants et les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures (39,4 %), les réactions systémiques liées à l'injection (20,6 %), les réactions au site d'injection (10,9 %) et les infections des voies urinaires (11,9 %).

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les principales modifications apportées aux rubriques du RCP ont été les suivantes (rectificatifs en date du 12 mai 2021, 22 mars 2022, 20 octobre 2022, 13 janvier 2023, 9 février 2023 et 18 janvier 2024) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de précautions d'emploi relatives aux réactions systémiques liées à l'injection dont la notification de cas post-commercialisation ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout des réactions d'hypersensibilité (fréquence indéterminée) rapportées post-commercialisation ;
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des résultats finaux d'efficacité des deux essais pivots de phase III (ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II) ainsi que la méta-analyse des données combinées des deux essais ;
- « 6.3. Durée de conservation » : extension de la durée de conservation à 3 ans ;
- « 6.4. Précautions particulières de conservation » : introduction d'une période d'utilisation hors réfrigérateur à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) durant une période unique de 7 jours maximum.

Concernant les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude d'extension ALITHIOS dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'ofatumumab pour une durée de 5 ans chez des patients atteints de SEP-R et ayant été inclus et ayant complété les études de développement d'ofatumumab : ASCLEPIOS I et II (phase III), G1301 (étude internationale contrôlée versus placebo d'enregistrement de KESIMPTA (ofatumumab) au Japon), G2102 (bioéquivalence).

Tous les patients inclus dans l'étude recevaient 20 mg d'ofatumumab une fois toutes les 4 semaines.

A la date d'analyse du 25 septembre 2022, un total de 1969 patients ont été inclus dans la population de tolérance. L'exposition médiane au traitement par ofatumumab était de 38,5 mois (min-max : 1 ;71,5) soit une exposition cumulée de 6219,5 patients-années.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI était de 90 % avec un profil de tolérance similaire à celui rapporté au cours des études pivots, dont comme principaux EI : COVID-19 (30 %), réactions liées à l'injection (26 %), rhinopharyngite (19 %), céphalée (14 %), diminution des IgM sanguines (13 %), infections des voies supérieures (13 %), infection des voies urinaires (13 %) et réaction au site d'injection (12 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EIG était de 14,7 % avec comme principaux EI rapportés : pneumonie COVID-19 (n= 27 patients, 1,4 %), COVID-19 (n=27, 1,4%), appendicite (n=13 ; 0,7 %) et pneumonie (n=9, 0,5%). Il est à noter un pourcentage plus important de patients ayant rapporté des EIG chez les > 55 ans (29,7 % vers 14,4 % chez les ≤ 55 ans, principalement porté par la fréquence plus importante d'EI de type Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (5,4 % vs 1,3 %) et Troubles psychiatriques (5,4 % vs 0,9%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement était de 7,1 % avec comme principal EI la diminution des IgM sanguines (n=63 patients ;3,2 %)

Neuf décès (0,6 %) ont été rapportés durant l'étude, tous considérés comme non liés au traitement. Trois décès supplémentaires ont été rapportés après la période de suivi de la tolérance.

Le plan de gestion des risques de KESIMPTA (ofatumumab) v3.1 daté du 14 février 2023 a été fourni. Depuis la précédente évaluation par la Commission, les risques importants et les informations manquantes du PGR sont inchangés.

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Infections graves incluant les infections opportunistes (exemple : leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), réactivation du virus de l'hépatite B) – Tumeurs malignes

	– Altération de la réponse immunitaire, y compris de la vaccination des nouveau-nés après exposition in utero
Informations manquantes	– Sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement – Sécurité d'emploi à long terme – Utilisation dans la population pédiatrique – Utilisation chez les patients de plus de 55 ans et la population âgée.

Le laboratoire a fourni les cinq PSUR couvrant la période du 26 mars 2021 au 25 septembre 2023.

Il est à noter :

- sur la période du 26 septembre 2021 au 25 mars 2022 : actualisation du RCP avec les ajouts en rubrique « 4.8 Effets indésirables » de l'EI de déficit en immunoglobuline M sanguine (fréquent) et en rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » d'une recommandation d'évaluation de l'état immunitaire du patient avant de débiter le traitement par ofatumumab,
- sur la période du 26 septembre 2022 au 25 mars 2023 : un signal de colite (non infectieuse) a été identifié puis clos,
- sur la période du 26 mars au 25 septembre 2023 : un signal de réaction indésirable cutanée sévère a été identifié puis réfuté et clos.

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Données issues des cohortes OFSEP

Objectif et schéma de l'étude

Pour rappel, la Commission de la Transparence a souhaité qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active ou hautement active, soit mise en place à partir de la base du registre OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose En Plaques) 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,
- les séquences de traitements administrées en France.

Une analyse descriptive réalisée à partir des données de la base OFSEP a été fournie pour les 5 spécialités TYSABRI (natalizumab), GILENYA (fingolimod), OCREVUS (ocrelizumab), MAVENCLAD (cladribine) et KESIMPTA (ofatumumab)⁵⁹. Les patients inclus étaient issus de 38 à 42 centres selon les analyses. Chaque centre a recruté les patients au sein d'un centre hospitalier ou d'un réseau de soins ville-hôpital.

Pour chacune des 4 spécialités TYSABRI (natalizumab), GILENYA (fingolimod), MAVENCLAD (cladribine) et KESIMPTA (ofatumumab), deux populations d'intérêt ont été étudiées dans le cadre de cette collecte de données :

- population 1 : patients ayant reçu un traitement par une des 5 spécialités lors de la période de suivi,
- population 2 (incluse dans la population 1) : patients traités par l'une des 5 spécialités à la date du dernier suivi clinique.

⁵⁹ Aucune étude n'a été réalisée pour la spécialité ZEPOSIA (ozanimod), celle-ci n'étant pas commercialisée à ce jour en France.

Les données présentées sont celles relatives à la population 1, population la plus exhaustive de la base.

Concernant spécifiquement la spécialité OCREVUS (ocrelizumab), deux analyses ont été réalisées :

- une analyse à la date du 01/09/2022 incluant l'ensemble des patients atteints de SEP, indépendamment de la forme ; les résultats issus de cette analyse ne seront cependant pas décrits car seul un nombre limité de données concernant les médicaments évalués ont été collectées (durée de traitement et nombre de séquences antérieures sans précision des molécules),
- une analyse à la date du 08/06/2023 spécifiquement dans la population de patients atteinte de SEP-RR très active ; seules ces données seront présentées dans le présent avis.

Il est à noter que les extractions ont eu lieu à des dates d'analyse différentes :

- spécialité MAVENCLAD (cladribine) : date d'extraction du 08/06/2024,
- spécialité TYSABRI (natalizumab) : date d'extraction du 08/12/2023,
- spécialités GILENYA (fingolimod), OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab) : dates d'extraction du 08/06/2023.

3.4.1.1 TYSABRI (natalizumab)

L'extraction a été réalisée le 08/12/2023.

Caractéristiques de la population de patients de la cohorte OFSEP traités par natalizumab

Parmi les 76 483 patients de la cohorte OFSEP recensés à la date d'extraction, 9 307 (12,2 %) ont reçu un traitement par natalizumab, dont 93,2 % (n = 8 671) pour une SEP-RR. L'âge moyen (ET) au moment de l'instauration du traitement était de 36,2 ans (10,2) et la majorité des patients était des femmes (74,6 %). Le score EDSS moyen (ET) à l'initiation de TYSABRI était de 3,1 (1,8) points et l'ancienneté moyenne (ET) de la maladie était de 7,9 (6,8) ans. La majorité des patients (80,4 %) avait déjà reçu un traitement de fond antérieur dont les plus fréquents ont été : acétate de glatiramère (39,3 %), interféron (13,0 %), et tériflunomide (9,3 %). Durant les 12 mois précédant l'initiation de TYSABRI, 39,3 % (n = 2506) des patients atteints de SEP-RR ont eu un nombre de poussées supérieur ou égal à 2. Parmi les 4894 (52,6%) patients ayant des données d'IRM cérébrales, 3827 (78,2 %) avaient un nombre de lésions T2 cérébrales égal ou supérieur à 9. Parmi les 2464 (26,5 %) patients ayant des données d'IRM médullaires, 1547 (62,8%) avaient un nombre de lésions spinales égal ou supérieur à 2.

Arrêts de traitement

Parmi les 9 307 patients de la cohorte OFSEP traités par natalizumab, 69,6 % (n = 6481) ont arrêté le traitement avec comme raisons d'arrêt les plus fréquentes: l'arrêt programmé⁶³ (43,5 %, n = 2818), l'inefficacité⁶⁴ (12,1 %, n = 785), la grossesse ou le désir de grossesse (11,5 %, n = 748), la décision du patient⁶⁰ (7,3 %, n = 474), l'intolérance générale⁶⁵ (4,5 %, n = 289), l'intolérance biologique⁶¹ (4,0 %, n = 262), les EIG (2,9 %, n = 185) et l'intolérance locale⁶² (0,8 %, n = 53).

⁶⁰ Choix du patient indépendamment d'un problème d'efficacité, de tolérance ou de risque d'EIG, sans qu'il y ait nécessairement une proposition d'arrêt ou de changement de traitement par son neurologue

⁶¹ Evénement indésirable biologique : anomalie biologique (numération sanguine, test hépatique, etc.)

⁶² Evénement indésirable local : local : réaction cutanée au site d'injection d'un traitement injectable (douleur, rougeur, gonflement, etc.)

Séquences de traitement

La durée moyenne (ET) d'exposition des patients au traitement par natalizumab a été de 4,29 ans (3,62). Les séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique pour les patients atteints de SEP-RR sont présentées dans le tableau 3 en annexe.

Pour 48,2 % (n = 2703) des patients, natalizumab était le seul traitement utilisé dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique.

A titre informatif, le taux annualisé de poussées était de 0,165 (IC95% = [0,161 ; 0,169]) sous traitement par natalizumab contre 1,467 (IC95% = [1,44 ; 1,493]) 12 mois avant l'initiation du traitement.

3.4.1.2 GILENYA (fingolimod)

L'extraction a été réalisée le 08/06/2023.

Caractéristiques de la population de patients de la cohorte OFSEP traités par fingolimod

Parmi les 75 535 patients de la cohorte OFSEP recensés à la date d'extraction, 9268 (12,3 %) ont reçu un traitement par fingolimod dont 90,6 % (n = 8393) pour une SEP-RR.

L'âge moyen (ET) au moment de l'instauration du traitement était de 39,2 ans (10,6) et la majorité des patients était des femmes (72,7 %). Les patients étaient atteints de SEP en moyenne (ET) depuis 9,9 (7,6) ans. Le score EDSS moyen (ET) à l'initiation était de 2,7 (1,8) points. La majorité des patients (86,7 %) avait déjà reçu un traitement de fond antérieur dont les plus fréquents ont été : acétate de glatiramère (14,4 %), interféron (13,0 %), et tériflunomide (9,3 %). Durant les 12 mois précédant l'initiation de GILENYA, 19,8 % (n = 1235) des patients atteints de SEP-RR ont eu un nombre de poussées supérieur ou égal à 2. Parmi les 3868 (41,7 %) patients ayant des données d'IRM cérébrales, 2882 (74,5 %) avaient un nombre de lésions T2 cérébrales égal ou supérieur à 9. Parmi les 1776 (19,2 %) patients ayant des données d'IRM médullaires, 1069 (60,2 %) avaient un nombre de lésions spinales égal ou supérieur à 2.

Durées de traitement et arrêts de prescription

La durée moyenne (ET) d'exposition des patients au traitement par fingolimod a été de 4,29 ans (3,11). Au total, 48,2 % des patients traités par fingolimod (n = 4299) ont arrêté le traitement avec comme raisons d'arrêt les plus fréquentes: l'inefficacité⁶⁴ (39,0 %, n = 1678), l'intolérance biologique⁶¹ (13,7 %, n = 587), l'intolérance générale⁶⁵ (12,9 %, n = 554), la grossesse ou le désir de grossesse (10,9 %, n = 469), le confort du patient⁶⁰ (8,1 %), l'arrêt programmé⁶³ (6,0 %, n = 256) et les EIG (5,6 %, n = 240).

Séquences de traitement

Les séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique pour les patients atteints de SEP-RR sont présentées dans le tableau 4 en annexe.

Pour 53,56 % (n = 3025) des patients, fingolimod était le seul traitement utilisé dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique.

A titre informatif, le taux annualisé de poussées était de 0,177 (IC95% = [0,172 ; 0,182]) sous traitement par fingolimod contre 0,878 (IC95% = [0,858 ; 0,899]) 12 mois avant l'initiation du traitement.

3.4.1.3 OCREVUS (ocrelizumab)

L'extraction a été réalisée le 08/06/2023. Les données ont été uniquement rapportées pour la **population de patients atteinte de SEP-RR très active**. Trois sous-populations de patients atteints de SEP-RR ont été explorées :

- Population 1 :
 - Durée du traitement précédant l'initiation d'OCREVUS était d'au moins un an. Ce traitement devait être arrêté au plus 3 mois avant la date d'initiation d'OCREVUS.
 - Présence de poussées ou d'activité IRM dans les 6 mois précédant la date d'arrêt du traitement précédent.
- Population 2 :
 - Présence d'au moins 2 poussées dans les 12 mois précédant l'initiation d'OCREVUS.
- Population 3' :
 - Présence d'au moins 2 poussées et d'activité IRM dans les 12 mois précédant l'initiation d'OCREVUS.

Compte-tenu de la collecte limitée des données IRM des patients, seules les données de la population englobant les sous-populations 1 et 2 ont été retenues (n = 995).

Caractéristiques de la population de patients de la cohorte OFSEP traités par ocrelizumab

Parmi les 75 535 patients de la cohorte OFSEP recensés à la date d'extraction, 4974 (6,6 %) ont reçu un traitement par ocrelizumab dont 73,3 % (n = 3645) pour une SEP-RR. Les caractéristiques suivantes sont présentées pour les patients atteints de SEP-RR très active et inclus dans les sous-populations 1 et 2.

L'âge moyen (ET) au moment de l'instauration du traitement était de 36,8 ans (10,0) et la majorité des patients était des femmes (75,2 %). Les patients étaient atteints de SEP en moyenne (ET) depuis 8,5 (7,6) ans. Le score EDSS moyen (ET) à l'initiation du traitement était de 2,6 (1,7) points. La majorité des patients (81,0 %) avait déjà reçu un traitement de fond antérieur dont les plus fréquents ont été : fingolimod (25,5 %), tériflunomide (16,0 %), et diméthyle fumarate (14,8 %). Durant les 12 mois précédant l'initiation d'OCREVUS, 47,6 % (n = 460) des patients ont eu un nombre de poussées supérieur ou égal à 2. Les lésions à l'IRM n'étaient pas renseignées.

Durées de traitement et arrêts de prescription

Les durées de traitements et arrêts de prescription des patients ont été rapportés uniquement pour la population de patients atteints de SEP-RR très active (n = 995).

La durée moyenne (ET) d'exposition des patients au traitement par ocrelizumab était de 1,9 (1,4) an. Au total, 7,64 % (n = 76) des patients traités par ocrelizumab ont arrêté le traitement avec comme raisons d'arrêt les plus fréquentes : la grossesse ou le désir de grossesse (30,26 % n = 23), le confort du patient⁶⁰ (18,42 % n = 14), l'arrêt programmé⁶³ (11,84 % n = 9), les EIG (9,2 % n = 7), l'intolérance générale⁶⁵ (9,21 % n = 7), et l'inefficacité⁶⁴ (7,89 % n = 6).

Séquences de traitement

Les séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique pour les patients atteints de SEP-RR sont présentées dans le tableau 5 en annexe.

Pour 79,60 % (n = 761) des patients, ocrélizumab était le seul traitement utilisé dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique.

A titre informatif, le taux annualisé de poussées était de 0,121 (IC95% = [0,105 ; 0,137]) sous traitement par ocrelizumab contre 1,524 (IC95% = [1,444 ; 1,603]) 12 mois avant l'initiation du traitement.

3.4.1.4 MAVENCLAD (cladribine)

L'extraction a été réalisée le 08/06/2024.

Caractéristiques de la population de patients de la cohorte OFSEP traités par cladribine

Parmi les 77 463 patients de la cohorte OFSEP recensés à la date d'extraction, 342 (0,44%) patients ont reçu un traitement par cladribine dont 336 (0,43%) patients traités pour une SEP-RR. L'âge moyen (ET) au moment de l'instauration du traitement était de 38,8 ans (10,6 ans) et la majorité des patients était des femmes (78,4 %). Le score EDSS moyen (ET) à l'initiation du traitement était de 1,9 points (1,7) et l'ancienneté moyenne (ET) de la maladie était de 9,3 (7,6) ans. La majorité des patients (79,8 %) avait déjà reçu un traitement de fond antérieur dont les plus fréquents ont été : diméthyle fumarate (16,9 %), tériflunomide (14,1 %) et interféron par voie sous-cutanée (12,9 %). Durant les 12 mois précédant l'initiation de MAVENCLAD (cladribine), 11 % (n = 36) des patients atteints de SEP-RR ont eu un nombre de poussées supérieur ou égal à 2. Parmi les 151 (49,4 %) patients ayant des données d'IRM cérébrales, 113 (74,8 %) avaient un nombre de lésions T2 cérébrales égal ou supérieur à 9. Parmi les 92 (26,9 %) patients ayant des données d'IRM médullaires, 58 (63,0 %) avaient un nombre de lésions spinales égal ou supérieur à 2.

Durées de traitements et arrêts de prescription

La durée moyenne (ET) d'exposition des patients au traitement par cladribine était de 1,12 ans (0,68). Au total, 5,8 % (n = 20) des patients traités par cladribine ont arrêté le traitement avec comme raisons d'arrêt les plus fréquentes : l'arrêt programmé⁶³ (70 %, n = 14), l'inefficacité⁶⁴ (35 %, n = 7), la grossesse ou le désir de grossesse (10 %, n = 2), l'intolérance générale⁶⁵ (5 %, n = 1) et les EIG (5 %, n = 1).

Séquences de traitement

Les séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique pour les patients atteints de SEP-RR sont présentées dans le tableau 6 en annexe.

Pour 73,01 % (n = 238) des patients, la cladribine était le seul traitement utilisé dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique.

A titre informatif, le taux annualisé de poussées était de 0,154 (IC95 % = [0,113 ; 0,194]) sous traitement par cladribine contre 0,69 (IC 95% = [0,598 ; 0,782]) 12 mois avant l'initiation du traitement.

⁶³ L'arrêt programmé pouvait correspondre à plusieurs situations : fin de traitement, poursuite du traitement exposant le patient à un risque, arrêt dû à l'âge du patient, nécessité de traiter une pathologie concomitante.

⁶⁴ Crises, changements à l'IRM, transition vers une forme progressive

⁶⁵ Evénement indésirable général : symptôme clinique excluant l'intolérance locale (syndrome grippal, troubles digestifs, dépression, éruption cutanée, etc.)

3.4.1.5 KESIMPTA (ofatumumab)

L'extraction a été réalisée le 08/06/2023.

Caractéristiques de la population de patients de la cohorte OFSEP traités par ofatumumab

Parmi les 75 535 patients de la cohorte OFSEP recensés à la date d'extraction, 518 patients (0,7%) ont reçu un traitement par ofatumumab, dont 93,4 % (n = 484) pour une SEP-RR. L'âge moyen (ET) au moment de l'instauration du traitement était de 39,3 ans (10,8) et la majorité des patients était des femmes (73,2 %). Le score EDSS moyen (ET) à l'initiation du traitement était de 2,3 (1,7) points et l'ancienneté moyenne (ET) de la maladie était de 8,3 (8,1) ans.

La majorité des patients (65,6 %) avait déjà reçu un traitement de fond antérieur dont les plus fréquents ont été : diméthyle fumarate (13,5 %), tériflunomide (13,1 %) et fingolimod (11,8 %). Durant les 12 mois précédant l'initiation de KESIMPTA, 10,6 % (n = 48) des patients atteints de SEP-RR ont eu un nombre de poussées supérieur ou égal à 2. Parmi les 214 (41,3 %) patients ayant des données d'IRM cérébrales, 155 (72,4 %) avaient un nombre de lésions T2 cérébrales égal ou supérieur à 9. Parmi les 148 (28,6 %) patients ayant des données d'IRM médullaires, 100 (67,6 %) avaient un nombre de lésions spinales égal ou supérieur à 2.

Durées de traitements et arrêts de prescription

La durée moyenne (ET) d'exposition des patients au traitement par ofatumumab a été de 0,56 an (0,54). Au total, 5,98 % des patients traités par ofatumumab (n = 31) ont arrêté le traitement. Les raisons d'arrêt les plus fréquentes ont été : l'intolérance générale⁶⁵ (25,8 %, n = 8), l'arrêt programmé⁶³ (22,6 %, n = 7), le confort du patient⁶⁰ (9,7 %, n = 3), l'intolérance biologique⁶¹ (6,5 %, n = 2), l'inefficacité⁶⁴ (3,2 %, n = 1) et les EIG (3,2 %, n = 1).

Séquences de traitement

Les séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique pour les patients atteints de SEP-RR sont présentées dans le tableau 7 en annexe.

Pour 52,4 % (n = 238) des patients, ofatumumab était le seul traitement utilisé dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique.

A titre informatif, le taux annualisé de poussées était de 0,116 (IC95% = [0,073-0,158]) sous traitement par ofatumumab contre 0,702 (IC95% = [0,622 ;0,783]) 12 mois avant l'initiation du traitement.

3.4.2 Données issues d'études observationnelles

Des données issues d'une étude observationnelle française ont été fournies pour la spécialité GILENYA (fingolimod) :

Etude VIRGILE : L'étude VIRGILE⁴⁰ est une étude observationnelle prospective, multicentrique ayant inclus des patients traités par fingolimod (Gilenya) en France métropolitaine. L'étude a débuté le 20 mai 2014. Les résultats issus d'une première analyse intermédiaire décrivant les données de 546

patients ont été inclus dans l'avis du 25 mai 2016⁶⁶. Pour rappel, l'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de GILENYA (fingolimod) dans la pratique clinique en termes de traitement sur la survenue de poussées ; le critère de jugement retenu étant la variation du taux annualisé moyen de poussées estimé à 24 mois de traitement, comparativement à celui observé au cours de l'année précédant la mise sous traitement.

A noter que le protocole de l'étude a été amendé dans un second temps afin d'inclure une population de patients traités par natalizumab. Aucune comparaison formelle statistique entre les deux groupes de traitement fingolimod et natalizumab n'était cependant prévue au protocole. Les résultats pour cette seconde population de patients traités par natalizumab sont par conséquent présentés à titre informatif.

L'analyse finale a été réalisée en décembre 2019 et au total, 1 441 patients ont été inclus parmi lesquels 1385 constituent la population d'analyse dont 1 055 dans le groupe fingolimod et 330 dans le groupe natalizumab.

L'âge moyen (ET) des patients était de 41,0 (10,6) ans dans le groupe fingolimod et de 36,1 (10,0) ans dans le groupe natalizumab. La majorité des patients inclus était des femmes (73,9 % dans le groupe fingolimod et 67,6 % dans le groupe natalizumab). Plus de 93,0 % des patients étaient atteints d'une SEP-RR. L'ancienneté moyenne (ET) de la maladie était de 10,4 (7,5) ans dans le groupe fingolimod et 7,3 (7,0) ans dans le groupe natalizumab. Le score EDSS moyen (ET) à l'inclusion était de 2,6 (1,8) points dans le groupe fingolimod et 3,2 (1,9) points dans le groupe natalizumab. Parmi les patients inclus, 10,4 % des patients sous fingolimod et 22,2 % des patients sous natalizumab étaient naïfs de traitement de fond ; les patients avaient déjà reçu en moyenne (ET) 1,7 (1,1) traitement de fond dans le groupe fingolimod et 1,4 (1,1) traitement de fond dans le groupe natalizumab.

A 24 mois, la variation relative moyenne du taux annualisé de poussées était de – 76 % (38,6) dans le groupe fingolimod et de – 82,6 % (32,7) dans le groupe natalizumab.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations des laboratoires, les programmes d'études des différentes spécialités sont les suivants :

3.6.1 TYSABRI (natalizumab)

Sans objet.

3.6.2 GILENYA (fingolimod)

Sans objet.

⁶⁶ Avis de la Commission du 25 mai 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2639636/fr/gilenya-fingolimod [accédé le 28/03/2025]

3.6.3 OCREVUS (ocrelizumab)

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune étude spécifique n'est en cours chez les patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MUSETTE (BN42082)	Etude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose plus élevée d'ocrelizumab chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente.	Q4 2028
ENSEMBLE (MA30143)	Etude en ouvert, un seul bras, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'ocrelizumab chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente au stade précoce.	Q1 2025
LIBERTO (MN39158)	Etude d'extension (de CASTING et ENSEMBLE) en ouvert, à un seul bras, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par ocrelizumab chez des patients atteints de sclérose en plaques ayant participé précédemment à une étude de phase IIIb/IV.	Q2 2026
GAVOTTE (BN42083)	Etude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose plus élevée d'ocrelizumab chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive.	Q1 2029
CONSONANCE (MN39159)	Etude en ouvert, à un seul bras, de 4 ans, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par ocrelizumab chez des patients atteints de sclérose en plaques progressive.	Q3 2027
ORATORIO HAND (WA40404)	Etude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ocrelizumab chez des adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive.	Q2 2029

3.6.4 MAVENCLAD (cladribine)

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

➔ Études cliniques en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CLARION (PASS)	Etude de cohorte multicentrique, prospective et observationnelle évaluant le profil de tolérance à long terme chez des patients atteints de SEP récurrente très active ayant initié un traitement par cladribine (cohorte de cladribine) comparativement aux patients ayant initié un traitement par fingolimod (cohorte de comparaison).	Rapport intermédiaire : tous les 3 ans Rapport final : Décembre 2034
CLEAR (PASS)	Etude de cohorte multicentrique visant à déterminer si l'exposition à la cladribine orale est associée à des issues défavorables de la grossesse ou à l'accouchement	Rapport intermédiaire : Décembre 2024 Rapport final : décembre 2028

Dans d'autres indications

Sans objet.

3.6.5 ZEPOSIA (ozanimod)

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
Sclérose en plaques		
NCT04140305	Etude de phase III, multicentrique, en ouvert, simple bras, décrivant les changements de la vitesse de traitement cognitif chez les patients en rechute atteints de sclérose en plaque traités par ozanimod.	27 janvier 2026*

→ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
Sclérose en plaques		
NCT05605782	Etude PASS ORION de tolérance, multinationale, basée sur les registres et bases de données de tolérance existants avec une durée de suivi de 11 ans.	31 décembre 2032**

* « Primary completion date » disponible sur clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>). Consulté le 28/11/2024.

** Date du rapport de l'analyse finale (premier rapport intermédiaire de l'étude non disponible à ce jour).

Dans d'autres indications

Sans objet.

3.6.6 KESIMPTA (ofatumumab)

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
STHENOS	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert, avec évaluateur indépendant, à bras parallèles, avec comparateur actif, pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ofatumumab 20 mg administré chaque mois par voie sous-cutanée par rapport à un traitement de fond de première ligne choisi par le médecin, chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente récemment diagnostiquée	10/2028
KATHAROS	Etude de phase IV, prospective, multicentrique, en ouvert, sur le lait maternel, évaluant la concentration d'ofatumumab dans le lait maternel de femmes allaitantes atteintes de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) recevant le KESIMPTA® (ofatumumab)	06/2026
ARTIOS	Etude prospective, multicentrique, en ouvert, à un seul bras, pour évaluer l'efficacité de l'ofatumumab et les Résultats Rapportés par le Patient (Patient-Reported Outcomes, PRO), chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente préalablement traités par le diméthyl fumarate ou le fingolimod	01/2025

→ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TEMPOS (FR)	Utilisation en vie réelle d'ofatumumab chez les patients atteints de sclérose en plaque, en France, à l'aide de la base de données du SNDS.	30/04/2025

ASTREOS (FR)	Efficacité d'ofatumumab en pratique courante et comparaison aux traitements d'efficacité faible à modérée chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémitte à un stade précoce de leur maladie (Base OFSEP)	30/12/2026
SEPROS (FR)	Evaluation de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaque et traités par KESIMPTA® (ofatumumab) en vie réelle en France	30/06/2026
PROTOS	Évaluation des résultats rapportés par les patients et de la qualité de vie des patients atteints de SEP traités par l'ofatumumab.	2022 (Données pas publiées)

4. Discussion

Il s'agit de la réévaluation des six spécialités TYSABRI (natalizumab), GILENYA (fingolimod), OCREVUS (ocrelizumab), MAVENCLAD (cladribine), ZEPOSIA (ozanimod) et KESIMPTA (ofatumumab) indiquées dans les formes actives de SEP-R reposant principalement sur des études post-inscription issues de la cohorte OFSEP ayant été demandées par la Commission. Pour rappel, elle avait souhaité, compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active, sévère ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :

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

Au total, des données issues des études post-inscription réalisées à partir de la cohorte OFSEP demandées par la CT lors de ses précédentes évaluations ont rapporté pour cinq des six molécules concernées par la présente réévaluation (la sixième molécule ZEPOSIA (ozanimod) n'étant pas commercialisée) :

- en termes de caractéristiques des patients traités : pour chacune des spécialités étudiées, les patients étaient majoritairement des femmes avec un âge moyen variant de 36,2 ans à 39,4 ans ; l'ancienneté moyenne de la maladie variait de 7,3 à 9,9 ans, et le pourcentage de patients atteints de SEP-RR qui avaient eu un nombre de poussées ≥ 2 dans les 12 mois précédant l'arrêt du traitement a été de 39,3 % pour TYSABRI (natalizumab), 19,8 % pour GILENYA (fingolimod), 47,6 % pour OCREVUS (ocrelizumab), 11,01 % pour MAVENCLAD (cladribine) et 10,6 % pour KESIMPTA (ofatumumab) ; le nombre moyen de poussées antérieures n'était en revanche pas renseigné ; les scores EDSS moyens à l'initiation du traitement étudiée variaient de 1,9 à 3,1 points ; les lésions à l'IRM n'étaient disponibles que pour un pourcentage limité de patients pour 4 spécialités TYSABRI (natalizumab), GILENYA (fingolimod), MAVENCLAD (cladribine), et KESIMPTA (ofatumumab) : parmi les 41,3 % à 52,6 % ayant des données d'IRM cérébrales, 72,4 % à 78,2 % des patients avaient un nombre de lésions T2 cérébrales égal ou supérieur à 9 et parmi les 19,2 % à 28,6 % ayant des données d'IRM médullaires, 60,2 à 67,6 % avaient un nombre de lésions spinales égal ou supérieur à 2 ; aucune donnée concernant les lésions à l'IRM n'était disponible pour la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) ; la majorité des patients (65,6 % à 86,7 % selon les spécialités étudiées) avait déjà reçu un traitement de fond antérieur dont les plus fréquents étaient le tériflunomide, les interférons, le diméthyl fumarate et l'acétate de glatiramère.
- en termes de durées de traitement : les durées d'exposition cumulée moyennes (ET) ont été de 3,29 (3,62) ans pour TYSABRI (natalizumab), 3,29 (3,11) ans pour GILENYA (fingolimod), 1,12 ans (0,68) pour MAVENCLAD (cladribine), 1,9 (1,4) an pour OCREVUS (ocrelizumab) et 0,56 (0,54) an pour KESIMPTA (ofatumumab) ;

- en termes de motifs d'arrêt de prescription : le motif d'arrêt de prescription le plus fréquemment observé a été l'arrêt programmé pour TYSABRI (natalizumab) et MAVENCLAD (cladribine), l'inefficacité pour GILENYA (fingolimod), la grossesse ou le désir de grossesse pour OCREVUS (ocrelizumab), et l'intolérance pour KESIMPTA (ofatumumab) ;
- en termes de séquences de traitement en France : pour chacune des spécialités étudiées, les séquences n'ont rapporté majoritairement qu'une utilisation unique de la molécule dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique.

Les points suivants sont à évoquer :

- les caractéristiques des patients en termes de sévérité de la maladie (score EDSS) rapportées dans la cohorte ont été similaires à ceux des essais pivots ;
- les caractéristiques des patients en termes de traitements antérieurs reçus rapportées dans la cohorte ont été différentes de celles des essais pivots ; le pourcentage de patients ayant déjà reçu un traitement de fond avant l'initiation de la spécialité étudiée était plus élevé dans la population de la cohorte OFSEP (65,6 % à 86,7 % selon les spécialités) que dans celle des essais pivots ;
- l'absence d'information sur le nombre moyen de poussées dans l'année précédant l'initiation du traitement pour l'ensemble des spécialités ainsi que le pourcentage limité de données sur les lésions à l'IRM ;
- l'absence de données sur l'évolution des caractéristiques des patients en fonction des années ;
- l'impossibilité d'identifier d'autres séquences de traitements hormis celle concernant la molécule étudiée, compte-tenu du délai d'observation restreint à 12 mois précédant la dernière évaluation clinique ;
- l'impossibilité d'estimer avec précision si les patients traités dans cette cohorte correspondent aux indications AMM respectives de chacune des molécules dans les formes très actives ;
- l'hétérogénéité entre les cohortes en termes de centres inclus et de durées de suivi, celles-ci étant limitées (durées d'exposition cumulées moyennes variant de 0,56 ans à 4,29 ans) ;
- la comparaison entre les cohortes est difficilement interprétable de par les périodes d'extractions différentes selon les molécules ;
- l'absence de données comparatives entre les différentes molécules, que ce soit en termes de caractéristiques des patients traités, modalités d'utilisation, d'efficacité ou de tolérance, rendant difficile l'interprétation des données.

Les données actualisées d'efficacité issues des études d'extension des études pivotales ont suggéré un maintien de l'efficacité à long terme des molécules suivantes : fingolimod dans la population pédiatrique âgée de 10 ans et plus (étude PARADIGMS – durée d'exposition médiane de 4,2 ans), ocrelizumab (étude OPERA OLE – suivi de 8,3 ans), ozanimod (étude DAYBREAK – durée d'exposition médiane de 5,6 ans) et ofatumumab (étude ALITHIOS – durée d'exposition médiane de 3,5 ans).

Les données d'efficacité issues d'études observationnelles comparatives fournies^{30,35,37} ainsi que d'une méta-analyse récente publiée par la Cochrane⁴³ sont de faible niveau de preuve et ne permettent pas de démontrer formellement la supériorité de molécules par rapport à d'autres en termes notamment de progression du handicap.

Aucune donnée comparative robuste n'a permis de comparer l'efficacité entre ces différents traitements.

En termes de tolérance, les nouveaux signaux suivants ont été rapportés selon les molécules :

- Spécialité TYSABRI (natalizumab) : des cas de thrombocytopénie et d'anémie observés après commercialisation chez des nourrissons nés de femmes exposées au natalizumab pendant leur grossesse ont été rapportés et par conséquent une recommandation de la surveillance de la numération plaquettaire et du taux d'hémoglobine chez ces nouveau-nés a été formulée,
- Spécialité GILENYA (fingolimod) : aucun nouveau signal identifié ; pour rappel, la Commission avait déjà identifié en 2021 l'ajout d'une nouvelle contre-indication à l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace en raison du risque de malformations congénitales chez le fœtus exposé au fingolimod ainsi que des cas rapportés d'insuffisance hépatique aigüe nécessitant une transplantation hépatique et d'atteintes hépatiques cliniquement significatives sous fingolimod,
- Spécialité OCREVUS (ocrelizumab) : l'ajout d'EI de type neutropénies tardives (au moins 4 semaines après la dernière perfusion d'OCREVUS (ocrelizumab)) suite à des cas post-commercialisation, l'ajout de l'anaphylaxie comme symptôme des RAP et l'ajout de facteurs de risque de LEMP,
- Spécialité MAVENCLAD (cladribine) : les atteintes hépatiques ont été ajoutées en tant que risque important identifié et les convulsions en tant que risque important potentiel ; des mises en garde sur la fonction hépatique ont été précisées dans un contexte où des cas d'atteintes hépatiques, parfois graves, ont été rapportés sous traitement et des recommandations associées sur la surveillance hépatique ; par ailleurs les EI suivants ont été ajoutés au RCP : les infections graves, sévères et opportunistes, y compris des événements d'issue fatale, observées sous traitement et les réactions d'hypersensibilité,
- Spécialité ZEPOSIA (ozanimod) : l'ajout de précautions d'emploi et mises en garde suite à des cas d'atteintes hépatiques sévères signalés en post-commercialisation ; les risques importants potentiels de lésion hépatique sévère, infection opportuniste grave (y compris LEMP) et œdème maculaire sont désormais requalifiés en risques importants identifiés tandis que les événements thromboemboliques et le risque de cancer colorectal ont été ajoutés en tant que risques importants potentiels,
- Spécialité KESIMPTA (ofatumumab) : l'ajout de précautions d'emploi relatives aux réactions systémiques liées à l'injection dont la notification de cas post-commercialisation, l'ajout d'EI de réactions d'hypersensibilité (fréquence indéterminée) rapportées en post-commercialisation, l'ajout d'EI de déficit en immunoglobuline M sanguine (fréquent) et d'une recommandation d'évaluation de l'état immunitaire du patient avant de débiter le traitement.

Concernant spécifiquement les anticorps anti-CD20, il est à noter que les signaux d'infections et de liens entre hypogammaglobulinémies et le risque infectieux sont de plus en plus étayés par la littérature avec un recul plus important d'usage hors AMM du rituximab dans certains pays^{67,68,69,70,71,72,73}.

⁶⁷ Luna G, Alping P, Burman J et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2020 ; 77 :184-91

⁶⁸ Piehl F, Alping P, Virtanen S et al. COMBAT-MS: A Population-Based Observational Cohort Study Addressing the Benefit-Risk Balance of Multiple Sclerosis Therapies Compared with Rituximab. Ann Neurol. 2024 ; 96 :678-93.

⁶⁹ Langer-Gould A, Li B H, Smith JB et al. Multiple Sclerosis, Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2024 ; 11(3) : e200211.

⁷⁰ Vollmer B L, Wallach A I, Corboy J R et al. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. Ann Clin Transl Neurol. 2020 ; 7 :1477-87.

⁷¹ Perriguet M, Maarouf A, Stellmann J-P et al. Hypogammaglobulinemia and Infections in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 ; 9 :e1115.

⁷² Peters J, Longbrake E E. Infection risk in a real-world cohort of patients treated with long-term B-cell depletion for autoimmune neurologic disease. Mult Scler Relat Disord. 2022 68:104400.

⁷³ Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW et al. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. Mult Scler Relat Disord. 2023 :79:105009.

Au total, compte tenu des données d'utilisation issues des cohortes OFSEP et de leurs limites associées et des données d'efficacité et de tolérance actualisées, les conclusions respectives de chacune des six molécules relatives à l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité restent inchangées.

Il n'est toujours pas attendu d'impact supplémentaire sur la qualité de vie, faute de donnée robuste.

De même, Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins, faute de donnée robuste.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- les données initiales sur lesquelles ont reposé les évaluations des différentes spécialités,
- les nouvelles données d'utilisation issues des études post-inscriptions réalisées à partir de la cohorte OFSEP et leurs limites associées,
- les nouvelles données d'efficacité à plus long terme issues des phases d'extension des études pivotales,
- les données de pharmacovigilance actualisées,
- l'absence de donnée comparative robuste permettant de positionner les traitements entre eux dans la stratégie,

les places respectives dans la stratégie thérapeutique de SEP-R active et très active des six spécialités faisant l'objet de la présente réévaluation ne sont pas susceptibles d'être modifiées.

Le choix entre ces différentes molécules s'effectue en concertation avec un centre de ressources et de compétences en tenant compte des données cliniques et d'imagerie, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences du patient.

Les données d'efficacité et de tolérance à long terme de ces médicaments sont encore limitées. La pertinence de la poursuite d'un traitement par ces immunosuppresseurs chez les patients stabilisés, leur tolérance à long terme, l'amplitude de leur efficacité sur la prévention du handicap, restent à établir.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Demande de données

Sans objet.

5.4 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte-tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, la Commission maintient sa recommandation selon laquelle l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par les spécialités concernées par la présente réévaluation devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

6. Annexes – Séquences de traitement (cohortes OFSEP)

TYSABRI (natalizumab)

Tableau 3 : Séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique (par ordre de date de début de traitement) pour les patients atteints de SEP-RR ayant une dernière évaluation clinique dans les trois dernières années - TYSABRI

Séquence de traitement	Nombre de patients (%)
Natalizumab	2703 (48,16)
Ocrelizumab	984 (17,53)
Fingolimod	659 (11,74)
Pas de traitement	186 (3,31)
Rituximab	176 (3,14)
Natalizumab + Ocrelizumab	122 (2,17)
Dimethylfumarate	96 (1,71)
Dimethylfumarate + Natalizumab	63 (1,12)
Teriflunomide	60 (1,07)
Ofatumumab	46 (0,82)
Alemtuzumab	42 (0,75)
Fingolimod + Natalizumab	39 (0,69)
Teriflunomide + Natalizumab	36 (0,64)
Natalizumab+Ofatumumab	32 (0,57)
Acétate de glatiramère + Natalizumab	31 (0,55)
Acétate de glatiramère	29 (0,52)

GILENYA (fingolimod)

Tableau 4 : Séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique (par ordre de date de début de traitement) pour les patients atteints de SEP-RR ayant une dernière évaluation clinique dans les trois dernières années - GILENYA

Séquence de traitement	Nombre de patients (%)
Fingolimod	3025 (53,36)
Ocrelizumab	926 (16,40)
Natalizumab	329 (5,83)
Pas de traitement	220 (3,90)
Rituximab	197 (3,49)
Fingolimod + Ocrelizumab	124 (2,20)
Dimethylfumarate	107 (1,89)
Teriflunomide	64 (1,13)
Teriflunomide + fingolimod	50 (0,89)
Fingolimod + Natalizumab	49 (0,87)
Alemtuzumab	47 (0,83)

Fingolimod + Ponesimod	42 (0,74)
Acétate de glatiramère	41 (0,73)
Fingolimod + Ofatumumab	38 (0,67)
Dimethylfumarate + fingolimod	36 (0,64)
Cladribine	35 (0,62)
Ofatumumab	32 (0,57)

OCREVUS (ocrelizumab)

Tableau 5 : Séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique (par ordre de date de début de traitement) pour les patients atteints de SEP-RR ayant une dernière évaluation clinique dans les trois dernières années - OCREVUS

Séquence de traitement	Nombre de patients (%)
Ocrelizumab	761 (79,6)
Fingolimod + Ocrelizumab	39 (4,1)
Diméthyle fumarate + Ocrelizumab	38 (4,0)
Tériflunomide + Ocrelizumab	38 (4,0)
Acétate de glatiramère + Ocrelizumab	18 (1,9)
Natalizumab + Ocrelizumab	11 (1,2)
Aucun traitement	9 (1,0)
Ofatumumab + Ocrelizumab	9 (1,0)

MAVENCLAD (cladribine)

Tableau 6 : Séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique (par ordre de date de début de traitement) pour les patients atteints de SEP-RR ayant une dernière évaluation clinique dans les trois dernières années - MAVENCLAD

Séquence de traitement	Nombre de patients (%)
Cladribine	238 (73,01)
Tériflunomide + cladribine	25 (7,67)
Dimethylfumarate + cladribine	15 (4,60)
Fingolimod + cladribine	11 (3,37)
Acétate de glatiramer + cladribine	6 (1,84)
Interféron (IM) + cladribine	3 (0,92)
Natalizumab + cladribine	3 (0,92)
Ocrélizumab + cladribine	3 (0,92)
Cladribine + ocrélizumab	2 (0,61)
Cladribine + ofatumumab	2 (0,61)
Ofatumumab + cladribine	2 (0,61)
Ponesimod + cladribine	2 (0,61)

KESIMPTA (ofatumumab)

Tableau 7 : Séquences thérapeutiques utilisées dans les 12 mois précédant la dernière évaluation clinique (par ordre de date de début de traitement) pour les patients atteints de SEP-RR ayant une dernière évaluation clinique dans les trois dernières années - KESIMPTA

Séquence de traitement	Nombre de patients (%)
Ofatumumab	238 (52,4)
Dimethyl Fumarate + Ofatumumab	46 (10,1)
Tériflunomide + Ofatumumab	42 (9,3)
Fingolimod + Ofatumumab	38 (8,4)
Ocrélizumab + Ofatumumab	25 (5,5)
Natalizumab + Ofatumumab	20 (4,4)
Glatiramer Acetate + Ofatumumab	19 (4,2)
Subcutaneous Interferon + Ofatumumab	5 (1,1)