



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 MAI 2020

cladribine
MAVENCLAD 10mg, comprimé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).

Service Médical Rendu désormais faible (auparavant il était insuffisant) dans l'indication.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la SEP-R très active.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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. 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) ou l'ocrelizumab (OCREVUS) en cas de SEP-R active. 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 1ère ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2ème ligne et plus, 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 1ère ou 2ème ligne,
- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R très actives, s'il n'a pas été utilisé en 1ère intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2ème ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1ère ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités.

Place du médicament :

MAVENCLAD (cladribine) est une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active. Son efficacité a été uniquement établie versus placebo, chez des patients atteints de SEP-RR majoritairement peu active, en termes de taux annualisé de poussée et de critères d'imagerie. Les données dans les SEP-RR très actives reposent sur des analyses post-hoc et aucune donnée dans les formes très actives de SEP-SP, incluses dans l'AMM, ne sont disponibles.

En l'absence de données comparatives avec les traitements actuels de la SEP-R très active (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab et ocrelizumab) et en raison d'une connaissance encore limitée sur sa sécurité d'utilisation, la Commission préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD (cladribine) chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

Motif de l'examen	Inscription (nouvelle demande)
Indication concernée	« MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM). »
SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie, alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable, dans une étude de phase III (étude CLARITY), - la comparaison réalisée principalement dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM), et le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude CLARITY) qui étaient majoritairement (60%) naïfs de traitement, - les nouvelles données déposées reposant essentiellement sur une étude observationnelle, qui ne permettent pas d'évaluer l'apport de la cladribine dans la mesure où les résultats sont issus de patients traités majoritairement hors AMM, - et l'absence de donnée chez les patients atteints de SEP-SP très active, pourtant inclus dans l'AMM, <p>la commission de la Transparence considère que MAVENCLAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.</p>
ISP	MAVENCLAD (cladribine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>MAVENCLAD (cladribine) est une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active. Son efficacité a été uniquement établie versus placebo, chez des patients atteints de SEP-RR majoritairement peu active, en termes de taux annualisé de poussée et de critères d'imagerie. Les données dans les SEP-RR très actives reposent sur des analyses post-hoc et aucune donnée dans les formes très actives de SEP-SP, incluses dans l'AMM, ne sont disponibles.</p> <p>En l'absence de données comparatives avec les traitements actuels de la SEP-R très active (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab) et en raison d'une connaissance encore limitée sur sa sécurité d'utilisation, la Commission préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD (cladribine) chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.</p>
Population cible	Au total, la population cible de MAVENCLAD serait d'environ 4 670 patients.
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, la Commission souhaite qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions d'utilisation des médicaments et les caractéristiques des patients traités ; - les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription ; - et les séquences de traitements en France. <p>Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par MAVENCLAD (cladribine) devront être prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.</p>

01 CONTEXTE

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

La cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. Sa forme active triphosphatée s'accumule de façon préférentielle dans les lymphocytes du fait de leur teneur élevée en désoxycytidine kinase (DCK) et relativement faible en 5'-nucléotidase (5'-NTase) provoquant ainsi une déplétion des lymphocytes T et B. La cladribine est également exploitée par d'autres laboratoires pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes avec une dose et une voie d'administration différentes (spécialité LEUSTATINE¹ et LITAK²).

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

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

Les spécialités MAVENCLAD (cladribine) ont déjà été évaluées par la commission de la Transparence, qui a conclu dans son avis du 19 septembre 2018 à un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (cf. paragraphe 7).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

03 POSOLOGIE

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

Posologie

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

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence. Réévaluation en date du 25 juin 2014.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence. Réévaluation en date du 22 juillet 2015

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

Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement

Le nombre de lymphocytes doit être :

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

04 BESOIN MEDICAL

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. Sa prévalence est estimée à environ 96 000 cas en France³ et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald de 2017)⁴. L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP secondairement progressives (SEP-SP) et les SEP primaires progressives (SEP-PP). Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP. On distingue les formes actives des formes très actives conformément au RCP des médicaments disponibles.

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine⁵. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique⁶. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire. Le niveau d'activité inflammatoire des SEP-R doit être évalué sur plan clinique (nombre et sévérité des poussées) et/ou sur le plan radiologique (nombre et volumes des lésions en T1/T2 rehaussées au gadolinium). L'évaluation de la progression du handicap est en revanche uniquement basée sur la clinique, les critères d'imagerie n'étant ni validés ni standardisés pour déterminer la progression de la maladie⁷.

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 terme⁸. 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) ou l'ocrelizumab (OCREVUS) en cas de SEP-R active. 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.

³ CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2017.

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

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

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

⁷ Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15; 83: 278-86

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.

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^{19 20}. 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 ces 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} ligne¹¹,
- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R (RR ou SP) très active, s'il n'a pas été utilisé en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- Enfin, 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.

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 préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1^{ère} ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisantes compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. 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 donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Au total, dans les SEP-R très actives, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles. Néanmoins, en raison du profil de tolérance de ces alternatives dont 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.

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

¹¹ Depuis la dernière évaluation de LEMTRADA par la Commission en 2018, son AMM a été restreinte au traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :

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

- patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Ce nouveau libellé d'AMM n'a pas encore été évalué par la Commission.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinentes (CCP) de MAVENCLAD (cladribine) sont les thérapeutiques utilisées chez les adultes dans le traitement des formes très actives de SEP-R.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
GILENYA (fingolimob) <i>Novartis Pharma</i>	Non	En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants : - patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou - patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente	03/10/2018 (réévaluation)	Important	ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active , au même titre que TYSABRI, prenant en compte : - les données initiales suggérant la supériorité de GILENYA versus placebo ainsi que versus interféron β -1a dans les SEP-RR très actives (analyses post-hoc sur 8 à 22% des patients selon les études) ; - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de GILENYA, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (TYSABRI particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; • et le profil de tolérance de GILENYA notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque	Oui
TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i>	Non		03/10/2018 (réévaluation)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active , au même titre que GILENYA, prenant en compte : - les données initiales suggérant la supériorité de TYSABRI versus placebo dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 22% des patients de l'étude) ;	Oui

					<ul style="list-style-type: none"> - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de TYSABRI, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ; - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (GILENYA particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ; - et le profil de tolérance de TYSABRI notamment marqué par un risque de LEMP et d'infections opportunistes 	
LEMTRADA (alemtuzumab) <i>Genzyme</i>	Non	<p>En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou - patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente 			<p>Dans son dernier avis de réévaluation en date du 3 octobre 2018, la Commission a attribué un SMR modéré et une ASMR V à LEMTRADA dans une indication restreinte : traitement des formes très actives de SEP-RR, malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne.</p> <p>Depuis cet avis de réévaluation, l'AMM de LEMTRADA a fait l'objet d'une restriction. Ce nouveau libellé n'a pas encore été évalué par la Commission.</p>	Oui
OCREVUS (ocrelizumab) <i>Roche</i>	Non	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP récurrente définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie	30/05/2018	Important	<p>ASMR III versus interféron β-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire et ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de supériorité de l'ocrelizumab versus interféron β-1a dans deux études de phase III sur le taux annualisée de poussée et sur le niveau de handicap ; - avec un gain modeste et cliniquement pertinent sur ces critères de jugement, sans amélioration de la qualité de vie de ces patients, - dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade 	Oui

					précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ; - l'absence de donnée comparative directe versus les traitements des formes très actives ou sévères de SEP-R ; - l'absence de données chez les patients atteints de SEP-SP active ; - et les incertitudes majeures sur la tolérance au-delà de 2 ans d'utilisation en particulier les conséquences au long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années	
--	--	--	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

MAYZENT (siponimod) a récemment obtenu une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive (SP) active. Dans la mesure où l'AMM de MAVENCLAD couvre en partie cette situation clinique, MAYZENT est retenu comme un CCP du médicament en cours d'évaluation. Néanmoins, la Commission souligne qu'elle ne l'a pas encore évalué.

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

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

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

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MAVENCLAD (cladribine) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe				
Allemagne	Oui	Idem	Oui	Indication de l'AMM
Angleterre				Indication de l'AMM
Autriche				Traitement de 2e ligne des SEP R
Belgique				Indication de l'AMM
Bulgarie				Traitement de 2e ligne des SEP R
Croatie				Indication de l'AMM
Danemark				Indication de l'AMM
Ecosse				Indication de l'AMM
Espagne				Indication de l'AMM
Estonie				Indication de l'AMM
Finlande				Indication de l'AMM
Islande				Indication de l'AMM
Irlande				Indication de l'AMM
Italie				Indication de l'AMM
Lituanie				Indication de l'AMM
Luxembourg				Indication de l'AMM
Norvège				Indication de l'AMM
Pays-Bas				Traitement de 2e ligne des SEP RR
Pays de Galle				Indication de l'AMM
Portugal				Indication de l'AMM
République Tchèque	Indication de l'AMM			
Slovaquie	Indication de l'AMM			
Slovénie	Traitement de 2e ligne des SEP RR			
Suède	Indication de l'AMM			
Suisse	Indication de l'AMM			
Hors Europe				
Argentine	Oui	Idem	Oui	Indication de l'AMM
Australie				
Canada				
Chili				
Emirats Arabes				
Etats-Unis		MAVENCLAD is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include relapsing-remitting disease and active secondary progressive disease		
Israël		Idem		

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	19/09/2018 (Inscription)
Indication	Mavenclad est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1).
SMR (libellé)	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none">- la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable et dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM),- le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude) ;- l'absence de donnée chez les patients prétraités par immunomodulateur ou immunosuppresseur (moins de 40% des patients avec une SEP-R très active dans l'étude CLARITY) et chez les patients atteints de SEP-SP très active et les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme de la cladribine en particulier chez ces patients ;- et l'effet rémanent de la cladribine pouvant limiter l'instauration d'un nouveau traitement en cas d'activité de la maladie non contrôlée, La Commission considère que MAVENCLAD n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-R très active.
ASMR (libellé)	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette nouvelle demande d'inscription de MAVENCLAD (cladribine) repose sur des nouvelles données de tolérance décrites au paragraphe 8.3.2 de cet avis. Aucune nouvelle donnée issue d'un essai clinique n'a été déposée par le laboratoire.

Les données cliniques déjà évaluées par la Commission dans son premier avis sur la demande d'inscription en date du 19 septembre 2018 sont rappelées ci-dessous.

08.1 Efficacité (rappel des données déjà évaluées – cf. avis du 10/09/2018)

La première demande d'inscription déposée par le laboratoire reposait sur :

- une étude de phase III randomisée, double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez des patients atteints d'une SEP-RR (étude CLARITY¹²) et sa phase de suivi en double aveugle (CLARITY EXTENSION¹³),
- une méta-analyse réalisée par le laboratoire¹⁴ dont l'objectif était de comparer indirectement l'efficacité de la cladribine par rapport aux autres traitements de la SEP-R (active [hors AMM] ou très active [AMM]).

¹² Giovanni G et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010; 362:416-426.

¹³ 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

¹⁴ Siddiki MK et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2018; 34: 1361-71

8.1.1 Etude CLARITY

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez des patients ayant une SEP-RR (critères de Mc Donald – version 2001) cliniquement stable et n'ayant pas présenté de poussée dans les 28 jours précédant l'inclusion. Les patients ayant reçu un traitement de fond pour leur SEP-RR dans les 3 mois précédant l'inclusion ainsi que ceux en échec à au moins deux traitements de fond étaient notamment exclus de l'étude.

Au total, 1 326 patients ont été randomisés dans l'étude CLARITY : 433 dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg, 456 dans le groupe cladribine 5,25 mg/kg (hors AMM – non détaillé) et 437 dans le groupe placebo. La grande majorité des patients était atteints de SEP-R peu actives : 70% n'avaient eu qu'une seule poussée dans l'année précédant l'inclusion et le score EDSS¹⁵ (*Expanded Disability Status Scale*) moyen à l'inclusion était de 2,8 dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg et de 2,9 dans le groupe placebo. Plus de patients du groupe placebo que du groupe cladribine 3,5 mg/kg avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP (32,5% versus 26,1%). Il s'agissait majoritairement d'acétate de glatiramère et d'interféron β .

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

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

Ces patients représentaient moins de 35% de l'ensemble de la population de l'étude CLARITY (parmi lesquels moins de 40% avaient déjà reçu un traitement de fond). Les analyses effectuées dans ce sous-groupe n'étaient pas prévues au protocole (post-hoc).

Après 96 semaines, le taux annualisé de poussées (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg dans la population ITT : 0,33 versus 0,14, RR= 0,43 IC97,5%=[0,33 ; 0,56], p<0,001 (inférieur au seuil prédéfini de 0,025). Les résultats dans la population des SEP-R très active (analyses post-hoc exploratoires) suggèrent un taux de 0,47 versus 0,16 (RR=0,33 ; IC95% = [0,23 ; 0,48]).

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

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

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

8.1.1.1 Etude CLARITY EXTENSION

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

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

terme de la cladribine (96 semaines de suivi supplémentaire). Des critères exploratoires avaient pour objectif de décrire l'efficacité d'un retraitement par cladribine après 96 semaines.

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

Au total, les analyses exploratoires d'efficacité issues de l'étude CLARITY EXTENSION suggèrent l'absence d'un bénéfice additionnel de nouveaux cycles de traitement par cladribine 3,5 mg/kg sur deux ans supplémentaires. En raison du caractère exploratoire de ces résultats et du biais de sélection des patients, aucune conclusion robuste ne peut être retenue sur l'efficacité à long terme de la cladribine. Toutefois, sur la base de ces résultats, l'AMM de MAVENCLAD (cladribine) a été limitée à quatre cycles de traitement sur deux ans avec un effet rémanent pouvant être maintenu pendant plusieurs années.

8.1.2 Meta-analyse de comparaison indirecte

Dans sa première demande d'inscription, le laboratoire avait déposé une méta-analyse dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité de la cladribine par rapport aux autres traitements de la SEP-R. En raison de l'hétérogénéité importante entre les études, notamment en termes de gravité de la maladie et d'antécédent de traitement, et des différences de définition des critères de jugement, la Commission avait considéré que ces analyses indirectes basées sur des sous-groupes post-hoc ne permettaient pas de conclure sur l'efficacité de la cladribine par rapport à ses comparateurs.

08.2 Qualité de vie (rappel des données déjà évaluées – cf. avis du 10/09/2018)

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CLARITY dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : SF-36, EQ-5D et MSQOL-54. En raison du caractère exploratoire de ces données, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères de jugement. De plus, aucune donnée chez les patients atteints d'une SEP-R très active (AMM de MAVENCLAD) n'était disponible.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données déjà évaluées (cf. avis du 10/09/2018)

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

Ces données sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous. Globalement, les événements indésirables (EI) ont été plus fréquents chez les patients traités par cladribine que chez les patients traités par placebo. Leur intensité et leur fréquence ont été dose-dépendante.

Tableau 1 : analyse groupée des données de tolérance (CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD, ORACLE, PREMIERE et RECORDS MS)

Evénements indésirables (EI)	Placebo	Cladribine 3,5 mg/kg	Cladribine 3,5 mg/kg / réexposé	Cladribine 5,25 mg/kg	Cladribine 5,25 mg/kg / réexposé
n (pour 100 patients-années)	641	923	195	632	195
Au moins un EI	515 (94,26)	773 (103,29)	157 (75,51)	548 (129,46)	165 (79,89)
Au moins un EI lié au traitement	291 (25,03)	542 (33,76)	118 (33,22)	426 (51,09)	126 (37,03)
Au moins un EI grave	67 (3,57)	124 (4,00)	30 (4,29)	72 (3,38)	30 (4,49)
Au moins un EI sévère	57 (2,98)	115 (3,70)	34 (5,10)	85 (4,14)	30 (4,47)
Au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	21 (1,05)	67 (2,07)	27 (4,02)	53 (2,44)	30 (4,57)
Décès	5 (0,25)	9 (0,26)	1 (0,13)	1 (0,04)	1 (0,13)

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

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

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

► **Evénements indésirables d'intérêt particulier**

- **Affections malignes**

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

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

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

- **Infections**

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

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

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

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

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

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

- **Grossesses**

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

8.3.2 Nouvelles données

8.3.2.1 Etude PREMIERE

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats finaux de l'étude observationnelle, non comparative PREMIERE dont l'objectif était de suivre la tolérance à long terme de la cladribine chez les patients des essais cliniques CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD ou ORACLE.

Les résultats intermédiaires de cette étude étaient déjà disponibles lors du premier avis d'inscription en date du 19 septembre 2018 mais n'avaient pas été détaillés au profit de l'analyse groupée rappelée au paragraphe 8.3.1 de cet avis.

Au total, l'analyse finale de cette étude a porté sur 1 148 patients, dont 950 traités par au moins une dose de cladribine et 198 par placebo. Le pourcentage d'événements indésirables a été de 49% dans le groupe placebo contre 43,5% dans le groupe cladribine. Ils ont été considérés comme graves chez 5,1% des patients du groupe placebo et 6,6% des patients traités par cladribine.

Cette étude a également rapporté les traitements ultérieurs reçus, toutefois dans la mesure où la majorité des patients de cette étude ne correspondaient pas à l'AMM de MAVENCLAD, ces données ne seront pas détaillées.

8.3.2.2 Données issues des PBRER

Le laboratoire a déposé les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance comportant des données d'exposition jusqu'au 7 janvier 2019. Depuis l'octroi de l'AMM européenne le 22 août 2017 et jusqu'au 7 janvier 2019, 4 449 patients ont été traités par MAVENCLAD (cladribine).

Au total, cumulativement depuis l'octroi de l'AMM, 872 événements indésirables, dont 86 graves, ont été notifiés au laboratoire. Parmi les événements indésirables rapportés, les systèmes organo-classes (SOC) les plus affectés ont été « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (23,5%), « affections du système nerveux » (20,1%), « affection de la peau et du tissu sous-cutané » (10,3%), « investigations » (9,5%), « infections et infestations » (8,5%) et « affections gastro-intestinales » (7,7%).

L'analyse du dernier PBRER n'a pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de sécurité.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR – version 1.3)

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

08.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a déposé des données issues d'une étude observationnelle dont l'objectif était de collecter des données de suivi de patients italiens ayant terminé une étude du développement clinique de MAVENCLAD (cladribine), et ayant reçu au moins un cycle de traitement par cladribine (étude CLARINET - non publiée).

Cette étude a inclus 80 patients dont 38% étaient issus de l'étude ORACLE (réalisée chez des patients ayant eu un seul événement démyélinisant), 18% de l'étude ONWARD (réalisée en association à un traitement par interféron β) et 44% de l'étude CLARITY (réalisée chez des patients avec une SEP-RR). Parmi les patients issus de l'essai CLARITY (44,2%), le nombre de patients ayant une SEP très active telle que définie dans l'AMM de MAVENCLAD (cladribine) n'était pas connu.

Ces résultats ne seront pas détaillés dans la mesure où la majorité des patients de cette étude ne correspondait pas à l'AMM de MAVENCLAD (cladribine) restreinte aux SEP-R très actives.

08.5 Résumé & discussion

L'examen de MAVENCLAD (cladribine) fait suite à une deuxième demande d'inscription du laboratoire dans l'indication SEP-R très active. Pour rappel, dans son avis du 19 septembre 2018, la Commission avait conclu à un SMR insuffisant pour justifier le remboursement par la solidarité nationale.

► Efficacité (dont qualité de vie) : rappel des données de l'avis du 19 septembre 2018

L'efficacité de MAVENCLAD (cladribine) a été évaluée dans un essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, comparatif versus placebo dont les résultats ont été détaillés et pris en compte par la Commission dans son premier avis d'inscription.

Pour rappel, cette étude a été réalisée chez 1 326 patients atteints de SEP-RR dont la majorité avait une forme peu active de la maladie : 70% n'avaient eu qu'une seule poussée dans l'année précédant l'inclusion et le score EDSS moyen à l'inclusion était de 2,8 dans le groupe cladribine et de 2,9 dans le groupe placebo. Plus de patients du groupe placebo que du groupe cladribine avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP (32,5% versus 26,1%). Il s'agissait majoritairement d'acétate de glatiramère et d'interféron β .

L'AMM de MAVENCLAD (cladribine) a été obtenue uniquement chez les patients ayant une SEP-R très active qui inclut, d'après le RCP de ces spécialités, les patients atteints ayant présenté :

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

Ces patients représentaient moins de 35% de l'ensemble de la population de l'étude CLARITY (parmi lesquels moins de 40% avaient déjà reçu un traitement de fond). Les analyses effectuées dans ce sous-groupe n'étaient pas prévues au protocole (post-hoc).

Après 96 semaines, le taux annualisé de poussées (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe cladribine 3,5 mg/kg dans la population ITT : 0,33 versus 0,14, RR= 0,43 IC97,5% = [0,33 ; 0,56], $p < 0,001$ (inférieur au seuil prédéfini de 0,025). Les résultats dans la population des SEP-R très active (analyses post-hoc exploratoires) suggèrent un taux de 0,47 versus 0,16 (RR=0,33 ; IC95% = [0,23 ; 0,48]).

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

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

Aucune donnée de qualité de vie dans les formes très actives de SEP-R n'était disponible.

Les données issues d'une méta-analyse de comparaison indirecte avait également été détaillées dans le premier avis d'inscription de MAVENCLAD. Toutefois, en raison de l'hétérogénéité importante entre les études, notamment en termes de gravité de la maladie et d'antécédent de traitement, et des différences de définition des critères de jugement, la Commission avait considéré que ces analyses indirectes basées sur des sous-groupes post-hoc ne permettaient pas de conclure sur l'efficacité de la cladribine par rapport à ses comparateurs.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité pertinente dans les SEP-R très actives.

A noter l'étude observationnelle CLARINET, qui ne permet pas à la Commission d'évaluer l'apport de MAVENCLAD en vie réelle dans la mesure où la majorité des patients de cette étude ne correspondait pas à l'AMM de MAVENCLAD (cladribine) restreinte aux SEP-R très actives.

► Tolérance

- **Rappel des données de l'avis du 19 septembre 2018**

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

- **Nouvelles données**

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a déposé de nouvelles données de tolérance : les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PBRER) ainsi que les résultats finaux de l'étude observationnelle, non comparative PREMIERE dont l'objectif était de suivre la tolérance à long terme de la cladribine chez 1 148 patients des essais cliniques CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD ou ORACLE. Ces nouvelles données n'ont pas identifié de nouveaux signaux de sécurité et apportent des informations sur la tolérance à plus long terme, avec un profil acceptable.

Le profil de tolérance de la cladribine reste marqué par des risques importants de lymphopénie sévère (grades \geq 3), de zona et de tuberculose (un cas fatal rapporté dans les essais cliniques). Peu de données documentent la tolérance de la cladribine après un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur (majorité des SEP-R très active).

Discussion

Il persiste des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de MAVENCLAD (cladribine) principalement liées aux points suivants :

- L'efficacité de la cladribine reste uniquement établie versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie chez des patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active, alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable. L'absence de comparaison directe aux médicaments indiqués dans les formes très actives de SEP-RR, ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique supplémentaire de la cladribine chez ces patients ;
- Dans la population retenue par l'AMM (SEP-R très active), les données d'efficacité sont peu robustes dans la mesure où les résultats sont issus d'analyses en sous-groupes post-hoc sur environ 30% de l'effectif total de l'étude ;
- Il n'existe toujours aucune donnée évaluant l'efficacité et la tolérance de la cladribine en monothérapie chez les patients atteints d'une SEP-SP avec poussées très active, alors que ces patients sont inclus dans l'AMM de MAVENCLAD (cladribine) ;
- Les données d'efficacité et de tolérance chez des patients prétraités par immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs sont très limitées (plus de 70% de patients de l'étude CLARITY étaient naïfs de traitement) ;
- Il n'existe aucune donnée documentant la qualité de vie des patients traités par MAVENCLAD (cladribine) pour une SEP-R très active et les données sur la progression du handicap sont basées sur des analyses exploratoires et post-hoc.

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

En conséquence, MAVENCLAD (cladribine) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

D'autres médicaments par voie orale étant disponibles dans les SEP-R très actives, MAVENCLAD (cladribine) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins.

08.6 Programme d'études

Le programme d'études dans l'indication de la SEP est détaillé dans le tableau ci-après.

Etude	Objectifs	Statut
Etude PASS – CLARION	Etude observationnelle prospective évaluant l'incidence d'EI d'intérêt particulier des patients atteints d'une SEP-RR ayant débuté un traitement par MAVENCLAD, versus GILENYA (fingolimod)	Etude en cours, rapports intermédiaires tous les 3 ans (1 ^{er} rapport intermédiaire prévu 3eme trimestre 2021 ; rapport final prévu février 2034).
Registre des grossesses - CLEAR	Registre des anomalies congénitales, anomalies de croissance du fœtus/bébé et accouchements prématurés	Etude en cours, 1 ^{er} rapport intermédiaire prévu Q4 2022. Fin de la collecte de données Q4 2027 ; Rapport d'étude final Q4 2028
Etude –MAGNIFY (Rapidité d'action radiologique)	Evaluer la rapidité d'action de MAVENCLAD chez les patients avec une SEP très active. Etude Interventionnelle non comparative	Recrutement des patients terminés. Phase de suivi en cours.
Etude CLARIFY	Evaluer la Qualité de vie des patients (échelle MSQoL-54) ayant une forme très active de SEP-R et traités 2 ans par MAVENCLAD. Etude interventionnelle non comparative	Recrutement des patients terminés. Phase de suivi en cours.

Par ailleurs, le laboratoire a déclaré étudier la faisabilité d'une étude de suivi des patients traités par MAVENCLAD (cladribine) dans les essais cliniques (Oracle, Clarity et Clarity Extension) afin d'évaluer leur progression du handicap à long terme (étude CLASSIC MS).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine¹⁶. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique¹⁷. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire. Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP.

Le niveau d'activité inflammatoire doit être évalué sur plan sur le plan clinique (nombre et sévérité des poussées) et/ou sur le plan radiologique (nombre et volumes des lésions en T1/T2 rehaussées au gadolinium). L'évaluation de la progression du handicap est en revanche uniquement basée sur la clinique, les critères d'imagerie n'étant ni validés ni standardisés pour déterminer la progression de la maladie¹⁸.

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 terme¹⁹²⁰. 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) ou l'ocrelizumab (OCREVUS) en cas de SEP-R active. 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 recommandée¹⁹²⁰. Le score modifié de Rio²¹ 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, 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} ligne²²,

¹⁶ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

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

¹⁸ Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15; 83: 278-86

¹⁹ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

²⁰ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

²¹ Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 605-12

²² Depuis la dernière évaluation de LEMTRADA par la Commission en 2018, son AMM a été restreinte au traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :

- patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou
- patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Ce nouveau libellé d'AMM n'a pas encore été évalué par la Commission.

- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R très actives, s'il n'a pas été utilisé en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

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 préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1^{ère} ligne ne doit pas être envisagée compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. 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 donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Place de MAVENCLAD dans la stratégie thérapeutique :

MAVENCLAD (cladribine) est une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active. Son efficacité a été uniquement établie versus placebo, chez des patients atteints de SEP-RR majoritairement peu active, en termes de taux annualisé de poussées et de critères d'imagerie. Les données dans les SEP-RR très actives reposent sur des analyses post-hoc et aucune donnée dans les formes très actives de SEP-SP, incluses dans l'AMM, ne sont disponibles.

En l'absence de données comparatives avec les traitements actuels de la SEP-R très active (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab et ocrelizumab) et en raison d'une connaissance encore limitée sur sa sécurité d'utilisation, la Commission préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques (SEP) est une affection neurologique chronique évolutive, grave et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélective et chronique du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

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

► Dans les formes très actives de SEP-R, le rapport efficacité/effets indésirables de MAVENCLAD (cladribine) est mal établi au regard de l'ensemble des données cliniques disponibles et en particulier du fait la faiblesse méthodologiques des données d'efficacité et de tolérance dans la population retenue par l'AMM.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► MAVENCLAD (cladribine) est une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active. En l'absence de données comparatives avec les traitements actuels de la SEP-R très active (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab et ocrelizumab) et en raison d'une connaissance encore limitée sur sa sécurité d'utilisation, la Commission préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des formes très actives de SEP-R,
- de la taille de la population cible estimée à 4 670 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'élément permettant d'étayer l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- et de l'absence de réponse au besoin identifié (absence d'impact sur la morbidité et sur la qualité de vie),

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MAVENCLAD est faible dans l'indication de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement versus placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie, alors qu'une comparaison versus traitement actif était réalisable, dans une étude de phase III (étude CLARITY),
- la comparaison réalisée principalement dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM), et le caractère non robuste des

- données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude CLARITY) qui étaient majoritairement (60%) naïfs de traitement ;
- les nouvelles données déposées reposant essentiellement sur une étude observationnelle, qui ne permettent pas d'évaluer l'apport de la cladribine dans la mesure où les résultats sont issus de patients traités majoritairement hors AMM ;
 - et l'absence de donnée chez les patients atteints de SEP-SP très active, pourtant inclus dans l'AMM,

la commission de la Transparence considère que MAVENCLAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.

010.3 Population cible

La population cible de MAVENCLAD est celle des patients atteints d'une sclérose en plaques récurrente très active.

Le calcul de la population suit le raisonnement suivant :

- la prévalence des personnes en affection de longue durée (ALD) pour une sclérose en plaques était de 143 / 100 000 en 2017²³ pour le régime général. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 96 100,
- les formes primaires progressives représentent 10 à 15% de l'ensemble des SEP²⁴, soit un maximum de patients de 86 490 en forme récurrente (SEP-R),
- d'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), sur l'ensemble des patients vus en consultation au moins une fois entre le 01/07/2016 et le 30/06/2017, environ 5,4% avaient une SEP-R très active²⁵, soit 4 671 patients.

Au total, la population cible de MAVENCLAD serait d'environ 4 670 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demande de données

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, la Commission souhaite qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :

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

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par MAVENCLAD (cladribine) devront être prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

²³ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

²⁴ <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte>

²⁵ Avis OCREVUS.30 mai 2018

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 19 février 2020 Date d'adoption : 4 mars 2020 Date d'audition du laboratoire : 13 mai 2020 Date d'adoption de l'avis définitif : 27 mai 2020
Parties prenantes / expertise externe	<ul style="list-style-type: none"> - Association ligue française contre la sclérose en plaques - Association française des sclérosés en plaques - Association notre sclérose
Présentations concernées	<u>MAVENCLAD 10 mg, comprimé</u> plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 117 9 6) plaquette(s) aluminium de 4 comprimé(s) (CIP : 34009 301 118 1 9) plaquette(s) aluminium de 6 comprimé(s) (CIP : 34009 301 118 3 3)
Demandeur	MERCK SERONO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services en neurologie (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L04AA40