



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

siponimod

MAYZENT 0,25 mg et 2 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

- **les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR)**, caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas).
- **les SEP secondairement progressives (SEP-SP)**, formes évolutives des SEP-RR survenant dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1er événement neurologique et chez environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR. Ces formes sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'une invalidité irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire (formes actives ou non actives).
- et **les SEP primaires progressives (SEP-PP)**, caractérisées par une aggravation continue et irréversible de l'invalidité dès le début de la maladie, sans phase de rémission et avec une activité inflammatoire généralement plus faible.

D'après l'EMA, le terme SEP récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP. Parmi les SEP-R, les formes actives¹ sont à différencier des formes très actives² conformément aux AMM des médicaments concernés

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

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

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

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

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

² Regroupant d'après les AMMs des médicaments concernés les patients adultes suivants :

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1). »
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	MAYZENT (siponimod) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de MAYZENT (siponimod) par rapport au placebo sur la progression de l'invalidité confirmée à 3 mois, (HR = 0,79 IC95% = [0,65 ; 0,95], p = 0,0134) dans une population plus large que celle de l'AMM, associant SEP SP active ou non active (conformément aux critères d'inclusion de l'étude EXPAND) ; - de la pertinence clinique discutable de cette démonstration avec un gain absolu modeste (26,3% versus 31,7%) par rapport au placebo établi sur un critère d'aggravation de l'invalidité évalué sur court terme uniquement (3 mois) ; - des doutes sur la validité interne de cette étude dans un contexte où les données de 213 patients ont pu être affectées par une levée non intentionnelle de l'aveugle ; - de la faible robustesse des données disponibles dans la population de l'AMM dans la mesure où les données dans les SEP-SP actives reposent sur des analyses post-hoc, - de l'absence de comparaison versus les comparateurs cliniquement pertinents, alors que celle-ci était réalisable ; - et du profil de tolérance de cette spécialité notamment marqué par des risques cardiaques à l'initiation du traitement et des risques infectieux , <p>la Commission considère que MAYZENT (siponimod) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-SP active, en regard des alternatives disponibles.</p>
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de MAYZENT (siponimod) 0,25 et 2 mg, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire ». Cette AMM a été octroyée par la Commission Européenne le 13/01/2020.

Le Siponimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) 1 et 5. Il agit comme un antagoniste fonctionnel de ces récepteurs présents sur les lymphocytes, limitant ainsi leur sortie des ganglions lymphatiques. Cette action permettrait de réduire la recirculation des lymphocytes T dans le système nerveux central et de limiter l'inflammation centrale.

Il s'agit du deuxième médicament de cette classe à obtenir une AMM dans la SEP, le premier étant GILENYA (fingolimod) indiqué dans une autre forme de SEP, à savoir les formes très actives de SEP récurrentes – rémittentes.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Mayzent est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1). »

03 POSOLOGIE (CF. RCP)

« Le traitement par siponimod doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Avant le début du traitement, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage du CYP2C9 afin de déterminer leur statut de métaboliseur pour le CYP2C9 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2 du RCP).

Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*3*3, le siponimod ne doit pas être utilisé (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, la dose d'entretien recommandée est de 1 mg une fois par jour (quatre comprimés de 0,25 mg) (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Chez les patients présentant tous les autres génotypes du CYP2C9, la dose d'entretien recommandée de siponimod est de 2 mg.

Mayzent se prend une fois par jour.

Posologie

Initiation du traitement

Le traitement doit être initié avec un conditionnement de titration contenant des comprimés pour 5 jours. Le traitement débute avec l'administration d'une dose quotidienne de 0,25 mg les 1ers et 2èmes jours, puis 0,5 mg le 3ème jour, 0,75 mg le 4ème jour, et 1,25 mg le 5ème jour, afin d'atteindre la dose d'entretien de siponimod prescrite au patient à compter du 6ème jour.

Au cours des 6 premiers jours d'initiation du traitement, la dose quotidienne recommandée doit être prise une fois par jour le matin, avec ou sans nourriture. [...] »

04 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central représentant la première cause d'invalidité non traumatique chez l'adulte jeune en France. Sa prévalence est estimée à environ 96 000 cas en France⁴ et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald de 2017)⁵.

L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies, en fonction du niveau d'activité inflammatoire et de la progression de l'invalidité fonctionnelle :

- **les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR)**, caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas)⁶.
- **les SEP secondairement progressives (SEP-SP)**, formes évolutives des SEP-RR survenant dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique et chez environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR⁷. Ces formes sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'une invalidité irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire (formes actives ou non actives).
- **et les SEP primaires progressives (SEP-PP)**, caractérisées par une aggravation continue et irréversible de l'invalidité dès le début de la maladie, sans phase de rémission et avec une activité inflammatoire généralement plus faible.

D'après l'EMA, le terme SEP récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP⁸.

Le niveau d'activité inflammatoire des SEP 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). Les formes très actives sont différenciées des formes actives selon les AMM des médicaments concernés, ainsi :

- les formes actives sont définies par la présence de poussées ou de données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire ;
- et les formes très actives regroupent les patients :
 - o 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
 - o présentant une SEP-R 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

L'évaluation de la progression de l'invalidité est en revanche uniquement basée sur la clinique, les critères d'imagerie n'étant ni validés ni standardisés pour déterminer la progression de la maladie⁹.

⁴ 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.

⁵ Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69: 292–302.

⁶ HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

⁷ Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 1502-17.

⁸ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. 26/03/2015

⁹ Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15; 83: 278-86

► Prise en charge de la SEP-SP

La prise en charge des patients atteints de SEP-SP repose sur des traitements ciblant essentiellement l'activité inflammatoire résiduelle de la maladie, aucun médicament à ce jour n'ayant démontré une efficacité sur la progression de l'invalidité à moyen ou long terme^{10 11}.

Certains interférons β -1b (BETAFERON et EXTAVIA) ont ainsi une AMM pour le traitement des SEP-SP active¹² et d'autres médicaments sont indiqués de façon non spécifique dans les SEP-R actives ou très actives (REBIF interféron β -1a, OCREVUS ocrelizumab et MAVENCLAD, cladribine). Les spécialités à base de mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) ont également une AMM dans le traitement des patients atteints de SEP-R hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

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

Au total, dans les SEP-SP actives, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles. Il persiste un besoin pour de nouveaux traitements bien tolérés démontrant une efficacité sur la progression de l'invalidité à moyen et long terme.

¹⁰ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

¹¹ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

¹² Le libellé exact des AMM de BETAFERON et EXTAVIA est : SEP-SP évoluant par poussées.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de MAYZENT (siponimod) sont

- Les médicaments ayant une AMM dans le traitement des SEP-SP actives : BETAFERON et EXTAVIA (interférons- β 1b) ;
- Les médicaments ayant une AMM dans le traitement des SEP-R (comprenant les SEP-SP actives) : OCREVUS (ocrelizumab) et REBIF (interféron- β 1a, uniquement chez les patients ayant eu 2 poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes) ;
- Ainsi que MAVENCLAD (cladribine) mais uniquement chez les patients ayant une SEP-SP très active.

05.1 Médicaments

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
OCREVUS (ocrelizumab) Roche	Non	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie	30/05/2018	Important	ASMR III versus interféron β -1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire et ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, prenant en compte : <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 annualisé de poussée et sur le niveau de handicap ; - avec un gain modeste et cliniquement pertinent sur ces critères de jugement, sans amélioration de la qualité de vie de ces patients, - dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ; - l'absence de donnée comparative directe versus les traitements des formes très actives ou sévères de SEP-R ; - l'absence de données chez les patients atteints de SEP-SP active ; - et les incertitudes majeures sur la tolérance au-delà de 2 ans d'utilisation en particulier les conséquences au long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années 	Oui
MAVENCLAD (cladribine) Merck Serono	Non	Traitement des formes très actives de SEP-R définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM)	27/05/2020 (réévaluation)	Faible	ASMR V 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 	En cours

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
					<p>versus traitement actif était réalisable, dans une étude de phase III (étude CLARITY),</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, 	
BETAFERON (interféron-β 1b) Bayer Santé	Non	Traitement des patients atteints de SEP-SP, évoluant par poussées [...]	Dernier renouvellement : 05/10/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
EXTAVIA (interféron-β 1b) Novartis Pharma	Non		Dernier renouvellement : 07/05/2014	Important	ASMR V par rapport à BETAFERON	Oui
REBIF (interféron-β 1a) Merck Serono		Traitement des patients atteints de SEP-R caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes. [...] Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées	Dernier renouvellement : 11/01/2017	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

ZEPOSIA (ozanimod), appartenant à la même classe pharmacologique que MAYZENT (siponimod), a récemment obtenu une AMM dans le traitement des SEP-RR actives. Son indication ne couvrant pas les SEP-SP, ce médicament n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de MAYZENT (siponimod).

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

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

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau de l'invalidité fonctionnelle, la prise en charge des SEP-SP 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 d'invalidité : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne...

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MAYZENT (siponimod) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	
Allemagne	En cours d'évaluation	
Pays-Bas	En cours d'évaluation	
Belgique	En cours d'évaluation	
Espagne	En cours d'évaluation	
Italie	En cours d'évaluation	
Etats-Unis	AMM : « <i>Treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.</i> »	
Australie	AMM : « <i>Treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) »</i> »	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de MAYZENT (siponimod) repose sur une étude clinique de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez 1 645 patients atteints de SEP-SP active ou non active (étude EXPAND), détaillée ci-dessous.

Par ailleurs, le laboratoire a également déposé une étude de phase II, randomisée, comparative versus placebo réalisée chez des patients ayant une SEP-RR et dont l'objectif était d'établir la dose et la tolérance de siponimod (étude BOLD). Cette étude ne sera pas détaillée car réalisée dans une population non incluse dans l'AMM de MAYZENT (siponimod).

07.1 Efficacité

Référence	Etude EXPAND Kappos L et al. Siponimod Versus Placebo in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (EXPAND): A Double-Blind, Randomised, Phase 3 Study. Lancet 2018; 391: 1263-1273
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01665144
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du siponimod par rapport au placebo en termes de temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 3 mois chez des patients atteints de SEP-SP (actives ou non actives).
Type de l'étude	Essai de phase 3, de supériorité, multicentrique, comparatif, randomisé, en triple aveugle ¹³ , en bras parallèles, comparatif versus placebo. La randomisation a été stratifiée par pays d'inclusion.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 20 décembre 2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26 avril 2016 Etude conduite dans 294 centres dans 31 pays (dont 11 centres en France ayant inclus 85 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Adultes de 18 à 60 ans à l'inclusion- Atteints de SEP-SP définie par une augmentation progressive de l'invalidité (d'une durée d'au moins 6 mois) en l'absence de poussées ou indépendamment des poussées (l'investigateur devait attesté par écrit de la présence d'une maladie secondairement progressive depuis au moins 6 mois)- Antécédents de SEP-RR selon les critères de McDonald révisés en 2010- Score EDSS à l'inclusion compris entre 3,0 et 6,5- Progression documentée du score EDSS dans les 2 années précédant l'étude de ≥ 1 point pour les patients ayant un score EDSS $< 6,0$ à la sélection et $\geq 0,5$ point pour les patients ayant un score EDSS $\geq 6,0$ à la sélection- Aucun signe de poussée ni aucune corticothérapie dans les 3 mois précédant la randomisation
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Antécédents médicaux :<ul style="list-style-type: none">o Toute maladie instable ;o Antécédant de malignité dans les 5 ans précédant l'inclusion,o Infection active, patient séropositif pour au VIH,o Maladie immunologique chronique active ou présence connue d'un syndrome d'immunodéficience,o Maladie cardiovasculaire (incluant troubles de la conduction et du rythme et hypertension artérielle non contrôlée),o Maladie respiratoire sévère,o Diabète non contrôlé,o AVC ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant l'inclusion,o Œdème maculaire dans la période de pré-randomisation,o Dysfonction du système nerveux autonome

¹³ Les patients, investigateurs, personnes en charge des évaluations et des analyses de données étaient en aveugle du traitement. Toutefois, de nombreuses déviations au protocole dont certaines ont été considérées comme susceptible d'affecter l'aveugle de l'étude ont été constatées, voir paragraphe spécifique page 12.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Maladie psychiatrique sévère ou antécédant de toxicomanie - Traitements antérieurs par : <ul style="list-style-type: none"> ○ Siponimod, ○ Fingolimod dans les deux mois précédant la randomisation, ou ayant reçu du fingolimod pendant plus de 6 mois, ○ Immunoglobuline intraveineuse dans les 2 mois précédant la randomisation, ○ Natalizumab dans les 6 mois précédant la randomisation, ○ Immunosuppresseur (type azathioprine, methotrexate) dans les 6 mois précédant la randomisation, ○ Cyclophosphamide dans l'année précédant la randomisation, ○ Rituximab, ofatumumab, ocrelizumab ou cladribine dans les 2 ans précédant la randomisation, ○ Alemtuzumab, ○ Mitoxantrone dans les 2 ans précédant la randomisation (ou cardiotoxicité due à la mitoxantrone, ou dose cumulée supérieure à 60 mg/m²) ○ Teriflunomide dans les 2 ans précédant la randomisation (excepté si le taux de concentration sérique du teriflunomide était nul) ou dans les 2 semaines précédant la randomisation en cas d'élimination accélérée du principe actif conformément au RCP de cette spécialité, ○ Irradiation lymphoïde, ○ Greffe de cellules souches ○ Traitement immunosuppresseur susceptible d'avoir une action prolongée de plus de 6 mois, ○ Inducteur du CYP2C9 - Sérologie négative pour le virus de la varicelle-zona au moment de la sélection (absence d'IgG), - Patients séropositifs pour les marqueurs des hépatites A, B, C ou E - Vaccination par un vaccin vivant ou atténué dans les 2 mois précédant la randomisation - Anomalie cliniquement pertinente sur les analyses biologiques (notamment sur ALAT, ASAT, gammaGT, bilirubine créatinine sérique) - Grossesse ou allaitement en cours - Femmes en âge de procréer sauf si elles utilisent des moyens de contraception très efficaces pendant toute la durée du traitement et pendant 30 jours après l'administration de la dernière dose de siponimod - Homozygotie pour le CYP2C9*3
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet.
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude est divisé en trois périodes principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Période de sélection : Divisée en deux phases : <ul style="list-style-type: none"> Phase de sélection : Jour -45 à jour -8 Phase initiale (état de base) : Jour -7 à jour -1 Période de traitement en double aveugle : Durée de traitement variable, estimée à 23-42 mois. Périodes* de suivi : Périodes consécutives à l'arrêt du traitement. <p>Un point de Randomisation est indiqué à la fin de la phase initiale (jour -1).</p> <p>* Période de suivi consécutive à l'arrêt du traitement, période de suivi ou période de traitement en ouvert (principalement en fonction du statut d'achèvement par le patient de la période de traitement en double aveugle)</p>

Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit du siponimod : un comprimé de 2mg une fois par jour (après une phase de titration sur 6 jours), - Soit un équivalent placebo. <p>La durée de traitement était de 3 ans, avec la possibilité d'arrêter l'étude une fois la survenue d'un nombre prédéterminé d'évènements (progression de l'invalidité confirmée).</p>
Critère de jugement principal	<p>Temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 3 mois évaluée par l'échelle EDSS¹⁴. La progression de l'invalidité était définie par une augmentation d'au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 point chez les patients avec un score EDSS à l'inclusion compris entre 3 et 5 : - 0,5 point chez les patients ayant un EDSS à l'inclusion compris entre 5,5 et 6,5 <p>L'évaluation du score EDSS pour la définition du critère de jugement devait être réalisée à distance d'une poussée (la durée maximale d'une poussée étant fixée à 3 mois).</p> <p>L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée dans la population ITT modifiée (ITTm : patient randomisé ayant reçu au moins une dose de traitement).</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'à une progression d'au moins 20% du test de marche chronométrée sur 7,62 mètres (T25WT) confirmée à 3 mois. - Evolution du volume total des lésions en T2 au cours de l'étude <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 6 mois mesurée par l'échelle EDSS, - Taux annualisé de poussées - Délai avant la première poussée sous traitement - Proportion de patients indemnes de poussées. - Evolution du score Multiple Sclerosis Walking Scale à 12 points (MSWS-12), renseignée par le patient - Nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies au cours du traitement - Evolution du volume cérébral au cours du traitement - Nombre cumulé de lésions T1 rehaussées au cours du traitement - Nombre de patients sans lésions T1 rehaussées au cours du traitement - Nombre de patients sans lésion T2 nouvelle ou élargie au cours du traitement <p>Parmi <u>les critères exploratoires</u>, une évaluation de la qualité de vie était prévue à l'aide de deux questionnaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le questionnaire spécifique de la SEP : MSIS-19¹⁵, - Le questionnaire générique EQ-5D-3L
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence relative d'au moins 30% entre les deux groupes de traitement (soit un HR de 0,7), le pourcentage de patients avec une progression de l'invalidité à 3 mois attendu étant de 30% dans le groupe placebo, avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 1 530.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <p>Les temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 3 mois ont été comparés à l'aide d'une analyse de survie (modèle de Cox à risque proportionnel) ajustée sur le pays d'inclusion, le traitement reçu, le score EDSS à l'inclusion et la présence de poussées dans les deux ans précédant l'inclusion. Parmi ces variables d'ajustement seul le pays d'inclusion était un critère de stratification.</p>

¹⁴ Le score EDSS est une échelle validée pour la mesure de l'invalidité 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.

¹⁵ MSIS-19 est un questionnaire de 29 questions, qui reflètent deux domaines, celui du retentissement physique et celui du retentissement psychologique. Le score du retentissement physique était calculé en additionnant les points attribués à chaque réponse aux questions 1 à 20 et le score du retentissement psychologique était calculé en additionnant les points attribués à chaque réponse aux questions 21 à 29.

Initialement, le protocole prévoyait une analyse intermédiaire de ce critère de jugement avec une méthode d'O'Brien Fleming afin de contrôler l'inflation du risque α lié aux analyses multiples. Toutefois, au cours de l'étude, le protocole de l'étude a été amendé afin de poursuivre l'analyse même si l'analyse intermédiaire permettait de rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence). Au total, l'analyse finale était prévue après l'observation d'au moins 374 événements et 3 ans après l'inclusion du premier patient et devait rejeter l'hypothèse nulle au risque α de 0,0434.

La comparaison des deux groupes à l'aide du test du log-rank était prévue en analyse complémentaire.

Le protocole prévoyait une analyse hiérarchisée avec la séquence suivante :

1. Temps jusqu'à une progression d'au moins 20% du test de marche chronométrée sur 7,62 mètres (T25WT) confirmée à 3 mois : analyse de survie (modèle de Cox à risque proportionnel) avec les covariables d'ajustement suivantes : traitement, pays, présence de poussées dans les deux ans précédant l'inclusion, scores EDSS et T25W à l'inclusion.
2. Evolution du volume total des lésions en T2 au cours de l'étude : modèle mixte à mesures répétées (évaluation à 12 et 24 mois) avec les covariables d'ajustement suivantes : traitement, pays, âge, poussées dans les 2 ans précédant l'inclusion, volume des lésions T2 à l'inclusion et nombre des lésions en T1 réhaussées au Gadolinium à l'inclusion.

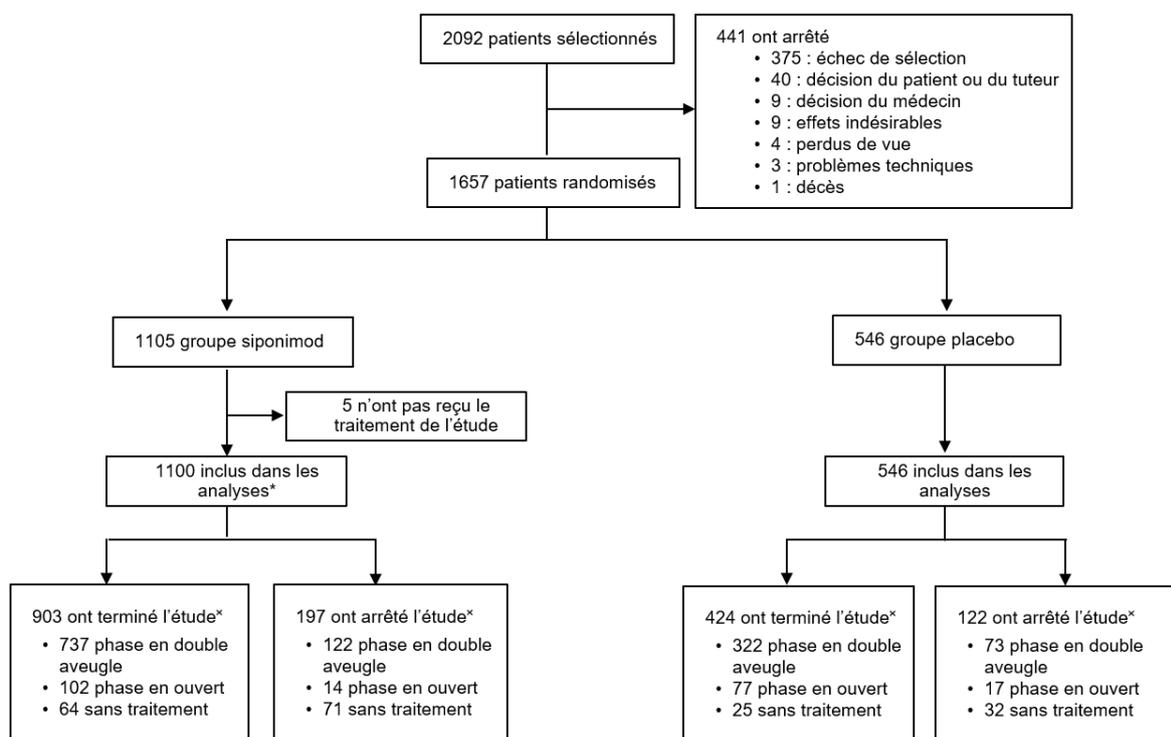
Les autres critères de jugement (secondaires ou d'emblée exploratoires) ont été analysés sans méthode d'ajustement du risque α .

Population d'analyse principale : ITTm (patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement).

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1 651 patients ont été randomisés dans l'étude : 1 105 dans le groupe siponimod et 546 dans le groupe placebo. Cinq patients randomisés dans le groupe siponimod n'ont pas reçu le traitement, par conséquent la population d'analyse principale (ITTm) a porté sur 1100 patients dans le groupe siponimod et 546 dans le groupe placebo (voir figure 1 ci-après).



*1 patient randomisé dans le groupe placebo était exclu de l'étude pour les analyses de données d'efficacité et de tolérance car n'a pas signé de consentement avant d'entrer dans l'étude.

x Partie principale de l'étude EXPAND (phase en double aveugle)

Figure 1 : sélection et randomisation des patients dans l'étude EXPAND

► Déviations majeures au protocole

Le laboratoire a rapporté un total de 1 026 (62,1%) déviations au protocole, les raisons principales ont été : procédures non réalisées conformément au protocole (37,1%), autres déviations aux bonnes pratiques cliniques (28,4%) et traitement concomitant non autorisé (6,8%).

Lors d'une inspection interne, réalisée après la finalisation du rapport de l'étude, la liste des personnes ayant eu accès à la base de données (attribution des traitements) a été demandée. Cette liste a révélé des déviations supplémentaires non initialement rapportées par le laboratoire.

Ainsi, les données de 213 patients ont pu être affectées par une levée non intentionnelle de l'aveugle car l'évaluateur des scores EDSS aurait eu un accès à la base de données contenant les traitements reçus par les patients. Des analyses de sensibilité excluant ces 213 patients ont donc été demandées par l'EMA et sont rapportées ci-dessous.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

- **Population ITTm (totalité des patients de l'étude, c'est-à-dire les patients avec une forme active ou non active de la maladie)**

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (Tableau 1).

L'âge moyen des patients était de 48 ans, leur diagnostic de SEP datait d'environ 12,6 ans ($\pm 7,8$) en moyenne et la transition vers la forme SP de la maladie de 3,7 ans ($\pm 3,5$) en moyenne.

Le score médian EDSS à l'inclusion était de 6,0 et environ la moitié (47%) avaient une maladie active à l'inclusion (au moins une poussée dans les deux ans précédant l'inclusion et/ou une lésion T1 réhaussée au gadolinium à l'inclusion).

Seuls 78% des patients avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP, il s'agissait majoritairement d'un interféron (72,8%) ou d'acétate de glatiramère (26,8%).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude EXPAND (population ITTm)

	Siponimod (N = 1105)	Placebo (N = 546)	Total (N = 1651)
Age, ans			
Moyenne ± ET	48,0 ± 7,8	48,1 ± 7,9	48,0 ± 7,8
18– 40 ans	188 (17%)	103 (19%)	
> 41 ans	917 (83%)	443 (81%)	
Sexe			
(femmes ; %)	669 (61%)	323 (59%)	992 (60%)
Ancienneté du diagnostic de SEP (années)			
Moyenne ± ET	12,9 ± 7,9	12,1 ± 7,5	12,6 ± 7,8
Ancienneté de transition vers la forme SP (années)			
Moyenne ± ET	3,9 ± 3,6	3,6 ± 3,3	3,7 ± 3,5
Aucune prise de traitement de fond			
n (%)	245 (22%)	114 (21%)	359 (22%)
Absence de poussées depuis 2 ans			
n (%)	712 (64%)	343 (63%)	1055 (64%)
Score EDSS			
Moyenne ± ET	5,4 ± 1,1	5,4 ± 1,0	5,4 ± 1,1
Mediane (Q1,Q3)	6,0 (4,5-6,5)	6,0 (4,5-6,0)	6,0 (4,5-6,5)
< 3	6 (<1%)	2 (<1%)	8 (<1%)
3,0 – 4,5	312 (28%)	148 (27%)	460 (28%)
5,0 – 5,5	165 (15%)	100 (18%)	265 (16%)
6,0 – 6,5	620 (56%)	295 (54%)	915 (55%)
> 6	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Présence de lésions T1 rehaussées au Gd			
n (%)	237 (21%)	114 (21%)	351 (21%)
Volume total de lésions T2 (mm³)			
Moyenne ± ET	15 632 ± 16 268	14 694 ± 15 620	15 321 ± 16 058
Volume cérébral normalisé (cm³)			
Moyenne ± ET	1422 ± 86	1425 ± 88	1423 ± 87
Prise antérieure d'un DMT			
n (%)	860 (77,8%)	432 (79,1%)	1292 (78,3%)

- Sous-groupe des SEP-SP actives (population de l'AMM)

L'AMM de MAYZENT (siponimod) a été restreinte aux patients atteints de SEP-SP actives, définis comme les patients ayant eu :

- au moins une poussée dans les deux ans précédant l'inclusion, et/ou
- au moins une lésion réhaussée au gadolinium à l'inclusion.

Cette population correspondait à environ 47% (779/1651) des patients de l'étude EXPAND, soit : 516 patients dans le groupe siponimod et 263 patients dans le groupe placebo.

Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous. Ce sous-groupe ayant été défini à posteriori dans l'étude EXPAND, l'ensemble des données dans cette population repose sur des analyses post-hoc exploratoires.

Tableau 2 : caractéristiques des patients ayant une SEP-SP active dans l'étude EXPAND

	Siponimod (N = 516)	Placebo (N = 263)	Total (N = 779)
Age, ans			
Moyenne ± ET	46,2 ± 8,1	47,2 ± 8,5	46,6 ± 8,2
18– 40 ans	119 (23,1%)	61 (23,2%)	180 (23,1%)
> 40 ans	397 (77%)	202 (76,8%)	599 (77%)
Sexe			
(femmes ; %)	331 (64,1%)	166 (63,1%)	497 (63,8%)
Ancienneté du diagnostic de SEP (années)			
Moyenne ± ET	11,7 ± 7,4	11,1 ± 6,7	11,5 ± 7,2
Ancienneté de transition vers la forme SP (années)			
Moyenne ± ET	3,2 ± 3,3	3,1 ± 3,2	3,2 ± 3,3
Aucune prise de traitement de fond			
n (%)	120 (23%)	60 (23%)	180 (23%)
Absence de poussées depuis 2 ans			
n (%)	127 (24%)	61 (23%)	188 (24%)
Score EDSS			
Moyenne ± ET	5,4 ± 1,1	5,4 ± 1,0	5,4 ± 1,0
Médiane (Q1,Q3)	6,0 (4,5-6,5)	6,0 (4,5-6,0)	6,0 (4,5-6,5)
< 3	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (<1%)
3,0 – 4,5	138 (26%)	68 (26%)	206 (26%)
5,0 – 5,5	84 (16%)	50 (19%)	134 (17%)
6,0 – 6,5	290 (56%)	143 (54%)	433 (55%)
> 6	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
Présence de lésions T1 rehaussées au Gd			
n (%)	236 (47%)	114 (44%)	350 (46%)
Volume total de lésions T2 (mm³)			
Moyenne ± ET	17 864 ± 11 758	17 259 ± 16 759	17 659 ± 17 416
Volume cérébral normalisé (cm³)			
Moyenne ± ET	1422 ± 87	1419 ± 91	1421 ± 89

► Critères de jugement principal : temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 3 mois

Lors de l'analyse finale, 26,3% (n=288/1096) patients du groupe siponimod avaient eu une progression de l'invalidité confirmée à 3 mois contre 31,7% (n=173/545) des patients du groupe placebo, soit un HR = 0,79 (IC95% = [0,65 ; 0,95], p = 0,0134).

Diverses analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment pour prendre en compte les 213 patients pour lesquels le score EDSS a été déterminé par un évaluateur potentiellement non en aveugle du traitement (cf. déviations majeures au protocole). Ainsi, en excluant ces 213 patients le HR était de 0,82 (IC95% = [0,69 ; 1,05] (NS)). A noter que, chez ces 213 patients, la taille d'effet semble plus importante (HR ≈ 0,4 versus 0,8 dans la population ITTm).

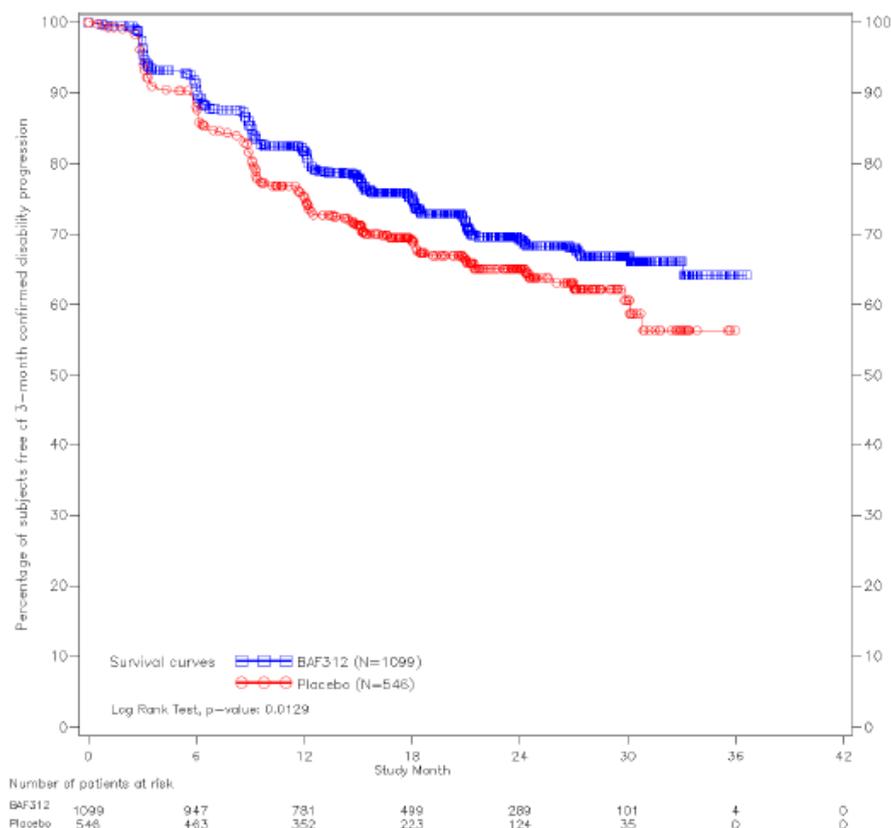


Figure 2 : patients sans progression de l'invalidité confirmée à 3 mois (population ITTm de l'étude EXPAND)

Les résultats des analyses post-hoc, exploratoires, dans le groupe des SEP-SP actives sont similaires à ceux issus de l'analyse en ITTm : 24,9% (n=128/515) des patients du groupe siponimod avaient eu une progression de l'invalidité confirmée à 3 mois contre 34,9% (n=91/263) des patients du groupe placebo, soit un HR = 0,69 IC95% = [0,53 ; 0,91].

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

- **Temps jusqu'à une progression d'au moins 20% du test de marche chronométrée sur 7,62 mètres (T25WT) confirmée à 3 mois**

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement sur ce critère de jugement : 39,7% (n=432/1 087) patients du groupe siponimod ont eu une progression d'au moins 20% du T25WT confirmée à 3 mois contre 41,4% (n=225/543) des patients du groupe placebo, soit un HR = 0,94 (IC95% = [0,80 ; 1,10], p = 0,439 (NS)).

L'analyse post hoc dans le sous-groupe des SEP-SP actives ne suggérait pas de différence non plus entre les groupes (HR= 0,85 IC95% = [0,68 ; 1,07]).

L'hypothèse nulle n'ayant pas été rejetée sur ce critère de jugement, la séquence hiérarchique a été interrompue et le critère suivant (évolution du volume des lésions T2 au cours de l'étude) n'est rapporté qu'à titre descriptif.

- **Evolution du volume total des lésions en T2 au cours de l'étude**

Le volume total des lésions en T2 au cours de l'étude a été de 183,9 mm³ (écart type : 66,33) et de 879,2 mm³ (écart type : 85,43). Les résultats des analyses post-hoc dans le groupe des SEP-SP actives sont similaires à ceux issus de l'analyse en ITTm (53,4mm³ versus 1216,7 mm³).

► Autres critères de jugement secondaires

Le protocole prévoyait un total de :

- 11 critères secondaires de jugement évalués sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque α parmi lesquels certains ont été analysés à plusieurs temps de suivi (12 et 24 mois).

- Sur ces 11 critères de jugement, les résultats des analyses statistiques de 7 critères de jugement sont disponibles dans le rapport d'étude clinique.
- Sur ces 7 critères de jugement, la supériorité statistique de siponimod versus placebo a été mise en évidence 6 fois.

Seuls les critères de jugement secondaires, exploratoires, les plus pertinents sont rapportés ci-dessous.

- **Temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 6 mois**

L'analyse finale suggère un pourcentage de progression de l'invalidité confirmée à 6 mois plus élevé chez les patients du groupe placebo que chez les patients du groupe siponimod : 19,9% (n=218/1096) versus 25,5% (n=139/545), soit un HR = 0,74, [IC95% 0.60-0,92]).

En excluant les 213 patients pour lesquels l'aveugle a été potentiellement levé (cf déviations majeures au protocole), le HR était de 0,77 IC95% = [0,61 ; 0,97].

Les résultats des analyses post-hoc dans le groupe des SEP-SP actives sont similaires à ceux issus de l'analyse en ITTm (HR = 0.63 ; IC95% = [0,47 ; 0,86])

- **Taux annualisé de poussées**

Le taux annualisé de poussées a été de 0,071 dans le groupe siponimod versus 0,160 dans le groupe placebo (rate ratio = 0,45 ; [IC95% : 0,34-0,59]). Les résultats post hoc dans le groupe des SEP-SP actives sont similaires à ceux issus de l'analyse en ITTm (rate ratio = 0,54 ; IC95% = [0,39 ; 0,77]).

- **Temps jusqu'à la prochaine poussée confirmée**

L'analyse finale a montré un temps jusqu'à la prochaine poussée confirmée plus long dans le groupe siponimod que dans le groupe placebo : HR=0,54 IC95% = [0,41 ; 0,70].

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EXPAND dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires : MSIS-29 (échelle spécifique de la SEP) et EQ-ED-5L (échelle générique). Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, de nombreuses limites méthodologiques ont été identifiées :

- Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- Aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- Le pourcentage de données manquantes supérieur à 20% à 12 mois de suivi et encore plus élevé à 24 mois de suivi,
- Aucunes données dans le groupe des SEP-SP actives ne sont disponibles.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats qui ne seront pas décrits dans cet avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique EXPAND

Le nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été plus élevé dans le groupe siponimod (88,7%) que dans le groupe placebo (81,5%). Les fréquences des EI graves, des EI de grade 3 ou 4 et des EI entraînant l'arrêt du traitement sont rapportées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : données de tolérance (étude EXPAND)

	Siponimod N = 1099	Placebo N = 546
Au moins un événement indésirable	975 (88,7 %)	445 (81,5 %)
Au moins un événement indésirable grave	197 (17,9 %)	83 (15,2 %)
Au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4	138 (12,6%)	61 (11,2%)
Arrêt du traitement définitif dû à un événement indésirable (grave ou non)	84 (7,6 %)	28 (5,1 %)
Interruption temporaire du traitement dû à un événement indésirable	76 (6,9%)	16 (2,9%)
Décès	4 (0,4%)	4 (0,7%)

Les EI graves retrouvés chez au moins 0,5% des patients dans au moins un des deux groupes ont été : augmentation des transaminases hépatiques, carcinome basocellulaire, commotion cérébrale, dépression, infection urinaire, tentative de suicide, trouble de la marche, poussées de sclérose en plaques, et paraparésie.

► EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : EI d'intérêt particulier (étude EXPAND)

Evènements indésirables d'intérêt n(%)	Siponimod N = 1099	Placebo N = 546
Troubles cardiaques pendant l'initiation du traitement (Jours 1 à 15) ¹	130 (11,8%)	55 (10,1%)
Infections	542 (49,3%)	269 (49,3%)
Zona	25 (2,3%)	4 (0,7%)
Hypertension ²	115 (10,5%)	41 (7,5%)
Tumeurs malignes ³	20 (1,8%)	14 (2,6%)
Œdème maculaire ³	20 (1,8%)	1 (0,2%)
Convulsions ³	19 (1,7%)	2 (0,4%)
Lymphopénie ²	9 (0,8%)	0
Lymphopénies grade 4 (<0.20 x 10 ⁹ /L) ⁴	29/1088 (2,7%)	1/546 (0,2%)
ALAT ou ASAT > 3 x LSN ⁴	61/1088 (5,6%)	8/546 (1,5%)

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR – version 1.5)

Risques importants identifiés	Réactivation d'infections par le virus varicelle-zona (VZV) Méningite cryptococcique Bradyarythmie (y compris défauts de conduction) pendant l'initiation du traitement Œdème maculaire
Risques importants potentiels	Implications potentielles de tolérance à long-terme chez les métaboliseurs lents du CYP2C9 Réactivation d'infections virales chroniques (autres que VZV), leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et infections opportunistes, autres que méningite cryptococcique Événements thromboemboliques Tumeurs malignes Toxicité de la reproduction Symptômes/signes psychiatriques ou neurologiques inattendus (par ex. PRES, ADEM, poussées de SEP atypiques)
Informations manquantes	Sécurité d'emploi chez les patients de plus de 60 ans (y compris patients âgés) Utilisation pendant l'allaitement Sécurité d'emploi à long-terme

07.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du siponimod chez les patients atteints de sclérose en place secondairement progressives (SEP-SP) actives repose sur une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez 1 651 patients atteints d'une SEP-SP active ou non active (étude EXPAND). L'AMM de cette spécialité a été restreinte au sous-groupe des SEP-SP actives¹⁶, sous-groupe défini à postériori et représentant environ 47% des patients randomisés dans cette étude.

L'âge moyen des patients était de 48 ans, leur diagnostic de SEP datait d'environ 12,6 ans (\pm 7,8) en moyenne et la transition vers la forme SP de la maladie était relativement récente (3,8 ans en moyenne (\pm 3,5)). Le score médian EDSS à l'inclusion était de 6,0. Une majorité des patients (78%) avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP, il s'agissait principalement d'un interféron (72,8%) ou d'acétate de glatiramère (26,8%). Les caractéristiques des patients du sous-groupe atteints d'une forme active de la maladie étaient globalement comparables, avec toutefois un score EDSS médian plus faible à l'inclusion (5,4).

► Efficacité

Le siponimod a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal : le temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 3 mois analysé 3 ans après l'inclusion du premier patient. Ainsi, 26,3% (n=288/1096) patients du groupe siponimod avaient eu une progression de l'invalidité confirmée à 3 mois contre 31,7% (n=173/545) des patients du groupe placebo, soit un HR = 0,79 (IC95% = [0,65 ; 0,95], p = 0,0134). Les résultats des analyses post-hoc dans le groupe des SEP-SP actives sont similaires à ceux issus de l'analyse en ITTm : 24,9% (n=128/515) versus 34,9% (n=91/263), soit un HR = 0,69 (IC95% = [0,53 ; 0,91]).

Diverses analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment pour prendre en compte les 213 patients pour lequel le score EDSS a été déterminé par un évaluateur potentiellement non en aveugle du traitement, correspondant à une déviation au protocole. En excluant ces 213 patients le HR était de 0,82 (IC95% = [0,69 ; 1,05] (NS)). De plus, chez ces 213 patients, la taille d'effet semble plus importante (HR \approx 0,4 versus 0,8 dans la population ITTm).

Le protocole de l'étude EXPAND prévoyait deux critères de jugement secondaires hiérarchisés : le temps jusqu'à progression d'au moins 20% sur le test de marche chronométrée sur 7,62 mètres (T25WT) confirmée à 3 mois et l'évolution du volume total des lésions T2. La supériorité du siponimod versus placebo n'ayant pas été mise en évidence sur le premier critère de jugement hiérarchisé, le deuxième critère de jugement hiérarchisé est également considéré comme exploratoire.

Le temps jusqu'à progression de l'invalidité confirmée à 6 mois a été analysé de façon exploratoire. Ainsi, 19,9% (n=218/1096) patients du groupe siponimod avaient eu une progression de l'invalidité confirmée à 6 mois contre 25,5% (n=139/545) des patients du groupe placebo, soit un HR = 0,74, [IC95% 0.60-0,92]). Ces données montrent que chez environ 20% des patients la progression de l'invalidité à 3 mois n'a pas été confirmée à 6 mois et était donc vraisemblablement due à une activité inflammatoire résolutive. Les analyses post-hoc sur la progression de l'invalidité à 6 mois sont similaires à ceux issus de l'analyse en ITTm (HR = 0.63 ; IC95% = [0,47 ; 0,86]).

► Tolérance

Le nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été plus élevé dans le groupe siponimod (88,7%) que dans le groupe placebo (81,5%). Le nombre d'EI graves (17,9% versus 15,2%), d'EI de grade 3 ou 4 (12,6% versus 11,2%) et d'EI entraînant l'arrêt du traitement (7,6% versus 5,1%) ont été également légèrement plus élevés parmi les patients traités par siponimod.

¹⁶ Patient ayant eu au moins 1 poussée dans les deux ans précédant l'inclusion et/ou ayant au moins une lésion en T1 réhaussée au gadolinium à l'inclusion.

Les risques importants identifiés au PGR de cette spécialité sont : réactivation d'infections par le virus varicelle-zona, méningite cryptococcique, bradyarythmie (y compris défauts de conduction) pendant l'initiation du traitement et œdème maculaire

Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- L'AMM de MAYZENT (siponimod) a été restreinte aux patients ayant une SEP-SP active. Ce sous-groupe n'ayant pas été défini à priori dans l'étude pivot, l'ensemble des données dans la population de l'AMM repose sur des analyses post-hoc représentant environ 47% des patients randomisée dans l'étude. Il s'agissait principalement de patients jeunes avec une transition vers la forme SP récente (3,8 ans en moyenne avant l'inclusion).
- L'évaluation de MAYZENT (siponimod) est basée sur une seule étude de phase III, comparative versus placebo alors qu'une comparaison versus un comparateur actif était réalisable et que celle-ci aurait été particulièrement pertinente chez les patients ayant une forme active de la maladie.
- La pertinence du gain absolu versus placebo sur un critère d'aggravation de l'invalidité semble modeste (26,3% versus 31,7%) et n'a été établi que sur court terme uniquement (3 mois). Par ailleurs, la restriction d'AMM suggère que l'action du siponimod réside essentiellement dans son action anti-inflammatoire et que son activité neuroprotectrice susceptible d'impacter la progression de l'invalidité n'est pas suffisamment établie pour permettre une utilisation dans les formes non actives de la maladie.
- De nombreuses déviations au protocole ont été rapportées, impactant potentiellement l'aveugle de l'étude. Il a été ainsi considéré que les données de 213 patients ont pu être affectées par une levée non intentionnelle de l'aveugle. L'évaluateur du score EDSS de ces patients aurait en effet pu avoir accès à la base de données contenant traitements reçus par les patients. Les analyses de sensibilité réalisées en excluant ces 213 patients suggèrent l'absence de différence entre le groupe siponimod et le groupe placebo sur le critère de jugement principal ainsi qu'une taille d'effet plus importante chez ces 213 patients.
- En raison des critères d'exclusion restrictifs, il existe peu de données chez les patients ayant reçu un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur dans les deux ans précédant l'inclusion dans l'étude ou chez les patients ayant une sérologie VZV négative. En particulier, il n'existe pas de données chez les patients ayant été préalablement traités par fingolimod, un médicament de la même classe pharmacologique que le siponimod, pendant plus de 6 mois.
- Enfin, les nombreuses faiblesses méthodologiques ne permettent pas d'interpréter les données de qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance reposant sur des analyses post-hoc issues d'une étude comparative versus placebo, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de MAYZENT (siponimod) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

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

07.5 Programme d'études

D'après les informations déposées par le laboratoire, il est prévu l'enregistrement de comprimés d'1 mg de siponimod, dosage facilitant le traitement des patients ayant un génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3 pour lesquels la dose d'entretien recommandée est de 1 mg une fois par jour.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les SEP secondairement progressives (SEP-SP), formes évolutives des SEP récurrente-rémittentes (RR) surviennent généralement dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1^{er} événement neurologique chez 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR. Ces formes sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'une invalidité fonctionnelle irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire (formes actives ou non actives).

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

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

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

Place de MAYZENT (siponimod) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de MAYZENT (siponimod) par rapport au placebo sur la progression de l'invalidité confirmée à 3 mois, (HR = 0,79 IC95% = [0,65 ; 0,95], p = 0,0134) dans une population plus large que celle de l'AMM, associant SEP SP active ou non active (conformément aux critères d'inclusion de l'étude EXPAND) ;
- de la pertinence clinique discutable de cette démonstration avec un gain absolu modeste (26,3% versus 31,7%) par rapport au placebo établi sur un critère d'aggravation de l'invalidité évalué sur court terme uniquement (3 mois) ;
- des doutes sur la validité interne de cette étude dans un contexte où les données de 213 patients ont pu être affectées par une levée non intentionnelle de l'aveugle ;
- de la faible robustesse des données disponibles dans la population de l'AMM dans la mesure où les données dans les SEP-SP actives reposent sur des analyses post-hoc,
- de l'absence de comparaison versus les comparateurs cliniquement pertinents, alors que celle-ci était réalisable ;
- et du profil de tolérance de cette spécialité notamment marqué par des risques cardiaques à l'initiation du traitement et des risques infectieux ,

la Commission considère que MAYZENT (siponimod) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-SP active, en regard des alternatives disponibles.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques (SEP) est une affection neurologique chronique évolutive, grave et invalidante. Les SEP secondairement progressives (SEP-SP), formes évolutives des SEP-récurrentes rémittentes (SEP-RR), sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'une invalidité irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire (formes actives ou non actives).

► MAYZENT (siponimod) est un médicament à visée préventive progression de l'invalidité liée aux poussées dans les SEP-SP actives.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi en raison des nombreuses incertitudes identifiées (faible quantité d'effet sur l'aggravation de l'invalidité évalué sur court terme uniquement (3 mois) et versus placebo uniquement, données dans l'indication de l'AMM issues d'un sous-groupe de patients analysé a posteriori, doute sur la validité interne de l'étude ...) (cf. Résumé et Discussion).

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► La Commission considère que MAYZENT (siponimod) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-SP active, au regard des alternatives disponibles.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité des SEP-SP actives,
- de leur prévalence estimée à environ 13 500 patients,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie en l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact supplémentaire attendu de MAYZENT (siponimod) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie),

MAYZENT (siponimod) 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 MAYZENT (siponimod) est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable 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.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 10 juin 2020 Date d'adoption : 24 juin 2020 Date d'audition du laboratoire : 22 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Contribution écrite de la Ligue Française contre la sclérose en plaques.
Présentations concernées	<u>MAYZENT 0,25 mg, comprimés pelliculés</u> 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (CIP : 34009 301 998 2 4) 120 comprimés pelliculés sous plaquettes (CIP : 34009 302 001 4 8) <u>MAYZENT 2 mg, comprimés pelliculés</u> 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (CIP : 34009 301 998 3 1)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13/01/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L04AA42