

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

ponesimod

PONVORY pack d'initiation (2mg + 3 mg + 4mg + 5mg + 6mg + 7mg + 8mg + 9mg + 10mg), comprimés pelliculés
PONVORY 20mg, comprimés pelliculés

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des formes secondairement progressives.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la SEP-RR, en l'état actuel des données

► 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 1ère intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA) et l'ozanimod (ZEPOSIA) dans les formes actives de SEP-RR. En cas de SEP-R active, les anti-CD20 l'ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA) peuvent être utilisés. 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. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse. 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 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 1ère ou 2ème ligne,
- Les anti-CD-20 ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA) peuvent également être utilisés dans les SEP-R (RR ou SP) très actives, s'ils n'ont pas été utilisés en 1ère intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué leur efficacité et leur tolérance en alternative aux médicaments de 2ème ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- La cladribine (MAVENCLAD) indiquée dans les formes très-actives de SEP-R,
- Et 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 1ère ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1ère ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisantes compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments.

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 au long cours de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Place de PONVORY (ponesimod) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité versus tériflunomide 14mg (AUBAGIO) en termes de réduction du taux annualisé de poussées, sans démonstration d'une supériorité sur la réduction de la progression du handicap à 3 mois, dans une étude ayant inclus majoritairement des patients atteints de SEP-RR,
- du profil de tolérance à moyen terme (recul médian de 8,02 années) acceptable et similaire au profil connu des autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.

PONVORY (ponesimod) est une option de traitement de 1ère intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR).

On ne dispose pas de données comparatives robustes versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, ce qui ne permet pas de le hiérarchiser par rapport à ces médicaments.

Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.

Faute de données robustes chez les patients atteints d'une forme de SEP-SP, PONVORY (ponesimod) n'a pas sa place dans la prise en charge des formes de sclérose en plaques secondairement progressives.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	PONVORY est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
SMR	IMPORTANT pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les formes actives de SEP-RR. INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les formes secondairement progressives.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de PONVORY (ponesimod) 20mg par rapport au tériflunomide 14mg en termes de réduction du taux annualisé de poussée à 108 semaines (critère de jugement principal) avec une réduction relative de 30,5%. (ARR ratio : 0,695; IC99% : [0,536, 0,902] ; p = 0,0003) - du profil de tolérance à moyen terme connu (8 années) et similaire aux autres modulateurs S1P <p>mais tenant compte de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'une différence sur le critère de progression du handicap à 3 mois versus tériflunomide considéré comme un critère pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient. - la quantité d'effet modeste sur la réduction des symptômes de fatigue (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé), versus tériflunomide, évaluée sur une échelle peu utilisée, et en l'absence de données robustes sur d'autres critères de qualité de vie, <p>La Commission de la Transparence considère que PONVORY (ponesimod) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), au même titre que ZEPOSIA (ozanimod), dans la stratégie de prise en charge des formes actives de SEP RR.</p>
ISP	PONVORY n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>PONVORY est un traitement oral de 1^{ère} intention dans les formes actives de SEP-RR.</p> <p>Sa supériorité a été démontrée versus tériflunomide 14mg (AUBAGIO) en termes de réduction du taux annualisé de poussées, sans démonstration d'une supériorité sur la réduction de la progression du handicap à 3 mois, dans une étude ayant inclus majoritairement des patients atteints de SEP-RR,</p> <p>Son profil de tolérance à moyen terme (recul médian de 8,02 années) est acceptable et similaire au profil connu des autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.</p> <p>On ne dispose pas de données comparatives robustes versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, ce qui ne permet pas de le hiérarchiser par rapport à ces médicaments.</p> <p>Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.</p> <p>Faute de données robustes chez les patients atteints d'une forme de SEP-SP, PONVORY (ponesimod) n'a pas sa place dans la prise en charge des formes de sclérose en plaques secondairement progressives.</p>
Population cible	La population cible est estimée à 33 200 patients ayant une forme active de SEP-RR

Il s'agit d'une demande d'inscription de PONVORY (ponesimod) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM correspondant aux patients atteints de forme actives de sclérose en plaques **récurrente-rémittente (SEP-RR)**. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'ensemble de l'indication de l'AMM.

PONVORY (ponesimod) a obtenu l'AMM dans l'indication évaluée le 19 mai 2021

Selon les recommandations de l'EMA pour le développement des médicaments dans la SEP de 2015, les SEP récurrentes (SEP-R) regroupent :

- les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec une mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM ;
- les patients atteints de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) ;
- et les patients atteints d'une SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées.

L'AMM de PONVORY (ponesimod) étant restreinte aux formes actives de SEP-R, elle n'inclut pas les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM.

Le ponesimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P), tout comme le fingolimod (GILENYA)¹, le siponimod (MAYZENT)² et l'ozanimod (ZEPOSIA)³, tous trois déjà précédemment évalués par la Commission avec une évaluation récente pour le siponimod et l'ozanimod (respectivement le 22 juillet et le 2 décembre 2020). Le ponesimod est hautement sélectif du récepteur S1P1 et rapidement réversible. Il se lie avec une forte affinité aux récepteurs S1P1 situés sur les lymphocytes, et bloque la capacité des lymphocytes à sortir des ganglions lymphatiques, ce qui réduit le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique. Le mécanisme par lequel le ponesimod exerce des effets thérapeutiques dans la SEP pourrait impliquer une réduction de la migration des lymphocytes vers le système nerveux central⁴.

PONVORY (ponesimod) s'administre quotidiennement par voie orale. Le traitement débute par une période de titration de 14 jours avec un conditionnement spécifique prévu à cet effet (« pack d'initiation »). Une fois l'augmentation de dose terminée, la dose d'entretien recommandée de PONVORY (ponesimod) est d'un comprimé de 20 mg, pris par voie orale une fois par jour.

¹ GILENYA (fingolimod) est indiqué dans les formes très actives de SEP-RR ; la Commission a réévalué cette spécialité le 3 octobre 2018 et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, au même titre que TYSABRI (natalizumab) : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877323/fr/gilenya-fingolimod [accédé le 21/06/2021]

² MAYZENT (siponimod) est indiqué dans les formes actives de SEP-SP ; la Commission a évalué cette spécialité le 22 juillet 2020 et lui a octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication AMM : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3196679/fr/mayzent [accédé le 21/06/2021]

³ ZEPOSIA (ozanimod) est indiqué dans les formes actives de SEP-RR ; la Commission a évalué cette spécialité le 2 décembre 2020 et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans l'indication de l'AMM : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226174/fr/zeposia-ozanimod [accédé le 21/06/2021]

⁴ PONVORY (ponesimod), comprimés pelliculés. Résumé des caractéristiques du produit.

02 INDICATION

« Ponvory est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Initiation du traitement

Le traitement doit être initié avec un pack d'initiation de traitement pour 14 jours. Le traitement débute par un comprimé de 2 mg par voie orale une fois par jour le jour 1 et la dose est augmentée progressivement selon le calendrier de titration décrit dans le tableau 1.

Tableau 1 :Schéma de titration de dose

Jour de titration	Dose journalière
Jours 1 et 2	2 mg
Jours 3 et 4	3 mg
Jours 5 et 6	4 mg
Jour 7	5 mg
Jour 8	6 mg
Jour 9	7 mg
Jour 10	8 mg
Jour 11	9 mg
Jours 12, 13 et 14	10 mg

Si la titration de dose est interrompue, les instructions relatives aux oublis de dose doivent être suivies ci-dessous : Ré-initiation du traitement après une interruption pendant la titration de dose ou la période d'entretien.

Dose d'entretien

Une fois la titration de dose terminée, la dose d'entretien recommandée de PONVORY est d'un comprimé de 20 mg par voie orale une fois par jour.

Ré-initiation du traitement après une interruption pendant la titration de dose ou la période d'entretien

- si moins de 4 doses consécutives sont oubliées, reprendre le traitement avec la première dose oubliée.
- si 4 doses consécutives ou plus sont oubliées, reprendre le traitement au jour 1 (2 mg) du programme de titration (nouveau pack d'initiation du traitement).

La même surveillance après la première dose que pour l'initiation du traitement est recommandée lorsque 4 doses consécutives ou plus de ponésimod sont oubliées pendant les périodes de titration ou d'entretien.

Populations particulières

Population âgée

Les études cliniques menées avec le ponésimod n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus. Le ponésimod doit être prescrit avec précaution chez les patients âgés de 65 ans et plus, en raison du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Insuffisance rénale

Selon les études de pharmacologie clinique, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2 du RCP). Ponvory est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh, respectivement) (voir rubriques 4.3, 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ponvory chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune du système nerveux central (SNC). Les mécanismes auto-immuns mis en jeu attaquent la gaine de myéline qui entoure les axones dans le système nerveux central. Ce phénomène entraîne des lésions dispersées dans le système nerveux central, appelées plaques. Ces lésions sont le siège d'une inflammation, d'une démyélinisation et, souvent, d'une dégénérescence axonale. La SEP est donc une maladie chronique inflammatoire démyélinisante neurodégénérative et représente la première cause de handicap sévère non traumatique chez l'adulte jeune en France.

En effet, la SEP est souvent diagnostiquée entre 25 et 35 ans⁵ et touche davantage de femmes, avec un ratio de 1 homme pour 3 femmes environ pour sa forme la plus fréquente (la forme rémittente, qui concerne 85% des malades).

Environ 110 000 personnes sont touchées en France (environ 153 cas pour 100 000 habitants⁶), avec 4 000 à 6 000 nouveaux cas par an⁷.

La sclérose en plaques est une maladie extrêmement hétérogène d'un patient à l'autre, tant dans l'expression des symptômes que dans le mode évolutif⁴.

Le diagnostic de la SEP s'appuie sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald de 2017)⁸.

En effet, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments et en particulier la mise en évidence de signes cliniques et/ou de l'observation de lésions par IRM disséminées dans le temps et dans l'espace. Le caractère inflammatoire de ces lésions peut être confirmé par l'étude du liquide céphalo-rachidien, prélevé au patient par ponction lombaire.⁷

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).

⁵ Ministère des Solidarités et de la Santé. Maladies neurodégénératives ; La sclérose en plaques. Mise à jour 30/05/2018 : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques#Ressources-utiles>. Consulté le 08/12/2020

⁶ Améli <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2019.php> [consulté le 20/04/2021]

⁷ Inserm. Sclérose en plaques. Mise à jour 17/09/2020. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep> [Consulté le 08/12/2020]

⁸ Thompson A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

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.

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées, avec l'apparition de symptômes en quelques heures ou en quelques jours, souvent associés à une fatigue extrême et inhabituelle évocatrice du diagnostic)⁷ 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 féminine⁶. Les périodes de rémissions sont plus ou moins longues. Les premières années, la récupération après chaque poussée est le plus souvent complète et il peut s'écouler quelques mois à plusieurs années entre deux poussées⁷. 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 1er événement neurologique⁷.

Les 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-RR doit être évalué :

- sur le plan clinique (nombre et sévérité des poussées),
- et/ou sur le plan radiologique (nombre et volumes des lésions en T1 rehaussées au gadolinium, nouvelles lésions en T2 ou lésions en T2 élargies).

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 maladie⁹.

► **Prise en charge 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) et le diméthylfumarate (TECFIDERA) et l'ozanimod (ZEPOSIA) dans les formes actives de SEP-RR.

En cas de SEP-R active, les anti-CD20 (ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA)) peuvent être utilisés. 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. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse des patientes au regard des contre-indications des molécules.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par l'examen 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^{Erreur ! Signet non défini.}.

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 maladie¹⁰,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne,

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

¹⁰ Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C (2000) Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 4 (27): 1-61.

¹¹ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

- Les anti-CD-20 ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA) peuvent également être utilisés dans les SEP-R (RR ou SP) très actives, s'ils n'ont pas été utilisés en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué leur efficacité et leur tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- La cladribine (MAVENCLAD) indiquée dans les formes très-actives de SEP-R,
- Et 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.

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

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans les SEP-R actives par les thérapeutiques disponibles.

Néanmoins, en raison du profil de tolérance et des rechutes qui persistent avec ces spécialités, dont l'utilisation au long cours est parfois limitée, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements mieux tolérés et ayant démontré une réduction de l'inflammation et du handicap, et une amélioration de la qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de PONVORY (ponesimod) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adultes dans le traitement des formes actives de SEP-R.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Interférons					
AVONEX (interféron-β1a) <i>Biogen</i>	Traitement des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées. Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet.	Oui
		Ré-évaluation : 2 juin 2010	Important	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité AVONEX, l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
BETAFERON (interféron-β1b) <i>Bayer Santé</i>	Traitement des patients : - ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet.	Oui
		Réévaluation 2 juin 2010	Important	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité BETAFERON, l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans	

	<p>intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. <p>atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.</p>			la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
EXTAVIA (interféron-β1b) Novartis Pharma	<p>Traitement des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. - atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. - atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées 	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui
		Réévaluation 21/07/2010	Important	La spécialité EXTAVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à BETAFERON dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
REBIF (interféron-β1a) Merck Serono	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. - Traitement des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes. Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées. 	Dernier RI: 11 janvier 2017	Important	Sans objet.	Oui
		Réévaluation 2 juin 2010	Important	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap des spécialités REBIF, l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	

PLEGRIDY (interféron- β 1a pégylé) <i>Biogen</i>	Traitement des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques	Inscription : 15 avril 2015	Important	ASMR V dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR).	Oui
Autres principes actifs					
COPAXONE (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	Traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP). Copaxone n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.	Dernier RI 22 juin 2016	Important	Sans objet.	Oui
		Rééval. 2 juin 2010	Important	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité COPAXONE, l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
OCREVUS (ocrelizumab) <i>Roche</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription 30 mai 2018	Important	<ul style="list-style-type: none"> - ASMR III <i>versus</i> interféron β-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ; - ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère ; prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de supériorité de l'ocrelizumab <i>versus</i> interféron β-1a dans deux études de phase III sur le taux annualisé de poussées 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 <i>versus</i> 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

AUBAGIO (tériflunomide) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	Dernier RI 2 octobre 2019	Important	Sans objet.	Oui
		Inscription 5 mars 2014	Important	En l'absence d'étude comparative concluante versus traitement actif, AUBAGIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente (SEP-RR). La Commission de la transparence reconnaît cependant l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale en alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère.	
TECFIDERA (diméthyl fumarate) <i>Biogen</i>	Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.	Inscription : 7 mai 2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.	Oui
LEMTRADA (alemtuzumab) <i>Genzyme</i>	Traitement des patients présentant une forme très active de SEP-RR malgré un traitement complet et bien conduit de 1ère ou 2ème ligne.	Rééval. 3 octobre 2018	Modéré (formes très actives de SEP-RR malgré traitement complet et bien conduit de 1ère ou 2ème ligne) Insuffisant dans les autres formes	ASMR V dans la stratégie thérapeutique des SEP-RR très actives malgré un traitement complet et bien conduit de 1ère ligne ou de 2ème ligne, prenant en compte : - les données initiales démontrant la supériorité de LEMTRADA versus interféron β -1a dans les SEP RR peu actives ; - les analyses post-hoc issues des études pivots dans les SEP-RR très actives ;	Oui
GILENYA et ses génériques (fingolimod) <i>Novartis Pharma</i>	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,	Rééval. 15 octobre 2018	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) ;	Oui

	<p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 			<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	
<p>TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i></p>	<p>En monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :</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 (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. 	<p>Réévaluation 3 octobre 2018</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP- RR très active, au même titre que GILENYA, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) ; - 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 	<p>Oui</p>
<p>MAVENCLAD (cladribine) <i>Merck Serono</i></p>	<p>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).</p>	<p>Réévaluation 27 mai 2020</p>	<p>Faible</p>	<p>ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la SEP- R très active prenant en compte</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement <i>versus</i> placebo en termes de taux annualisé de poussées et de critères d'imagerie, 	<p>Oui</p>

				<p>alors qu'une comparaison <i>versus</i> 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, 	
<p>ZEPOSIA (ozanimod) CELGENE SAS</p>	<p>Traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.</p>	<p>Inscription 2 décembre 2020</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans 2 études de phase III, randomisées en double-aveugle, de la supériorité de ZEPOSIA (ozanimod) 1 mg par rapport à l'interféron, INF β-1a (30 μg par voie IM, une fois par semaine) en termes de réduction du taux annualisé de poussées, (TAP, critère de jugement principal), avec une réduction absolue de : <ul style="list-style-type: none"> • 37,7 % (IC95 % = [23,2-49,4], $p < 0,0001$ dans l'étude RADIANCE B d'une durée de 24 mois et, • 48,3 % (IC95 % = [33,7-59,5], $p < 0,0001$) dans l'étude SUNBEAM d'une durée de 12 mois. mais tenant compte de l'absence de : <ul style="list-style-type: none"> - démonstration d'une différence sur le critère de progression du handicap à 3 mois ou à 6 mois versus l'interféron (3ème critère de jugement hiérarchisé dans les 2 études de phase 3), considéré comme le critère le plus pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient, - données robustes sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des 	<p>Non</p>

				<p>patients,</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparaison directe aux alternatives disponibles (dont certaines sont plus optimales que l'interféron β-1a (30 μg par voie IM, une fois par semaine), comparateur de l'étude) alors qu'elle était réalisable (hormis OCREVUS dont le développement était concomitant) et des résultats de la méta-analyse de comparaison indirecte qui ne permettent pas de faire une mise en perspective sans biais du positionnement dans la stratégie thérapeutique des différents comparateurs, - données sur la tolérance à long terme (recul médian de 50 mois et maximal limité à 71 mois) induisant des incertitudes en particulier compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P. 	
<p>KESIMPTA (ofatumumab) Novartis Pharma</p>	<p>KESIMPTA (ofatumumab) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.</p>	<p>Inscription (2 juin 2021)</p>	<p>Important</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans 2 études de phase III, randomisées en double-aveugle, de la supériorité de KESIMPTA (ofatumumab) par rapport au tériflunomide, comparateur cliniquement pertinent : <ul style="list-style-type: none"> • en termes de réduction du taux annualisé de poussée (critère de jugement principal cliniquement pertinent), avec une réduction cliniquement pertinente de 50,5 % (IC95 % = [0,374 ; 0,654], $p < 0,001$) dans l'étude ASCLEPIOS I et de 58,5 % (IC95 % = [0,308 ; 0,559], $p < 0,001$) dans l'étude ASCLEPIOS II • en termes de réduction d'aggravation du handicap confirmée à 3 mois (HR=0,66, IC95% = [0,50 ; 0,86], $p=0,002$) et à 6 mois (HR=0,68 ; IC95% = [0,50 ; 0,92], $p=0,012$) (critères secondaires hiérarchisés, cliniquement pertinents, analysés de façon groupée dans les deux études) - dans une population sélectionnée et majoritairement atteinte de SEP de type rémittente-récurrente (SEP-RR) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, - de l'absence de données robustes de comparaison aux alternatives disponibles en 1ère intention, dont les autres 	<p>Non</p>

				<p>anti-CD20, rituximab et ocrelizumab, ce dernier ayant fait l'objet d'un développement concomitant, et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'une différence sur le critère d'amélioration confirmée du handicap à 6 mois versus tériflunomide (3ème critère de jugement secondaire hiérarchisé dans l'analyse groupée), - l'absence de données robustes versus tériflunomide sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients, - l'absence de données sur la tolérance à long terme, <p>La Commission de la Transparence considère que KESIMPTA (ofatumumab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEPRR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, <p>Au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).</p>	
--	--	--	--	---	--

A noter que ZEPOSIA (ozanimod) ayant obtenu une AMM le 20 mai 2020, et KESIMPTA (ofatumumab) ayant obtenu une AMM le 26 mars 2021 ont fait l'objet de développements concomitants.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge 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 médicamenteux, ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

► Conclusion

Dans les SEP-RR, les CCP sont tous les médicaments présentés dans le tableau.

Dans les SEP-SP les CCP sont : BETAFERON, EXTAVIA, OCREVUS, MAVENCLAD, KESIMPTA.

Les comparateurs cliniquement pertinents de PONVORY (ponesimod) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Ces données sont transmises par l'industriel.

► AMM aux Etats-Unis

PONVORY a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 18 mars 2021 dans un périmètre plus large que celui de l'AMM européenne, à savoir dans le : « traitement des formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP-R), incluant le syndrome cliniquement isolé, la SEP-RR et la forme active de la SEP-SP, chez les patients adultes »

► Prise en charge

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM
Norvège	Oui	Restreinte
Royaume-Uni	En cours	Non Applicable
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		
Suisse		
Suède		
Finlande		
Luxembourg		

Lettonie		
Autriche		
Portugal		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PONVORY (ponesimod) repose sur 2 études cliniques, deux études de suivi et une méta-analyse :

- Une étude (AC-058B301/OPTIMUM)¹²¹³ de phase III de supériorité *versus* tériflunomide, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du ponesimod par rapport au tériflunomide en termes de réduction des poussées chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente (SEP-R). Cette étude a été réalisée chez 1 133 patients durant 108 semaines.
- Une étude (AC-058B201)¹⁴¹⁵ de phase IIb comparative *versus* placebo de recherche de dose chez des patients atteints de SEP-RR. Une étude de suivi (AC-058B202) est en cours chez les patients ayant terminé cette étude, et pour laquelle le rapport intermédiaire est disponible. Seuls les résultats de tolérance à long terme sont présentés ici (étude non publiée).
- Une méta-analyse en réseau non publiée ayant comparé de façon indirecte l'efficacité et la tolérance relative de ponesimod par rapport aux autres traitements de la SEP-R en termes de taux annualisé de poussées et de délai jusqu'à la progression du handicap confirmée à 3 mois ou 6 mois.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude OPTIMUM, phase III, versus tériflunomide dans les formes actives de la SEP-R

Référence	OPTIMUM - AC-058B301 ¹²¹³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02425644
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du ponesimod par rapport au tériflunomide en termes de réduction des poussées chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente (SEP-R).
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité versus tériflunomide, internationale, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles chez des patients atteints de SEP-R.

¹² Protocol AC-058B301; Phase 3 Confirmatory, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis, OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing multiple sclerosis, 5 February 2020

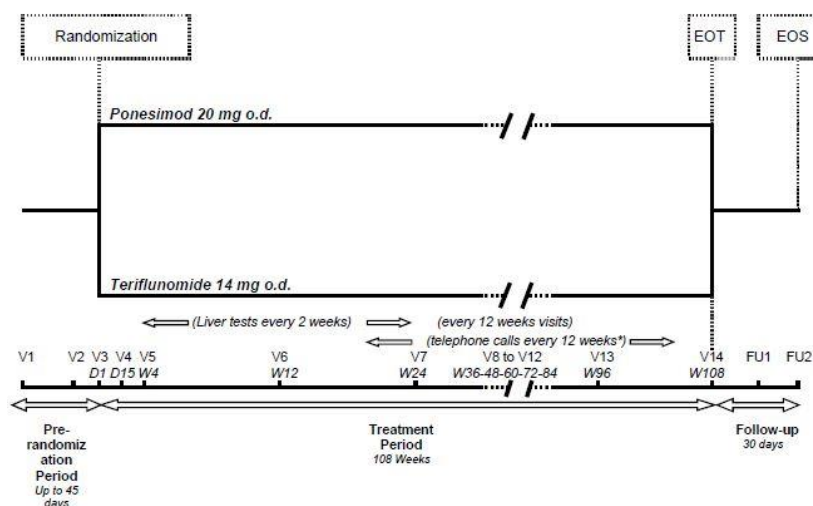
¹³ Ludwig Kappos, MD et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study, A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurology Published online March 29, 2021

¹⁴ AC-058B201 : CLINICAL STUDY REPORT A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, dose-finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ponesimod (ACT-128800), an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Ponesimod (ACT-128800), 31 January 2013

¹⁵ Olsson T, Boster A, Fernández Ó, et al. Oral ponesimod in relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:1198–1208.

Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 27 avril 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 16 mai 2019 Etude conduite dans 171 centres dans 28 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 16 patients sur les 1133 patients randomisés (1,4 %).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge de 18 à 55 ans inclus - Diagnostic de SEP d'évolution récurrente depuis le début tel que défini par les critères révisés de McDonald (2010), (c.-à-d. SEP récurrente-rémittente (SEP-RR), ou SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées superposées). - Patients ayant présenté une ou plusieurs poussées documentées et apparues entre 12 à 1 mois précédant l'évaluation du score EDSS¹⁶ à l'inclusion, ou deux ou plusieurs poussées documentées durant la période de 24 à 1 mois précédant l'évaluation du score EDSS à l'inclusion, ou une ou plusieurs lésions cérébrales Gd+ sur une IRM réalisée dans les 6 mois précédant l'évaluation du score EDSS à l'inclusion (l'IRM réalisée à l'inclusion pouvant convenir). - Naïfs de tout traitement ou préalablement traités par interféron (IFN) bêta-1a, IFN bêta-1b, acétate de glatiramère, natalizumab ou diméthyl fumarate. - Patient ambulatoire et avec un score EDSS compris entre 0 et 5,5 (inclus) lors de la visite 1 (screening) et de la visite 2 (à l'inclusion).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes allaitantes ou enceintes. - Patients avec un diagnostic de SEP d'évolution progressive depuis le début (c.-à-d. SEP primitivement progressive (SEP-PP) ou SEP primitivement progressive avec poussées surajoutées). - Patients présentant des pathologies notables ou recevant des traitements pour de telles conditions (cardiovasculaires, pulmonaires, immunologiques, hépatiques, ophtalmologiques, oculaires et cancers). - Patients avec des contre-indications à l'IRM ou avec des conditions médicales ou chirurgicales cliniquement pertinentes qui, de l'avis de l'investigateur, mettraient le patient en danger en participant à l'étude.
Schéma de l'étude	<p>La randomisation a été stratifiée sur l'utilisation de traitements antérieurs de la SEP au cours des deux dernières années précédant la randomisation (oui, non) et sur le score EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) à l'inclusion (EDSS ≤ 3,5 ; EDSS > 3,5).</p> <p style="text-align: center;">Figure 1 : Schéma de l'étude OPTIMUM</p>

¹⁶ 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.



* Telephone calls in-between Visits 6 and Visit 14 (at Weeks 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, and 102). See section 8.2.6 of the protocol version 7 in Appendix 1.
 D=day; EOS=end-of-study; EOT=end-of-treatment; FU=follow-up; M=month; V=visit; W=week.

L'étude a comporté trois périodes :

Période de pré-randomisation (45 jours pré-randomisation) :

Cette période a commencé jusqu'à 45 jours avant la randomisation au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé et s'est terminée par la randomisation du patient. Elle comprenait la visite 1 (screening) et la visite 2 (inclusion). Il était permis de procéder à un nouveau screening des patients une fois si la raison de la non-éligibilité était transitoire, à condition qu'une autorisation documentée ait été reçue du promoteur.

Période de traitement (jusqu'à 108 semaines) :

Cette période consistait en une période de traitement en double aveugle du jour 1 de la randomisation jusqu'à l'arrêt prématuré du traitement de l'étude ou la fin du traitement prévu à la semaine 108.

Pendant la période de traitement, une titration du ponesimod d'une dose initiale de 2 mg à une dose de 10 mg sur une période de 14 jours a été effectuée. La phase d'augmentation de la dose (2 mg à 10 mg) de l'étude a été menée en double placebo, tandis qu'une phase d'entretien (20 mg) commençant le jour 15 a été contrôlée par un contrôle actif avec un arrêt du double placebo.

Ce schéma de titration de 2 semaines a été mis en place à l'initiation du traitement (jour 1) et à la reprise du traitement en cas d'interruption du traitement de plus de 3 jours.

Pour maintenir l'aveugle de l'étude, les patients randomisés pour recevoir le tériflunomide ont également eu une période de titration.

Période de post-traitement et fin d'étude (jusqu'à 109 semaines) :

Cette période a commencé immédiatement après la dernière dose de traitement à l'étude et s'est terminée par une visite de fin d'étude.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

Traitements étudiés

Groupe ponesimod 20 mg : ponesimod par voie orale en une prise par jour selon le schéma de prise suivant : une titration pendant 14 jours de 2 à 10 mg puis une dose d'entretien à partir de J15 à la dose de 20 mg/j

Groupe tériflunomide 14 mg : tériflunomide 14 mg par voie orale en une prise par jour selon le schéma suivant : une titration pendant 14 jours (sous tériflunomide ou placebo) puis une dose d'entretien sous tériflunomide 14 mg/j

	Les patients ayant terminé le traitement jusqu'à la semaine 108 avaient la possibilité de participer à une étude de suivi et de recevoir le ponesimod en ouvert (protocole distinct AC-058B303/OPTIMUM LT). Les patients ayant interrompu prématurément le traitement de l'étude n'étaient pas éligibles pour le recrutement dans l'étude d'extension.
Critère de jugement principal	Taux annualisé de poussées (TAP) à la fin de la 108^{ème} semaine (cf schéma d'étude), en utilisant un modèle de régression binomiale négative dans la population ITT.
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation entre l'inclusion et la semaine 108 des symptômes liés à la fatigue, mesurés par le domaine des symptômes du FSIQ – RMS¹⁷ (<i>Fatigue Symptom and Impact Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis</i>) • Nombre de CUAL¹⁸ entre l'inclusion et la semaine 108 • Délai jusqu'à progression du handicap confirmée à 12 semaines¹⁹ (CDA à 12 semaines) entre l'inclusion et la fin de l'étude • Délai jusqu'au CDA (Confirmed disability accumulation) à 24 semaines entre l'inclusion et la fin de l'étude <p><u>Principaux critères exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation du volume cérébral²⁰ entre l'inclusion et la semaine 108 ▪ Nombre de lésions IRM (lésions Gd + en T1) aux semaines 60 et 108 ▪ Nombre cumulé de lésions nouvelles ou élargies en T2 entre l'inclusion et la semaine 108 ▪ Variation du volume des lésions IRM (lésions en T2, lésions hypointenses enT1) entre la valeur initiale et la semaine 60 et la semaine 108 ▪ Absence de lésions à l'IRM (lésions Gd+ en T1, lésions nouvelles ou élargies en T2) à S60 ou S108 ▪ Proportion de lésions Gd + à l'inclusion évoluant vers des trous noirs persistants à la semaine 108 (perte axonale). ▪ Délai jusqu'à la première poussée confirmée²¹ ▪ Absence de poussées confirmées entre l'inclusion et les semaines 60 et 108 ▪ Variation du score EDSS par visite par rapport à l'inclusion jusqu'à la semaine 108 ▪ Statut NEDA-3²² (<i>NEDA No evidence of disease activity</i> - aucune preuve d'activité de la maladie) jusqu'à la fin de l'étude (défini par l'absence de poussée confirmée, de lésions Gd+ en T1, de lésions nouvelles ou élargies en T2, de CDA à 12 semaines). ▪ Statut NEDA-4²³ jusqu'à la fin de l'étude (défini par l'absence de poussée confirmée, de lésions Gd+ en T1, de lésions T2 nouvelles ou élargies en T2, le

¹⁷ Il s'agit d'une échelle (sous forme de questionnaire) d'évaluation par le patient des symptômes et des impacts de la fatigue dans la sclérose en plaques récurrente (SEP-R) composée de 20 items. Les détails de son développement et de sa validation sont donnés dans l'article de Hudgens et al (2019, value in health 22, 453-466.

¹⁸ Les CUAL (Combined unique active lesions) sont les nouvelles lésions Gd+ en T1 plus les lésions nouvelles ou élargies en T2 (sans double comptage des lésions).

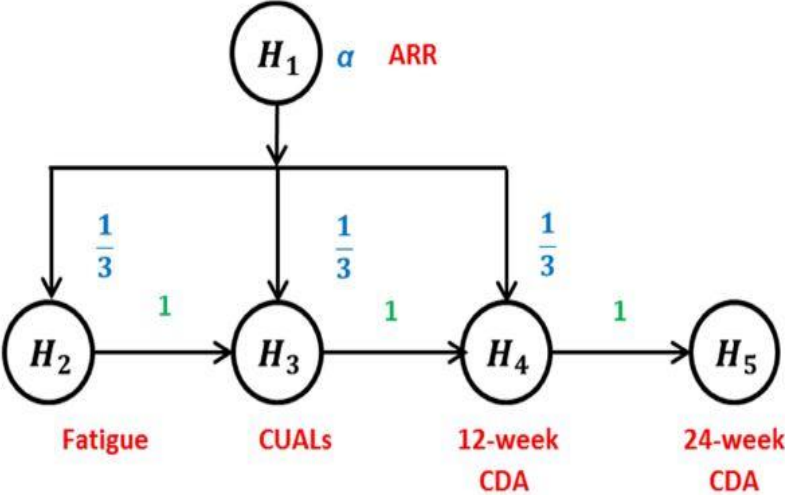
¹⁹ Une progression du handicap confirmée à 12 semaines (CDA Confirmed disability accumulation) est une augmentation d'au moins 1,5 du score EDSS pour les patients avec un score EDSS de 0,0 à l'inclusion ou une augmentation d'au moins 1,0 du score 'EDSS pour les patients avec un score EDSS à l'inclusion de 1,0 à 5,0, ou une augmentation de au moins 0,5 du score EDSS pour les patients avec un score EDSS à l'inclusion \geq 5,5 qui doit être confirmée après 12 semaines

²⁰ Les mesures longitudinales du volume cérébral sont dérivées de scans IRM en utilisant la méthodologie SIENA (Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy) [Smith 2001, Smith 2002]

²¹ Temps écoulé entre la randomisation et la première poussée confirmée. La date de la première poussée confirmée est définie comme la date de début de la première poussée confirmée.

²² Si au moins un de ces critères n'était pas rempli ou si le patient avait arrêté le traitement prématurément, le statut NEDA-3 était considéré comme non atteint.

²³ Si au moins un de ces critères n'était pas rempli ou si le patient avait arrêté le traitement prématurément, le statut NEDA-4 était considéré comme non atteint.

	<p>de CDA à 12 semaines et la diminution annuelle du volume cérébral $\geq 0,4\%$ entre l'inclusion la fin de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation du score-Z MSFC (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) par visite jusqu'à la semaine 108 ▪ Variation du score SDMT (<i>Symbol Digit Modalities Test</i>) par visite jusqu'à la semaine 108
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée en fonction du critère de jugement principal et estimée selon une simulation utilisant une distribution binomiale négative (NB). Une taille d'échantillon de 1 100 patients (550 par groupe de traitement) fournissait une puissance d'environ 90 % pour un niveau de significativité de 0,01, en supposant un taux annualisé de poussées de 0,320 pour le tétriflunomide 14 mg et de 0,215 pour le ponésimod 20 mg (soit une réduction de 33 %) et en utilisant une dispersion de 0,9. Un taux annuel d'abandons d'environ 15% a été présumé la première année et de 7,5% la deuxième année.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u> Une stratégie de prise en compte des comparaisons multiples (Bretz, 2009) afin de préserver l'erreur globale de type 1 au seuil alpha bilatéral de 5 % a été pré-spécifiée dans le plan d'analyse statistique. Elle consiste en une répartition du risque alpha selon la règle de Bonferroni avec propagation dynamique possible du alpha nominal considéré à chaque test en fonction de la significativité ou non de ce dernier.</p> <p>Primary</p> <p style="text-align: center;">H_1 α ARR</p> <p>Secondary</p>  <p style="text-align: center;">Figure 2 : Stratégie globale de test – Etude OPTIMUM</p> <p>Le critère de jugement principal a été testé au seuil alpha bilatéral de 5 % et, si et seulement si celui-ci était significatif, le risque alpha non consommé a été répartis entre les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés pré-spécifiés dans le protocole (fatigue, CUALs, CDA à 12 semaines) testés au seuil ajusté de Bonferroni de $\alpha/3$ (cf. figure 2 ci-dessus).</p> <p>En cas de significativité sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, f, le risque alpha non consommé était propagé au test suivant avec un coefficient égal à 1 comme indiqué dans la figure ci-dessus. Ainsi, par exemple, si le test sur la fatigue était significatif au seuil $\alpha/3$, le test sur les CUALs était testé au seuil $2\alpha/3$ ($\alpha/3$ prévu initialement + $\alpha/3$ issu de la propagation). Si le test sur la fatigue n'était pas significatif au seuil $\alpha/3$, le test sur les CUALs était testé seulement au seuil $\alpha/3$. Ce raisonnement s'applique aux autres tests.</p> <p>A noter que le CDA à 24 semaines ne pouvait être testé que si le CDA à 12 semaines était lui-même significatif.</p> <p>Tout autre test que ceux présentés dans la procédure ont été considérés comme exploratoire.</p> <p>Méthode d'analyse principale :</p>

Un modèle de régression binomiale négative pour les poussées confirmées (ajusté pour les facteurs de stratification et le nombre de poussées dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude) a été utilisé.

Méthode d'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Variation entre l'inclusion et la semaine 108 des symptômes liés à la fatigue, mesurés par le domaine des symptômes du FSIQ – RMS : utilisation d'une analyse de la variance ANOVA
- Nombre de CUAL entre l'inclusion et la semaine 108 : Un modèle linéaire de régression avec une distribution binomiale négative a été utilisé
- Délai jusqu'à progression du handicap confirmée à 12 semaines (CDA à 12 semaines) entre l'inclusion et la fin de l'étude : Un test log-rank stratifié bilatéral avec des facteurs de stratification a été utilisé
- Délai jusqu'au CDA (Confirmed disability accumulation) à 24 semaines entre l'inclusion et la fin de l'étude : Un test log-rank stratifié bilatéral avec des facteurs de stratification a été utilisé

Populations d'analyse

Population en intention de traiter (ITT) : comprenait tous les patients randomisés. Les patients ont été évalués en fonction du groupe dans lequel ils avaient été randomisés.

Les analyses du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient réalisées sur la population en ITT.

Population *per protocol* (PP) : était basée sur les données de tous les patients en ITT non affectés par des écarts majeures au protocole. Les déviations majeures ont été définies comme ayant un impact sur l'évaluation des critères de jugement principaux/ secondaires.

Population de tolérance : comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

Méthode d'imputation des données manquantes :

Une approche d'imputation multiple avec aggravation delta a été menée chez les patients dont les résultats à l'inclusion étaient disponibles.

Principaux amendements au protocole :

Un amendement daté du 5 décembre 2018 a été introduit pour réviser la stratégie de tests multiples pour les critères de jugement secondaires (mise à jour principale), comme décrit ci-dessous :

- Le nombre de critères de jugement secondaires hiérarchisés a été réduit de cinq à quatre :
 - deux critères de jugement secondaires hiérarchisés ont finalement été considérés comme exploratoires (délai avant la première poussée et variation du volume cérébral par rapport à la valeur initiale) ;
 - un critère de jugement secondaire exploratoire a été finalement intégré dans la hiérarchisation (délai jusqu'à CDA à 24 semaines) pour se conformer à la « Guideline de l'EMA sur l'évaluation clinique des médicaments pour le traitement de la SEP »

Résultats :

► Effectifs

Un total de 1 133 patients a été randomisé (567 dans le groupe ponesimod 20 mg et 566 dans le groupe tériflunomide 14 mg) dans l'étude, correspondant à la population ITT d'analyse. Parmi les

patients randomisés, 99,6% et 100% des patients des groupes ponesimod 20 mg et tériflunomide 14 mg, respectivement, ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (figure 3). Les arrêts de traitement ont été équilibrés dans les deux groupes de traitement avec 83,3% des patients ayant terminé le traitement et 86,9% ayant terminé l'étude. Les principales raisons de l'arrêt prématuré du traitement ont été liées à la tolérance (6,9 % dans le groupe ponesimod 20 mg versus 2,5 % dans le groupe teriflunomide 14 mg), et à l'efficacité (1,9 % versus 4,3 % respectivement). Deux patients du groupe tériflunomide 14 mg sont décédés au cours de l'étude.

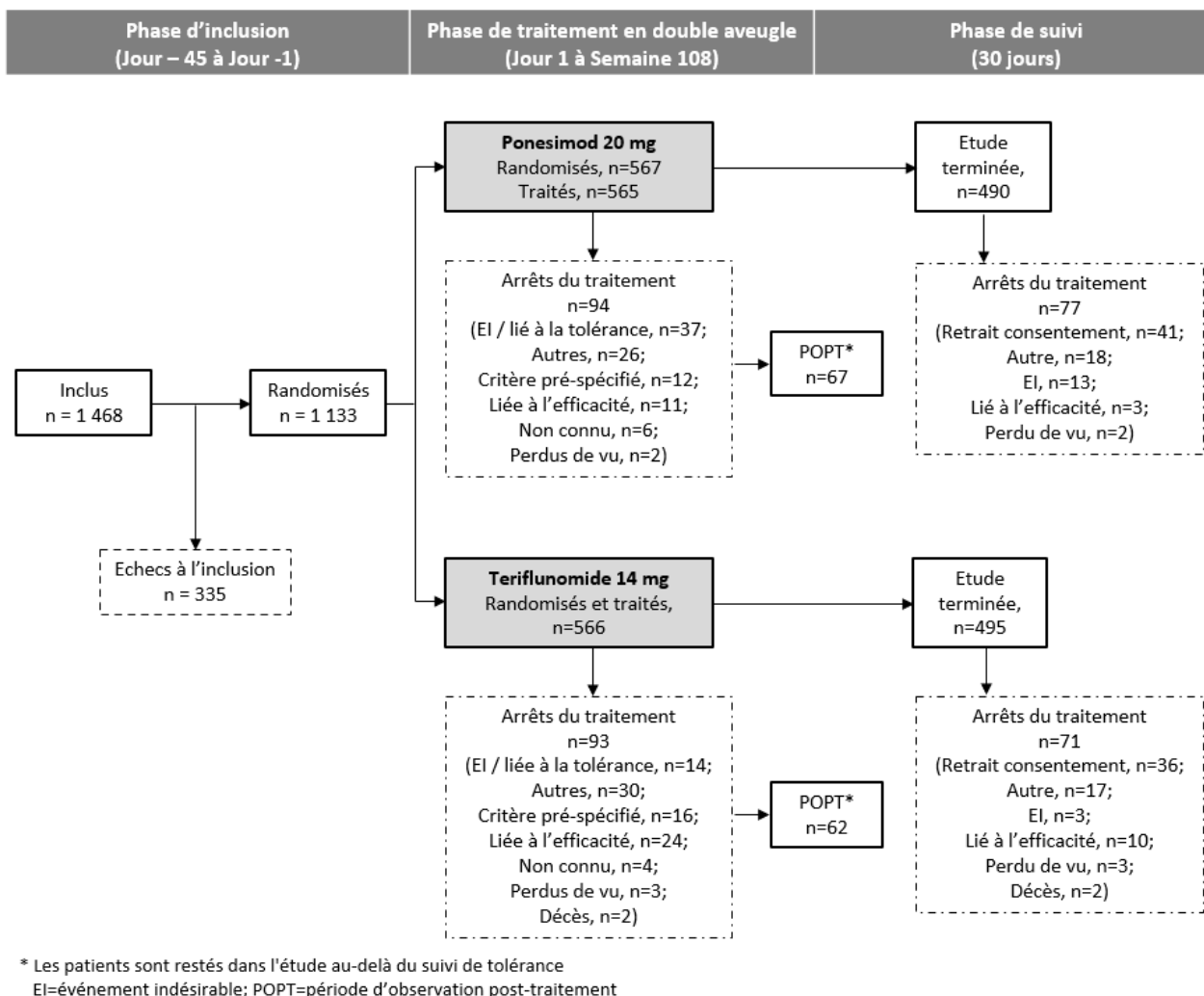


Figure 3 : Diagramme de répartition de l'étude OPTIMUM

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population en ITT, les caractéristiques démographiques des patients et de leur maladie étaient comparables entre les deux groupes de traitement. (Tableau 1)

L'âge moyen des patients inclus était de 36 ans (écart-type : 8,74) et deux-tiers des patients (65 %) étaient de sexe féminin.

La quasi-totalité des patients (97,4%) présentaient une SEP-RR et 2,6% de patients présentaient une SEP-SP. Le délai moyen entre les premiers symptômes de la SEP et la randomisation dans l'étude était de 7,64 (5,77) ans. Le score EDSS moyen à l'inclusion était de 2,6, avec 83,5% des patients ayant un score EDSS à l'inclusion $\leq 3,5$. Le délai moyen depuis la dernière poussée à l'inclusion était de 5,23 mois. Les taux moyens de poussées à 12 et 24 mois avant l'étude étaient de 1,3 et 1,7, respectivement. La proportion de patients avec au moins une lésion Gd+ en T1 à l'inclusion était de 42,6%. La proportion de patients ayant reçu des traitements de fond dans les 24 mois précédant la randomisation était de 37,4% (soit 62,6 % de patients naïfs).

Environ 35% des patients étaient considérés comme ayant une maladie hautement active à l'inclusion.

L'exposition moyenne au traitement (indépendamment des interruptions) a été de 96,7 semaines dans le groupe ponesimod 20 mg et de 97,5 semaines dans le groupe tériflunomide 14 mg, correspondant à une exposition cumulée de 1 045,2 et 1 057,1 patients-années dans les groupes ponesimod 20 mg et tériflunomide 14 mg, respectivement.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients à l'inclusion dans l'étude OPTIMUM

	Groupe ponesimod 20 mg (N = 567)	Groupe teriflunomide 14 mg (N = 566)	Total (N = 1133)
Femme, n (%)	363 (64,0)	372 (65,7)	735 (64,9)
Age, (ans)			
Moyenne	36,7	36,8	36,7
Ecart-type (ET)	8,74	8,74	8,74
Médiane	36,0	37,0	37,0
Q1-Q3	30,0 – 44,0	30,0 - 44,0	30,0 – 44,0
Min - Max	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Score EDSS à l'inclusion *			
Moyenne	2.57	2.56	2.56
Ecart-type	1.174	1.229	1.201
Médiane	2.50	2.50	2.50
Q1- Q3	1.50, 3.50	1.50, 3.50	1.50, 3.50
Min-Max	0.0, 5.5	0.0, 5.5	0.0, 5.5
Traitement de fond de la SEP reçu dans les 2 ans précédant la randomisation [n (%)] *			
n	567	566	1133
Yes	213 (37,6)	211 (37,3)	424 (37,4)
Non	354 (62,4)	355 (62,7)	709 (62,6)
Délai depuis les premiers symptômes (années) à la randomisation			
n	567	566	1133
Moyenne	7,63	7,65	7,64
Ecart-type	6,781	6,782	6,779
Médiane	5,84	5,70	5,77
Q1- Q3	2,40 – 10,97	2,24 – 11,03	2,32 - 11,01
Min-Max	0,2 – 40,8	0,2 – 30,8	0,2 – 40,8
Délai depuis la dernière poussée (mois) à l'inclusion			
n	562	557	1119
Moyenne	5,41	5,04	5,23
Ecart-type	4,005	3,719	3,868
Médiane	4,47	4,07	4,27
Q1- Q3	2,56 - 7,33	2,10 - 7,13	2,37 - 7,26
Min-Max	0,2 - 44,9	0,3 - 26,2	0,2 - 44,9
Nombre de poussées dans l'année avant l'inclusion à l'étude			
n	567	565	1132
Moyenne	1,2	1,3	1,3
Ecart-type	0,61	0,65	0,63
Médiane	1,0	1,0	1,0
Q1-Q3	1,0 - 1,0	1,0 – 2,0	1,0 – 1,0
Min-Max	0, 4	0, 5	0, 5
Sous-type de sclérose en plaques [n (%)]			
n	567	566	1133
SEP-RR	552 (97,4)	552 (97,5)	1104 (97,4)
SEP-SP	15 (2,6)	14 (2,5)	29 (2,6)
Présence de lésions Gd+ en T1 à l'inclusion [n (%)]			
n	567	564	1131
Yes	226 (39,9)	256 (45,4)	482 (42,6)
No	341 (60,1)	308 (54,6)	649 (57,4)
Nombre de lésions T2 à l'inclusion [n (%)]			
n	566	564	1130
< 9	63 (11,1)	45 (8,0)	108 (9,6)
≥ 9	503 (88,9)	519 (92,0)	1022 (90,4)
Maladie hautement active^a [n (%)]			
n	567	566	1133
Oui	202 (35,6)	200 (35,3)	402 (35,5)
Non	365 (64,4)	366 (64,7)	731 (64,5)

^a Un patient était considéré comme atteint d'une maladie hautement active si l'une ou les deux conditions suivantes étaient remplies :

- ayant reçu un DMT dans les 12 mois précédant la randomisation et un ou les deux des éléments suivants :
 - ≥ 1 poussée dans l'année précédant le début de l'étude et l'IRM à l'inclusion au centre montrait soit ≥ 1 lésion Gd + T1 et / ou ≥ 9 lésions T2
 - Nombre de poussées dans l'année précédant l'entrée dans l'étude \geq nombre de poussées entre 2 et 1 an avant l'entrée dans l'étude, pour les patients ayant au moins une poussée dans les 2 ans précédant l'entrée dans l'étude.
- ≥ 2 poussées au cours de l'année précédant le début de l'étude et un score EDSS de base > 2 et une lecture IRM à l'inclusion au centre a montré une lésion ≥ 1 Gd + T1.

► Critère de jugement principal évalué par l'investigateur dans la population ITT

A la date d'analyse du 16 mai 2019, la supériorité du ponesimod 20 mg par rapport au tériflunomide 14 mg a été démontrée sur la réduction du taux annualisé de poussées (ARR Annualized Relapse Rate) à la semaine 108 : **ARR moyen de 0,202 versus 0,290 soit une réduction absolue de 0,088 et une réduction relative de 30,5% entre les groupes (ARR ratio : 0,695 ; limites de confiance à 99% (IC_{99%}) : [0,536, 0,902] ; p = 0,0003, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,01).**

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal de taux annualisé de poussées confirmées jusqu'à la semaine 108 – Etude OPTIMUM (population ITT)

	ponesimod 20 mg n=567	teriflunomide 14 mg n=566
Moyenne estimée (ARR)	0,202	0,290
IC 99%	(0,165 ; 0,246)	(0,244 ; 0,345)
IC 95%	(0,173 ; 0,235)	(0,254 ; 0,331)
Effet du traitement (rate ratio)	0,695	
IC 99%	(0,536 ; 0,902)	
IC 95%	(0,570 ; 0,848)	
p-value ²⁴	0,0003	
Dispersion estimée	0,765	
Nombre total de poussées	242	344
Temps total (années)	1119	1137
ARR brut	0,216	0,303

ARR = taux annualisé de poussées (poussées confirmées par an), annualized relapse rate : ponesimod versus tériflunomide. Un modèle binomial négatif a été appliqué avec les limites de confiance de Wald et la valeur p.

Les résultats des analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

La supériorité ayant été démontré sur le critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. Echelle de fatigue FSIQ-RMS

Le sous-score de l'échelle FSIQ-RMS spécifique à la SEP incluant sept items portant sur les symptômes en lien avec la fatigue à la semaine 108 était disponible pour 70,0% et 66,6% des patients des groupes ponesimod 20 mg et tériflunomide 14 mg, respectivement, et la variation entre l'inclusion et la semaine 108 était disponible pour 60,7% et 58,0 % des patients respectivement. Une approche d'imputation multiple avec aggravation delta a été menée chez les patients dont les résultats à l'inclusion étaient disponibles (83,6% et 82,7%, respectivement). La supériorité du ponesimod 20 mg par rapport au tériflunomide 14 mg a été démontrée sur la variation du score hebdomadaire des symptômes de fatigue FSIQ-RMS entre l'inclusion et à 108 semaines avec un score de -0,01 pour le groupe ponesimod versus 3,56 pour le groupe tériflunomide soit une différence moyenne de -3,57 points [IC_{95%} : -5,83, -1,32] ; p = 0,0019 inférieur au seuil de significativité prédéfini de $1/3 \times 0,05 = 0,017$).

²⁴ Modèle linéaire de régression avec une distribution binomiale négative
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis version définitive

2. Variation du nombre de Combined unique active lesions (CUALs)

Pour rappel, les CUALs correspondent aux nouvelles lésions Gd+ en T1 ajoutées aux lésions nouvelles ou élargies en T2 évaluées à l'IRM (sans double comptage des lésions).

La supériorité du ponesimod 20 mg par rapport au tériflunomide 14 mg a été démontrée sur la réduction du nombre de CUALs sur les IRM cérébrales entre l'inclusion et la semaine 108 avec une réduction absolue entre les groupes de 1,759 et une réduction relative de 56% (Tableau 3) avec une moyenne estimée (lésions par an) de 1,405 et 3,164 respectivement dans chaque groupe.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude OPTIMUM (population ITT) (analyse principale)

Nombre cumulé de lésions actives uniques combinées (CUAL) de l'inclusion à la semaine 108	ponesimod 20 mg n=567	teriflunomide 14 mg n=566
Moyenne estimée (lésions par an)	1,405	3,164
IC _{95%}	(1,215; 1,624)	(2,757; 3,631)
Effet du traitement (rate ratio)	0,444	
IC _{95%}	(0,364; 0,542)	
p-value ²⁵	< 0,0001	
Dispersion estimée	2,409	
Nombre de patients inclus dans l'analyse	539	536
Nombre total de lésions	1671	3714
Temps total (années)	1072	1067
Lésions moyennes brutes / an	1,559	3,481

3. Progression du handicap CDA à 12 semaines

Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe ponesimod 20 mg et le groupe tériflunomide 14 mg sur le taux de progression du handicap confirmée à 12 semaines : taux de progression de 10,1 % *versus* 12,4 % (HR : 0,83 ; IC_{95%} [0,58, 1,18] ; NS).

L'analyse hiérarchisée sur les autres critères de jugement secondaires a ainsi été interrompue.

7.1.2 Méta-analyse en réseau de comparaison indirecte

L'objectif de cette méta-analyse en réseau (NMA) était de comparer de façon indirecte l'efficacité relative du ponesimod par rapport aux autres traitements de la SEP-R sur les critères suivants :

- taux annualisé de poussées
- délai jusqu'à la progression du handicap confirmée à 3 mois ou 6 mois

En date du 14 janvier 2021, une revue bibliographique a permis d'identifier les essais cliniques randomisés et comparatifs ayant inclus des patients atteints de SEP-RR publiés entre 1987 et 2019. Les recherches ont été effectuées à partir de :

- MEDLINE®
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Diverses recherches supplémentaires ont également été menées, notamment dans les registres d'essais cliniques et sur les sites Web de plusieurs agences d'évaluation des technologies de la santé. Tous les essais ont été revus par deux examinateurs et les possibles divergences ont été résolues par discussion avec un troisième examinateur. L'analyse des biais des études a été effectuée selon le score de Higgins (Cochrane).

Aucune restriction n'a été effectuée au regard des populations d'analyse (ITT ou per protocole).

Les analyses ont été réalisées selon une méthodologie bayésienne pré-spécifiée. Un modèle à effets aléatoires (utilisant des *priors* non informatifs pour tenir compte de l'hétérogénéité attendue entre les différents essais) ou un modèle à effets fixes ont été proposés. La sélection du meilleur modèle

²⁵ Modèle linéaire de régression avec une distribution binomiale négative

a été réalisée à partir du critère d'information de la déviance (DIC). Une analyse de sensibilité utilisant un modèle à effets aléatoires avec une distribution a priori informative sur l'hétérogénéité entre les essais a été également proposée.

Concernant l'analyse des critères d'efficacité :

- La **comparaison du taux annualisé de poussées entre deux traitements** a été exprimée sous forme de ratios des taux annualisé avec leurs intervalles de confiance à 95%.
- La **comparaison du délai jusqu'à la progression du handicap confirmée à 3 mois ou 6 mois** entre deux traitements a été exprimée sous forme de ratio de risques instantanés (HR) de survenue de l'événement avec leurs intervalles de confiance à 95%.
- La **comparaison d'un traitement par rapport aux autres, pris dans leur ensemble**, a été réalisée par le calcul de la probabilité bayésienne qu'un traitement soit classé en premier par rapport aux autres. Le SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking curve*), correspondant à la probabilité cumulée moyenne qu'un traitement ait un meilleur classement en moyenne que les autres, a été également fourni.

A noter qu'une méta-régression ajustant la présence ou non d'un traitement de fond antérieur sur les estimations des effets du traitement estimés dans la NMA a été réalisée pour chaque critère d'évaluation.

Résultats :

Au total, 53 études issues de la revue systématique ont été retenues. Parmi celles-ci, 47/53 ont été incluses dans la synthèse quantitative (une étude n'a pas été jugée appropriée suite à l'inclusion de moins de 10 patients dans chaque bras et 5 études n'ont pas été jugées appropriées parce qu'elles ont recruté moins de 80% de patients atteints de SEP-RR).

Le nombre de patients inclus dans les études variait de 50 patients à 2 244 patients.

Les traitements de la SEP-RR évalués au cours de ces études ont été les suivants : alemtuzumab, cladribine, fumarate de diméthyle, fingolimod, acétate de glatiramère, interféron β -1, interféron β -1a, natalizumab, ocrelizumab, ozanimod, ponesimod, peginterferon, siponimod, et tériflunomide.

Cette méta-analyse, dont les résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu des limites évoquées ci-dessous, a suggéré les résultats suivants :

Sur le taux annualisé de poussées (n= 41 études incluses) :

- le ponesimod a été statistiquement supérieur au placebo, aux INF β -1a et INF β -1b à l'acétate de glatiramère et au tériflunomide.
- Aucune différence n'a en revanche été suggérée entre le ponesimod et peginterféron, le diméthyl fumarate, la cladribine, l'ozanimod et le fingolimod.
- l'ocrelizumab, l'alemtuzumab et le natalizumab ont été statistiquement supérieurs au ponesimod.

Sur la survenue d'une progression du handicap confirmée à 3 mois (n=26 études incluses) :

- Le ponesimod est statistiquement supérieur au placebo.
- Il n'a pas été démontré de supériorité statistique (absence de différence) par rapport aux autres comparateurs

Sur la survenue d'une progression du handicap confirmée à 6 mois (n=23 études incluses)

- La largeur des intervalles de confiance à 95% sur les effets versus ponesimod souligne l'absence de précision liée à cette analyse.
- Le ponesimod n'a pas démontré de supériorité statistique par rapport aux autres comparateurs.
- Seul l'alemtuzumab a été considéré supérieur statistiquement au ponesimod.

La validité des résultats issus de cette méta-analyse en réseau repose sur l'échangeabilité des traitements dans les différents essais inclus dans la méta-analyse. Cette échangeabilité est

raisonnablement assurée si les caractéristiques des patients inclus dans les essais et leurs modèles sont relativement comparables. En particulier, une dissimilarité de la distribution des facteurs possiblement modificateurs des effets des traitements dans les différents essais inclus dans le réseau peut être une source de biais majeur dans l'estimation des effets du traitement.

Or les études incluses dans cette méta-analyse ont inclus des patients dont les caractéristiques pouvaient différer, ainsi que des critères de jugement dont la définition pouvait varier.

Aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude randomisée en double-aveugle OPTIMUM, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire générique de qualité de vie SF-36. La qualité de vie ayant été un critère exploratoire non hiérarchisé dans cette étude, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude AC-058B301/OPTIMUM

Les données de tolérance ont été rapportées pour les 1131 patients randomisés (565 sous ponesimod 20 mg et 566 sous tériflunomide 14 mg) qui ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ont été inclus dans la population de tolérance.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 108 semaines (min : 0,3 ; max : 111,3) sous ponesimod et de 108 semaines (min : 0,1 ; max : 111,9) sous tériflunomide. Les EI ont été analysés durant la période de traitement et jusqu'à 30 jour après l'arrêt du traitement.

La proportion de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable (EI) a été similaire dans les 2 groupes de traitement (88,8% dans le groupe ponesimod versus 88,2% dans le groupe tériflunomide) avec comme EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ des patients) :

- une augmentation du taux d'ALAT : 19,5 % dans le groupe ponesimod versus 9,4 % dans le groupe tériflunomide
- une rhinopharyngite : 19,3 % versus 16,8 %
- des céphalées : 11,5% versus 12,5%
- une infection de voies respiratoires supérieures : 10,6% vs 10,4%

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI ayant entraîné un arrêt prématuré du traitement a été de 8,7 % dans le groupe ponesimod versus 6,0 % dans le groupe tériflunomide. Les principaux EI ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe ponesimod ont été les investigations (2,1%, n=12), les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (1,2% ; n=7) et les troubles oculaires (0,9 % ; n=5)

La proportion de patients ayant présenté au moins 1 EIG sous traitement a été similaire entre les deux groupes : 8,7 % dans le groupe ponesimod versus 8,1 % dans le groupe tériflunomide avec comme principaux EI rapportés dans le groupe ponesimod des troubles du système nerveux (1,6% ponesimod vs 1,1% tériflunomide) et des infections et infestations (1,2% ponesimod 20 mg versus 0,7% tériflunomide 14 mg).

Deux décès ont été signalés dans l'étude, tous deux survenus dans le groupe tériflunomide 14 mg mais non considérés comme liés au traitement à l'étude (il s'agissait d'un cas ayant conduit au décès dû à une insuffisance coronarienne à J99 et d'un cas avec une issue fatale de sclérose en plaques, l'événement a été signalé comme une mort naturelle due à la SEP à J297.

▮ Evènements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés ont été :

- les troubles hépatobiliaires ou les anomalies des enzymes hépatiques : 25,7 % dans le groupe ponesimod 20 mg *versus* 14,5 % dans le groupe tériflunomide 14 mg (période jusqu'à la fin du traitement +1 jour)
- l'hypertension artérielle : respectivement 10,1 % *versus* 9,0 % (période jusqu'à la fin du traitement + 15 jours)
- les évènements pulmonaires : 8,0 % *versus* 2,7 % (période jusqu'à la fin du traitement + 15 jours).
- des cas de cancers cutanés : 0,9% *versus* 0,2%

7.3.1.2 Etude AC-058B201, étude de phase IIb, contrôlée versus placebo, de recherche de dose et son étude de suivi

▮ Etude AC-058B201 (durée médiane de traitement de 24 semaines (168 jours))

Il s'agissait d'une étude de phase IIb, contrôlée versus placebo, de recherche de dose ayant pour objectif principal de démontrer l'efficacité d'au moins une des trois doses de ponesimod par rapport au placebo chez les patients atteints de SEP-RR en termes de nombre cumulé de nouvelles lésions Gd + en T1 par patient, aux semaines 12, 16, 20 et 24 après le début du traitement à l'étude.

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints de SEP-RR avec un diagnostic de SEP RR tel que défini par les critères révisés de McDonald dans un état clinique stable et en ambulatoire et avec un score EDSS de 0 à 5,5 (inclus) et présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes de la SEP-RR :

- Une ou plusieurs poussées documentées dans les 12 mois précédant la visite de screening,
- Deux poussées ou plus documentées dans les 24 mois précédant la visite de screening.
- Au moins une lésion Gd + détectée à l'IRM pondérée T1 lors de la visite de screening (sur la base de la lecture centrale).

Les patients ont été randomisés dans quatre groupes de traitement (ponesimod 10 mg, ponesimod 20 mg (**correspondant à la dose d'entretien validée par l'AMM**), ponesimod 40 mg ou placebo) et traités pendant 24 semaines.

Le critère de jugement principal de l'étude a été le nombre cumulé de nouvelles lésions Gd + en T1 par patient, aux semaines 12, 16, 20 et 24 après le début du traitement à l'étude.

Au total, 464 patients ont été randomisés dans l'étude : 108 dans le groupe ponesimod 10mg, 116 dans le groupe ponesimod 20 mg, 119 dans le groupe ponesimod 40mg et 121 dans le groupe placebo.

Lors de l'analyse finale, les patients ont reçu un traitement pendant une durée médiane (y compris les interruptions) de 168 jours (min : 1 ; max : 181).

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI a été similaire entre les groupes ponesimod (73,9 - 77,2 %) et le groupe placebo (74 ,4%).

Les EI survenus avec une incidence plus élevée dans les trois groupes ponesimod (10mg, 20mg, 40mg) par rapport au groupe placebo ont été :

- la dyspnée (groupes ponesimod (4,6 % vs 6,1% vs 14,3 % vs 3,3%))
- les œdèmes périphériques (1,9% vs 2,6% vs 10,9%, vs 1,7%)
- des étourdissements (7,4% vs 6,1% vs 9,2% vs 2,5%).

Dans les groupes ponesimod 10 mg, 20 mg et 40 mg, 11,1%, 5,3% et 13,4% des patients, respectivement, ont arrêté le traitement de l'étude en raison de EI par rapport à 3,3% des patients dans le groupe placebo. Les principaux EI conduisant à l'arrêt du traitement rapportés dans les groupes ponesimod ont été :

- pour la dose de 40 mg : dyspnée (3,4%) et augmentation du taux d'ALAT (0,8%)
- pour la dose de 20 mg : augmentation du taux d'ALAT (0,9%) et bradycardie (0,9%).
Pendant la période de traitement, 6,5%, 6,1%, 2,5% et 4,1% des patients des groupes ponesimod 10 mg, 20 mg et 40 mg et placebo, respectivement, ont présenté au moins un EI grave (EIG). Les principaux EIG rapportés dans les groupes ponesimod ont été pour la dose de 20 mg : œdème maculaire (1,8%), appendicite (0,9%), bloc atrioventriculaire du deuxième degré (0,9%), douleur abdominale supérieure (0,9%), et appendicectomie (0,9%).
Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Des EI cardiovasculaires d'intérêt particulier ont été signalés chez les patients sous ponesimod (n=17/341, 4,98%). Tous les EI cardiovasculaires sauf deux (syncope et angine de poitrine) ont été rapportés le jour 1 de l'étude lorsque tous les patients des trois groupes ponesimod recevaient 10 mg de ponesimod.

Des EI hépatobiliaires d'intérêt particulier ont été signalés à une incidence plus élevée dans les groupes ponesimod (6,1% -9,2%) comparé au placebo (1,7%), sans corrélation entre l'apparition des EI et la durée de traitement. Des élévations des taux d'ALAT/d'ASAT supérieures à 3 fois la limite normale supérieure ($\geq 3 \times$ LNS) ont été signalées sous ponesimod 10 mg (4,6%), 20 mg (6,1%) et 40 mg (5,9%) par rapport au placebo (0,8%)

Des augmentations des taux d'ALAT $\geq 5 \times$ LNS ont été rapportées chez 1,9% et 0,8% des patients des groupes ponesimod 10 mg et 40 mg, respectivement. Trois cas d'augmentation du taux d'ALAT ont entraîné l'arrêt du traitement de l'étude (un cas dans chacun des trois groupes de ponesimod).
Aucun des patients des quatre groupes de traitement n'a présenté d'élévation de la bilirubine totale $> 2 \times$ LNS.

Le traitement par ponesimod a été associé à des diminutions des tests de la fonction pulmonaire liées à la dose par rapport au niveau de référence (9,3%, 16,7% et 31,9% dans les groupes ponesimod 10 mg, 20 mg et 40 mg respectivement) par rapport au placebo (6,6%). Elles étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Des troubles oculaires, autre événement d'intérêt particulier, ont été observés chez 4,4% et 0,8% des patients des groupes ponesimod 20 mg et 40 mg respectivement comparé à 0,8% sous placebo.

En raison de l'effet pharmacologique du ponesimod, le nombre moyen de lymphocytes a diminué pendant le traitement. La diminution moyenne du taux des lymphocytes avec ponesimod de 10 à 40 mg a varié de 46 % à 70 % à la 12^e semaine et est demeurée stable pendant le traitement jusqu'à 24 semaines.

Concernant la dose de 20 mg (dose d'entretien validée par l'AMM), la réduction moyenne des lymphocytes par rapport aux valeurs basales s'est approchée d'un plateau d'environ 70 %. Aucun patient n'a interrompu le traitement à l'étude en raison d'une lymphopénie.

► Etude de suivi de tolérance AC-058B202 (rapport intermédiaire à un suivi médian de 8 ans)

L'étude AC-58B202 (étude « B202 ») est une étude prospective, multicentrique, multinationale, randomisée, en double aveugle [pour l'investigateur et le patient jusqu'à la 2^{ème} période de traitement, doses multiples (10, 20 et 40 mg/j)], en groupes parallèles non contrôlée dont l'objectif principal a été d'évaluer la tolérance du ponesimod 435 patients atteints de SEP-RR ayant terminé l'étude B201. Le rapport intermédiaire a été transmis par le laboratoire à une date d'analyse du 31 mars 2019 (le rapport final est prévu pour le 14 décembre 2024).

A la date d'analyse du 31 mars 2019 :

- l'exposition médiane au ponesimod 20 mg (correspondant à la dose d'entretien validée par l'AMM) a été de 8,02 années correspondant à un suivi d'un total de 817 patients-année
- l'exposition médiane dans le groupe ponesimod total (correspondant aux trois doses évaluées de 10, 20 et 40 mg/j) été a de 7,95 ans (2 372 patient-années).

Les EI rapportés au cours de cette étude de suivi ont été de même ordre que ceux identifiés lors de l'étude à plus court terme avec comme EI les plus fréquents (survenant chez ≥ 10 % des patients), avec dans le groupe ponesimod total : rhinopharyngite (30,1%), céphalées (23,7%), infections des voies respiratoires supérieures (20,9%), bronchite (14%), infections urinaires (13,1%), douleurs dorsales (12,9%), grippe (12,9%), toux (11,5%), augmentation du taux d'ALAT (12%), étourdissements (11%) et fatigue (10,3%).

Des EI ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude ont été rapportés chez 11,0 % des patients du groupe ponesimod 20 mg et 16,1 % dans le groupe ponesimod total parmi la dyspnée (1,6%) et l'augmentation du taux d'ALAT (1,1%).

Des EI graves ont été rapportés chez 18,6 % des patients du groupe ponesimod 20 mg et 17,7 % des patients du groupe ponesimod total parmi les infections (3%) et les tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (3%).

Un décès est survenu après la première prise de ponesimod chez un patient présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire. Le patient est décédé subitement de causes inconnues et ce décès a été considéré comme non lié au traitement à l'étude par l'investigateur.

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

Le tableau ci-dessous présente les risques importants identifiés, les risques importants potentiels et les informations manquantes de la version 1.3 du PGR européen approuvé le 18 mars 2021.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie survenant après l'administration de la 1^{ère} dose - Œdème maculaire - Bronchoconstriction
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte hépatique sévère - Infections opportunistes graves incluant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - Cancer cutané - Cancer non cutané - Toxicité sur la reproduction et embryofœtale - Convulsions - Symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus [PRES (leucoencéphalopathie postérieure réversible), EMAD (encéphalomyélite aiguë disséminée), récurrences atypiques de sclérose en plaques]
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez le patient âgé - Sécurité du ponesimod au long cours

► Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel PONVORY (ponesimod) est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire PONVORY (ponesimod) reçoivent un dossier d'information destiné aux professionnels de santé contenant les éléments suivants :

- informations sur les moyens d'accéder à la dernière version du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de PONVORY ;
- guide de prescription (« checklist ») à remettre à tous les professionnels de santé ;
- guide pour les patients/aidants ;
- carte-patient spécifique à la grossesse.

7.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : rhinopharyngite (19,7 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (17,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (11 %).

Description de certains effets indésirables

Bradycardies

Dans l'étude OPTIMUM de phase 3 (voir rubrique 5.1 du RCP), une bradycardie a été rapportée à l'initiation du traitement (bradycardie sinusale/FC inférieure à 50 bpm à l'ECG le jour 1) chez 5,8 % des patients traités par le ponésimod, contre 1,6 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide. Les patients présentant une bradycardie étaient généralement asymptomatiques. La bradycardie s'est résolue chez tous les patients sans intervention et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement par le ponésimod. Le jour 1, 3 patients traités par le ponésimod présentaient une FC post-dose asymptomatique inférieure ou égale à 40 bpm ; les 3 patients avaient tous une FC initiale inférieure à 55 bpm.

L'initiation du traitement par le ponésimod a été associée à des retards de conduction AV transitoires suivant un schéma temporel similaire à la diminution de la FC observée pendant la titration de dose. Les retards de conduction AV se sont manifestés par un bloc AV du premier degré (allongement de l'intervalle PR à l'ECG), qui s'est produit chez 3,4 % des patients traités par le ponésimod et chez 1,2 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide dans l'étude OPTIMUM. Aucun bloc AV du second degré, de type Mobitz I (Wenckebach), n'a été observé dans OPTIMUM. Les anomalies de conduction étaient généralement de nature transitoire, asymptomatique, ont disparu dans les 24 heures, se sont résolues sans intervention, et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par le ponésimod.

Infections

Dans l'étude OPTIMUM de phase 3 (voir rubrique 5.1 du RCP), le taux global d'infections était comparable entre les patients traités par le ponésimod et ceux recevant 14 mg de tériflunomide (54,2 % contre 52,1 % respectivement). Les rhinopharyngites et les infections virales étaient plus fréquentes chez les patients traités par le ponésimod. Des infections graves ou sévères sont apparues à un taux de 1,6 % chez les patients traités par le ponésimod, contre 0,9 % chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide.

Dans OPTIMUM, le taux d'infections herpétiques n'était pas différent entre les patients traités par le ponésimod et ceux recevant 14 mg de tériflunomide (4,8 %).

Diminution du taux de lymphocytes

Dans OPTIMUM, 3,2 % des patients traités par le ponésimod, contre aucun des patients recevant 14 mg de tériflunomide, ont présenté un taux de lymphocytes inférieur à $0,2 \times 10^9$ /L les valeurs revenant généralement à plus de $0,2 \times 10^9$ /L avec la poursuite du traitement par le ponésimod.

Œdème maculaire

Dans OPTIMUM, un œdème maculaire a été signalé chez 1,1 % des patients traités par le ponésimod, contre aucun des patients recevant 14 mg de tériflunomide.

Élévation des enzymes hépatiques

Dans OPTIMUM, des élévations de l'ALAT de trois et cinq fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues chez 17,3 % et 4,6 % des patients traités par le ponésimod, respectivement, contre 8,3 % et 2,5 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide, respectivement. Une élévation de l'ALAT de huit fois la LSN a été observée chez 0,7 % des patients traités par le ponésimod, contre 2,1 % chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. La majorité des élévations se sont produites dans les 6 ou 12 mois suivant l'initiation du traitement. Les taux d'ALAT sont revenus à la normale après l'arrêt du ponésimod. La plupart des cas d'augmentation de l'ALAT $\geq 3 \times$ LSN ont été résolus avec la poursuite du traitement par le ponésimod, et les autres cas ont été résolus avec l'arrêt du traitement. Lors des essais cliniques, le ponésimod était arrêté si l'élévation dépassait une augmentation de 3 fois la LSN et si le patient présentait des symptômes liés à un dysfonctionnement hépatique.

Crises convulsives

Dans OPTIMUM, des cas de convulsions ont été signalés chez 1,4 % des patients traités par le ponésimod, contre 0,2 % chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. On ne sait pas si ces événements étaient liés aux effets de la sclérose en plaques, au ponésimod ou à une combinaison des deux.

Effets pulmonaires

Des diminutions dose-dépendantes du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ont été observées chez les patients traités par le ponésimod (voir rubrique 4.4). Dans l'étude OPTIMUM, une proportion plus élevée de patients traités par le ponésimod (19,4 %) a enregistré une réduction de plus de 20 % par rapport à l'inclusion, du pourcentage de VEMS prédit par rapport à 10,6 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide. La réduction par rapport à l'inclusion du pourcentage de VEMS prédit à 2 ans était de 8,3 % chez les patients traités par le ponésimod, contre 4,4 % chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. Les variations du VEMS et de la DLCO semblent être partiellement réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude OPTIMUM, 7 patients ont arrêté le ponésimod en raison d'effets indésirables pulmonaires (dyspnée). Le ponésimod a été testé chez des patients atteints de SEP présentant un asthme léger à modéré ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Les variations du VEMS étaient similaires dans ce sous-groupe par rapport au sous-groupe de patients ne présentant pas d'affections pulmonaires à l'inclusion.

Augmentation de la pression artérielle

Dans OPTIMUM, l'augmentation moyenne chez les patients traités par le ponésimod était de 2,9 mm Hg pour la pression artérielle systolique et de 2,8 mm Hg pour la pression artérielle diastolique, contre 2,8 mm Hg et 3,1 mm Hg, respectivement chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. L'augmentation de la pression artérielle avec le ponésimod a été détectée pour la première fois environ 1 mois après l'initiation du traitement et a persisté avec la poursuite du traitement. Les valeurs de la pression artérielle après l'arrêt du traitement par le ponésimod indiquent une réversibilité. L'hypertension a été signalée comme un effet indésirable chez 10,1 % des patients traités par le ponésimod et chez 9,0 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide.

Tumeurs cutanées

Dans OPTIMUM, un cas de mélanome malin et deux cas de carcinome basocellulaire (0,4 %) ont été signalés chez les patients traités par le ponésimod, contre un cas de carcinome basocellulaire (0,2 %) chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. Un risque accru de tumeurs malignes cutanées a été signalé en association avec un autre modulateur des récepteurs de la S1P »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de PONVORY (ponésimod) dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) repose principalement sur une étude randomisée en double aveugle de phase III, l'étude OPTIMUM.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude OPTIMUM est une étude de phase III de supériorité versus tériflunomide, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, chez des patients atteints de SEP-R.

Cette étude avait une durée de 108 semaines et la poussée était confirmée si elle était accompagnée d'un changement cliniquement significatif de l'EDSS.

Conformément aux posologies de l'AMM, les patients recevaient une augmentation progressive de doses (cf section 03 Posologie) pendant 14 jours puis une dose d'entretien de 20mg par voie orale, une fois par jour.

Au total 1133 patients ont été randomisés dans l'étude OPTIMUM. A noter que seul 2,6% de la population de l'étude souffrait d'une forme secondairement progressive de SEP.

Le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées (ARR) défini par le nombre de poussées confirmées au cours d'une année dans la population en ITT.

L'étude pivot OPTIMUM a démontré la supériorité statistiquement significative du ponesimod 20 mg par rapport au tériflunomide 14mg en termes de réduction du taux annualisé de poussées confirmées, soit une réduction absolue de 0,088 et, une réduction relative statistiquement significative de 30,5% par rapport au tériflunomide. (ARR ratio : 0,695; IC_{99%} : [0,536, 0,902] ; p = 0,0003).

Deux des trois critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré une différence significative avec le tériflunomide, en faveur du ponesimod sur :

- la stabilisation des symptômes de fatigue, avec une différence moyenne de : -3,57 [IC_{95%} : -5,83, -1,32] ; p = 0,0019) (score de -0,01 pour le groupe ponesimod *versus* 3,56 pour le groupe tériflunomide)
- le nombre de nouvelles lésions cérébrales inflammatoires (CUAL), avec une réduction absolue entre les groupes de 1,759 et une réduction relative de 56% sous ponesimod par rapport au tériflunomide (rate ratio : 0,444; IC_{95%} : [0,364, 0,542] ; p <0,0001) (moyenne estimée de lésions par an de 1,405 et 3,164 respectivement dans chaque groupe)

Le 3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé, la réduction du risque de progression du handicap confirmée à 12 semaines, n'a pas différencié entre les groupes ponesimod et tériflunomide. A noter que la progression du handicap à 24 semaines a été évaluée de manière exploratoire.

Une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte des différents médicaments indiqués dans la SEP-R (47 études randomisées retenues) a été réalisée par le laboratoire.

Au regard des limites méthodologiques de cette comparaison indirecte d'études ayant inclus des populations de caractéristiques différentes et évalués sur des critères de jugement différents également, le bénéfice net avec PONVORY (ponesimod) reste incertain et difficile à mettre en perspective avec les comparateurs.

En plus des symptômes de fatigue évalués dans cette étude, la qualité de vie sur la base du score SF 36 a été étudiée. Cependant, en raison du caractère exploratoire aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

► Tolérance

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont : rhinopharyngite (19,7 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (17,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (11 %).

Les risques importants potentiels identifiés dans le PGR sont : bradyarythmie survenant après l'administration de la 1^{ère} dose, odème maculaire, bronchoconstriction.

Dans l'ensemble des études OPTIMUM, AC-058B201 et AC-058B202, les patients recevant du ponesimod ont rapporté une proportion similaire d'effets indésirables sous traitement ou d'effets indésirables graves. Ces données semblent cohérentes avec les données de tolérance précédemment observées en phase II et avec le profil de tolérance connu des autres modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P). A noter qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été associé à un traitement au long terme.

► Discussion

Une étude de phase III (OPTIMUM) de supériorité, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles comparative versus tériflunomide (comparateur cliniquement pertinent) a démontré une réduction significative du taux annualisé de poussées à 108 semaines (critère de jugement principal) chez des patients ayant une SEP-R, bien que la différence observée entre les deux groupes soit modeste.

La supériorité a également été démontrée sur les symptômes de fatigue à 108 semaines, critère d'intérêt dans cette maladie ayant un fort impact sur la qualité de vie, ainsi que sur la variation du nombre de CUAL.

A noter que la population de l'étude de phase III comprenait 97,4% de patients présentant une SEP-RR et 2,6% de patients présentant une SEP-SP.

Il est à souligner que ZEPOSIA (ozanimod) et KESIMPTA (ofatumumab) disposant de la même indication ont fait l'objet d'un développement concomitant.

Cependant, la portée des résultats est limitée par :

- la qualité de démonstration sur la réduction des symptômes de fatigue (échelle récente ayant été validée sur une seule cohorte d'un nombre limité de patients) ainsi que la quantité d'effet pouvant être qualifiée de modeste.
- l'absence de démonstration d'une différence significative sur le critère d'amélioration confirmée du handicap à 3 mois *versus* tériflunomide (3ème critère de jugement hiérarchisé dans l'étude pivot) considéré comme un critère pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient.
- l'absence de démonstration d'une différence sur le critère d'amélioration confirmée du handicap à 6 mois *versus* tériflunomide (évaluée uniquement de manière exploratoire).
- Ne part

Compte tenu des données, il est attendu *versus* tériflunomide un impact sur la morbidité des patients atteints d'une forme active de SEP-RR. Toutefois, aucun impact supplémentaire n'a été démontré sur le ralentissement de la progression du handicap, enjeu majeur dans la prise en charge de cette maladie. L'impact supplémentaire de ponesimod sur la morbidité des patients atteints de SEP-SP reste à établir faute de données robustes.

De plus, faute de données de comparaison directe *versus* les autres alternatives disponibles, l'impact supplémentaire en termes de morbidité de PONVORY (ponesimod) *versus* ces médicaments n'est pas démontré.

En conséquence, PONVORY (ponesimod) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié uniquement dans les formes actives de SEP-RR.

07.5 Programme d'études

Selon les informations rapportées par le laboratoire, dans l'indication de l'AMM :

- L'étude de suivi de l'étude AC-058B201 actuellement en cours chez les patients ayant terminé l'étude AC-058B201, et dont le rapport intermédiaire est disponible et les données détaillées dans cet avis. La date du rapport final est prévue pour le 14 décembre 2024.
- L'étude AC-058B303/OPTIMUM-LT qui est multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles de l'étude AC-058B201 pour étudier la sécurité, la tolérance et l'efficacité à long terme de 10, 20 et 40 mg/jour de ponesimod chez des patients atteints de SEP-RR. La date du rapport finale est prévue pour le 15 février 2025.
- Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'efficacité et la sécurité du ponesimod par rapport au fingolimod pendant 108 semaines de traitement chez des patients pédiatriques âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de SEP-RR. Les données seront disponibles durant l'année 2028.
- Une étude observationnelle durant la grossesse prévue pour 2033, dont l'objectif est de recueillir et d'évaluer en prospectif, les données de sécurité durant la grossesse et sur le risque de malformations congénitales des femmes exposées au ponesimod.

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^{26,27}.

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) et l'ozanimod (ZEPOSIA) dans les formes RR actives. En cas de SEP-R active, les anti-CD20 l'ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA) peuvent être utilisés.

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. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.²⁸

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^{Erreur ! Signet non défini.,22}.

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 maladie²⁹,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne,
- Les anti-CD-20 ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA) peuvent également être utilisés dans les SEP-R (RR ou SP) très actives, s'ils n'ont pas été utilisés en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué leur efficacité et leur tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- La cladribine (MAVENCLAD) indiquée dans les formes très-actives de SEP-R,
- Et 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.

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 au long cours de ces immunosuppresseurs

²⁶ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018

²⁷ Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37

²⁸ POINTS TO CONSIDER ON APPLICATION WITH 1. META-ANALYSES ; 2. ONE PIVOTAL STUDY - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - London, 31 May 2001 CPMP/EWP/2330/99

²⁹ Les formes très actives de SEP-RR correspondent aux groupes de malades 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 sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente

puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Place de PONVORY (ponesimod) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité versus tériflunomide 14mg (AUBAGIO) en termes de réduction du taux annualisé de poussées, sans démonstration d'une supériorité sur la réduction de la progression du handicap à 3 mois, dans une étude ayant inclus majoritairement des patients atteints de SEP-RR,
 - du profil de tolérance à moyen terme (recul médian de 8,02 années) acceptable et similaire au profil connu des autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.
- PONVORY (ponesimod) est une option de traitement de 1ère intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR).

On ne dispose pas de données comparatives robustes *versus* les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, ce qui ne permet pas de le hiérarchiser par rapport à ces médicaments.

Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.

Faute de données robustes chez les patients atteints d'une forme de SEP-SP, PONVORY (ponesimod) n'a pas sa place dans la prise en charge des formes de sclérose en plaques secondairement progressives.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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 est une affection neurologique chronique grave, évolutive, 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.

► PONVORY (ponesimod) est un médicament à visée préventive des poussées.

► Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité versus tériflunomide 14mg (AUBAGIO) en termes de réduction du taux annualisé de poussées, sans démonstration d'une supériorité sur la réduction de la progression du handicap à 3 mois, dans une étude ayant inclus majoritairement des patients atteints de SEP-RR,

- du profil de tolérance à moyen terme (recul médian de 8,02 années) acceptable et similaire au profil connu des autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P, Le rapport efficacité/effets indésirables est :
- important dans la SEP-RR
- mal établi dans les formes secondairement progressives.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf rubrique 05. Comparateurs)

► PONVORY (ponesimod) est une option de traitement de 1ère intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR). Faute de données robustes chez les patients atteints d'une forme de SEP-SP, PONVORY (ponesimod) n'a pas sa place dans la prise en charge des formes de sclérose en plaques secondairement progressives.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la SEP-R et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré versus tériflunomide uniquement sur la morbidité en termes de réduction du taux annualisé de poussée, mais sans impact démontré sur l'amélioration confirmée du handicap à 3 mois, et d'un impact sur la qualité de vie qui reste à confirmer au regard de l'amélioration des symptômes de fatigue, bien que statistiquement significative, sur une échelle discutable et avec une quantité d'effet modeste, et en l'absence de données robustes sur d'autres critères de qualité de vie,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins ou de vie

PONVORY (ponesimod) 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 PONVORY (ponesimod) est

- **important uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres formes de sclérose en plaques.**

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 le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

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 de la spécialité chez les autres patients de l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Dans la SEP-RR

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de PONVORY (ponesimod) 20mg par rapport au tériflunomide 14mg en termes de réduction du taux annualisé de poussée à 108 semaines (critère de jugement principal) avec une réduction relative de 30,5%. (ARR ratio : 0,695; IC99% : [0,536, 0,902] ; p = 0,0003)
- du profil de tolérance à moyen terme connu (8 années) et similaire aux autres modulateurs S1P

mais tenant compte de :

- l'absence de démonstration d'une différence sur le critère de progression du handicap à 3 mois *versus* tériflunomide considéré comme un critère pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient.
- la quantité d'effet modeste sur la réduction des symptômes de fatigue (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé), versus tériflunomide, évaluée sur une échelle peu utilisée, et en l'absence de données robustes sur d'autres critères de qualité de vie

La Commission de la Transparence considère que PONVORY (ponesimod) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), au même titre que ZEPOSIA (ozanimod), dans la stratégie de prise en charge des formes actives de SEP-RR.

9.2.2 Dans la SEP secondairement progressive

Sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de PONVORY (ponesimod) correspond aux patients adultes ayant une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR).

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence de la SEP-RR n'a été retrouvée.

Le nombre de patients souffrant d'une SEP peut être estimé à l'aide du nombre de patients en Affection Longue Durée en 2019. La prévalence étant de 153/100 000^{Erreur ! Signet non défini.}, et après extrapolation à la population française au 1^{er} janvier 2021 (soit 67 422 millions d'habitants)^{30,31}, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaque à environ 103 155.

D'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)³² au 15 décembre 2019, les formes récurrente-rémittente représentent 55,2 % de l'ensemble des SEP, soit un nombre maximum de patients de 56 941 en forme récurrente rémittente (SEP-RR). D'après les données sur l'ensemble des patients vus en consultation au moins une fois dans les deux ans précédant l'export du 15 décembre 2019, environ 58,3 % avaient une SEP-RR active ou très active, soit 33 197 patients.³³

³⁰ INSEE. Estimation de la population au 1er janvier 2021. Téléchargement. Fichier estim-pop-dep-sexe-gca-1975-2021. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198#consulter> [consulté le 08/03/2021]

³¹ INSEE. Bilan démographique 2020 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724> [consulté le 08/03/2021]

³² OFSEP <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte> Données au 15 Décembre 2019. [consulté le 06/03/2021]

³³ HAS. Commission de la transparence. Avis ZEPOSIA du 2 décembre 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18799_ZEPOSIA_PIC_INS_AvisDef_CT18799.pdf

Au total, la population cible de PONVORY (ponesimod) est estimée à environ 33 200 patients ayant une forme active de SEP-RR.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

La commission encourage le laboratoire à réaliser une étude post-inscription en collaboration avec l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaque (OFSEP).

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13/07/2021 Date d'examen et d'adoption : 21/07/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Ligue Française contre la Sclérose en Plaques)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>PONVORY, comprimés pelliculés – pack d'initiation de traitement</u> Conditionnement 14 comprimés (CIP : 34009 302 322 3 1) <ul style="list-style-type: none"> - 2 comprimés pelliculés de 2 mg - 2 comprimés pelliculés de 3 mg - 2 comprimés pelliculés de 4 mg - 1 comprimé pelliculé de 5 mg - 1 comprimé pelliculé de 6 mg - 1 comprimé pelliculé de 7 mg - 1 comprimé pelliculé de 8 mg - 1 comprimé pelliculé de 9 mg - 3 comprimés pelliculés de 10 mg <u>PONVORY 20 mg, comprimés pelliculés</u> Conditionnement 28 comprimés (CIP : 34009 302 322 2 4)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/05/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
Code ATC	L04AA50

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire