

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ocrelizumab

OCREVUS 920 mg,

solution injectable

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 14 mai 2025

- Sclérose en plaques
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans :

- le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.
- le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

Pas de progrès de la nouvelle présentation en solution injectable **pour administration sous-cutanée** par rapport à la présentation OCREVUS 300 mg, solution à diluer **pour perfusion** (ocrelizumab) déjà disponible.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	<p>Cette spécialité est un complément de gamme de la spécialité OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion (ocrelizumab). Les deux spécialités diffèrent par leurs dosages (920 mg <i>versus</i> 300 mg respectivement) et leurs voies d'administration associées au temps d'administration (injection sous-cutanée pendant environ 10 minutes <i>versus</i> perfusion intraveineuse en 2 à 3,5 heures respectivement). La fréquence d'administration est identique pour les deux spécialités à savoir tous les 6 mois (les perfusions IV nécessitent cependant une dose initiale correspondant à une première dose suivie d'une seconde dose deux semaines plus tard).</p> <p>La spécialité OCREVUS 920 mg, solution injectable, pour administration sous-cutanée, faisant l'objet du présent avis, contient la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des substances actives co-formulées lors d'une administration sous-cutanée.</p> <p>Pour rappel, dans ses avis d'inscription du 30 mai 2018¹ et du 11 juillet 2018², la Commission a octroyé à la spécialité OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion (ocrelizumab) un service médical rendu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – modéré dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. – important 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.
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indications de l'AMM :</p> <p>« Ocrevus 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>Ocrevus est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1 du RCP) ».</p>
DCI (code ATC)	ocrelizumab (L04AG08)
Présentation concernée*	<p>OCREVUS 920 mg, solution injectable</p> <p>– 1 flacon en verre de 23 mL (CIP : 34009 551 018 9 5)</p>
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 20/06/2024</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : Sans objet.</p> <p>Cette spécialité fait l'objet d'un PGR européen.</p>

¹ Avis de la Commission du 30 mai 2018. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868189/fr/ocrevus-sep-recurrente [accédé le 29/04/2025]

² Avis de la Commission du 11 juillet 2018. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immuno-suppresseur-sep-d-emblée-progressive [accédé le 29/04/2025]

	Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques. La première administration doit être effectuée sous surveillance clinique avec un matériel médical approprié nécessaire pour la prise en charge des réactions sévères telles que des réactions sévères liées à l'injection, des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4 du RCP).</p> <p>La dose recommandée est 920 mg, en injection sous-cutanée, administrée tous les 6 mois. L'administration par injection sous-cutanée doit être toujours réalisée par un professionnel de santé.</p> <p>Aucune division de la dose initiale ou des doses suivantes en administrations séparées n'est nécessaire.</p> <p>Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab.</p>
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> – Date d'examen et d'adoption : 14 mai 2025.

2. Complément d'informations

La demande d'inscription de la spécialité OCREVUS 920 mg, solution injectable, en administration sous-cutanée, repose sur deux études :

- l'étude de phase Ib OCARINA I (NCT03972306³), de recherche de dose, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'immunogénicité de l'administration d'ocrelizumab par voie sous-cutanée chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) ou primaire progressive (SEP-PP) afin de sélectionner une dose pour la réalisation de l'étude de phase III OCARINA II⁴. Compte-tenu de son objectif principal, les résultats issus de cette étude ne seront pas détaillés ;
- l'étude de phase III OCARINA II (NCT05232825⁴), de non-infériorité, randomisée, en groupe parallèle, en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'ocrelizumab administré par voie sous-cutanée par rapport à l'ocrelizumab administré par voie intraveineuse en termes de pharmacocinétique évaluée à 12 semaines chez 236 patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) ou primaire progressive (SEP-PP).

³ Newsome SD, Goldstick L, Robertson DS et al. Subcutaneous ocrelizumab in multiple sclerosis: Results of the Phase 1b OCARINA I study. Ann Clin Transl Neurol. 2024 ; 11 :3215-26.

⁴ Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj KW et al. Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis: Results of the Phase 3 OCARINA II Study. Neurology. 2025 ; 104 (9):e213574.

2.1 Synthèse des données d'efficacité

2.1.1 Etude OCARINA II⁴

Il s'agit d'une étude de phase III de non-infériorité, randomisée, en groupe parallèle, en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'ocrelizumab administré par voie sous-cutanée (SC) versus ocrelizumab administré par voie intraveineuse (IV) en termes de pharmacocinétique évaluée à 12 semaines chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) ou primaire progressive (SEP-PP).

L'étude durait au maximum 120 semaines et comportait :

- une période de traitement de 96 semaines avec :
 - une période contrôlée de 24 semaines sous ocrelizumab IV ou SC
 - une période non contrôlée de 72 semaines sous ocrelizumab SC (avec un switch des patients ayant débuté sous ocrelizumab IV sous ocrelizumab SC)
- une période de suivi de la tolérance toutes les 24 semaines jusqu'à 48 semaines après la dernière dose.

L'étude a débuté le 3 mai 2022 (1er patient inclus) et l'analyse finale du critère de jugement principal de pharmacocinétique⁵ a eu lieu le 10 mars 2023. L'étude est toujours en cours. La publication de l'étude⁴ rapporte des résultats d'efficacité et de tolérance à un suivi supplémentaire à une date d'analyse du 4 décembre 2023. Ces résultats sont par conséquent détaillés ci-dessous.

Un total de 236 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir durant la période contrôlée :

- Groupe ocrelizumab IV (n=118) : une dose unique d'ocrelizumab 600 mg par voie IV, répartie en deux perfusions de 300 mg espacées de 2 semaines
- Groupe ocrelizumab SC (n=118) : une dose ocrelizumab 920 mg par voie SC à J1

Les patients recevaient ensuite durant la période non contrôlée une injection d'ocrelizumab 920 mg SC toutes les 24 semaines jusqu'à la semaine 96.

Les patients ont reçu une prémédication afin de minimiser le risque de réactions à l'injection et de réactions liées à la perfusion.

A la date d'analyse du 4 décembre 2023 :

- le pourcentage de patients ayant complété la période contrôlée de 24 semaines de traitement et étant entrés dans la période de traitement non contrôlée était de 98,7 % (n=233/236),
- le pourcentage de patients ayant complété l'étude à 48 semaines de traitement était de 94,1 % dans le groupe ocrelizumab IV/SC et 96,6 % dans le groupe ocrelizumab SC/SC.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen (ET) des patients était de 39,9 (11,6) ans et la majorité des patients était des femmes (62,3 %). En moyenne, les premiers symptômes de la maladie étaient apparus environ 7,3 ans avant l'inclusion et le diagnostic 5,2 ans avant l'inclusion. Environ la moitié des patients (52,5 %) avait déjà reçu un traitement de fond antérieur.

Le critère de jugement principal était l'aire sous la courbe de la concentration sérique d'ocrelizumab après administration SC *versus* administration IV, du jour 1 à la semaine 12 de traitement (AUC_{S1-12}). La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % était >

⁵ L'analyse pour ce critère était effectuée lorsque le dernier patient inclus terminait la période contrôlée de 12 semaines afin de s'assurer que toutes les données de pharmacocinétiques étaient disponibles.

0,8, correspondant à la limite inférieure de la fourchette de bioéquivalence établie par les recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA)⁶.

En termes de résultats, la non-infériorité de l'ocrelizumab 920 mg SC a été démontrée par rapport à l'ocrelizumab 600 mg IV en termes d'aire sous la courbe à 12 semaines (AUC_{S1-12}) après l'injection (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Ratio des moyennes géométriques et IC90% de l'aire sous la courbe entre la semaine 1 et la semaine 12 (population PK) – Etude OCARINA II

	Groupe ocrelizumab 920 mg SC	Groupe ocrelizumab 600 mg IV
n	116	116
AUC _{S1-12} , moyenne estimée (µg/mL)	3 500	2 750
Ratio des moyennes géométriques	1,29	
[IC90%]	[1,23 - 1,35]	

IC : intervalle de confiance

L'étude comportait également des critères de jugement secondaires radiologiques et d'efficacité clinique (taux annualisé de poussées chez les patients atteints de SEP-R et score EDSS aux semaines 24, 48 et 96). Compte-tenu de leurs caractères exploratoires, ces résultats ne seront pas détaillés.

2.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie à l'aide d'échelles spécifiques ou génériques de celle-ci n'était prévue dans l'étude OCARINA II dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

2.3 Tolérance

2.3.1 Données issues des études cliniques

A la date d'analyse du 4 décembre 2023, durant la période contrôlée de 24 semaines (correspondant à une injection d'ocrelizumab IV ou SC), le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI était moins important dans le groupe ocrelizumab IV (47,5 % (56/118)) que dans le groupe ocrelizumab SC (78 % (92/118)). Les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : les réactions liées à l'injection (0% dans le groupe ocrelizumab IV versus 48,3 % dans le groupe ocrelizumab SC), les réactions liées à l'injection locales (0 % vs 45,8 %), les réactions à l'injection systémiques (0% vs 11 %), les réactions liées à la perfusion (16,9 % vs 0%), les céphalées (2,5 % vs 10,2 %), les infections des voies respiratoires supérieures (7,6 % vs 6,8 %) et les infections à la COVID-19 (4,2 % vs 6,8%). Des précisions concernant les réactions liées à l'injection sont rapportées en rubrique « 2.3.2. Données issues du RCP » ci-dessous.

Un total de 3 patients (2,5%) respectivement dans chaque groupe a rapporté au moins un EI grave (EIG). Aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

A la date d'analyse du 4 décembre 2023, durant la période totale de traitement de 96 semaines, un total de 233 patients ont reçu au moins une dose d'ocrelizumab 920 mg SC. La durée médiane

⁶ EMA "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" [2010]

d'exposition (min-max) était de 53,7 semaines (1,0–83,0). Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI était de 75,1 % (175/233) dont les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : les réactions liées à l'injection (51,5 %), les réactions liées à l'injection locales (50,2 %), les réactions à l'injection systémiques (11,6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (7,7 %), les infections à la COVID-19 (6,0 %) et les céphalées (5,2 %).

Un total de 6/233 patients (2,6 %) ont rapporté au moins un EIG. Aucun EI n'a conduit à un arrêt de traitement et aucun décès n'a été rapporté.

2.3.2 Données issues du RCP

« Le profil de sécurité d'OCREVUS 920 mg, solution injectable (ocrelizumab) en administration sous-cutanée a été cohérent avec le profil de sécurité connu d'ocrelizumab par voie intraveineuse à l'exception des effets indésirables très fréquents de réactions liées à l'injection (cf. description ci-dessous).

Description des effets indésirables sélectionnés : Réactions liées à l'injection (RLI) (très fréquents)

Sur la base des symptômes observés, les RLI sont classées en réactions systémiques et réactions locales.

Dans l'étude OCARINA II, 118 patients (naïfs d'ocrelizumab) ont reçu la première injection du produit. Les symptômes les plus fréquents rapportés dans le cadre des RLI systémiques et locales incluaient : des céphalées (2,5 %), des nausées (1,7 %), des érythèmes au site d'injection (29,7 %), des douleurs au site d'injection (14,4 %), des gonflements au site d'injection (8,5 %), et des prurits au site d'injection (6,8 %). Des RLI sont survenues chez 48,3 % de ces patients après la première injection. Sur les 118 patients, 11,0 % et 45,8 % des patients ont présenté respectivement au moins un événement de RLI systémique et de RLI locale. Parmi les patients présentant des RLI, la majorité des patients (82,5 %) a présenté des RLI dans les 24 heures suivant la fin de l'injection, et non pendant l'injection. Toutes les RLI étaient non graves et de sévérité légère (71,9 %) ou modérée (28,1 %). La durée médiane de la RLI a été de 3 jours pour les RLI systémiques et de 4 jours pour les RLI locales. Tous les patients se sont rétablis de leurs RLI, dont 26,3 % ont nécessité un traitement symptomatique.

Dans l'étude OCARINA I, 125 patients ont reçu une ou plusieurs injections sous-cutanée d'ocrelizumab 1200 mg. Sur les 125 patients ayant reçu la première injection, 16,0 % ont présenté au moins un événement de RLI systémique et 64,0 % ont présenté au moins un événement de RLI locale. Sur les 104 patients ayant reçu la seconde injection, l'incidence des RLI systémiques et des RLI locales a diminué respectivement à 7,7 % et 37,5 %. Toutes les RLI étaient non graves et toutes, à l'exception d'une, étaient de sévérité légère ou modérée lors de la première injection. Toutes les RLI étaient non graves et de sévérité légère ou modérée lors de la deuxième injection. 21,2 % et 17,9 % des patients ayant présenté une RLI ont nécessité respectivement un traitement symptomatique après la première et la deuxième injection.

[...]

Concernant les données d'immunogénicité : dans les études OCARINA I et OCARINA II, aucun patient n'a présenté d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA) sous traitement à ocrelizumab. Les ADA des patients dans l'étude OCARINA II ont été recherchés à l'inclusion puis tous les 6 mois après le traitement pendant toute la durée de l'étude. Par conséquent, il est possible que les anticorps ADA ne soient pas détectés entre les temps d'évaluation. L'incidence des anticorps anti-rHuPH20 (hyaluronidase) apparus sous traitement chez les patients traités par ocrelizumab par voie

sous-cutanée dans l'étude OCARINA I a été de 2,3 % (3/132). Aucun patient de l'étude OCARINA II n'a développé d'anticorps anti-rHuPH20 pendant le traitement. »

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

Le laboratoire a fourni les données issues du PGR 9.1 en date du 25 janvier 2024. Depuis la précédente évaluation par la Commission, le risque important identifié de OCREVUS (ocrelizumab) de réactions liées à la perfusion a été élargi afin d'intégrer également les réactions liées à l'injection observées avec la formulation sous-cutanée. Les autres risques sont inchangés.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Réactions liées à la perfusion (observées avec la formulation IV) et réactions à l'injection (observées avec la formulation sous cutanée)– Infections
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Affections malignes, incluant le cancer du sein– Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Sécurité lors de la grossesse et de l'allaitement– Tolérance à long terme– Sécurité dans la population pédiatrique

2.3.4 Données issues des Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)

Le laboratoire a fourni les PBRER couvrant la période du 28 mars 2021 au 27 mars 2024 et intégrant les données disponibles avec la nouvelle formulation OCREVUS 920 mg, solution injectable (ocrelizumab), en administration sous-cutanée.

Durant cette période, un nouveau signal de réaction au site d'injection a été classé en tant que risque identifié pour la formulation sous-cutanée, sans être catégorisé comme risque important.

Il est à noter :

- la mise à jour du RCP (rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») sur l'ajout de facteurs de risque de LEMP (lymphopénie, âge avancé) chez les patients traités par anticorps anti-CD20, dont ocrelizumab
- la mise à jour du RCP (rubriques « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8. « Effets indésirables ») pour ajouter les EI de type neutropénies tardives (survenant au moins 4 semaines après la dernière perfusion d'OCREVUS (ocrelizumab)) suite à des cas post-commercialisation.
- la mise à jour du RCP (rubriques « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » et « 5.3 Données de sécurité préclinique) pour ajouter des recommandations concernant l'allaitement.
- la mise à jour du RCP (rubriques « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » et « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques ») pour ajouter des recommandations concernant la grossesse et la contraception pendant le traitement par ocrelizumab.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

3.1.1 Dans l'indication de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire

Bien qu'ils ne disposent pas d'une AMM dans la SEP-PP, plusieurs immunomodulateurs et immunosuppresseurs sont utilisés dans cette forme de SEP, notamment :

- les médicaments ayant une AMM dans les SEP-R (natalizumab, fingolimod, teriflunomide, interféron bêta, acétate de glatiramère ou mitoxantrone) ;
- certains immunosuppresseurs dont le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate ;
- le rituximab, autre anti-CD20, utilisé dans la pratique courante en France et en Europe^{7,8,9}. Le développement clinique en phase III d'ocrelizumab dans les SEP-PP repose d'ailleurs sur les données d'une étude de phase II/III ayant évalué rituximab dans une population moins restreinte (étude OLYMPUS)¹⁰. Le critère principal de cette étude n'ayant pas été atteint et des analyses post hoc suggérant un possible effet de rituximab dans la population de l'AMM d'OCREVUS. Ces analyses post-hoc issues d'une étude négative ont été considérées comme des données complémentaires pour l'octroi de l'AMM de l'OCREVUS dans les SEP-PP¹¹.

L'intérêt thérapeutique de ces médicaments utilisés hors-AMM n'a pas été formellement démontré à ce jour.

La biotine à haute dose (QIZENDAY) était également initialement utilisée dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des SEP-PP et SEP-SP depuis juin 2016. Elle ne fait plus l'objet d'ATUc depuis le 13 mai 2020¹².

Au total, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent d'OCREVUS (ocrelizumab) dans cette indication.

⁷ Piehl F and Hillert J. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - Yes. Mult Scler. 2018: 1352458518757930

⁸ Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - No. Mult Scler 2018: 1352458518757931

⁹ Cree BA. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - Commentary. Mult Scler. 2018: 1352458518760717

¹⁰ Hawker et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol 2009; 66: 460-71

¹¹ EMA. Assessment report (EPAR) OCREVUS. Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000

¹² <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/qizenday-100-mg-gelule> [accédé le 06/05/2025]

3.1.2 Dans l'indication des formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les suivants :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Interférons					
BETAFERON (interféron- β 1b) Bayer Santé	<ul style="list-style-type: none"> SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ; Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. 	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
PLEGRIDY (interféron- β 1a pégylé) Biogen	SEP-RR	15/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.	Oui
AVONEX (interféron- β 1a) Teva Santé	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR ; Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie <p>Le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.</p>	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
REBIF (interféron- β 1a) Merck Serono	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes ; des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (REBIF44 μg et REBIF 8,8 μg / 22 μg uniquement) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP 	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

	évoluant sans poussées associées.				
Autres principes actifs					
AUBAGIO (térfunomide) Sanofi-Aventis	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	02/10/2019 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TECFIDERA (diméthyl fumarate) Biogen	SEP-RR	07/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR.	Oui
COPAXONE (acétate de glatiramère) Teva Santé	SEP-RR	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
GILENYA (fingolimod) Novartis Pharma	<p>En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, <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. 	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP- RR très active, au même titre que TYSABRI.	Oui
TYSABRI (natalizumab) Biogen	<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> <p>Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond.</p> <p>ou</p> <p>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>	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP- RR très active, au même titre que GILENYA.	Oui

OCREVUS (ocrelizumab) Roche	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	30/05/2018 (Inscription)	Important	ASMR III versus interféron β -1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	Oui
MAVENCLAD (cladribine) Merck Serono	Traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).	27/05/2020 (Inscription)	Faible	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.	Oui
ZEPOSIA (ozanimod) Bristol-Myers Squibb Pharma	ZEPOSIA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	02/12/2020 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.	Non (non commercialisé en France)
KESIMPTA (ofatumumab) Novartis Pharma	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie	02/06/2021 (Inscription)	Important	<ul style="list-style-type: none"> – ASMR III versus tétriflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, – ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab).	Oui
PONVORY (ponésimod) Janssen-Cilag	Traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie	18/01/2023 (RI)	Important	ASMR V, au même titre que ZEPOSIA (ozanimod), dans la stratégie de prise en charge des formes actives de SEP-RR	Oui
BRIUMVI (ublituximab) Neuraxpharm	BRIUMVI (ublituximab) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	15/01/2025 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	En cours

Comparateur hors AMM : le rituximab, autre anti-CD20, est utilisé dans la pratique courante hors AMM dans les SEP-RR (avis d'expert). Une étude randomisée, double-aveugle, réalisée chez 104 patients atteints de SEP-RR a démontré sa supériorité versus placebo sur le nombre total de lésion réhaussées au gadolinium et sur le risque de poussées à 24 et 48 semaines¹³. Le rituximab, dans son indication de traitement de la SEP, a par ailleurs été également ajouté récemment en 2023 à la liste

¹³ Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 ; 358 :676-88

des médicaments essentiels de l'OMS¹⁴. Il est par conséquent considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

3.2 Service Médical Rendu

3.2.1 Dans l'indication de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire

- ➔ 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive de la progression du handicap.
- ➔ Comme pour la spécialité OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) 920 mg, solution injectable, **en administration sous-cutanée**, est moyen dans cette indication.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1ère intention en l'absence de thérapie disponible.

➔ Intérêt de santé publique

OCREVUS (ocrelizumab) 920 mg, solution injectable, **en administration sous-cutanée**, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

3.2.2 Dans l'indication des formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie

- ➔ 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.
- ➔ Comme pour la spécialité OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) 920 mg, solution injectable, **en administration sous-cutanée**, est important dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées).

¹⁴ <https://www.who.int/fr/news/item/26-07-2023-who-endorses-landmark-public-health-decisions-on-essential-medicines-for-multiple-sclerosis> [accédé le 29/04/2025]

- Il s'agit d'un traitement de 1ère ou de 2ème intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées) au regard des thérapies disponibles.

→ **Intérêt de santé publique**

OCREVUS (ocrelizumab) 920 mg, solution injectable, en administration sous-cutanée, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite.

La Commission considère que le service médical rendu par OCREVUS 920 mg, solution injectable, en administration sous-cutanée, est :

- **modéré dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire ;**
- **important 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.**

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

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion, déjà inscrite.

3.4 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 30 mai¹ et du 11 juillet 2018² de OCREVUS (ocrelizumab)).

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte-tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

OCREVUS 920 mg, 14 mai 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr