

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

cladribine

MAVENCLAD 10 mg,

comprimé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 14 mai 2025

- Sclérose en plaques
- Secteurs : Ville et hôpital

Synthèse de l'avis

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

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Prenant en compte :

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

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

MAVENCLAD reste ainsi une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active¹ (cf. rapport de réévaluation en annexe – rubrique « 2.2. Prise en charge actuelle »). La Commission préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD (cladribine) chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

Pour rappel, son efficacité a été uniquement établie versus placebo, chez des patients atteints de SEP-RR majoritairement peu active, en termes de taux annualisé de poussées et de critères d'imagerie. Les données dans les SEP-RR très

¹ Avis de la Commission du 27 mai 2020. Site HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186725/fr/mavenclad-cladribine [accédé le 02/04/2025]

	actives reposent sur des analyses post-hoc et aucune donnée dans les formes très actives de SEP-SP, incluses dans l'AMM, ne sont disponibles. Le choix entre les différentes molécules concernées par la présente réévaluation (cf. rapport de réévaluation en annexe) s'effectue en concertation avec un centre de ressources et de compétences en tenant compte des données cliniques et d'imagerie, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences du patient. Les données d'efficacité et de tolérance à long terme de ces médicaments sont encore limitées. La pertinence de la poursuite d'un traitement par ces immunosuppresseurs chez les patients stabilisés, leur tolérance à long terme, l'amplitude de leur efficacité sur la prévention du handicap, restent à établir.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	La Commission estime que les données fournies dans le cadre de la présente réévaluation ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis du 27 mai 2020 ¹ .
Population cible	La population cible est estimée à environ 4 670 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	➔ Conditionnements Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. ➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Compte-tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, la Commission maintient sa recommandation selon laquelle l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par MAVENCLAD (cladribine) devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Mai 2025

1. Contexte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- spécialité LEMTRADA (alemtuzumab) : arrêt de commercialisation depuis le 17 janvier 2020

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

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

Toutes les données cliniques, les comparateurs, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Spécialités indiquées dans la SEP-R active et très active TYSABRI, GILENYA, OCREVUS, MAVENCLAD, ZEPOSIA et KESIMPTA » de la CT daté du 14 mai 2025.

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) »
DCI (code ATC) Présentations concernées	cladribine (L04AA40) MAVENCLAD 10 mg, comprimé – plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 117 9 6) – plaquette(s) aluminium de 4 comprimé(s) (CIP : 34009 301 118 1 9) – plaquette(s) aluminium de 6 comprimé(s) (CIP : 34009 301 118 3 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Merck Serono (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	22/08/2017 (procédure centralisée) Date des principaux rectificatifs et teneur : rectificatifs en dates de décembre 2021, avril 2022, janvier 2024 et août 2024 (cf. rubrique 3.3.4 du rapport de réévaluation en annexe) sur les rubriques suivantes du RCP : « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » et « 4.8. Effets indésirables » Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services en neurologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par MAVENCLAD doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. La dose cumulée recommandée de MAVENCLAD est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Chaque semaine de traitement est composée de 4

	ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé[s]) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine.
Mécanisme d'action	La forme active triphosphatée de la cladribine s'accumule de façon préférentielle dans les lymphocytes du fait de leur teneur élevée en désoxycytidine kinase (DCK) et relativement faible en 5'-nucléotidase (5'-NTase) provoquant ainsi une déplétion des lymphocytes T et B.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : Prise en charge dans l'indication AMM en Allemagne, en Belgique, en Espagne et en Italie et prise en charge dans l'indication de SEP-R active au Royaume-Uni – Aux Etats-Unis : MAVENCLAD (cladribine) a l'AMM dans l'indication suivante : «MAVENCLAD is a purine antimetabolite indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include relapsing-remitting disease and active secondary progressive disease, in adults. Because of its safety profile, use of MAVENCLAD is generally recommended for patients who have had an inadequate response to, or are unable to tolerate, an alternate drug indicated for the treatment of MS »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué MAVENCLAD (cladribine) dans l'indication concernée et lui a octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale lors de sa première demande d'inscription (Avis du 19/09/2018 ³) puis un SMR faible et une absence d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie lors de sa seconde demande d'inscription (Avis du 27/05/2020⁴).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 23 avril 2025. • Date d'adoption : 14 mai 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

³ Avis de la Commission du 19 septembre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877329/fr/mavenclad-cladribine [accédé le 02/04/2025]

⁴ Avis de la Commission du 27 mai 2020. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186725/fr/mavenclad-cladribine [accédé le 02/04/2025]

2. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

2.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

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

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

MAVENCLAD reste ainsi une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active⁵ (cf. rapport de réévaluation en annexe – rubrique « 2.2. Prise en charge actuelle »). La Commission préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD (cladribine) chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

Pour rappel, son efficacité a été uniquement établie versus placebo, chez des patients atteints de SEP-RR majoritairement peu active, en termes de taux annualisé de poussées et de critères d'imagerie. Les données dans les SEP-RR très actives reposent sur des analyses post-hoc et aucune donnée dans les formes très actives de SEP-SP, incluses dans l'AMM, ne sont disponibles.

Le choix entre les différentes molécules concernées par la présente réévaluation (cf. rapport de réévaluation en annexe) s'effectue en concertation avec un centre de ressources et de compétences en tenant compte des données cliniques et d'imagerie, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences du patient.

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

2.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Cf. rapport de réévaluation en annexe – rubrique « 2.2. Prise en charge actuelle ».

⁵ Avis de la Commission du 27 mai 2020. Site HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186725/fr/mavenclad-cladribine [accédé le 02/04/2025]

2.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.
- ➔ Dans les formes très actives de SEP-R, le rapport efficacité/effets indésirables de MAVENCLAD (cladribine) reste mal établi au regard de l'ensemble des données cliniques disponibles et en particulier du fait la faiblesse méthodologiques des données d'efficacité et de tolérance dans la population retenue par l'AMM.
- ➔ MAVENCLAD (cladribine) reste une option thérapeutique chez les patients atteints de SEP-R très active au regard des thérapies disponibles. La Commission préconise de réserver l'utilisation de MAVENCLAD chez les patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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

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

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

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

2.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données fournies dans le cadre de la présente réévaluation ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 27 mai 2020¹.

2.5 Population cible

La population cible de MAVENCLAD (cladribine) correspond à celle des patients atteints d'une sclérose en plaques récurrente très active.

La population cible de MAVENCLAD (cladribine) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation (avis CT du 27/05/2020¹) et pourrait être estimée à environ 4 670 patients.

La population cible est estimée à environ 4 670 patients.

2.6 Demande de données

Sans objet.

2.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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