

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
11 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 4 avril 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 18 avril 2018  
a fait l'objet d'une audition le 20 juin 2018.***ocrelizumab****OCREVUS 300mg, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon (CIP : 34009 550 483 6 7)**

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	<b>L04AA36 (immunosuppresseur)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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 »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	Modéré
ASMR	<p>Prenante en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ocrelizumab versus placebo dans une seule étude de phase III,</li> <li>- le caractère sélectionné de la population de cette étude particulièrement en termes d'âge (inférieur ou égal à 55 ans),</li> <li>- avec le gain en termes de délai d'apparition d'un handicap confirmé à 12 ou 24 semaines, modeste et dont la pertinence clinique n'est pas assurée (gain absolu &lt;4% après 120 semaines de traitement),</li> <li>- l'absence d'amélioration de la qualité de vie de ces patients,</li> <li>- et les incertitudes majeures sur la tolérance à long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'OCREVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques primaire progressive.</p>
ISP	OCREVUS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OCREVUS est un traitement de 1ère intention 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, associée à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Son efficacité et sa tolérance dans les formes plus sévères de SEP-PP n'ont pas été établies, par conséquent son utilisation ne doit pas être envisagée chez les patients ayant un handicap avancé.</p> <p>Faute de données comparative, la place de l'ocrelizumab par rapport au rituximab, autre anti-CD20 utilisé dans les SEP-PP n'est pas connue. Une étude comparative versus rituximab pourrait clarifier la place de l'ocrelizumab dans la stratégie thérapeutique.</p>
Recommandations	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Compte tenu de l'indication précise de l'AMM, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par OCREVUS devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques, labellisé dans le cadre du plan maladies neurodégénératives.</p> <p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance d'OCREVUS à long terme chez les patients adultes atteints de SEP-PP, la Commission souhaite que des données observationnelles soient collectées afin de documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités par OCREVUS pour une SEP-PP,</li> <li>- les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription,</li> <li>- l'efficacité à long terme, notamment en termes d'évolution du handicap,</li> <li>- et la tolérance à long terme.</li> </ul> <p>Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.</p> <p>Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de données comparatives versus rituximab.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 8 janvier 2018 :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 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 (en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence).</li><li>- 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 '(faisant l'objet du présent avis)</li></ul> <p>Cette spécialité fait l'objet d'un PGR européen (cf. paragraphe 8.2.3)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. OCREVUS a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans les 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 entre le 07/12/2017 et le 23/02/2018.</p>
Classification ATC	<p>2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA36 ocrelizumab</p>

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce de en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire ».

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les lymphocytes B exprimant le CD20 (anti-CD20) induisant ainsi une déplétion des lymphocytes exprimant cet antigène de surface.

Cette spécialité a également l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Cette indication fait l'objet d'un avis séparé.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« 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).

**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). »**

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement par Ocrevus doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves.

[...]

### *Dose initiale*

La dose initiale de 600 mg est administrée en deux perfusions intraveineuses séparées ; une première perfusion de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300 mg.

### *Doses suivantes*

Les doses suivantes d'Ocrevus sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois (Tableau 1). La première des doses suivantes de 600 mg doit être administrée 6 mois après la première perfusion de la dose initiale. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'Ocrevus [...] »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) représentant la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Sa prévalence est estimée à environ 87 000 cas en France<sup>1</sup> et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donalds)<sup>2</sup>.

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 progressive (SEP-SP) et les SEP-primaire progressives (SEP-PP). Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées.

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et

---

<sup>1</sup> CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2015.

<sup>2</sup> Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb; 69: 292–302.

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 féminine<sup>3</sup>. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1<sup>er</sup> événement neurologique<sup>4</sup>.

Les SEP-SP sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

Les SEP-PP sont caractérisées par une aggravation continue et irréversible du handicap dès le début de la maladie, sans phase de rémission et avec une activité inflammatoire généralement plus faible. Des périodes de fluctuations et de stabilité du handicap sont toutefois observées. Ces formes de SEP apparaissent généralement plus tardivement que les SEP-RR (âge médian au diagnostic de 40 ans) et sont aussi fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

Actuellement, aucun médicament n'a l'AMM dans le traitement des SEP-PP. La stratégie de prise en charge de ces patients repose principalement sur les soins de supports (rééducation, aide mécanique, traitement de la spasticité...) et sur des médicaments utilisés hors-AMM. Les immunosuppresseurs classiques (méthotrexate et le cyclophosphamide notamment) ont été historiquement utilisés dans les SEP-PP, mais leur usage tend à diminuer en faveur du rituximab (autre anti CD20) en nette augmentation en France et en Europe depuis plusieurs années<sup>5,6,7</sup>.

A titre d'information, la biotine à haute dose, est également utilisée dans les formes de SEP-PP et de SEP-SP en France dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée en juin 2016<sup>8</sup>.

Au total, il existe un besoin médical non-couvert pour de nouveaux médicaments bien tolérés et démontrant leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme chez l'ensemble des patients atteints de SEP-PP.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

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 methotrexate ;
- le rituximab, autre anti CD20, utilisé en France et en Europe<sup>5,6,7</sup>. 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)<sup>9</sup>. 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.

---

<sup>3</sup> HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

<sup>4</sup> Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; 372: 1502-17.

<sup>5</sup> Piehl F and Hillert J. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - Yes. Mult Scler. 2018: 1352458518757930

<sup>6</sup> Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - No. Mult Scler 2018: 1352458518757931

<sup>7</sup> Cree BA. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - Commentary. Mult Scler. 2018: 1352458518760717

<sup>8</sup> Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. QIZENDAY 100 mg, gélule.

<sup>9</sup> 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

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-PP<sup>14</sup>.

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

La biotine à haute dose (QIZENDAY) est également utilisée dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des SEP-PP et SEP-SP depuis juin 2016<sup>8</sup>. Actuellement plus de 6 500 patients seraient traités par ce médicament.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge des SEP-PP 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...

Dans les formes précoces de la maladie telles que définies par l'AMM d'OCREVUS, le recours aux soins non médicamenteux est limité, et par conséquent ces comparateurs ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent d'OCREVUS dans cette indication.**

**La Commission souligne l'usage hors-AMM de certains immunosuppresseurs, en particulier celui du rituximab, sans que leur intérêt clinique n'ait été démontré dans la SEP – PP à un stade précoce de la maladie.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

L'instruction d'OCREVUS par les autres agences d'évaluation des technologies de santé est actuellement en cours dans les autres pays européens.

Pour information cette spécialité dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé d'AMM suivant : « OCREVUS is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of patients with relapsing or primary progressive forms of multiple sclerosis. »

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo (étude ORATORIO) dont les résultats sont détaillés ci-dessous.

#### 8.1.1 Etude randomisée, double aveugle comparative : ocrelizumab versus placebo (étude ORATORIO)

Référence	Etude ORATORIO <sup>10</sup>
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, randomisée, double aveugle comparative versus placebo.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 03/03/2011. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24/07/2015.
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'ocrelizumab versus placebo en termes de progression du handicap confirmé à 12 semaines chez des patients atteints d'une SEP-PP.
METHODE	
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients âgés de 18 à 55 ans ;</li> <li>- diagnostic de SEP-PP selon les critères révisés de Mac Donald ;</li> <li>- score EDSS <math>\geq 3,0</math> et <math>\leq 6,5</math> à l'inclusion ;</li> <li>- score évaluant la fonction pyramidale sur l'échelle de Kurtzke <math>\geq 2</math> ;</li> <li>- durée de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> <li>o &lt; 15 ans pour les patients ayant un score EDSS &gt; 5,0 à l'inclusion</li> <li>o &lt; 10 ans pour les patients ayant un score EDSS <math>\leq 5,0</math> à l'inclusion</li> </ul> </li> <li>- patient présentant (ou ayant un antécédent documenté) un index IgG élevé ou une détection d'au moins une bande oligoclonale IgG par focalisation isoélectrique dans le LCR.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent de SEP-RR, SEP-SP ou SEP progressive récurrente (avec poussées) ;</li> <li>- incapacité à réaliser une IRM ;</li> <li>- présence connue d'autres affections neurologiques (notamment : affection ischémique cérébrovasculaire, ischémie médullaire, neuromyéélite optique, maladie de Lyme, antécédent de leucoencéphalopathie multifocale progressive...);</li> <li>- traitement antérieur par thérapie ciblant les lymphocytes B (rituximab, ocrelizumab, atacicept, belimumab, ofatumumab) ;</li> <li>- traitement antérieur par alemtuzumab, antiCD4, cladribine, cyclophosphamide, mitoxantrone, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, methotrexate, irradiation corporelle totale, greffe de moelle osseuse, natalizumab ou FTY720 ;</li> <li>- traitement par interféron <math>\beta</math>, acétate de glatiramère, immunoglobuline IV, plasmaphérese ou toute autre immunomodulateur dans les 12 semaines précédant la randomisation ;</li> <li>- traitement par corticoïde systémique dans les 4 semaines précédant la randomisation.</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	182 centres dans 29 pays. Les centres français ont inclus 106 patients dans cette étude.
<b>Produits étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe ocrelizumab : ocrelizumab 600 mg IV toutes les 24 semaines, administré en deux perfusions IV de 300 mg séparées de 14 jours.</li> <li>- Groupe placebo : équivalent placebo.</li> </ul> <p><i>NB : la posologie d'ocrelizumab dans cette étude est légèrement différente de celle validée par l'AMM. A partir du deuxième cycle d'ocrelizumab, l'AMM autorise une dose de 600 mg en une seule perfusion.</i></p> <p>Chaque dose de traitement était précédée d'une perfusion IV de 100 mg de méthylprednisolone (ou équivalent) afin de réduire le risque de réaction à la perfusion (RAP). Un prétraitement par antalgique et antihistaminique était également recommandé.</p> <p>Le traitement devait être poursuivi jusqu'à décision du patient ou de l'investigateur</p>

<sup>10</sup> Montalban X et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376:209-220.

	<p>selon l'évolution clinique du patient ou jusqu'à l'apparition :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une RAP de grades <math>\geq 4</math> lors de la précédente perfusion,</li> <li>- d'une grossesse,</li> <li>- d'une hépatite B ou C active (nouvellement diagnostiquée ou réactivation),</li> <li>- d'une tuberculose active (nouvellement diagnostiquée ou réactivation),</li> <li>- ou d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).</li> </ul> <p>La randomisation (2 :1) a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La région géographique d'inclusion : états unis versus reste du monde</li> <li>- L'âge (<math>\leq 45</math> ans vs. <math>&gt;45</math> ans).</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Progression du handicap confirmée à 12 semaines définie comme le délai d'apparition d'une première progression du handicap confirmé à la visite suivante (12 semaines plus tard). La progression du handicap était définie comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une augmentation de 1 point sur le score EDSS si <math>\leq 5,5</math> à l'inclusion ; ou</li> <li>- une augmentation de 0,5 points sur le score EDSS si <math>&gt;5,5</math> à l'inclusion<sup>11</sup>.</li> </ul> <p>L'évaluation du score EDSS était réalisée par les investigateurs différents de ceux responsables du suivi et des soins des patients.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><i>Critères de jugement secondaires:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- délai d'apparition d'un handicap confirmé à 24 semaines,</li> <li>- variation du temps de marche sur une distance de 25 pieds (7,62 mètres – time 25-foot walk)</li> <li>- variation du volume total des lésions hyperintenses en T2 à l'IRM entre l'inclusion et la semaine 120,</li> <li>- variation du volume cérébral à l'IRM entre la semaine 24 et la semaine 120,</li> <li>- variation du score de la composante physique de l'échelle de qualité de vie SF36 entre l'inclusion et la semaine 120.</li> </ul> <p><i>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- score de fatigue (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS) ;</li> <li>- composante mentale de l'échelle de qualité de vie SF-36.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujet nécessaire a été calculé de façon à comparer le temps jusqu'à progression du handicap confirmé à 12 semaines entre les deux groupes. Partant de l'hypothèse que le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 12 semaines après 2 ans de suivis serait de 30% dans le groupe ocrelizumab et de 43% dans le groupe placebo, un total de 630 patients devait être inclus pour mettre en évidence cette différence avec une puissance de 80%, un risque d'erreur de 1% et un nombre de sortie prématurées d'étude d'environ 20%.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><i>Population principale d'analyse pour l'efficacité :</i> ITT (tout patient randomisé)  <i>Population principale d'analyse pour la tolérance :</i> ITT modifié (tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement).</p> <p>Le protocole prévoyait une période de double aveugle de 120 semaines minimum (correspondant à 5 cycles d'ocrelizumab).</p> <p><i>Critère de jugement principal :</i>  La comparaison des temps jusqu'à progression du handicap confirmé à 12 semaines a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le Hazard Ratio (HR). Selon le protocole, l'analyse finale devait être réalisée après que le dernier patient inclus ait terminé les 120 semaines de traitement en double aveugle.</p> <p><i>Critères secondaires de jugement :</i>  Afin de contrôler l'inflation du risque <math>\alpha</math> due aux analyses multiple, le protocole</p>

<sup>11</sup> 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.



prévoyait une analyse hiérarchisée des critères secondaires de jugement avec la séquence suivante :

1. délai d'apparition d'un handicap confirmé à 24 semaines,
2. variation du temps de marche sur une distance de 25 pieds (7,62 mètres – time 25-foot walk)
3. variation du volume total des lésions hyperintenses en T2 à l'IRM entre l'inclusion et la semaine 120,
4. variation du volume cérébral à l'IRM entre la semaine 24 et la semaine 120,
5. variation du score de la composante physique de l'échelle de qualité de vie SF36 entre l'inclusion et la semaine 120.

En cas l'absence de supériorité statistique d'un de ces critères de jugement, les suivants n'étaient analyser qu'à titre exploratoire.

La comparaison des temps jusqu'à progression du handicap confirmé à 24 a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR.

Le temps de marche sur une distance de 25 pieds (time 25-foot walk) et la variation du volume total des lésions hyperintenses en T2 à l'IRM ont été analysée avec une méthode de ANCOVA (imputation des données manquantes par méthode LOCF). L'effet du traitement a été estimé avec un modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

La variation du volume cérébral à l'IRM et la variation du score de la composante physique de l'échelle de qualité de vie SF36 ont été analysé avec un MMRM.

## RESULTATS

### ► Caractéristiques des patients

Un total de 732 patients a été inclus et randomisé dans cette étude : 488 dans le groupe ocrelizumab et 244 dans le groupe placebo. L'âge médian des patients à l'inclusion était de 46 ans, la répartition homme/femme était équilibrée. Les premiers symptômes de la maladie étaient apparus environ 6 ans avant l'inclusion dans les deux groupes et le diagnostic de la maladie avait été réalisé il y a environ 1,5 an en médiane. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 4,7 dans les deux groupes. Environ un tiers des patients avait des lésions visibles à l'IRM caractéristiques d'une activité inflammatoire (en T1 et T2 rehaussées au gadolinium) caractéristiques d'une activité inflammatoire. Enfin, la majorité des patients (88%) n'avaient pas reçu de traitement actif pour leur SEP-PP.

L'ensemble des caractéristiques est rapporté dans le tableau 1 ci-dessous :

**Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude ORATORIO**

	<b>ocrelizumab (N=488)</b>	<b>placebo (N=244)</b>
<i>Caractéristiques démographiques</i>		
<b>Age (en années)</b>		
Moyenne (ET)	44,7 (7,9)	44,4 (8,3)
Médiane (min-max)	46,0 (20 - 56)	46,0 (18 - 56)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Homme	251 (51,4)	120 (49,2)
Femme	237 (48,6)	124 (50,8)
<b>Ethnicité, n (%)</b>		
Caucasienne	454 (93,0)	235 (96,3)
<b>Région géographique*, n (%)</b>		
Etats-Unis	67 (13,7)	34 (13,9)
Autres pays	421 (86,3)	210 (86,1)
<i>Caractéristiques de la maladie</i>		
<b>Durée depuis l'apparition des symptômes de la maladie (années)</b>		

Effectif (n)	474	237
Moyenne (ET)	6,66 (4,01)	6,14 (3,59)
Médiane (min - max)	5,95 (1,1 - 32,9)	5,51 (0,9 - 23,8)
<b>Durée depuis le diagnostic de la SEP-PP (années)</b>		
Effectif (n)	486	243
Moyenne (ET)	2,85 (3,16)	2,75 (3,32)
Médiane (min - max)	1,58 (0,1 - 16,8)	1,34 (0,1 - 23,8)
<b>Score EDSS à l'inclusion</b>		
Effectif (n)	487	244
Moyenne (ET)	4,74 (1,17)	4,73 (1,17)
Médiane (min - max)	4,50 (2,5 - 7,0)	4,50 (2,5 - 6,5)
<b>Temps de marche sur une distance de 25 pieds (T25-FW)</b>		
Effectif (n)	473	239
Moyenne (ET)	14,57 (0,95)	12,78 (1,00)
<b>Nombre de lésions en T1 rehaussées par le Gadolinium</b>		
Effectif (n)	484	243
Moyenne (ET)	1,21 (5,14)	0,60 (1,55)
Médiane (min - max)	0 (0 - 77)	0 (0 - 10)
<b>Nombre de lésions en T2</b>		
Effectif (n)	486	243
Moyenne (ET)	48,71 (38,16)	48,15 (39,31)
Médiane (min - max)	42 (0 - 249)	43 (0 - 208)
<b>Volume des lésions en T2 (cm<sup>3</sup>)</b>		
Effectif (n)	486	243
Moyenne (ET)	12,67 (15,11)	10,91 (12,95)
Médiane (min - max)	7,31 (0 - 90,3)	6,17 (0 - 81,1)
<b>Volume cérébral (cm<sup>3</sup>)</b>		
Effectif (n)	482	243
Moyenne (ET)	1462,91 (83,95)	1469,86 (88,73)
Médiane (min - max)	1462,23 (1214,3 - 1711,1)	1464,51 (1216,3 - 1701,7)
<i>Traitements antérieurs et concomitants</i>		
<b>Patients non précédemment traités par un médicament de la SEP, n (%)*</b>	433 (88,7)	214 (87,7)
<b>Patients précédemment traités par un médicament de la SEP, n (%)*</b>	55 (11,3)	30 (12,3)
interféron bêta-1a	24 (4,9)	18 (7,4)
interféron bêta-1b	17 (3,5)	9 (3,7)
acétate de glatiramère	23 (4,7)	10 (4,1)
natalizumab	1 (0,2)	0
azathioprine	2 (0,4)	1 (0,4)
Immunoglobuline	2 (0,4)	0

\*dans les deux années avant la randomisation.

Environ 25% des patients (n=183) sont prématurément sortis de l'étude : 82 patients du groupe placebo (33,6%) et 101 patients du groupe ocrelizumab (20,7%). Les raisons principales étaient le manque d'efficacité (33% des arrêts prématurés des patients dans le groupe placebo versus 20,8% dans le groupe ocrelizumab) et le retrait du consentement (25,6% versus 21,8%).

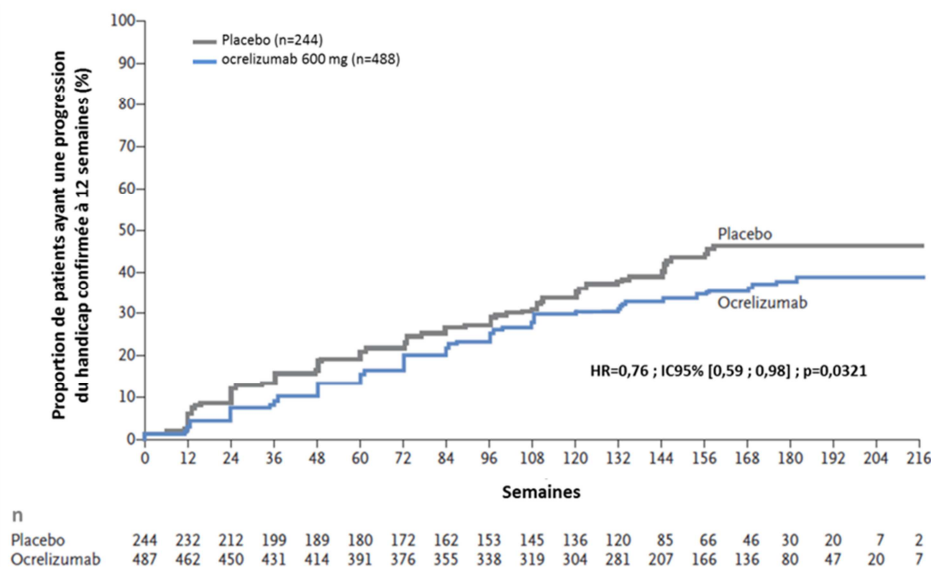
#### ► Critère de jugement principal :

L'analyse principale du temps jusqu'à progression du handicap confirmé à 12 semaines a été réalisée lors de la levée de l'aveugle, après un temps de traitement minimum de 120 semaines. Le nombre médian de dose reçu a été de 6 dans le groupe placebo et de 7 dans le groupe ocrelizumab. A cette date, plus de patients du groupe placebo que du groupe ocrelizumab avaient

une progression du handicap confirmé à 12 semaines : 39,3% (n=96/244) versus 32,9% (n=160/488), HR=0,76, IC95% = [0,59 ; 0,98], p=0,0321.

Le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 12 semaines après 120 semaines de suivi est estimé à 34,0% dans le groupe placebo versus 30,2% dans le groupe ocrelizumab (cf. figure 1).

**Figure 1 : progression du handicap confirmé à 12 semaines (critère de jugement principal)**



A titre informatif, le laboratoire a déposé une actualisation des données à visée exploratoire réalisée en date du 20 janvier 2016. A cette date, 36,3% (n=177/488) des patients du groupe ocrelizumab et 43,4% (n=106/244) des patients du groupe placebo, avaient une progression du handicap confirmé à 12 semaines, HR=0,74, IC95% : [0,58 ; 0,95] ; p= 0,0151.

Les résultats des analyses en sous-groupe sur ce critère sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale. Ils suggèrent toutefois une efficacité supérieure au placebo uniquement chez les patients de moins de 45 ans: ( $\leq 45$  ans : HR 0,64 [0,45 - 0,92], p=0,0160 ;  $>45$  ans : HR 0,88 [0,62 - 1,26], NS – p d'interaction = 0,2278). Par ailleurs, ces analyses suggèrent également l'absence de différence entre le groupe ocrelizumab et le groupe placebo chez les patients avec des lésions en T1 Gd+ à l'inclusion (HR=0,65 IC95% = [0,40 ; 1,06], NS – p d'interaction=0,2076).

#### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

##### - **Progression du handicap confirmé à 24 semaines**

Lors de l'analyse principale, 35,7 % (87/244) des patients du groupe placebo et 29,6 % (144/488) des patients du groupe ocrelizumab ont présenté une progression du handicap confirmé à 24 semaines : HR =0,75, IC95%=[0,58 ; 0,98], p=0,0365.

Le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 24 semaines après 120 semaines de suivi est estimé à 32,7 % dans le groupe placebo versus 28,3 % dans le groupe ocrelizumab.

##### - **Temps de marche sur une distance de 25 pieds (25-foot walk test)**

Par rapport à l'inclusion, le temps de marche sur une distance de 25 pieds a varié de 55,10 % (-1,55 secondes) dans le groupe placebo et de 38,9 3% (-1,39 secondes) dans le groupe ocrelizumab, soit une réduction relative de 29,3 %, p=0,0404 avec un intervalle de confiance à 95% estimé par bootstrap allant de -1,62 % à 51,46 %.

##### - **Volume total des lésions hyperintenses en T2**

Par rapport à l'inclusion, le nombre de lésion hyperintenses en T2 a diminué de 3,4% dans le groupe ocrelizumab et a augmenté de 7,4% dans le groupe placebo, p<0,0001.

- **Volume cérébral total à l'IRM**

Entre la semaine 24 et la semaine 120, le volume total cérébral a diminué de 1,1 % dans le groupe placebo et de 0,9 % dans le groupe ocrelizumab, soit une différence relative de 17,5 %,  $p=0,0206$  avec un intervalle de confiance à 95% estimé par bootstrap allant de 3,2% à 29,3.

- **Composante physique du score de qualité de vie SF36**

Aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur ce critère : -0,73 point dans le groupe ocrelizumab versus -1,108 points dans le groupe placebo, différence des moyennes ajustées = 0,38 IC95% [-1,05 ; 1,80], NS. Pour information, la composante physique est une des 8 composantes du questionnaire générique de qualité de vie SF-36, son score peut varier de 0 à 100.

► **Critères exploratoires**

- **Score de fatigue (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS)**

Par rapport à l'inclusion, le score de fatigue a diminué de -0,462 points dans le groupe ocrelizumab et a augmenté de +2,99 points dans le groupe placebo, soit une différence de -3,46 points IC95% = [-6,048 ; -0,863],  $p=0,0091$ . La différence cliniquement pertinente minimale n'a pas été établie dans la SEP-PP, à titre indicatif elle est de 13,8 points dans la maladie de Parkinson<sup>12</sup>.

- **Composante mentale de l'échelle de qualité de vie SF-36**

Par rapport à l'inclusion, le score SF36 (composante mentale) s'est amélioré de 1,65 points dans le groupe ocrelizumab et s'est détérioré de 1,67 points dans le groupe placebo, soit une différence des moyennes ajustée de 3,32 points IC95% = [1,144 ; 5,221],  $p=0,0007$ . Pour information, la composante mentale est une des 8 composantes du questionnaire générique de qualité de vie SF-36, son score peut varier de 0 à 100.

► **Analyse post-hoc**

Le laboratoire a déposé les résultats d'une analyse post-hoc issue d'une présentation en congrès dont l'objectif était d'estimer l'efficacité de l'ocrelizumab sur le temps jusqu'au recours à un fauteuil roulant (correspondant à l'atteinte d'un score EDSS  $\geq 7,0$ ). En raison de la faiblesse méthodologique de ces données (analyses post-hoc – absence de données sources), ces résultats ne seront pas détaillés.

## 08.2 Autres données (étude OLYMPUS)

La Commission souligne que l'EPAR d'ocrelizumab mentionne l'étude OLYMPUS ayant comparé rituximab à placebo comme une étude complémentaire pour l'octroi de l'AMM d'OCREVUS (ocrelizumab) dans les SEP-PP.

Cette étude de phase II/III, randomisée, double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance du rituximab (autre anti CD20) versus placebo chez 449 patients atteints de SEP-PP<sup>9</sup>. La principale différence entre la population de l'étude OLYMPUS et l'étude ORATORIO était l'âge des patients (jusqu'à 65 ans dans l'étude OLYMPUS et jusqu'à 55 ans dans l'étude ORATORIO) et l'ancienneté de la maladie (temps moyen depuis le diagnostic de 4,0 ans dans l'étude OLYMPUS et 2,8 ans dans l'étude ORATORIO).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal (progression du handicap confirmé à 12 semaines après 96 semaines de traitement) : HR=0,77 IC95% = [0,55 ; 1,96],  $p=0,1442$ . Des analyses post-hoc suggérant l'efficacité de rituximab dans plusieurs sous-groupes avec des définitions proches de la population de l'étude ORATORIO sont rapportées dans l'EPAR.

---

<sup>12</sup> Kluger BM et al. Minimal clinically important difference of the Modified Fatigue Impact Scale in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 43: 101-04

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données issues des essais cliniques

L'analyse des données de tolérance a été réalisée chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT modifiée) soit 486 patients dans le groupe ocrelizumab et 239 patients dans le groupe placebo.

Les données de tolérance de l'étude ORATORIO sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : données de tolérance de l'étude ORATORIO

	placebo (N=239)	ocrelizumab (N=486)
Au moins 1 EI, n (%)	215 (90,0)	462 (95,1)
Au moins 1 EI lié au traitement, n (%)	104 (43,5)	299 (61,5)
Au moins 1 EI grave, n (%)	53 (22,2)	99 (20,4)
Au moins 1 EI grave lié au traitement, n (%)	13 (5,4)	30 (6,2)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	12 (5,0)	47 (9,7)
Au moins 1 EI de grades $\geq 3$ , n (%)	61 (25,0)	118 (24,1)

Les EIs liés au traitement les plus fréquents (>5%) dans cette étude ont concernés les systèmes d'organe classe suivant : « blessure, empoisonnement et complications après une intervention » (39,9% dans le groupe ocrelizumab versus 25,5% dans le groupe placebo), « infections et infestations » (25,7% versus 17,2%), « affections du système nerveux central » (5,1% versus 6,3%) et « affections de la peau et des tissu sous-cutané » (4,9% versus 5,4%).

Au total, 5 patients sont décédés dans cette étude :

- Un patient du groupe placebo suite à un accident de la route ;
- Et quatre patients du groupe ocrelizumab des causes suivantes :
  - o embolie pulmonaire non liée au traitement ;
  - o pneumonie desquamative grave compliquée d'une insuffisance cardiopulmonaire liée au traitement ;
  - o carcinome pancréatique non lié au traitement ;
  - o et pneumopathie d'inhalation liée au traitement.

#### ► **Evénements indésirables d'intérêt particulier :**

##### - **Tumeurs**

Plus de patients du groupe ocrelizumab que du groupe placebo ont eu un diagnostic de tumeur maligne pendant l'étude : 2,3 % (n=11/486) versus 0,8 % (n=2/239), avec notamment des cancers du sein chez la femme (4 cas dans le groupe ocrelizumab versus aucun dans le groupe placebo) et des carcinomes basocellulaires (3 cas versus 1 cas). Le risque de tumeurs malignes a été ajouté au plan de gestion des risques (PGR) comme risques important potentiel et devra être suivi à long terme.

##### - **Réaction à la perfusion (RAP)**

Plus de patients ont eu une RAP dans le groupe ocrelizumab que dans le groupe placebo : 39,9 % (n=194/484) versus 25,5 % (n=61/239), malgré la prémédication par corticothérapie faite dans plus de 99% des cas.

##### - **Infections**

Dans cette étude, le nombre d'infections (71,4% dans le groupe ocrelizumab versus 69,9% dans le groupe placebo), d'infections de grades  $\geq 3$  (7,4% versus 8,3%) et d'infections opportunistes (7,6% versus 8,8%) ont été comparables entre les deux groupes.

##### - **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

Aucun cas de LEMP n'a été observé pendant l'étude.

### 8.3.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents pendant un traitement par ocrelizumab (toutes indications confondues) sont les suivants :

<b>Très fréquents (≥1/10)</b>	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe, diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M, réactions associées à la perfusion.
<b>Fréquents (≥1/100)</b>	Sinusite, bronchite, herpès buccal, gastroentérite, infection des voies respiratoires, infection virale, zona, conjonctivite, cellulite, toux, catarrhe, diminution du taux sanguin d'immunoglobulines G, neutropénie.

### 8.3.3 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Réaction à la perfusion Infections
<b>Risques potentiels</b>	Réactions d'hypersensibilité Tumeurs malignes (dont des cancers du sein) Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Infection sévères en lien avec la diminution des immunoglobulines totales (en particulier chez les patients prétraités par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ou chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie)
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 55 ans Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Tolérance à long terme Utilisation concomitante avec d'autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs autres que les corticoïdes pour la prise en charge des poussées aiguës Tolérance de ocrelizumab après un traitement par immunosuppresseur ou immunomodulateur autre que les interférons β et l'acétate de glatiramère Tolérance des immunosuppresseurs et immunomodulateurs après un traitement par ocrelizumab

## 08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'ocrelizumab, anti-CD20, dans la sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) repose sur une étude de phase III, randomisée, double aveugle comparative versus placebo. Cette étude a été réalisée chez 732 patients atteints d'une forme précoce de la maladie : leur diagnostic avait été fait 1,5 ans en médiane avant l'inclusion et leur score EDSS médian à l'inclusion était de 4,5 (patients capables de déambuler sans aide, de rester seul la plupart du temps dans la journée, et de travailler une journée entière, mais pouvant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale). Environ 75% des patients n'avaient pas de lésions en T1 rehaussées au gadolinium et environ 11% avaient entre 0 et 5 lésions en T2 rehaussées au gadolinium. Par conséquent, certains patients inclus dans l'étude n'avaient pas de données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire contrairement à ce que prévoit l'AMM d'OCREVUS.

Le critère de jugement principal de cette étude était le temps jusqu'à progression du handicap confirmé à 12 semaines<sup>13</sup>. L'analyse principale a été réalisée après un minimum de 120 semaines

<sup>13</sup> La progression du handicap était définie comme :

- une augmentation de 1 point sur le score EDSS si  $\leq 5,5$  à l'inclusion ; ou

de traitement en double aveugle et un nombre médian de doses reçues de 6 dans le groupe placebo et de 7 dans le groupe ocrelizumab. A cette date, plus de patients du groupe placebo que du groupe ocrelizumab avait une progression du handicap confirmé à 12 semaines : HR=0,76, IC95% = [0,59 ; 0,98], p=0,0321. Le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmé à 12 semaines après 120 semaines de traitement est estimé à 34,0 % dans le groupe placebo versus 30,2 % dans le groupe ocrelizumab. Ce gain d'efficacité modeste (différence absolue à 120 semaines < 4%) est inférieur aux hypothèses statistiques prédéfinies dans le protocole et peut être interprété comme un retard de quelques mois de l'apparition d'un handicap confirmé à 12 semaines<sup>14</sup>.

La supériorité de l'ocrelizumab versus placebo a également été établie sur 4 des 5 critères secondaires de jugement hiérarchisés :

- la progression du handicap confirmé à 24 semaines : HR =0,75, IC95%= [0,58 ; 0,98], p=0,0365 ;
- la variation du temps de marche sur une distance de 25 pieds (25-foot walk test) : 39,9% (-1,39 seconde) versus 55,1% (-1,55 seconde), soit une différence relative de 29,3 %, p=0,0404 avec un intervalle de confiance à 95% estimé par bootstrap allant de -1,62 % à 51,46 % ;
- ainsi que sur des critères d'imagerie (volume total des lésions hyperintenses en T2 et volume cérébral total l'IRM) non validés pour évaluer la progression du handicap<sup>16</sup>.

Aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur la composante physique du score de qualité de vie SF-36 (dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé) : -0,73 point dans le groupe ocrelizumab versus -1,11 points dans le groupe placebo, soit une différence des moyennes ajustée de 0,38 point IC95% = [-1,05 ; 1,80], NS.

Concernant le profil de tolérance, plus d'événements indésirables (EI) liés au traitement sont survenus dans le groupe ocrelizumab (61,5%) que dans le groupe placebo (43,5%). Le nombre d'EI grave liés au traitement (6,2% versus 5,4%) ainsi que le nombre d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (9,7 % versus 5,0 %) ont été légèrement plus élevés dans le groupe ocrelizumab que dans le groupe placebo.

Plus de patients du groupe ocrelizumab que du groupe placebo ont eu un diagnostic de tumeur maligne pendant l'étude : 2,3 % (n=11/486) versus 0,8 % (n=2/239), avec notamment des cancers du sein chez la femme (4 cas dans le groupe ocrelizumab versus aucun dans le groupe placebo) et des carcinomes basocellulaires (3 cas versus 1 cas). Le risque de tumeurs malignes a été ajouté au plan de gestion des risques (PGR) comme risque important potentiel et devra être suivi à long terme. Les risques importants identifiés au PGR sont : réaction à la perfusion, infections.

Compte tenu des données disponibles issues d'une étude clinique de phase III réalisée chez des patients très sélectionnés en termes de durée de la maladie et de sévérité du handicap, ayant démontré un gain modeste en termes de délai d'apparition d'un handicap confirmé à 12 semaines (gain absolu <4% à 120 semaines) par rapport au placebo, il est attendu d'ocrelizumab un impact faible sur la morbidité dont la pertinence clinique n'est pas assurée. L'impact sur la mortalité n'a pas été établi et aucun impact sur la qualité de vie n'est attendu (absence d'amélioration sur la composante physique du score de qualité de vie SF-36).

Le profil de tolérance d'ocrelizumab est marqué par des risques importants de réactions à la perfusion et d'infections potentiellement sévères. Des données à plus long terme seront nécessaires pour mieux connaître le profil de tolérance d'ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années. Le potentiel sur-risque de tumeurs malignes doit en particulier être suivi (cf. PGR, paragraphe 8.2.3).

- une augmentation de 0,5 points sur le score EDSS si >5,5 à l'inclusion

<sup>14</sup> EMA. Assessment report (EPAR) OCREVUS. Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000

En conséquence, ocrelizumab n'apporte de réponse au besoin de santé médical identifié. En raison de son utilisation réservée à l'usage hospitalier et du risque important de réaction à la perfusion nécessitant une surveillance particulière, ocrelizumab est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins.

## 08.5 Programme d'études

N°Protocole	Phase	Indication	Descriptif
<b>WA21493</b>	Phase II	SEP-R	OLE (Open-Label Extension) : étude d'extension de la phase II
<b>WA21092 et WA21093</b>	Phase III	SEP-R	OPERA OLE (Open-Label Extension) : études d'extension des deux phase III
<b>WA25046</b>	Phase III	SEP-PP	ORATORIO OLE (Open-Label Extension of ORATORIO patients)
<b>MA30005</b>	Ph IIIb	SEP-R	CASTING
<b>MN 30035</b>	Ph IIIb	SEP-R	CHORDS (étude USA/Canada)
<b>MA30143</b>	Ph IIIb	SEP-R	ENSEMBLE
<b>MN39158</b>	Ph IIIb	SEP-R	Etude extension en ouvert des études de phase IIIb CASTING (MA30005) et ENSEMBLE (MA30143)

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>15,3,5,6,7,14</sup>

La SEP-PP est caractérisée par une aggravation continue et irréversible du handicap dès le début de la maladie, sans phase de rémission et avec une activité inflammatoire faible. Des périodes de fluctuations et de stabilité du handicap peuvent être observées.

Le niveau d'activité inflammatoire 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 Gd+ et en T2). 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 maladie<sup>16</sup>.

La stratégie de prise en charge de ces patients repose principalement sur les soins de supports (rééducation, aide mécanique, traitement de la spasticité, soins de supports...) et sur des médicaments utilisés hors-AMM. Sont notamment utilisés :

- les médicaments ayant une AMM dans les SEP-R (natalizumab, fingolimod, teriflunomide, interféron bêta, acétate de glatiramère ou mitoxantrone) ;

<sup>15</sup> Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37

<sup>16</sup> Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15; 83: 278-86



- certains immunosuppresseurs dont le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, l'azathioprine et le methotrexate et le rituximab.
- et le rituximab, autre anti CD20, est en nette augmentation ces dernières années en France et en Europe<sup>5 6 7</sup>. 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 sélectionnée (étude OLYMPUS). Le critère de jugement principal de cette étude n'a pas été atteint et des analyses post-hoc suggèrent un possible effet de rituximab dans la population de l'AMM d'OCREVUS<sup>9</sup>. 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-PP<sup>14</sup>.

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

La biotine à haute dose (QIZENDAY) est également utilisée dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des SEP-PP et SEP-SP depuis juin 2016<sup>8</sup>. Actuellement plus de 6 500 patients seraient traités par ce médicament.

### **Place de OCREVUS dans la stratégie thérapeutique :**

OCREVUS est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention 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. Son efficacité et sa tolérance dans les formes plus sévères de SEP-PP n'ont pas été établies, par conséquent son utilisation ne doit pas être envisagée chez les patients ayant un handicap avancé.

Faute de données comparative, la place de l'ocrelizumab par rapport au rituximab, autre anti-CD20 utilisé dans les SEP-PP n'est pas connue. Une étude comparative versus rituximab pourrait clarifier la place de l'ocrelizumab dans la stratégie thérapeutique.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques primaire progressive est une maladie neurodégénérative chronique évolutive et très invalidante. 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 au diagnostic à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive de la progression du handicap.

► Compte tenu du gain modeste en termes de délai d'apparition d'un handicap établi versus placebo après 120 semaines de traitement et du profil de tolérance d'ocrelizumab marqué par infections, des réactions à la perfusion et un risque potentiel de tumeurs malignes, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la sclérose en plaques primaire-progressive,
  - sa prévalence estimée à 13 000 patients en France,
  - du besoin médical non-couvert dans cette maladie,
  - de l'absence de réponse à ce besoin identifié en raison d'un impact faible sur la morbidité dont la pertinence clinique n'est pas assurée, et qui a été observé dans une population de patient sélectionnée, et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
  - et du potentiel impact de l'ocrelizumab sur l'organisation des soins (utilisation hospitalière, risque très fréquent de réaction à la perfusion nécessitant une surveillance particulière),
- OCREVUS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OCREVUS 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 ».**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenante en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'ocrelizumab versus placebo dans une seule étude de phase III,
- le caractère sélectionné de la population de cette étude particulièrement en termes d'âge (inférieur ou égal à 55 ans),
- avec le gain en termes de délai d'apparition d'un handicap confirmé à 12 ou 24 semaines, modeste et dont la pertinence clinique n'est pas assurée (gain absolu <4% après 120 semaines de traitement),
- l'absence d'amélioration de la qualité de vie de ces patients,
- et les incertitudes majeures sur la tolérance à long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années,

la Commission considère qu'OCREVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques primaire progressive.

## 010.3 Population cible

La population cible d'OCREVUS est celle des patients adultes atteints de 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 :

- d'après les données de l'assurance maladie, la prévalence de la SEP en France est de 87 000 patients<sup>17</sup> ;
- les formes primaires progressives représentent 10 à 15% de l'ensemble des SEP, soit un maximum de 13 000 patients,
- d'après une analyse de la cohorte OFSEP réalisée à la demande du laboratoire et portant sur 1 994 patients avec une SEP-PP déclarée ayant eu au moins une consultation dans la période d'étude, allant du 01/07/2015 au 30/06/2016, 21,7% des patients répondent aux critères suivants :
  - o âge entre 18 et 55 ans inclus, score EDSS à la sélection entre 3,0 et 6,5 et durée de la maladie depuis les premiers symptômes de SEP inférieure à 10 ans pour les patients avec un score EDSS  $\leq$  5,0 à la sélection, ou durée de la maladie inférieure à 15 ans pour les patients avec un score EDSS  $>$  5,0 à la sélection, soit environ 3 000 patients.

**Au total, la population cible d'OCREVUS dans cette indication est au maximum de 3 000 patients.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de l'indication précise de l'AMM, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par OCREVUS dans les SEP-PP devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques, labellisé dans le cadre du plan maladies neurodégénératives.

### ► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance d'OCREVUS à long terme chez les patients adultes atteints de SEP-PP, la Commission souhaite que des données observationnelles soient collectées afin de documenter :

- les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités par OCREVUS pour une SEP-PP,
- les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription,
- l'efficacité à long terme, notamment en termes d'évolution du handicap,
- et la tolérance à long terme.

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

Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de données comparatives rituximab.

---

<sup>17</sup> Données statistiques de l'assurance maladie. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)