

Un commentaire structuré

Particularités de l'immunothérapie de la sclérose en plaques en Suisse

Dr méd. Lutz Achtnichts^a, Prof. Dr méd. Andrew Chan^b, Prof. Dr méd. Adam Czaplinski^c, Prof. Dr méd. Tobias Derfuss^d, Prof. Dr méd. Renaud Du Pasquier^e, Dr méd. Oliver Findling^a, Prof. Dr méd. Claudio Gobbi^f, Dr méd. Robert Hoepner^b, Dr méd. Nicole Kamber^b, PD Dr méd. Christian P. Kamm^{b,g}, PD Dr méd. Jens Kuhle^d, Prof. Dr méd. Patrice Lalive^h, Prof. Dr méd. Andreas Lutterottiⁱ, Prof. Dr méd. Roland Martinⁱ, med. pract. Stefanie Müller^j, Dr méd. Athina Papadopoulou^{d,1}, Prof. Dr méd. Caroline Pot^e, Dr méd. Anke Salmen^b, Prof. Dr méd. Sven Schippling^{i,k}, PD Dr méd. Chiara Zecca^f; en collaboration du Conseil scientifique de la Société suisse de la sclérose en plaques et de la Société Suisse de Neurologie*

^a Klinik für Neurologie, Kantonsspital Aarau; ^b Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern und Universität Bern; ^c Neurozentrum Bellevue, Zürich; ^d Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel; ^e Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), et Université de Lausanne, Lausanne; ^f Neurocentro della Svizzera italiana (NSI), Centro Sclerosi Multipla (CSM), Ospedale Civico, Lugano, et Faculty of biomedical Sciences, Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano; ^g Zentrum für Neurologie und Neurorehabilitation, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^h Unité de neuroimmunologie et des maladies neuromusculaires, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève; ⁱ Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich; ^j Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen; ^k Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ), Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich und Universität Zürich

* ordre alphabétique

¹ adresse actuelle: NeuroCure klinisches Forschungszentrum (NCRC), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Les articles de la rubrique «Recommandations» ne reflètent pas nécessairement l'opinion de la rédaction du FMS. Les contenus relèvent de la responsabilité de la société professionnelle ou du groupe de travail soussignés.

Résumé

Plus d'une douzaine de substances sont désormais disponibles pour l'immunothérapie utilisée comme traitement de fond de la sclérose en plaques (SEP). Cependant, la procédure d'autorisation en Suisse (Swissmedic) de certaines substances diffère en partie considérablement de la procédure en vigueur dans les pays voisins («Agence européenne des médicaments» [EMA]). En outre, les limitations de la liste des spécialités (LS) de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont également un impact significatif sur l'utilisation clinique quotidienne en Suisse. Ci-après, nous présentons des recommandations consensuelles approuvées par le Conseil scientifique de la Société suisse de la sclérose en plaques (SSSP) et la Société suisse de neurologie (SSN). Nous nous concentrons explicitement sur les différences, pertinentes pour la pratique, dans l'autorisation des immunothérapies contre la SEP en Suisse par rapport à la région EMA. Nous nous penchons également sur d'autres limitations (LS) et sur leurs effets dans la pratique clinique quotidienne. Nous n'abordons ici ni les immunothérapies avec des autorisations identiques en Suisse et dans l'Union européenne (zone de l'EMA), ni les thérapies symptomatiques ou le traitement des poussées.

Introduction

Dans presque aucun autre domaine de la neurologie, les progrès thérapeutiques ne sont aussi appréciables que dans l'immunothérapie de la SEP. Plus d'une douzaine de substances avec des modes d'action, des indications thérapeutiques, des groupes de patients cibles et des profils bénéfiques/risques différents sont désormais approuvés pour la forme rémittente-récurrente de SEP. D'autre part, pour la première fois, un médicament modificateur de la maladie est disponible pour la SEP de type primaire progressive qui, jusqu'à récemment, ne pouvait pas être traitée par immunothérapie. Toutefois, les autorisations pour les différentes substances varient considérablement selon le domaine d'autorisation. Ceci a une signification particulière pour la Suisse, car dans les pays voisins (zone d'autorisation EMA), il existe des autorisations (p. ex. thérapie de première ou de deuxième ligne) qui, dans certains cas, diffèrent considérablement de celles en vigueur en Suisse. De plus, les exigences de sécurité peuvent varier pour certaines substances. En outre, indépendamment de l'évaluation bénéfiques/risques réalisée dans le cadre de l'autorisation en Suisse, une évaluation coûts/bénéfices distincte sur le plan procédural et institutionnel est effectuée par l'OFSP et celle-ci se reflète dans la LS. Cette évaluation énumère les produits remboursés par l'assurance maladie obligatoire ainsi que les éventuelles limitations. Les conditions réglementaires

propres à la Suisse entraînent parfois des différences d'application dans la pratique clinique quotidienne qui ne sont pas prises en compte dans les directives européennes ou nationales actuellement en vigueur d'autres pays.

L'objectif de ce commentaire structuré est de présenter les substances immunothérapeutiques qui sont soumises à une autorisation spéciale, à des exigences de sécurité ou à des restrictions dans la LS en Suisse. Les caractéristiques particulières des définitions (p. ex. en ce qui concerne l'activité de la maladie) sont abordées et les éventuelles différences par rapport aux données des études sont soulevées. L'un des points principaux de la présentation est la sélection des patients et les considérations spéciales relatives à la sécurité qui sous-tendent l'autorisation ou toute restriction en Suisse. Le cas échéant, certains points relatifs à la prise en charge des coûts sont également abordés. Les substances suivantes sont examinées (par ordre alphabétique, nom de la substance active/nom commercial®): alemtuzumab (Lemtrada®), cladribine (Mavenclad®), daclizumab (Zinbryta®), fingolimod (Gilenya®), ocrélizumab (Ocrevus®). Pour des raisons de classification, les substances qui ont entre-temps été retirées du marché, mais qui auparavant bénéficiaient en Suisse d'un traitement différent de celui en vigueur dans la zone EMA (daclizumab [Zinbryta®]) sont incluses. Etant donné que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues (TCSHA) est autorisée en Suisse depuis juillet 2018, mais qu'elle est traitée différemment dans la plupart des pays de la région EMA, nous aborderons également cette question dans une section séparée.

Pour les autres substances, qui sont traitées de la même façon que dans la zone EMA, nous nous référons aux directives actuelles [1]. Nous n'abordons pas non plus les traitements symptomatiques ou le traitement aigu de la poussée de SEP.

Ce commentaire structuré est déjà publié en anglais [2].

Méthodes

Le groupe d'auteurs est composé de membres de la Suisse francophone, germanophone et italophone. Des neurologues de centres spécialisés dans le traitement de la sclérose en plaques ont été invités à participer à la préparation du manuscrit. Ces neurologues proviennent de centres universitaires et non universitaires ainsi que du secteur ambulatoire. Tous les membres du conseil scientifique de la SSSP ont également pu participer à l'élaboration du manuscrit. Sous la coordination de l'auteur correspondant (AC), au moins deux auteurs ont fait un commentaire sur une

substance dans leur langue maternelle respective. En plus des documents indiqués dans la bibliographie, les informations professionnelles actuelles de Swissmedic et de l'EMA ainsi que la LS de l'OFSP ont servi de base aux commentaires. Il n'y a pas eu d'autre recherche documentaire systématique. Tous les commentaires ont été regroupés puis examinés par des membres distincts du groupe d'auteurs qui n'ont pas participé à la création initiale des commentaires. La version révisée a été produite par tous les auteurs par consensus, mais sans suivre de critères formels (p. ex. DELPHI). De par son processus, il s'agit donc d'un commentaire structuré des auteurs qui ne répond pas aux exigences formelles d'une directive.

Après son élaboration, le manuscrit a été soumis au Conseil scientifique de la SSSP et à la SSN pour commentaires supplémentaires. La version finale a ensuite été traduite en français, allemand et anglais.

L'accent a été uniquement mis sur les aspects qui diffèrent en termes d'indication, d'aspects de sécurité particuliers ou d'aspects formels pour les utilisateurs en Suisse par rapport à la région EMA ou qui ont été considérés par le groupe d'auteurs comme étant particulièrement pertinents pour la Suisse. La structure du commentaire sur les substances a été définie comme suit:

- nom/ nom commercial de la substance;
- tableau comparatif de l'indication selon les informations professionnelles suisses, la LS, publiée par l'OFSP, et l'indication selon l'EMA (résumé des caractéristiques du produit [RCP]);
- remarques sur la sélection des patients;
- remarques sur les aspects de sécurité;
- remarques sur la garantie de prise en charge (le cas échéant).

En raison du retrait du marché du daclizumab, la structure du commentaire présenté ici diffère concernant cette substance par rapport à la version anglaise. Par ailleurs, depuis la publication de la version anglaise, la cladribine par voie orale ainsi que le fingolimod pour les patients les plus jeunes ont été autorisés en Suisse. Les présentes descriptions en français et en allemand contiennent ainsi des indications complémentaires à leur sujet. Des restrictions concernant l'alemtuzumab, encore non mentionnées dans le manuscrit anglais, ont également été validées. La SSSP et la SSN ont apporté leur soutien à la rédaction du commentaire par des traductions ainsi que d'autres tâches administratives. Les conflits d'intérêts potentiels de chaque auteur ont été examinés par l'organe de médiation de la SSSP.

Les commentaires sur les différentes substances sont énumérés ci-dessous.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Indication selon les informations professionnelles CH [3, 4].

Lemtrada® est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) définie par au moins deux poussées cliniques au cours des deux années précédant le début du traitement, dont au moins une poussée dans l'année qui a précédé le début du traitement.

14.06.2019: restriction d'utilisation pour la sclérose en plaques en raison de préoccupations en matière de sécurité

Les mesures suivantes ont été validées par Swissmedic durant l'évaluation par l'EMA et jusqu'à la fin de la procédure d'évaluation:

Un nouveau traitement ne doit être instauré que chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente très active et après un traitement de fond (disease modifying treatments – DMTs), ou chez des patients adultes atteints de SEP-RR très active pour lesquels tout autre DMT est contre-indiqué ou inadapté. Les patients traités par Lemtrada® qui en bénéficient peuvent poursuivre le traitement en accord avec leur prescripteur.

Indication selon la liste des spécialités CH [5].

En monothérapie comme traitement des formes actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) malgré un traitement par au moins un traitement de base ou après accord préalable de prise en charge des coûts par le médecin-conseil chez les patients non préalablement traités, souffrant d'une forme primaire hautement active.

Posologie: 5 perfusions au cours de la 1^{re} année et 3 perfusions au cours de la 2^e année. Traitement par un neurologue FMH avec accès IRM.

01.08.2019:

Chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) hautement active qui ont préalablement reçu un traitement complet et adéquat avec au moins deux autres thérapies de base modifiant le cours de la maladie (disease modifying treatments – DMT) ou chez les patients atteints de SEP-RR hautement active chez lesquels tous les autres DMT sont contre-indiqués ou inappropriés pour d'autres raisons.

En raison de son profil de sécurité, Lemtrada® ne peut être utilisé que par des spécialistes de neurologie FMH disposant de l'expertise nécessaire, en tant que produit de réserve dans les hôpitaux universitaires.

Un maximum de 4 cycles de traitement de Lemtrada® peut être remboursé.

Le traitement requiert une confirmation de la prise en charge des coûts par l'assureur maladie après consultation préalable du médecin-conseil.

Indication selon l'EMA [6, 7].

Lemtrada® est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM.

12.04.2019: restriction quant à l'utilisation en cas de sclérose en plaques en raison de préoccupations en matière de sécurité

Un nouveau traitement ne doit être instauré que chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récur-

rente très active et après un traitement de fond (disease modifying treatments – DMTs), ou chez des patients adultes atteints de SEP-RR très active pour lesquels tout autre DMT est contre-indiqué ou inadapté. Les patients traités par Lemtrada qui en bénéficient peuvent poursuivre le traitement en accord avec leur prescripteur.

Commentaire

Remarques sur la sélection des patients: sclérose en plaques récurrente-rémittente («relapsing remitting MS» [RRMS])

Autorisation et limitation antérieures

La définition de l'activité de la maladie dans l'information professionnelle suisse était purement clinique, basée sur les poussées, et ce indépendamment d'un éventuel traitement préalable. Il y avait *en plus* une limitation dans la LS, stipulant que l'alemtuzumab devait être utilisé chez les patients non préalablement traités souffrant d'une forme «primaire hautement active», alors que cette notion n'était pas définie en détails.

Par ailleurs, la LS mentionnait un échec thérapeutique avec une immunothérapie préalable comme une possibilité supplémentaire d'utiliser le traitement, sans préciser par ex. les intervalles de temps ou le type de traitement préalable. Contrairement à l'autorisation suisse, l'EMA appliquait une indication relativement ouverte pour la SEP récurrente-rémittente active, qui n'était pas définie en détails. En outre, dans l'espace EMA, il était possible de recourir non seulement à des paramètres cliniques mais aussi à des paramètres d'imagerie pour évaluer l'activité de la maladie.

Les critères indiqués ci-dessus correspondent en partie aux critères d'inclusion des études pertinentes pour l'autorisation. Une étude (CARE MS I) comprenait des patients sans immunothérapie préalable qui ont connu au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes, dont au moins 1 l'année précédente (en conformité avec l'autorisation de Swissmedic) [8]. Une étude indépendante (CARE MS II) comprenait des patients ayant subi au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes avec au moins 1 poussée au cours de l'année précédente, y compris au moins 1 poussée sous un traitement d'au moins 6 mois par interféron bêta ou acétate de glatiramère [9]. Ces critères ont été en partie reflétés dans la liste des spécialités, mais sans précision des thérapies précédentes. Cela correspond à la pratique clinique, si bien que nous sommes d'avis que l'échec du traitement ne devrait pas se limiter à la thérapie précédente avec l'interféron-bêta ou l'acétate de glatiramère, mais que cela devrait également s'appliquer à d'autres immunothérapies autorisées pour la SEP.

Limitation actuelle de l'autorisation

Le 12.04.2019, l'EMA a initié un examen de la sécurité de l'alemtuzumab en raison de plusieurs cas d'effets indésirables immuno-médiés et cardiovasculaires sévères, dont plusieurs décès (cf. remarques sur les aspects de sécurité), et a modifié l'indication en tant que traitement de troisième ligne en cas de RRMS hautement active pour la période de l'examen (cf. encadré ci-dessus). Cette limitation de l'indication est désormais aussi valable en Suisse. De même, la limitation dans la LS a également été renforcée par l'OFSP (voir ci-dessous).

Remarques sur les aspects de sécurité

En ce qui concerne les considérations générales de sécurité, il est fait référence aux informations professionnelles. Elles stipulent, entre autres, que le traitement doit être commencé et surveillé par un neurologue expérimenté dans le traitement de la SEP. Sous alemtuzumab, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est toujours possible («carry over») plusieurs mois après le passage depuis natalizumab (Tysabri®). Pour réduire ce risque, nous recommandons une imagerie par résonance magnétique du crâne (IRM cérébrale, y compris agent de contraste et pondération par diffusion) le plus tôt possible avant de commencer le traitement par l'alemtuzumab, de préférence par un (neuro)radiologue expérimenté dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central. Chez les patients présentant un risque élevé de LEMP (anticorps anti JC positifs, ≥2 ans de traitement par le natalizumab; ou immunosuppression antérieure), il est également recommandé d'effectuer une IRM cérébrale après le début du traitement. De plus, dans ce groupe de patients est recommandée la réalisation d'une ponction lombaire avec détermination de l'ADN viral du virus JC dans le liquide céphalorachidien par PCR avec un test ultrasensible. Etant donné que le fingolimod peut également augmenter le risque de LEMP (voir ci-dessous), nous recommandons qu'une IRM cérébrale telle que décrite ci-dessus soit effectuée pour le passage du fingolimod à l'alemtuzumab. Certains centres pratiquent également une ponction lombaire avec détermination de l'ADN du virus JC lors de ce changement, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur cette procédure pour l'ensemble de la Suisse. Dans l'ensemble, la procédure décrite pour réduire le risque de développer une LEMP dans le contexte d'un changement de traitement n'est certes pas fondée sur des données probantes, mais elle fait suite à des expériences et à des considérations antérieures sur le développement pathophysiologique de la LEMP [10].

En raison de cas isolés de listériose ou de méningite à *listeria* sous traitement par l'alemtuzumab, la consommation de viande crue ou non cuite, de fromage à pâte molle et de produits laitiers non pasteurisés doit être évitée pendant les 4 semaines qui suivent la dernière perfusion, selon les informations professionnelles suisses. Dans les informations professionnelles de la région EMA, il est recommandé d'éviter de consommer des aliments mentionnés ci-dessus à partir de deux semaines avant, pendant et jusqu'à au moins un mois après le traitement de perfusion d'alemtuzumab. Nous soutenons cette recommandation en raison de la période d'incubation de la listériose. L'association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime peut être envisagée pour la prévention de la listériose pendant le mois suivant l'introduction du traitement.

Comme mentionné plus haut, l'agence européenne de réglementation a demandé en avril 2019 un audit de sécurité avec restriction de l'indication en raison de nouveaux rapports faisant état d'effets secondaires graves, y compris des réactions immunologiques (hépatite auto-immune, lymphohistiocytose hémophagocytaire), des complications cardio-vasculaires (hémorragies pulmonaires, infarctus, attaques ischémiques et hémorragiques, dissections d'artères cervicales) ainsi que de sévères neutropénies. Ce sont principalement les complications cardio-vasculaires qui sont survenues après 1 à 3 jours de traitement. C'est la raison pour laquelle il conviendrait de surveiller les paramètres vitaux avant et pendant la perfusion d'alemtuzumab. En cas d'anomalies cliniquement significatives, il s'agit d'interrompre la perfusion et de réaliser un examen approfondi du patient (p. ex. ECG). Il convient de réaliser des analyses de laboratoire (valeurs hépatiques) avant ainsi que pendant le traitement et, en cas de variation dans ces valeurs, de ne continuer à administrer l'alemtuzumab qu'après examen rigoureux.

Après l'obtention d'un diagnostic de lymphohistiocytose hémophagocytaire, il s'agit de patients qui souffrent de symptômes et de signes d'une activation immunitaire pathologique (syndrome hyperinflammatoire avec cliniquement entre autres fièvre prolongée, hépatosplénomégalie/lymphadénopathie, éruption cutanée, ascite/épanchement pleural, survenus jusqu'à quatre ans après le début du traitement), de réaliser immédiatement un examen. Il convient également de préparer les patients afin qu'ils puissent faire face aux symptômes suggestifs des potentiels effets secondaires susmentionnés.

Ces recommandations feront l'objet d'une nouvelle évaluation et d'un nouvel ajustement une fois l'examen de sécurité de l'EMA terminé.

Remarques sur la garantie de prise en charge

Réglementation antérieure

D'après la LS, un accord de prise en charge des coûts était requis chez les patients non préalablement traités avec une forme hautement active. Il est essentiel de noter qu'il n'existe pas de définition approuvée du terme «hautement actif» et que l'évaluation de l'activité de la maladie dépend de la situation individuelle. Il s'agit donc d'un concept arbitraire qui doit être évalué au cas par cas. Cette appréciation appartient au médecin traitant. Il faut également exiger que la garantie de prise en charge n'entraîne pas un retard de traitement chez un groupe de patients vulnérables malgré l'urgence de la situation.

Réglementation actuelle

Le 1^{er} août 2019, l'OFSP a également restreint l'utilisation de l'alemtuzumab (<http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx>), disant que durant la période de restriction temporaire des indications, l'alemtuzumab ne peut être utilisé que par des neurologues expérimentés au sein des hôpitaux universitaires et que comme traitement de dernier recours.

Cependant, le groupe d'auteurs, composé d'experts nationaux de la SEP, du Conseil scientifique de la SSSP et de représentants de la SSN, tient à préciser que plusieurs centres en Suisse bénéficient d'une large expérience dans le traitement de la SEP, y compris le traitement avec l'alemtuzumab, et ceci indépendamment de leur statut académique. Le groupe tient également à souligner que l'expérience et la qualité des soins aux patients ne sont pas liées à un environnement académique spécifique. Le groupe estime que le statut académique à lui seul ne constitue pas un critère suffisant pour restreindre la disponibilité d'un médicament spécifique. Cependant, nous sommes d'accord que l'utilisation de médicaments hautement spécialisés tels que l'alemtuzumab devrait être limitée aux centres expérimentés. Nous sommes en train d'élaborer une proposition des différents critères qui définissent le mieux ce degré d'expérience. Pour assurer le bien-être et la sécurité des patients, les centres de SEP travailleront de concert pour développer davantage leur réseau de soins collégiaux aux patients. Au sein de ces réseaux, la gestion des risques, l'administration de l'alemtuzumab, si elle est indiquée, et la supervision et le suivi continus par le neurologue initial seront assurés. Les patients ou les médecins de patients ayant une perfusion planifiée de l'alemtuzumab doivent contacter leur centre de SEP où toutes les autres mesures nécessaires seront prises.

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues (TCSHA)

Ordonnance du Département fédéral de l'intérieur (DFI) sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie (ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS) du 29 septembre 1995 (au 1^{er} mars 2019) [11].

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques:

Mesures: autologue

Obligation de prise en charge: oui

Conditions:

En évaluation

– pour la sclérose en plaques

A l'hôpital universitaire de Zurich dans le cadre d'une analyse de données.

Etat de l'indication par le comité interdisciplinaire sur la transplantation de cellules souches en cas de SEP de l'hôpital universitaire de Zurich.

Valable à compter du: 01.07.2018 jusqu'au 30.06.2024.

Commentaire

Parmi les maladies auto-immunes, la TCSHA est approuvée pour la prise en charge de la sclérodermie. Dans la région EMA, la TCSHA est disponible dans certains pays en tant que procédure de traitement approuvée pour la SEP (par exemple en Suède), dans d'autres pays, soit elle peut être utilisée selon l'avis d'experts soit elle n'est pas autorisée. En Suisse, l'immunosuppression intensive suivie d'une TCSHA a été approuvée le 1^{er} juillet 2018 par l'OFSP pour la SEP sous conditions pour le remboursement par l'assurance maladie obligatoire (p. ex. inscription des patients traités dans un registre). Les détails correspondants sont en cours d'élaboration et le registre est créé. En raison des alternatives thérapeutiques existantes, en particulier pour les évolutions rémittentes-récurrentes, de l'absence d'études contrôlées et randomisées de la classe de preuves la plus élevée et du caractère invasif du traitement avec des effets secondaires potentiellement graves, cette thérapie fait l'objet d'une discussion controversée en Suisse. Par conséquent, pour le moment, le traitement ne devrait être utilisé que dans des cas soigneusement sélectionnés. Ces critères comprennent, par exemple, les progressions très actives, le degré d'invalidité le plus bas possible ou modéré jusqu'à 6,5 EDSS («Expanded Disability Status Scale»), les patients jusqu'à 50 ans dont la durée de la maladie n'excède pas 10 ans et l'échec d'un traitement antérieur approuvé très actif [12, 13]. Comme l'indication doit être multidisciplinaire et individualisée, nous recommandons une évaluation uniquement dans des centres universitaires spécialisés. Pour plus de détails sur le traitement et les preuves à ce jour sur l'efficacité et les effets

secondaires, nous renvoyons aux références correspondantes [12–14].

Cladribine (Mavenclad®)

Indication selon les informations professionnelles CH [15].

Mavenclad® est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente, définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie.

Indication selon la liste des spécialités CH [16].

Limitation limitée jusqu'au 30.05.2022.

Comme traitement de fond en monothérapie des formes agressives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants:

– Patients présentant une forme agressive de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (de moins 6 mois), ou

– Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide, définie par 2 ou plusieurs poussées à caractère invalidant au cours d'une année, et présentant une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium à l'examen IRM cérébral ou une augmentation significative des lésions T2 par rapport à un examen IRM pratiqué récemment.

Le traitement nécessite une confirmation de la prise en charge par la caisse maladie après consultation du médecin-conseil.

Traitement par le neurologue FMH avec accès IRM.

Indication selon EMA [17].

Mavenclad® est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).

Commentaire

Remarques sur la sélection des patients: sclérose en plaques récurrente-rémittente («relapsing remitting MS» [RRMS])

Les comprimés de cladribine ont récemment été autorisés en Suisse pour le traitement des patients adultes atteints d'une forme hautement active de sclérose en plaques récurrente-rémittente, définie par des résultats cliniques ou d'imagerie médicale. Dans la zone d'autorisation EMA, les comprimés de cladribine sont autorisés depuis août 2017 dans le cadre d'un traitement contre des formes récurrentes très actives de SEP [18]. En conséquence, les possibilités d'utilisation dans cette zone sont étendues, puisqu'une amélioration entre les poussées n'est pas nécessaire pour débiter ce traitement, par exemple ceci permet également d'intégrer une forme progressive avec des poussées surajoutées. Dans l'étude d'homologation sous-jacente, on a analysé des formes d'évolution de type récur-

rente-rémittente [19]. Dans l'autorisation de l'EMA ainsi que dans la limitation suisse de la LS, des critères cliniques et d'imagerie médicale sont concrètement définis avec p. ex. le nombre de poussées et de lésions IRM. Il convient néanmoins de noter que de telles définitions sont certes étayées par des analyses post hoc méthodologiquement délimitées, mais qu'il n'existe pas de définition biologiquement fondée, basée sur les faits d'une SEP hautement active. Le médicament doit être administré par voie orale. La thérapie consiste de deux cycles de traitements courts dans deux années successives avec une dose cumulative de 3,5 mg/kg du poids corporel [19]. Les comprimés sont administrés durant quelques semaines au début de l'année de traitement respectif. Pas de traitement est prévu pour la troisième et quatrième année. Cependant il convient de continuer à surveiller les patients pendant toute cette période.

Remarques sur les aspects de sécurité

Selon les informations professionnelles suisses, une hypersensibilité à la substance et aux composants, une infection par le VIH, des infections actives sévères ou des infections chroniques actives (p. ex. tuberculose, hépatite), une immunodéficience, une tumeur maligne, des antécédents de LEMP, une déficience moyenne ou sévère des fonctions rénales, avoir moins de 18 ans, être enceinte ou en train d'allaiter sont des facteurs contre-indiquant la prise du médicament. Les études sur la cladribine ont fait état de multiples infections par herpès lors de la phase lymphopénique. Aussi, il serait préférable d'analyser les IgG VZV des patients avant le début du traitement et de vacciner lorsque le résultat est négatif.

Le lancement et la surveillance d'un traitement par cladribine ne peuvent se faire que par un neurologue spécialiste de SEP, selon la LS et avec accès temporaire à une IRM. A l'inverse de l'EMA, l'autorisation suisse précise que le traitement est contre-indiqué en cas d'antécédents de LEMP. Jusqu'à présent, nous n'avons connaissance d'aucun cas de LEMP avec un traitement oral de cladribine en cas de SEP. Des cas de LEMP ont été rapportés lors d'administrations parentérales de cladribine chez des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes avec un autre schéma de traitement. Puisque le mécanisme d'action de la substance consiste à réduire les lymphocytes de manière prolongée, mais réversible, nous considérons qu'il est nécessaire de faire preuve d'une grande vigilance, notamment en cas de changement médicamenteux chez les patients présentant un risque élevé de LEMP. Nous recommandons d'effectuer une IRM cérébrale comprenant un agent de contraste et une pondéra-

tion par diffusion le plus tôt possible avant de commencer le traitement par cladribine. Le diagnostic doit de préférence être effectué par un (neuro)radiologue expérimenté dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central. Chez les patients préalablement traités avec du natalizumab et présentant un risque élevé de LEMP (anticorps anti JCV positif, ≥ 2 ans de traitement par le natalizumab; ou immunosuppression antérieure), il est également recommandé d'effectuer une IRM cérébrale après le début du traitement par cladribine. De plus, dans ce groupe de patients est recommandée la réalisation d'une ponction lombaire avec détermination de l'ADN viral du virus JC dans le liquide céphalorachidien par PCR avec un test ultrasensible. Etant donné que le fingolimod peut également augmenter le risque de LEMP (voir ci-dessous), nous recommandons qu'une IRM cérébrale telle que décrite ci-dessus soit effectuée pour le passage du fingolimod à la cladribine. Certains centres pratiquent également une ponction lombaire avec détermination de l'ADN du virus JC lors de ce changement, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur cette procédure pour l'ensemble de la Suisse. Dans le cadre du traitement par cladribine, il convient de régulièrement réaliser des contrôles tumoraux de prévention et de suivi. Selon les informations professionnelles suisses, les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes doivent, pendant le traitement par cladribine et jusqu'à six mois après le dernier traitement, avoir recours à une contraception fiable. Pour de plus amples informations sur les mesures de sécurité, nous vous renvoyons aux informations professionnelles suisses.

Remarques sur la garantie de prise en charge

Selon la LS, un certificat de prise en charge du traitement est nécessaire. Pour cette substance également, il convient de noter qu'il n'existe pas de définition générale du terme «hautement actif» et qu'il s'agit d'un concept arbitraire qui doit être manié au cas par cas. L'appréciation appartient au médecin traitant. Il faut là aussi exiger que la garantie de prise en charge n'entraîne pas un retard de traitement chez un groupe de patients vulnérables malgré l'urgence de la situation.

Daclizumab bêta (Zinbryta[®], retiré du marché depuis mars 2018)

Commentaire

L'anticorps monoclonal daclizumab contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL2 à haute affinité CD25

a été autorisé par l'EMA et Swissmedic en 2016 pour le traitement des patients adultes atteints de SEP avec une évolution récurrente-rémittente. Dans les études réalisées pour l'autorisation, on pouvait déjà constater des signes d'effets secondaires auto-immuns sous traitement par le daclizumab. L'attention s'est essentiellement portée sur les réactions cutanées auto-immunes, dont certaines étaient graves. Il y a également eu des cas d'hépatite auto-immune (y compris un cas fatal) et de maladie inflammatoire de l'intestin. Après l'autorisation, d'autres cas d'effets secondaires auto-immuns ont été signalés, y compris un autre cas d'hépatite fulminante avec insuffisance hépatique et une issue fatale. Cela a entraîné une restriction de l'autorisation dans la région EMA dès 2017, ce qui fait que le daclizumab ne pouvait être utilisé que comme traitement de troisième ligne [20].

Par la suite, plusieurs cas de méningite ou d'encéphalite ont été signalés dont le mécanisme d'apparition sous daclizumab n'est pas clair. Certains de ces cas ont été fatals. Les biopsies cérébrales ont montré une infiltration avec des granulocytes éosinophiles, ce qui n'est pas compatible avec une pathologie typique de la SEP. D'autres symptômes comme la fièvre, l'exanthème généralisé et une éosinophilie ont entraîné une «drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms» (DRESS) avec implication du SNC. De plus, des cas d'encéphalite auto-immune à médiation par anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ont été signalés avec une apparition des symptômes 3 à 4 mois après l'arrêt du daclizumab [21]. Sur la base des connaissances actuelles, le risque individuel ne peut être prédit ni pour les hépatites auto-immunes, ni pour les encéphalites. Il n'a donc pas été possible d'élaborer un plan de gestion des risques adéquat.

En raison de ces effets secondaires graves sans possibilité d'évaluation individuelle des risques, le PRAC («Pharmacovigilance Risk Assessment Committee») de l'EMA a recommandé la suspension de l'autorisation. Le fabricant a retiré le daclizumab du marché dans le monde entier en mars 2018 [22].

Actuellement, après l'arrêt du traitement par daclizumab, un contrôle clinique étroit et un contrôle chimique mensuel en laboratoire doivent être effectués sur ces patients pendant au moins 12 mois après la dernière dose de daclizumab. Dans le cas de symptômes typiques (p. ex. troubles du comportement, symptômes cognitifs, troubles du mouvement, convulsions), une encéphalite induite par des anticorps anti-NMDAR doit être envisagée dans le diagnostic différentiel, avec ensuite confirmation et traitement dans un centre spécialisé.

Fingolimod (Gilenya®)

Indication selon les informations professionnelles CH [23].

Gilenya® est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants à partir de 10 ans atteints de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente (évoluant par poussées et rémissions) pour réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression du handicap.

Indication selon la liste des spécialités suisses [24].

Traitement de la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente.

Première prescription par un spécialiste en neurologie FMH.

Indication selon l'EMA [25].

Gilenya® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes et pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants:

– Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques. Ou

– Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Commentaire

Remarques sur la sélection des patients: sclérose en plaques récurrente-rémittente («relapsing remitting MS» [RRMS])

Les études cliniques de phase III ont évalué l'efficacité du fingolimod dans les formes RRMS: deux études contre placebo FREEDOMS [26] et FREEDOMS II [27] une étude avec comme comparateur Interferon beta-1a (30 mg im, Avonex®), TRANSFORMS [28]. Les critères d'inclusion des trois études étaient similaires: patients avec >2 poussées dans les deux dernières années ou 1 poussée dans l'année précédente.

La décision d'utilisation du Gilenya® en première ligne (CH) versus deuxième ligne (EMA) se base probablement sur l'évaluation différente du bénéfice/risque du traitement ainsi que sur l'interprétation des caractéristiques des patients dans les études: dans FREEDOMS 57% des patients ont reçu le traitement en première ligne versus 45% dans TRANSFORMS.

Indication pour les enfants (<18 ans) RRMS: autorisation par Swissmedic et EMA (étude PARADIGMS) [29].

Remarques sur les aspects de la sécurité

Concernant les considérations générales de sécurité, nous nous référons au résumé des caractéristiques du médicament, principalement en rapport avec le contrôle de la fréquence cardiaque lors de la première dose / contre-indications cardiaques, contrôle ophtalmologique (œdème maculaire, principalement chez des patients avec un diabète, uvéite) et les recommandations de vaccination chez les patients présentant des sérologies négatives pour la varicelle. Alors que la LS prévoit la prescription initiale par un neurologue, nous considérons également que des examens neurologiques réguliers par des spécialistes sont essentiels en raison d'effets secondaires rares mais potentiellement graves.

Des cas de LEMP ont été décrits récemment sous fingolimod [30]. Les cas de LEMP (après exclusion des «carry-over» du natalizumab [Tysabri®) ont été rapportés avec un risque total de 1/15 000 patients SEP traités [31]. La plupart des patients souffrant de LEMP avaient >40 ans et >2 ans de traitement de fingolimod.

Depuis l'autorisation, un nombre croissant d'infections à cryptocoques avec méningites cryptococques a été rapporté [32]. La majorité des cryptococoses méningées ont été rapportées chez des patients >40 ans et sous traitement depuis >2 ans [33]. Même si elles sont limitées, les données actuelles indiquent que l'âge des patients pourrait constituer un facteur de risque. Toutefois, de façon similaire aux autres études de traitement de fond, les patients de >55 ans n'ont pas été inclus dans les études du fingolimod. De plus, le rôle de l'immunosénescence dans le cadre des traitements immunosuppresseurs reste encore peu étudié [30, 31, 33].

Une stratification du risque de LEMP sous fingolimod n'est actuellement pas validée. Comme pour les autres traitements de fond, nous proposons la réalisation d'une IRM cérébrale de référence avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers, par ex. annuels. Des contrôles IRM plus fréquents devraient être envisagés chez les patients présentant un risque accru de LEMP, p. ex. après un traitement antérieur au natalizumab (Tysabri®). Certains centres en Suisse réalisent le test JCV-STRATIFY sous fingolimod et observent que la détection des anticorps anti-JCV est préservée sous ce traitement. Ces centres modifient leur prise en charge et leur surveillance en fonction du résultat de ce test (par exemple majoration de la surveillance radiologique, changement de traitement) chez des patients >45 ans et sous traitement depuis >2 ans [34]. Il n'existe pas encore de consensus suisse sur cette prise en charge.

Ocrélizumab (Ocrevus®)

Indication selon les informations professionnelles CH [35].

Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente.

Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) pour ralentir la progression de la maladie et réduire l'aggravation de la vitesse de marche.

Indication selon la liste des spécialités CH [36].

Limitation limitée jusqu'au 29.02.2020.

Pour le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente.

Pour le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) pour ralentir la progression de la maladie et réduire l'aggravation de la vitesse de marche.

Indication selon EMA [37].

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.

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.

Commentaire

Remarques sur la sélection des patients: indication sclérose en plaques récurrente («relapsing MS» [RMS])

Les autorisations suisse et européenne portent sur les évolutions récurrentes par poussées par opposition aux évolutions récurrentes-rémittentes (relapsing remitting [RRMS]) de la maladie. Les informations professionnelles suisses se réfèrent aux degrés d'activité de la maladie, mais ne les définissent pas davantage. En mars 2018, l'ocrelizumab a été ajouté à la LS dans cette indication sans limitation.

L'autorisation européenne diffère de manière significative. Ainsi, le texte d'autorisation de l'EMA fait référence au spectre d'inclusion des patients des études d'autorisation (OPERA I et II: activité définie comme étant au moins 2 poussées dans les 2 années précédentes, ou 1 poussée dans l'année précédente; EDSS entre 0 et 5,5 [38].

La majorité des patients examinés (>70 %) n'avaient jamais été traités. Bien que les poussées aient été le principal critère d'inclusion dans les études pivot, à notre avis, l'activité de l'imagerie IRM peut aussi justifier le

traitement. Cependant, les limites méthodologiques doivent être prises en ce qui concerne l'activité de l'IRM dans la pratique clinique quotidienne. Dans la routine clinique, par exemple, la normalisation des examens IRM consécutifs (p. ex. intensité de champ/dispositifs, repositionnement, pondération) n'est souvent pas suffisamment garantie. Il faut en tenir compte lors de la comparaison d'images, par exemple en ce qui concerne l'augmentation de la charge lésionnelle. Dans la pratique clinique, des aspects supplémentaires, parfois très individuels, jouent un rôle dans l'évaluation de l'activité. Cela peut être, par exemple, la durée et le degré de rétablissement à la suite de poussées ou de limitations fonctionnelles résiduelles dans la vie quotidienne/professionnelle.

Indication SEP primaire progressive («primary progressive MS» [PPMS])

Les informations professionnelles suisses ne prévoient aucune limite quant à la durée de la maladie, au degré d'invalidité ou aux signes d'activité de l'imagerie. Les informations professionnelles suisses impliquent une capacité de marcher préservée qui n'est pas décrite plus en détail (par exemple par rapport aux moyens auxiliaires). Le ralentissement général de la progression est également mentionné. En conséquence, l'ocrelizumab est inclus dans la LS depuis mars 2018 sans aucune autre restriction pour la SEP-PP. Le texte d'autorisation de l'EMA réduit l'utilisation de la même façon que l'étude d'autorisation [39]. Dans cette étude pivot, ont été évalués des patients de moins de 55 ans dont la durée de la maladie était inférieure à 15 ans et dont l'EDSS se situait entre 3 et 6,5. Une caractéristique particulière est l'activité inflammatoire à l'imagerie, qui est obligatoire selon le texte d'autorisation de l'EMA mais pas selon les informations professionnelles suisses.

Comme il n'existe pas d'alternative immunothérapeutique pour la SEP-PP, il est compréhensible que l'autorisation suisse n'indique aucune autre limitation dans la LS. Le ralentissement de la progression de la maladie ne doit pas seulement concerner les patients dont les capacités de marcher sont intactes, mais le maintien d'autres fonctions résiduelles pertinentes peut aussi être visé comme objectif thérapeutique (par exemple la fonction d'un bras ou la motricité fine). Un enregistrement détaillé et quantifié de la progression de la maladie avant et pendant le traitement (EDSS, composite fonctionnel de la sclérose en plaques avec une distance de marche de «7,62 m», «9 hole peg Test») semble important. Les patients plus jeunes dont l'évolution de la maladie est plus courte et dont l'activité inflammatoire focale est encore détectable (prise de contraste de gadolinium à l'IRM cérébrale) semblent bénéficier

du traitement; toutefois, cela ne signifie pas que les patients ne présentant pas les anomalies correspondantes de l'IRM sont automatiquement inéligibles pour ce traitement.

Remarques sur les aspects de sécurité

En ce qui concerne les considérations générales de sécurité, il est fait référence aux informations professionnelles. Celles-ci stipulent, entre autres, que le traitement par l'ocrelizumab doit être commencé et surveillé par un neurologue expérimenté dans le traitement de la SEP. Des LEMP sont survenues sous ocrelizumab aussi bien après le switch depuis le natalizumab que depuis le fingolimod «carry over». Pour réduire ce risque, nous recommandons d'effectuer une IRM cérébrale comprenant une injection de produit de contraste ainsi que des séquences de diffusion le plus tôt possible avant de commencer le traitement par l'ocrelizumab. Le diagnostic doit de préférence être effectué par un (neuro)radiologue expérimenté dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central. Chez les patients traités avec du natalizumab et présentant un risque élevé de LEMP (anticorps anti JCV positif, ≥ 2 ans de traitement par le natalizumab; ou immunosuppression antérieure), il est également recommandé d'effectuer une IRM cérébrale après le début du traitement. De plus, dans ce groupe de patients est recommandée la réalisation d'une ponction lombaire avec détermination de l'ADN viral du virus JC dans le liquide céphalorachidien par PCR avec un test ultrasensible. Certains centres pratiquent également la ponction lombaire avec détermination de l'ADN du virus JC pour le passage du fingolimod à l'ocrelizumab, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur cette approche sur l'ensemble de la Suisse. Dans le cadre de la thérapie par ocrelizumab, des examens réguliers de prétraitement et post-traitement des tumeurs doivent être effectués (chez les femmes, en particulier des examens gynécologiques réguliers). Conformément aux informations

professionnelles de la Suisse il est recommandé pour les femmes en âge de procréer d'avoir recours à une contraception fiable pour les premiers six mois après l'infusion. Par contre, l'EMA demande un intervalle de 12 mois.

Remarques finales

Des évaluations bénéfico-risques différentes, mais aussi des aspects procéduraux peuvent conduire à une autorisation partiellement divergente [40]. Par exemple, la remise échelonnée aux diverses autorités de réglementation peut aboutir à des données différentes selon la date de remise. Ceci est important parce que non seulement les données scientifiques correspondantes, mais aussi d'autres aspects tels que la qualité des données, la qualité des produits, etc., sont pris en compte. En outre, les priorités culturelles, politiques, juridiques et nationales jouent probablement un rôle [40]. Au-delà du champ d'application réel, d'autres pays (surtout des pays émergents et en développement) s'orientent sur l'autorisation suisse. Afin d'accroître la transparence de la procédure d'autorisation, les rapports d'experts correspondants («Swiss Public Assessment Report» [SwissPAR]) seront publiés dans le cadre de la révision de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT, art. 67) à partir de 2019.

Remerciements

Nous remercions la docteure N. Hiroshige pour le contrôle rédactionnel du manuscrit. Nous remercions le docteur C. Bolte (Swiss-med) pour les discussions intensives sur les aspects procéduraux et réglementaires de l'autorisation de mise sur le marché en Suisse.

Disclosure statement

La liste complète des «Disclosure statements» est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08356>.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08356>.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Andrew Chan
Universitätsklinik
für Neurologie
Inselspital
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
[Andrew.Chan\[at\]insel.ch](mailto:Andrew.Chan[at]insel.ch)