

Résumé du Rapport de l'étude EPIONE

Titre

Etude EPIONE : Historie de la maladie et Prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques récurrente-rémittente en France

N° Etude

COMB157GFR01

Promoteur et Responsable de traitement

Novartis France SAS

Responsable de la mise en oeuvre du traitement

EDMUS Services

Mots clés

Sclérose en plaques récurrente-rémittente, prise en charge thérapeutique,

Produit(s) évalué(s)

Non applicable, étude non interventionnelle sans focus sur un médicament particulier.

Phase de l'étude

Non applicable, étude non interventionnelle sur données secondaires

Publication(s)

Abstract ECTRIMS 2021

Période de l'étude

Extraction des données : 6 juillet 2020

Justification et contexte

Dans 85% des cas, la sclérose en plaques (SEP) débute par une phase rémittente-récurrente (RR) caractérisée par des poussées inflammatoires qui peuvent entraîner des déficits neurologiques, marqués par une faiblesse musculaire, des symptômes visuels, des troubles de la sensibilité, de l'équilibre...

Ces troubles s'installent habituellement en quelques jours et disparaissent totalement ou partiellement en quelques semaines ou mois. Cependant après un délai variable, en moyenne de 15 à 20 ans, la maladie peut évoluer vers une phase secondairement progressive (SP) caractérisée par une neuro-dégénérescence entraînant une progression continue et irréversible du handicap, avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, un traitement de fond immunoactif est ainsi préconisé. L'objectif est de diminuer la fréquence des poussées et l'accumulation du handicap. Le choix parmi ces traitements se fait en fonction de leur profil d'efficacité/tolérance, de leurs modes d'administration, des préférences des patients et de l'ensemble des données cliniques et d'imagerie disponibles. Lorsque la SEP-RR est sévère et d'évolution rapide, un traitement dit de deuxième ligne, peut alors être préconisé d'emblée en 1^{ère} intention.

Si l'activité inflammatoire de la maladie persiste malgré un traitement de première ligne bien conduit, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée.

Ce paradigme de prise en charge le plus communément admis est celui de l'escalade thérapeutique avec une instauration en première intention de traitements « moins actifs et à faible risque » conduisant à un retard d'instauration de traitements « plus actifs » sur la maladie. Toutefois ces dernières années, des études en vie réelle remettent en question ce paradigme en suggérant un bénéfice pour les patients SEP d'une prise en charge précoce par des traitements plus actifs.

En l'absence d'information récente sur la prise en charge de la SEP-RR en France la mise en place d'une étude descriptive de cette pathologie semblait appropriée pour apporter des éléments qui pourront être utilisés pour la gestion et le traitement de ces patients.

Dans ce contexte, cette étude, utilisant les données de la base OFSEP, avait pour objectif de décrire les caractéristiques, en France, des patients atteints de SEP-RR dans les phases précoces de la maladie (du diagnostic jusqu'aux 5 premières années) ainsi que les traitements utilisés chez ces patients au cours de ces premières années.

L'utilisation des données de la base OFSEP semblait particulièrement justifiée pour répondre aux objectifs de cette recherche du fait de ses caractéristiques, la cohorte OFSEP étant un outil épidémiologique reconnu dédié à la SEP à destination de la communauté scientifique. Les patients suivis dans le cadre de l'OFSEP sont issus des 37 centres et représente environ 70.000 patients SEP sur les 100 000 personnes atteintes de SEP en France⁶.

Question et objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de décrire la prise en charge thérapeutique des patients atteints de SEP-RR ayant été diagnostiqué entre 2014 et la date d'extraction des données en France à partir de la base de données OFSEP.

Les objectifs secondaires de l'étude sont de :

- Décrire les caractéristiques des patients et l'évolution clinique de la maladie (activité clinique, durée d'évolution de la maladie, aggravation de l'EDSS) entre le diagnostic et la dernière évaluation clinique ;
- Décrire les raisons d'échecs des traitements prescrits en 1ère, 2ème et 3ème séquence ;
- Décrire l'évolution de la maladie (activité et handicap) en fonction des traitements prescrits en 1ère, 2ème et 3ème séquence ;
- Décrire les traitements prescrits en 1ère intention chez les patients diagnostiqués au cours de la dernière année de la période d'étude ;
- Décrire spécifiquement les patients traités par anti-CD20 ainsi que la place des anti-CD20 dans la prise en charge thérapeutique.

Méthodologie de l'étude

L'étude EPIONE est une étude non interventionnelle, hors champs d'application des recherches impliquant la personne humaine, conduite exclusivement sur les données existantes indépendamment de l'étude dans le strict respect de la méthodologie de référence MR-004. La source unique de données de l'étude étant la base OFSEP.

La fenêtre d'inclusion dans laquelle devait se situer le diagnostic de SEP-RR a été fixée à la période du 1er janvier 2014 jusqu'au 15 Juin 2019 (soit 12 mois avant la date d'extraction pour ne disposer que de données consolidées) afin de disposer de données à la fois récentes. Ainsi, tous les patients présentant une SEP-RR dont la première évaluation clinique disponible se situait dans cette période et répondant aux critères d'inclusion ont été sélectionnés, et les données recueillies au cours de leurs suivis ont été extraites et analysées, en les censurant à la date de la dernière évaluation clinique précédant le 15 Juin 2019.

Il s'agit donc d'une étude observationnelle longitudinale rétrospective portant sur une cohorte de patients issue de la base de données de l'OFSEP ayant eu un diagnostic de SEP-RR depuis le 1er janvier 2014.

Population de l'étude et critères d'exclusion

Trois populations d'études ont été constituées

- La population principale est constituée de l'ensemble des patients adultes (≥ 18 ans à la date du diagnostic) de la base de données OFSEP ayant eu un diagnostic de SEP (selon les critères de McDonald 2010 ou 2017) entre le 01er janvier 2014 et la date d'extraction des données (15 juin 2019) et ayant eu initialement une forme RR. La date de diagnostic dépend des informations saisies en base EDMUS et a été calculée sur la base de ces informations.

A partir de cette population, deux sous-populations ont été définies :

- Sous-population n°1 : Patients diagnostiqués entre le 15 juin 2018 et le 15 juin 2019.

Cette première sous-population permet de décrire le traitement administré en première intention pour les patients les plus récemment diagnostiqués.

- Sous-population n°2 : Patients traités par un anticorps anti-CD20 sur la période 2014 au 15 juin 2019.

Cette deuxième sous-population permet de décrire spécifiquement les patients traités par un anticorps anti-CD20 ainsi que la place de ce traitement dans la prise en charge thérapeutique.

Critère d'inclusion de la Population principale :

- Patient adulte (≥ 18 ans à la date du diagnostic de SEP-RR) inclus dans la base OFSEP ;
- Ayant eu un diagnostic de SEP-RR (selon les critères de McDonald 2010 ou 2017) entre le 1er janvier 2014 et la dernière évaluation clinique précédant le 15 juin 2019 ;
- Dont la 1ère évaluation clinique se situe entre le 1er janvier 2014 et la dernière évaluation clinique précédant le 15 juin 2019.

Critères de la Sous-population n°1 :

- Patient inclus dans la population principale ;
- et ayant eu un diagnostic de SEP (selon les critères de McDonald 2010 ou 2017) après le 15 juin 2018.

Critères de la Sous-population n°2 :

- Patient inclus dans la population principale ;
- et ayant reçu au moins un traitement par un anticorps anti-CD20 au cours du suivi.

Ont été exclus des populations d'étude, les patients :

- s'opposant à l'utilisation secondaire de leurs données personnelles dans le cadre de l'étude EPIONE ;
- ayant reçu un traitement de fond indiqué pour leur SEP avant la date de diagnostic ;
- ayant reçu une bithérapie au cours du suivi (patient avec au moins 2 traitements de fond concomitants indiqués pour leur SEP).

Variables et sources de données

L'OFSEP a été en charge de l'identification, de l'extraction et de l'analyse des données.

L'extraction a été réalisée sur tous les patients inclus dans la base de données OFSEP qui répondaient aux critères d'inclusion de l'étude.

Novartis n'avait accès qu'au rapport d'analyse, qui présentait des données agrégées.

Méthodes statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par le nombre de valeurs, le nombre de données manquantes, la moyenne, l'écart-type (ET), la médiane, le 1er et le 3ème quartile, le minimum et le maximum ;

Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre de valeurs, le nombre de données manquantes, la fréquence, le pourcentage et l'intervalle de confiance de chaque modalité. Les valeurs manquantes ont été exclues du calcul des pourcentages.

En complément de ce descriptif, des courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées afin de décrire l'évolution de la maladie et de la prise en charge thérapeutique sur l'ensemble de la population principale d'une part, et en fonction de la classe de traitement reçue en 1ère, 2ème et 3ème séquence d'autre part. La date de début est la première mise sous traitement (pour l'analyse sur l'ensemble de la population) ou la date de mise sous le traitement considéré (pour les analyses en fonction de la classe de traitement de 1ère, 2ème et 3ème séquence) et la date de fin de suivi est la survenue de l'événement considéré le cas échéant, ou la date de la dernière évaluation disponible. Les événements considérés sont :

- L'augmentation d'au moins un point du score EDSS mesuré à distance d'au moins 30 jours d'une poussée ;
- La mise en évidence d'une activité (survenue d'une poussée) ;
- L'arrêt ou la modification d'un traitement pour intolérance et/ou inefficacité

Pour l'ensemble des analyses de Kaplan Meier, les patients ont été censurés :

- Au diagnostic de SEP secondairement progressive
- A la perte de vue

Pour la sous-population n°2 (patients traités par un anticorps anti-CD20), les critères d'évaluation ont été décrits séparément pour les patients traités par ocrelizumab d'une part et par rituximab d'autre part.

Pour l'analyse de la sous-population n°2 incluant les patients traités par anticorps anti-CD20, les critères de jugement ont été décrits séparément pour les patients traités par ocrelizumab d'une part et rituximab d'autre part.

Résultats

Un total de 6 529 patients adultes ont été diagnostiqués SEP-RR dans la base de données OFSEP entre le 1er janvier 2014 et le 15 juin 2019, et ont été inclus dans la population principale, 370 patients ont eu un diagnostic de SEP-RR après le 15 juin et au moins deux évaluations cliniques après date du diagnostic de la SEP-RR et ont été inclus dans la sous-population n°1. 240 patients avaient reçu un anticorps monoclonal anti-CD20 durant la période d'étude et ont été inclus dans la sous-population n°2. Concernant les principales caractéristiques de la population, 71,96 % des patients étaient de sexe féminin, l'âge médian au diagnostic était de 35,84 ans [28,57-44,70]. 63,5 % (N = 4 090) des patients avaient reçu au moins un traitement au cours de la période d'étude. Le délai médian de suivi par patient était de 1,59 an [0,00-5,22] et le délai médian entre le diagnostic et le premier traitement initié était de 0,25 an [0,00-5,03].

Pour la sous-population n°2, la plupart des patients étaient des femmes (68,33 %). L'âge médian au diagnostic était de 32,98 ans [26,42-40,55]. Le délai médian entre la survenue de la maladie et la date du diagnostic était de 0,74 an [0,00-28,24]. La date d'instauration du premier traitement a été rapportée pour 237 patients (98,75 %). Pour ces patients, la durée médiane de suivi après l'instauration du premier traitement était de 1,35 an [0,00-5,17].

Le faible nombre d'événements observés dans la sous-population n°1 (augmentation du score EDSS, survenue de rechute) en raison du faible temps de suivi médian (3,2 mois) n'a pas permis d'interpréter les analyses de Kaplan-Meier

Objectif principal

Sur l'ensemble des patients inclus dans la population principale : 33,56 % avaient reçu au moins un traitement de classe AT, 23,01 % de classe BRACE et 16,31 % de fingolimod ou de natalizumab.

Moins de 4,00 % des patients avaient reçu un anticorps anti-CD20 (ocrelizumab ou rituximab) au cours du suivi.

Objectifs secondaires

67,84 % de la population principale avaient une seule séquence de traitement, 23,07 % avaient deux séquences de traitement, 6,85 % avaient trois séquences de traitement et 2,24 % avaient quatre séquences et plus. Les patients traités par les classes BRACE, AT, fingolimod-natalizumab en 1ère intention avaient un score EDSS compris entre [0-2]. En 2ème intention, la proportion de patients avec un score EDSS à

l'initiation du second traitement entre [0-2] était plus fréquente pour les patients traités par les classes BRACE, AT, fingolimod-natalizumab.

A l'inverse, entre la 1ère et la 2ème intention, la proportion de patients avec un score EDSS entre [4-10] traités par ocrelizumab était plus faible en 2ème intention (4,17 %) et restait un cinquième pour les patients traités par rituximab.

Concernant l'activité de la maladie dans la population principale, l'analyse de Kaplan-Meier a montré que la probabilité d'une rechute survenant depuis la date de début du premier traitement était de 25,00 % à 1,40 an, IC à 95 % [1,23 - 1,59] alors que la probabilité d'une augmentation de 1 point du score EDSS était de 25,00 % à 1,77 an, IC à 95 % [1,61 - 1,99]. Une activité IRM (rehaussement de contraste à base de gadolinium) entre le début du premier traitement et la date de la censure a été observée chez 16,80 % des patients, alors qu'elle était négative pour 50,00 % d'entre eux.

53,02 % des patients ayant reçu un traitement de classe BRACE en 1ère intention, avaient arrêté leur traitement pendant la période d'étude. Les motifs de retrait étaient principalement l'intolérance ou la survenue d'un événement indésirable (44,16 %) et l'inefficacité (22,64 %). 43,42 % des patients ayant arrêté le traitement BRACE en 1ère intention, avaient reçu la même classe de traitement en 2ème intention, 34,05 % avaient reçu un traitement de classe AT et 19,90 % avaient reçu un traitement de classe fingolimod-natalizumab.

La probabilité d'arrêt ou de modification du traitement de classe BRACE en 1ère intention pour intolérance ou inefficacité était de 25 % à 0,88 ans, IC à 95 % [0,75 - 1,00] alors qu'elle était de 25 % à 1,36 an, IC à 95 % [1,14 - 1,60] pour un traitement de classe AT.

Comparable au traitement de 1ère intention, les patients avaient reçu en 2ème intention principalement BRACE (30,13 %), AT (31,63 %) et fingolimod-natalizumab (30,43 %).

Les patients ayant arrêté BRACE et AT dans le traitement de 2ème intention étaient les plus fréquents (respectivement 52,49 % et 36,26 %) suivis des patients ayant arrêté le fingolimod-natalizumab (24,38 %).

Dans le traitement de 3ème intention, 27,59 % des patients avaient reçu un traitement de classe BRACE, 26,53 % avaient reçu un traitement de classe AT et 33,69 % des patients avaient reçu un traitement de classe fingolimod-natalizumab.

Comme dans les traitements de 1ère et 2ème intentions, les patients avaient arrêté plus fréquemment les traitements des classes BRACE, AT et fingolimod-natalizumab (57,69 %, 26,00 % et 25,20 % respectivement). Les patients avaient arrêté ces traitements le plus souvent pour intolérance ou événements indésirables et inefficacité (57,69 % et 15,38 % ; 46,67 % et 20,00 % ; 21,88 % et 31,25 % pour les classes AT, BRACE et fingolimod-natalizumab respectivement).

Pour les patients de la sous-population n°2 traités par un anticorps anti-CD20, 114 patients avaient reçu de l'ocrelizumab dont 70,18 % avaient reçu en premier traitement. 126 patients avaient reçu du rituximab, dont 38,10 % en avaient reçu en premier traitement.

Concernant l'activité de la maladie des patients de la sous-population n°2 ayant initié un premier traitement par un anticorps anti-CD20, l'analyse de Kaplan-Meier a montré que la probabilité de survenue d'une rechute depuis la date d'initiation du premier traitement était de 25,00 % à 0,50 an, IC à 95 % [0,34 - 0,71] et la probabilité de survenue d'une augmentation d'un point du score EDSS était de 25,00 % à 1,36 an, IC à 95 % [0,88 - 1,68].

La durée médiane de traitement pour le premier anticorps anti-CD20 était de 0,43 an [0,00-2,27] pour l'ocrelizumab et de 0,58 an [0,00-3,14] pour le rituximab. 2,63 % des patients sous ocrelizumab avaient arrêté le traitement pendant la période de suivi et 19,05 % des patients sous rituximab.

Discussion

Les résultats de l'étude descriptive EPIONE sur la population principale ont montré qu'une proportion significative des patients traités avait une activité clinique de la maladie et une aggravation de leur handicap au cours du suivi. En effet :

- le risque de survenue d'une poussée, deux années après l'initiation d'un 1^{er} traitement « d'efficacité modérée » est de 30,0% si ce premier traitement appartient à la classe BRACE et de 25,0% si ce traitement appartient à la classe AT ;
- le risque d'aggravation du score EDSS d'au moins 1 point, deux années après l'initiation d'un 1^{er} traitement « d'efficacité modérée » est d'environ 25,0% ;
- la probabilité d'escalade thérapeutique vers un traitement plus actif (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab) depuis la date d'arrêt du 1^{er} traitement reçu (BRACE ou traitement de la classe AT) pour cause d'inefficacité est de 25,0% à 3,4 mois.

Par ailleurs, les résultats d'EPIONE ont montré que pour une durée médiane de suivi inférieure à 2 ans (1,59 an) : environ 16% des patients traités ont dû subir un arrêt de leur 1^{er} traitement initié pour cause d'intolérance ou événements indésirables et 20% des patients traités ont dû subir un arrêt de leur 1^{er} traitement initié pour cause d'inefficacité. L'inefficacité et la tolérance des traitements sont les deux principaux facteurs d'arrêt des traitements BRACE et AT. Deux années après l'initiation d'un 1^{er} traitement « d'efficacité modérée » : le risque d'arrêt ou de modification du traitement, pour cause pour d'intolérance ou d'inefficacité, est d'environ : 53,0% si ce premier traitement correspond aux BRACE et environ de 34,0% si ce traitement correspond à la classe AT.

L'hypothèse d'un contrôle sous optimal de la maladie par les traitements des classes BRACE et AT dans la prise en charge thérapeutique de la SEP-RR peut être émise au vu de l'observation d'une proportion élevée de patients ayant arrêtés ces deux classes de traitement au cours de l'étude et de l'observation des motifs d'arrêt principaux tels que l'inefficacité, l'intolérance ou la survenue d'événements indésirables.

Ces résultats suggèrent qu'en vie réelle, les traitements de fond de 1^{ère} ligne utilisés au cours de la période de suivi de l'étude ne sont pas toujours en mesure de réduire de manière adéquate l'aggravation de la maladie et présentent également des problèmes de tolérance pouvant conduire à des modifications de traitements au sein de la même classe ou à de l'escalade thérapeutique.

Les données observées sur la sous-population n°2, suggèrent qu'au moment de la réalisation de l'étude les patients recevant un traitement par un anticorps anti-CD20 tel que l'ocrelizumab ou le rituximab durant la période évaluée, sont atteints d'une forme plus sévère de SEP-RR que la population principale.

Conclusion

D'autres études devraient être réalisées pour conforter les hypothèses suggérées dans cette étude.

Date du rapport

30 Mars 2021