

Demande d'ajout de traitements de fond de la sclérose en plaques (SEP) sur la Liste des Médicaments Essentiels (LME) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Table des matières

Définition des termes.....	2
Liste des Médicaments Essentiels (LME) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	2
Qu'est-ce que la LME de l'OMS et pourquoi la MSIF a-t-elle demandé l'ajout de traitements de fond de la sclérose en plaques sur la cette liste ?.....	2
Quelles sont les traitements de fond de la sclérose en plaques qui ont été répertoriés sur la LME de l'OMS en 2023 et qui a pris cette décision ?.....	3
Trois traitements de fond de la sclérose en plaques ont été répertoriés sur la LME de l'OMS, mais il existe de nombreux autres traitements pour la SEP. Est-il possible de demander l'ajout de plus de traitements de fond de la sclérose en plaques sur la liste de l'OMS ?.....	4
Maintenant que les traitements de fond de la sclérose en plaques figurent sur la liste de l'OMS, cela améliorera-t-il automatiquement l'accès à ces traitements ?.....	4
Les traitements répertoriés sur la liste de l'OMS sont-ils les seuls efficaces contre la SEP ? Le traitement que je prends n'est pas répertorié, qu'est-ce que cela signifie ? Mon système de santé/assurance cessera-t-il de fournir d'autres traitements de fond de la sclérose en plaques aux personnes atteintes de la SEP ?.....	5
Certains des traitements répertoriés sont très coûteux dans mon pays, comment peut-on améliorer l'accès à ces traitements ?.....	5
Comment puis-je utiliser la liste de l'OMS pour plaider en faveur d'un meilleur accès aux traitements de fond de la sclérose en plaques dans mon pays ?.....	6
Sélection des traitements de fond de la sclérose en plaques proposés par la MSIF et le Centre Collaborateur (CC) de Bologne sur la liste de l'OMS.....	6
Comment la MSIF et le CC de Bologne ont-ils décidé quelles traitements de fond de la sclérose en plaques proposer pour figurer sur la liste de l'OMS ? Quelles autres traitements de fond de la sclérose en plaques ont été envisagés ?.....	6
Qui faisait partie du Panel des Médicaments Essentiels de la MSIF ?.....	7
Quelles organisations ont approuvé la demande ?.....	7
Pourquoi le Cladribine a-t-il été proposé plutôt qu'un autre traitement oral de la SEP, par exemple le Fingolimod ou le fumarate de diméthyle ? La Cladribine est très cher et peu disponible dans mon	

pays/région. Des produits de suivi abordables du fingolimod et du fumarate de diméthyle sont disponibles dans mon pays/région.7

Pourquoi le glatiramer acétate a-t-il été proposé pour inclusion à la liste ? Il n'est pas utilisé dans certaines régions du monde, les personnes atteintes de SEP n'aiment pas les injections et de nombreux cliniciens préfèrent utiliser des thérapies de modification de la maladie de la SEP à plus haute efficacité. Pourquoi l'interféron n'a-t-il pas été proposé, car il est souvent considéré comme très similaire au glatiramer acétate ?8

Le rituximab est utilisé pour traiter d'autres maladies, mais il n'a pas reçu d'approbation réglementaire pour la SEP et est considéré comme "hors AMM". Pourquoi a-t-il été proposé pour inclusion sur la LME de l'OMS ?8

L'inscription sur la LME de l'OMS signifie-t-elle que le rituximab obtiendra une autorisation réglementaire pour une application dans le domaine de la SEP ?9

Pourquoi les autres traitements anti-CD20 (ocrélizumab, ofatumumab, ublituximab) avec approbation réglementaire n'ont-ils pas été répertoriés sur la LME de l'OMS ? Faut-il donner la priorité à l'accès et à l'utilisation du rituximab hors AMM par rapport aux autres traitements anti-CD20 ?9

Pourquoi l'azathioprine n'a-t-elle pas été proposée ? Elle est très bon marché et disponible dans la plupart des pays.....10

Méthodologie : système GRADE, évaluations du degré de certitude des preuves et cadre de décision fondé sur les preuves.....10

Pourquoi le panel a-t-il utilisé le système GRADE pour l'évaluation du degré de certitude des preuves et le cadre de décision fondé sur les preuves ? il ne semble pas suffisamment sensible pour prendre en compte les données concernant la SEP, de nombreuses évaluations de la certitude GRADE sont de faible ou très faible qualité ?.....10

Définition des termes

traitements de fond de la sclérose en plaques : Les traitements de fond de la sclérose en plaques sont des médicaments visant à prévenir ou à réduire le nombre de poussées de la maladie et à ralentir la progression globale de la maladie. Les traitements de fond de la sclérose en plaques ne guérissent pas la SEP. Les traitements de fond de la sclérose en plaques diffèrent des médicaments utilisés pour gérer les poussées ou les symptômes de la SEP, tels que la douleur.

Les médicaments **biosimilaires** et les médicaments **génériques**: Les médicaments **biosimilaires** et les médicaments **génériques** ou "produits de suivi" s'ils sont basés sur le médicament original qui a été développé (c'est-à-dire une fois que le brevet a expiré). Ils peuvent également être appelés médicaments génériques ou biosimilaires.

traitements de fond de la sclérose en plaques hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Un médicament est utilisé "hors AMM" lorsque le médicament a une autorisation réglementaire pour une autre maladie ou indication, mais pas pour celle qui est traitée. L'utilisation de certains médicaments hors AMM est très courante dans la pratique clinique. La base de preuves de l'utilisation hors AMM varie selon les médicaments et les indications. Les traitements de fond de la

sclérose en plaques hors AMM sont souvent plus facilement disponibles et abordables dans les systèmes de santé.

Liste des Médicaments Essentiels (LME) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

1. Qu'est-ce que la LME de l'OMS et pourquoi la MSIF a-t-elle demandé l'ajout de thérapies de modification de la maladie de la sclérose en plaques (SEP) sur la LME de l'OMS ?

Les données de l'Atlas de la SEP montrent que les personnes atteintes de SEP dans 70 % des pays sont confrontées à des obstacles pour accéder aux traitements de fond de la sclérose en plaques.

L'amélioration de l'accès aux traitements de la SEP à l'échelle mondiale a été une priorité pour la MSIF et ses membres, en tant qu'objectif clé de notre stratégie.

La Liste des Médicaments Essentiels (LME) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) joue un rôle essentiel dans l'amélioration de l'accès aux médicaments à l'échelle mondiale. La LME vise à être un guide pour les décideurs - y compris les ministères de la Santé - sur les médicaments qui devraient être disponibles au minimum dans tous les systèmes de santé. Cela en fait un outil clé pour soutenir les activités de plaidoyer au niveau national. Dans la LME de l'OMS de 2021, très peu de médicaments pour les affections neurologiques étaient inclus - et aucun n'était répertorié pour la SEP. L'inscription des traitements de fond de la sclérose en plaques de la SEP sur la LME de l'OMS crée un outil de sensibilisation et de plaidoyer, que le pays ait ou non une LME nationale efficace. Il s'agit d'un sceau d'approbation de l'OMS, qui déplace la conversation du point de savoir si les traitements de fond de la sclérose en plaques devraient être disponibles à la manière de les rendre disponibles. En outre, l'inscription de tout traitements de fond de la sclérose en plaques sur la LME de l'OMS permettra de reconnaître plus officiellement la SEP comme un problème de santé mondial, et la placera plus haut à l'agenda de l'OMS et des pays individuels.

La MSIF a demandé l'ajout de traitements de la SEP à la LME en 2018, en travaillant en étroite collaboration avec la Fédération Mondiale de Neurologie et tous les réseaux régionaux TRIMS. Le Comité d'Experts de l'OMS n'a pas recommandé l'ajout des médicaments, mais a reconnu la nécessité de traitements efficaces et abordables pour la SEP en santé publique et a demandé une demande reformulée.

Depuis 2019, la MSIF travaille avec des collaborateurs et des partenaires pour élaborer une nouvelle demande, qui a été soumise à l'OMS en décembre 2022. [Le Comité d'Experts de l'OMS a décidé d'inscrire les traitements de fond de la sclérose en plaques sur la LME de l'OMS, ce qui a été annoncé en juillet 2023.](#)

2. Quels traitements de fond de la sclérose en plaques ont été répertoriés sur la LME de l'OMS en 2023 et qui a pris cette décision ?

En juillet 2023, l'OMS a annoncé que [la demande d'ajout des traitements de fond de la sclérose en plaques](#) sur [la liste complémentaire de la LME de l'OMS avait été accordée](#). Une nouvelle section pour la sclérose en plaques a été ajoutée sous "Traitements pour les maladies du système nerveux", et le rituximab, le cladribine et l'acétate de glatiramer ont été inclus en tant que traitements individuels.

Le Rituximab est un traitement anti-CD20, administré par perfusion, qui est utilisé hors AMM dans le traitement de la SEP depuis plus de deux décennies. Dans les environnements à faibles ressources, le rituximab présente plusieurs avantages. Il est hautement efficace et adapté à un large éventail de

présentations de la maladie, y compris la SEP pédiatrique. Bien qu'il soit actuellement contre-indiqué pendant la grossesse, les experts mondiaux de la SEP chez les femmes ont utilisé le rituximab pour fournir une gestion efficace de la maladie tout en planifiant soigneusement la famille. Des données émergentes suggèrent également sa sécurité pendant l'allaitement. Le rituximab est déjà répertorié sur la LME de l'OMS, largement disponible et répertorié sur de nombreuses LME nationales, et son prix est inférieur dans différents contextes de revenus.

Cladribine : il s'agit d'un médicament oral destiné au traitement de la SEP RR et de la SP active chez l'adulte. Le Cladribine présente plusieurs avantages dans les environnements à faibles ressources, car il ne nécessite que 16 à 20 jours de traitement au total répartis sur 2 ans, et aucun traitement supplémentaire n'est nécessaire pendant au moins deux autres années. Cela réduit considérablement le risque d'interruption de traitement dans les environnements où l'approvisionnement en médicaments peut être irrégulier. Bien qu'il soit contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, il peut être utilisé pour planifier les grossesses compte tenu de sa fréquence de dosage. Dans les environnements à faibles ressources, les personnes atteintes du VIH et de la tuberculose, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes, les hommes et les femmes en âge de procréer qui n'ont pas accès à une contraception fiable, ne peuvent pas utiliser cette thérapie.

Acétate de glatiramère : c'est un traitement de la SEP RR administré par injection sous-cutanée. Il est utilisé en dehors de l'AMM en pratique clinique dans la SEP pédiatrique depuis plus de vingt-cinq ans. L'acétate de glatiramère présente plusieurs avantages dans les environnements à faibles ressources, notamment l'absence d'exigences en matière de suivi, un bon niveau de sécurité sans risque d'infections opportunistes, et une sécurité chez les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et allaitantes, et les populations pédiatriques. Les principaux inconvénients de son utilisation dans ces environnements sont sa voie d'administration non préférée (c'est-à-dire les injections) et la nécessité de le réfrigérer.

La demande d'ajout de traitements de fond de la sclérose en plaques sur la LME de l'OMS était une demande conjointe entre la MSIF et le Centre Collaborateur de l'OMS à Bologne. Les traitements de fond de la sclérose en plaques sélectionnés ont été choisis par un panel international et multidisciplinaire, en utilisant une méthodologie GRADE rigoureuse et des revues systématiques du groupe Cochrane de tous les traitements de fond de la sclérose en plaques. La demande a été soutenue par 15 réseaux mondiaux et régionaux de recherche et de clinique de la SEP (TRIMS) et des académies neurologiques. [Veillez consulter la question 8](#) pour plus de détails sur la méthodologie.

Toutes les demandes sont évaluées par [le Comité d'Experts de l'OMS](#) lors d'une réunion qui s'est tenue [du 24 au 28 avril 2023](#) au siège de l'OMS à Genève. [Les membres du Comité d'Experts](#) sont sélectionnés parmi les Panels d'Experts de l'OMS en fonction de leur expertise professionnelle et de leur expérience, représentant une expérience pratique de toutes les régions du monde et de tous les niveaux de revenus nationaux. La demande a reçu [trois avis d'experts](#) en faveur de la demande, [une lettre](#) et [une déclaration](#) de soutien de l'Initiative Clinton pour l'Accès à la Santé (CHAI) et [une lettre](#) de l'Institut de la Revue Clinique et Économique (ICER). Le Département de la Santé Mentale et de l'Abus de Substances de l'OMS [a également soutenu la demande](#).

[La synthèse de la réunion peut être lue ici](#) et le document complet avec la liste mise à jour de la LME sera publié en septembre/octobre 2023.

3. Trois traitements de fond de la sclérose en plaques ont été répertoriés sur la LME de l'OMS, mais il existe de nombreux autres traitements pour la SEP. Est-il possible de demander l'ajout d'autres traitements de fond de la sclérose en plaques sur la liste de l'OMS ?

La LME de l'OMS est ouverte aux demandes d'ajout ou de retrait de médicaments tous les deux ans. Les demandes peuvent être soumises par n'importe qui, qu'il s'agisse d'une personne, d'une organisation ou d'une entreprise. Bien qu'il n'y ait pas de limites au nombre de médicaments pouvant être ajoutés, la LME de l'OMS est une liste de priorités visant à identifier ce qui est nécessaire pour un niveau de soins de base. Ce n'est pas une liste exhaustive de tous les médicaments efficaces et importants pour le traitement de la SEP. Des demandes visant à ajouter d'autres traitements de fond de la sclérose en plaques seront possibles dans les années à venir.

Il est important de noter que dans un contexte national, un pays peut choisir de mettre à disposition un plus grand nombre de traitements de fond de la sclérose en plaques ou des traitements de fond de la sclérose en plaques différents que ceux répertoriés sur la LME de l'OMS, en fonction du contexte local. Il sera important de garantir qu'une gamme d'options soit disponible et que des traitements de fond de la sclérose en plaques à haute efficacité soient inclus.

4. Maintenant que les traitements de fond de la sclérose en plaques sont ajoutés à la LME de l'OMS, l'accès aux traitements de fond de la sclérose en plaques s'en verra-t-il automatiquement amélioré ?

Non, ce n'est qu'un début. Le LME de l'OMS a plusieurs fonctions importantes.

Tout d'abord, **elle sert de référence pour les LME nationales**. Celles-ci sont souvent mises à jour par le ministère national de la santé tous les 2 à 5 ans, selon le pays. Les neurologues et les décideurs locaux doivent s'assurer que les traitements de fond de la sclérose en plaques sont inclus dans les LME nationales et que les traitements de fond de la sclérose en plaques les mieux adaptés au contexte national sont soigneusement examinés.

Deuxièmement, cette décision est **un sceau d'approbation de l'OMS**. L'inscription des traitements de fond de la sclérose en plaques sur la liste de l'OMS est un signal important pour les différentes entités du système de santé (par exemple, les décideurs régionaux, les programmes de lutte contre les maladies non transmissibles, les systèmes d'approvisionnement, les formulaires hospitaliers) afin de garantir que les traitements de fond de la sclérose en plaques sont disponibles et abordables, et que la SEP est traitée rapidement et de manière appropriée. Les systèmes de santé, les professionnels de la santé et la communauté de la sclérose en plaques doivent agir au niveau local et plaider en faveur de l'amélioration de l'accès aux traitements de la sclérose en plaques.

Enfin, de nombreuses **organisations internationales**, dont l'OMS, exigent que les médicaments soient inscrits sur la LME de l'OMS afin d'être prioritaires dans leurs travaux. Par exemple, [le « Medicines Patent Pool »](#) (MPP) négocie des licences volontaires pour les médicaments brevetés figurant sur la LME de l'OMS afin d'accélérer l'accès à des traitements de qualité abordables. Les sociétés pharmaceutiques ont également tendance à être plus disposées à envisager un accès spécial et des accords de licence pour les traitements figurant sur la LME de l'OMS.

5. Les traitements de fond de la sclérose en plaques figurant sur la liste de l'OMS sont-ils les seuls à être efficaces contre la SEP ? Le traitement de fond de la sclérose en plaques que je prends ne figure pas sur la liste, qu'est-ce que cela signifie ? Mon système de santé/assurance va-t-il cesser de fournir d'autres traitements de fond de la sclérose en plaques aux personnes atteintes de SEP ?

Non, nous ne prétendons pas que les traitements de fond de la sclérose en plaques inscrits sur la liste de l'OMS sont les seuls appropriés pour le traitement de la sclérose en plaques. L'inscription sur la liste de l'OMS ne devrait pas affecter les personnes actuellement traitées par un traitement de fond de la sclérose en plaques, si ce n'est qu'elle pourrait élargir leur choix de traitements. Ces décisions individuelles doivent être prises uniquement par la personne atteinte de SEP et son professionnel de la santé.

Ce serait une mauvaise interprétation de cette candidature de l'OMS à la LME de la part des prestataires/systèmes de santé que de restreindre l'accès à d'autres traitements de fond de la sclérose en plaques actuellement fournis dans le pays.

La sélection des traitements de fond de la sclérose en plaques proposés s'est appuyée sur le processus décrit à la question 8, et la demande souligne que cette recommandation ne doit pas être interprétée comme les seuls traitements de fond de la sclérose en plaques appropriés et nécessaires pour traiter la sclérose en plaques. Les traitements de fond de la sclérose en plaques proposés constituent une recommandation des **traitements de fond de la sclérose en plaques les plus essentiels**, qui devraient être disponibles dans tous les systèmes de santé à tout moment. Il est important de noter que la LME de l'OMS sert de guide aux décideurs nationaux et que la situation locale peut influencer sur le choix des traitements de fond de la sclérose en plaques les plus appropriés. Les traitements de fond de la sclérose en plaques répertoriés offrent chacun des avantages uniques et sont particulièrement pertinents dans les environnements à faibles ressources et constituent une base essentielle pour un traitement efficace de la SEP.

6. Certains des traitements cités sont très coûteux dans mon pays. Comment améliorer l'accès à ces traitements ?

Dans [l'Atlas de la SEP](#), Le coût et l'accessibilité des traitements de fond de la sclérose en plaques ont été mis en évidence comme l'un des principaux obstacles à l'accès aux traitements de fond de la sclérose en plaques. Nos recherches lors de la mise en place du dossier ont montré que le prix des traitements de fond de la sclérose en plaques varie considérablement d'un pays à l'autre, et ce pour diverses raisons. Il est également difficile d'obtenir des informations précises sur les prix, car les prix négociés entre les systèmes de santé et les sociétés pharmaceutiques font souvent l'objet d'accords de confidentialité.

L'inscription des traitements sur la LME de l'OMS crée une dynamique et des opportunités pour rendre les traitements de fond de la sclérose en plaques plus abordables et disponibles à différents niveaux de revenus. La concentration du marché dans les environnements à faibles ressources, la tarification échelonnée, les négociations efficaces, la coordination et la centralisation des négociations et des activités d'achat sont autant de facteurs qui améliorent les possibilités immédiates de rendre les médicaments plus abordables. Les entreprises disposent souvent de mécanismes d'accès pour garantir que les médicaments essentiels sont disponibles et abordables, y compris dans les pays à faibles ressources.

À long terme, l'augmentation de la demande stimule le développement de médicaments génériques ou biosimilaires. Ces derniers créent un environnement plus concurrentiel, ce qui peut entraîner une baisse des prix des médicaments. Des produits biosimilaires et génériques de qualité sont déjà disponibles pour un certain nombre de traitements de fond de la sclérose en plaques. Il n'existe pas de produits de suite pour la cladribine, mais d'autres options peuvent être explorées, par exemple l'octroi volontaire de licences.

7. Comment puis-je utiliser l'EML de l'OMS pour plaider en faveur d'un meilleur accès aux traitements de fond de la sclérose en plaques dans mon pays ?

Les questions 4 et 6 présentent quelques-unes des possibilités de plaidoyer associées à la décision de l'OMS de reconnaître la SEP en inscrivant les traitements de fond de la sclérose en plaques sur la LME de l'OMS. Pour que les efforts de sensibilisation au niveau national soient efficaces, il est important de bien comprendre les principaux moyens d'influencer le changement et de disposer d'un réseau efficace de parties prenantes et de collaborateurs potentiels. Les décideurs apprécient également les données collectées de manière régulière sur le nombre de personnes atteintes de SEP et leur accès actuel aux traitements de fond dans le pays. Une communication claire et professionnelle joue un rôle important, de même que la mise en évidence de la réalité vécue par les personnes atteintes de sclérose en plaques dans votre pays. La MSIF développe des outils de plaidoyer dans les années à venir pour soutenir les efforts de plaidoyer locaux, que vous pouvez trouver sur notre site Web : <https://www.msif.org/access-to-ms-healthcare/>.

N'hésitez pas à nous contacter pour obtenir des modèles de lettres, des communiqués de presse, des diapositives et des possibilités d'intervention on access@msif.org.

Sélection des traitements de fond de la sclérose en plaques proposés par la MSIF et le Centre collaborateur (CC) de l'OMS de Bologne sur la LME de l'OMS

8. Comment la MSIF et le CC de l'OMS à Bologne ont-ils décidé des traitements de fond de la sclérose en plaques à proposer à la LME de l'OMS ? Quels traitements de fond de la SEP ont été considérés ?

Pour la demande d'inscription au LME de l'OMS soumise en 2022, le secrétariat du LME de l'OMS nous a donné des indications très détaillées sur ce qu'il attendait en termes de revues des données probantes sur les traitements de fond de la sclérose en plaques. Il nous a également été demandé d'inclure à la fois les traitements de fond de la sclérose en plaques sous licence et les traitements de fond de la sclérose en plaques hors licence. Tous les traitements de fond de la sclérose en plaques identifiés pour la SEP ont été évalués : 30 médicaments différents au total.

La MSIF a réuni deux groupes d'experts indépendants, dont les membres ont fait l'objet d'une évaluation rigoureuse des conflits d'intérêts par des organisations indépendantes. Le premier groupe a examiné systématiquement les données probantes (sous forme d'études contrôlées aléatoires et non aléatoires) concernant deux traitements de fond de la sclérose en plaques non autorisés, l'azathioprine et le rituximab. Ces deux traitements de fond de la sclérose en plaques ont été spécifiquement mentionnés par l'OMS comme devant être pris en compte dans le processus d'examen, et ce sont également les traitements de fond de la sclérose en plaques hors AMM les plus couramment utilisés, selon les données de [l'Atlas de la sclérose en plaques](#). Le deuxième groupe a examiné les données probantes et effectué une méta-analyse en réseau pour les 30 traitements de fond de la sclérose en plaques de la SEP, en se basant uniquement sur des essais contrôlés randomisés (ECR).

La MSIF s'est associée au [groupe Cochrane MS](#) et au [centre McMaster GRADE](#) au cours de ce processus, ces deux groupes étant considérés au niveau international comme des experts dans le domaine de l'examen des preuves et de la prise de décision.

Les recommandations - axées sur les traitements de fond de la sclérose en plaques dans les environnements à faibles ressources - des deux groupes indépendants ont été combinées, ce qui a permis d'établir une liste restreinte de trois traitements de fond de la sclérose en plaques à inclure dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (EML).

La décision a pris en compte les facteurs suivants

- l'équilibre entre les avantages et les inconvénients cliniques
- degré de certitude des preuves
- le coût et le rapport coût-efficacité dans les pays à faibles ressources
- Valeurs, équité, acceptabilité, faisabilité et disponibilité (en particulier dans les pays à faibles ressources)
- Les besoins des populations particulières - grossesse, allaitement et SP pédiatrique

9. Qui faisait partie du groupe d'experts sur les médicaments essentiels de la MSIF ?

Le groupe d'experts sur les médicaments essentiels de la MSIF est un groupe international composé de plusieurs parties prenantes, dont des personnes atteintes de sclérose en plaques originaires d'Uruguay, du Maroc, de Serbie et de Namibie. Les six régions du monde de l'OMS étaient représentées ; 19 pays, dont 48% de pays à revenu moyen supérieur (UMIC) ou à revenu moyen inférieur (LMIC). L'équilibre entre les sexes a également été pris en compte, avec 60 % de femmes et 40 % d'hommes. Comme le groupe s'est concentré sur les traitements de fond de la sclérose en plaques pertinents pour le traitement de la SEP dans des environnements à faibles ressources, il comprenait des neurologues d'Afrique subsaharienne, du Pacifique occidental, d'Asie du Sud-Est et d'Amérique latine.

10. Quelles sont les organisations qui ont approuvé la demande ?

Nous avons sollicité l'avis des réseaux mondiaux et régionaux de recherche clinique sur la sclérose en plaques (TRIMS) et des académies de neurologie.

- Fédération Mondiale de Neurologie (FMN)
- Académie Africaine de Neurologie (AFAN)
- Académie Indienne de Neurologie (IAN)
- Académie Européenne de Neurologie (EAN)
- Académie Américaine de Neurologie (AAN)
- Société de Neurologie du Ghana (NSG)
- Association Neurologique de Zambie (NAZ)
- Société Nigériane des Sciences Neurologiques (NSNS)
- Société Neurologique du Kenya (NSK)
- Association de Neurologie d'Afrique du Sud (NASA)

- Comité du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord pour le Traitement et la Recherche sur la Sclérose en Plaques (MENACTRIMS)
- Comité Pan-Asiatique pour le Traitement et la Recherche sur la Sclérose en Plaques (PACTRIMS)
- Comité Latino-Américain pour le Traitement et la Recherche sur la Sclérose en Plaques (LACTRIMS)
- Comité des Amériques pour le Traitement et la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ACTRIMS)
- Comité Européen pour le Traitement et la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ECTRIMS)

11. Pourquoi la cladribine a-t-elle été proposée alors que d'autres traitements de fond de la sclérose en plaques oraux, comme le fingolimod ou le fumarate de diméthyle, ne l'ont pas été ? La cladribine est très chère et n'est pas largement disponible dans mon pays/région. Les produits de suivi abordables que sont le fingolimod et le fumarate de diméthyle sont disponibles dans mon pays/région.

Le fingolimod, le fumarate de diméthyle et la cladribine sont tous les deux des traitements de fond de la sclérose en plaques efficaces et ont été soigneusement examinés par le groupe pour la candidature à la LME de l'OMS. Il n'est pas possible de proposer tous les traitements de fond de la sclérose en plaques adaptés au traitement de la SEP, et le groupe n'a dû recommander qu'un petit nombre de traitements de fond de la sclérose en plaques prioritaires. Nous ne disons pas que la cladribine est le seul traitement de fond de la sclérose en plaques nécessaire ou pertinent, et nous reconnaissons que dans certains pays, le fingolimod ou le fumarate de diméthyle peuvent être des options plus pratiques. Les pays sont libres de déterminer quels traitements de fond de la sclérose en plaques devraient figurer sur leur liste nationale, en fonction du contexte local, des obstacles et des possibilités. La LME de l'OMS est une liste de référence qui peut être adaptée à la situation locale.⁸

La cladribine a été recommandée en raison de la courte durée du traitement, de la faible exigence en matière de surveillance et de tests préalables, et du faible risque de reprise de l'activité de la maladie en cas d'interruption de l'approvisionnement en médicaments. Le diméthylfumarate et le fingolimod ont tous deux été longuement discutés par le groupe d'experts. L'utilisation à long terme et les effets indésirables gastro-intestinaux du fumarate de diméthyle, ainsi que les tests préalables supplémentaires, la surveillance et le risque de rebond de la maladie associés à l'arrêt du fingolimod ont conduit le groupe à recommander la cladribine. De nombreux pays sont confrontés à des ruptures d'approvisionnement en médicaments pour diverses raisons, de sorte que le risque de rebond a été considéré comme une question importante.

La cladribine n'est pas disponible et abordable dans certains pays, et l'objectif de l'inscription sur la LME de l'OMS est d'améliorer l'accès à ce médicament. Une fois inscrite sur la liste, différentes options sont possibles pour améliorer l'accessibilité financière, notamment l'octroi volontaire de licences, les négociations de prix dans le pays et les négociations ou achats groupés.

12. Pourquoi a-t-on proposé d'inclure l'acétate de glatiramère ? Il n'est pas utilisé dans certaines régions du monde, les personnes atteintes de SEP n'aiment pas les injections et de nombreux cliniciens préfèrent utiliser des traitements de fond de la sclérose en plaques plus efficaces. Pourquoi l'interféron n'a-t-il pas été proposé, alors qu'il est souvent considéré comme très similaire à l'acétate de glatiramère ?

Il n'est pas possible de proposer tous les traitements de fond de la sclérose en plaques adaptés au traitement de la SEP, et le groupe d'experts n'a dû recommander qu'un nombre très restreint de traitements de fond de la sclérose en plaques prioritaires. Nous ne disons pas que l'acétate de glatiramère est le seul traitement de fond de la sclérose en plaques nécessaire ou pertinent, et nous reconnaissons que dans certains pays ou certaines circonstances, un autre traitement de fond de la sclérose en plaques peut être un meilleur choix. Les pays sont libres de décider quels traitements de fond de la sclérose en plaques devraient figurer sur leur liste nationale, en fonction du contexte local, des obstacles et des possibilités. La LME de l'OMS est une liste de référence qui peut être adaptée à la situation locale.

L'acétate de glatiramère présente des exigences très faibles en matière de surveillance et de tests préalables, ainsi qu'un bon profil d'innocuité pendant la grossesse. La sclérose en plaques est plus fréquente chez les femmes et l'âge d'apparition de la sclérose en plaques fait des femmes enceintes une population particulière à prendre en compte. Les grossesses non planifiées peuvent également être fréquentes dans les régions à faibles ressources et l'OMS fait de la santé des femmes l'une de ses priorités. Dans certains pays, l'acétate de glatiramère est autorisé pour le traitement de la sclérose en plaques pédiatrique.

La décision de recommander l'interféron ou l'acétate de glatiramère a été longuement discutée par le groupe d'experts. L'acétate de glatiramère a été recommandé sur la base des arguments suivants : meilleures données de sécurité pour la grossesse que l'interféron ; moins de surveillance nécessaire ; plus tolérable (les effets secondaires de l'interféron sont considérés comme pires). Les difficultés d'obtenir l'acétate de glatiramère d'origine dans certaines régions du monde, en raison de problèmes politiques, ont également été mentionnées. Étant donné qu'il existe maintenant des produits de suivi qui seraient plus acceptables même dans ces régions, on a considéré que le paysage était en train de changer.

13. Le rituximab est utilisé pour traiter d'autres maladies, mais il n'est pas homologué pour la SEP et est considéré comme " hors AMM ". Pourquoi a-t-il été proposé pour figurer sur la LME de l'OMS ?

Bien que le rituximab n'ait pas reçu d'autorisation de mise sur le marché pour la sclérose en plaques, il est utilisé depuis plus de vingt ans dans le traitement de la sclérose en plaques. Il a de nombreux avantages, par rapport à une série d'autres médicaments, dans la prévention de nouvelles poussées de sclérose en plaques. Dans certains pays, l'utilisation du rituximab hors AMM est courante et remboursée. Par exemple, environ 50 % des personnes atteintes de SEP en Suède utilisent rituximab. La Norvège a inclus le rituximab dans son évaluation des technologies de la santé pour la sclérose en plaques ; une partie du Canada l'inclut dans ses programmes de soins limités ; et Kaiser Permanente Southern California inclut le rituximab parmi les traitements expérimentaux pour la sclérose en plaques. [Le groupe d'experts sur les traitements hors AMM \(MOLT\) de la MSIF](#) a examiné toutes les données publiées et contrôlées sur le rituximab dans la SEP et a recommandé l'utilisation du rituximab dans les contextes où une gamme de traitements de fond de la sclérose en plaques n'est pas accessible.

Le groupe d'experts a noté que le rituximab est une option envisageable et acceptable dans les environnements à faibles ressources en raison de l'équilibre de ses effets, de son mode d'administration (perfusions semestrielles) et de la faible maintenance nécessaire pour le dépistage et le suivi. Il présente un faible risque d'effet rebond en cas d'arrêt du traitement et les taux

d'abandon par les personnes atteintes de SEP sont faibles. Le rituximab, bien que contre-indiqué pendant la grossesse, peut être utilisé en respectant le calendrier du traitement. Le rituximab a été largement utilisé hors AMM pour traiter la sclérose en plaques chez l'enfant.

Le rituximab figure déjà sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS pour d'autres applications, il n'est plus protégé par un brevet, de nombreux produits de suivi sont autorisés et il fait partie du programme de préqualification de l'OMS.

L'ocrelizumab en vente libre est plus coûteux que le rituximab en vente libre, mais le groupe d'experts a décidé de proposer l'ocrelizumab dans le « square box » de l'OMS. Cela signifie que l'ocrelizumab est indiqué comme alternative thérapeutique, ce qui est important car dans certains pays, la prescription et le remboursement hors AMM sont très difficiles. Cependant, le Comité d'experts de l'OMS a décidé de ne pas inclure l'ocrelizumab dans la liste de la « square box » de la LME de l'OMS en raison de son prix élevé et de sa disponibilité plus restreinte que celle du rituximab.

14. L'inscription sur la liste de l'OMS signifie-t-elle que le rituximab obtiendra l'autorisation de mise sur le marché pour une application dans le domaine de la sclérose en plaques ?

Pour que le rituximab obtienne l'approbation réglementaire pour la SEP, ou devienne " disponible sur le marché ", une organisation, généralement une société pharmaceutique, devrait demander à une autorité réglementaire d'inclure l'indication pour la SEP. Cela nécessiterait très probablement la réalisation d'essais cliniques coûteux sur la SEP. Le rituximab n'étant pas breveté dans de nombreux pays, les incitations financières pour les entreprises pharmaceutiques sont limitées, ce qui rend cette démarche peu probable.

De tels mécanismes ont été utilisés au moins une fois par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour ajouter une indication pédiatrique à un médicament, et l'Agence européenne des médicaments (EMA) a lancé un [programme pilote](#) sur la réaffectation de médicaments autorisés. Le Royaume-Uni dispose également d'un programme de reconversion de médicaments sans autorisation de mise sur le marché spécifique.

15. Pourquoi d'autres thérapies anti-CD20 (ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab) bénéficiant d'une autorisation réglementaire ne figurent-elles pas sur la LME de l'OMS ? L'accès au rituximab et son utilisation hors AMM devraient-ils être prioritaires par rapport à d'autres traitements anti-CD20 ?

Comme indiqué à la question 8, tous les traitements de fond de la sclérose en plaques de la SEP ont été inclus dans l'évaluation initiale du panel pour la candidature à la LME de l'OMS 2023. Le rituximab a été proposé dans la demande avec l'ocrelizumabine dans le groupe de la "square box".

L'ofatumumab et l'ublituximab n'ont pas été inclus dans le groupe " square box " dans cette demande. L'ofatumumab a un mode d'administration différent et n'a pas été retenu pour l'analyse EtD complète. L'Ublituximab a maintenant terminé les essais de phase III, mais les résultats ont été publiés après la réalisation de l'examen systématique. Il convient d'examiner à l'avenir s'il convient de le proposer dans le groupe de la boîte carrée.

Le comité d'experts de l'OMS a décidé de ne répertorier que le rituximab et de ne pas inclure l'ocrelizumab dans la liste de la boîte carrée de la LME de l'OMS en raison de son prix élevé et de sa disponibilité plus restreinte que celle du rituximab.

Nous ne suggérons pas que le rituximab est le seul traitement de fond de la sclérose en plaques anti-CD20 efficace ou pertinent, ou que le rituximab est plus efficace ou plus sûr que d'autres produits anti-CD20. Le groupe a utilisé 13 critères de l'EtD pour sélectionner les médicaments proposés, notamment l'équité, la faisabilité, l'accessibilité, la disponibilité, le coût et le rapport coût-efficacité. Le rituximab s'est avéré avoir un coût constamment inférieur à celui de l'ocrelizumab dans différents contextes, il était plus disponible, il figure déjà sur la liste des médicaments de l'OMS pour d'autres indications, il n'est plus protégé par un brevet, des produits de suivi de qualité sont déjà autorisés et il fait partie du programme de préqualification de l'OMS.

Le rituximab est recommandé lorsqu'**une gamme de traitements de fond de la sclérose en plaques n'est pas accessible** à la fois au panel MOLT et au MEMP. Cela ne doit pas être interprété comme "lorsqu'aucun autre traitement de fond de la sclérose en plaques n'est accessible" ou "lorsqu'aucun traitement de fond de la sclérose en plaques inscrit sur l'étiquette n'est accessible", car il existe des circonstances où certains traitements de fond de la sclérose en plaques inscrits sur l'étiquette sont disponibles, mais ils peuvent ne pas être la meilleure option pour la personne atteinte de sclérose en plaques. Le rituximab se compare favorablement à un certain nombre d'autres traitements, même si l'on ne tient compte que des avantages et des inconvénients cliniques, de sorte qu'il peut y avoir des circonstances où il constitue le meilleur choix de traitement pour les personnes atteintes de SEP.

Nous reconnaissons que dans certains pays, d'autres produits anti-CD20 peuvent être plus appropriés. Les pays sont libres de décider quels traitements de fond de la sclérose en plaques devraient figurer sur leur liste nationale, en fonction du contexte local, des obstacles et des opportunités. La LME de l'OMS est une liste de référence qui peut être adaptée à la situation locale.

16. Pourquoi l'azathioprine n'a-t-elle pas été proposée ? Elle est très bon marché et disponible dans la plupart des pays.

L'azathioprine ne dispose pas de données cliniques probantes suffisantes pour être proposée à ce stade, car il n'y a eu que des études limitées portant sur de très petites populations. Toutefois, ces petites études ont indiqué que l'azathioprine pourrait être un traitement efficace, de sorte que des recherches supplémentaires, y compris des études de meilleure qualité et de plus grande envergure, permettraient d'obtenir une plus grande certitude sur les avantages et les inconvénients potentiels. Si de nouvelles preuves apparaissent, l'inclusion de l'azathioprine pourrait être réévaluée.

Veillez noter que [Le groupe d'experts sur les traitements hors AMM \(MOLT\) de la MSIF a recommandé](#) l'azathioprine lorsqu'aucun autre choix de traitement n'est disponible, c'est-à-dire lorsque l'alternative est l'absence de traitement.

Méthodologie : GRADE, évaluation de la certitude des preuves et cadre d'évaluation des preuves en vue d'une décision.

17. Pourquoi le groupe d'experts a-t-il utilisé le système GRADE pour évaluer le degré de certitude des preuves et le processus d'évaluation en vue d'une décision ? Il ne semble pas assez précis pour prendre en compte les données relatives à la sclérose en plaques, car de nombreux indices de certitude GRADE sont faibles, voire très faibles.

La méthode GRADE s'applique à la fois au classement des preuves et au processus de prise de décision. GRADE est une méthode systématique d'évaluation des données probantes, reconnue au niveau international, qui a été largement utilisée par les organisations chargées de l'élaboration des lignes directrices depuis sa création en 2001. La méthodologie GRADE est développée par le groupe

de travail GRADE (<https://www.gradeworkinggroup.org/>), un réseau ouvert et international qui compte plus de 500 membres. Le système des "preuves à la décision" fournit une structure rigoureuse permettant aux groupes d'experts de prendre en compte une série de critères importants pour tous les décideurs en matière de soins de santé, y compris, dans le cas présent, les personnes atteintes de la sclérose en plaques.

Nous avons utilisé les méthodes GRADE pour les recommandations MOLT et MEMP afin de garantir une approche transparente et structurée de l'examen des données probantes. La méthode GRADE est également recommandée et souvent demandée par les organisations internationales, comme l'OMS, et les systèmes de santé nationaux, comme le NICE au Royaume-Uni. Il est important de séparer le jugement sur **le degré de certitude des preuves** des jugements plus larges impliqués dans la formulation des **recommandations des lignes directrices**. L'élément du cadre de GRADE relatif à l'apport de preuves à la prise de décision était particulièrement pertinent pour notre application à la LME en raison des points communs entre les critères du cadre et les critères de l'OMS pour l'examen des demandes de LME. En adoptant une approche fondée sur les preuves pour chacun des critères du cadre, nous avons rassemblé toutes les preuves dont l'OMS aurait besoin pour prendre sa décision.

Certitude des preuves

Le degré de certitude des preuves est l'un des critères du système "des preuves à la décision". La méthodologie GRADE repose sur la distinction entre la force de la recommandation (forte ou conditionnelle, en faveur ou contre une intervention) et la certitude des preuves sur lesquelles cette recommandation est basée. La certitude GRADE est exprimée en quatre niveaux : très faible (⊕○○○), faible (⊕⊕○○), modérée (⊕⊕⊕○) et élevée (⊕⊕⊕⊕). Les essais contrôlés randomisés sont d'abord classés avec une certitude élevée et les études observationnelles/non randomisées avec une certitude faible, à moins qu'elles ne soient classées avec un faible risque de biais avec ROBINS-I, auquel cas elles commencent également avec une certitude élevée. Par la suite, le classement envisage de diminuer la certitude des preuves dans les domaines suivants :

1. **Risque de biais** - Évalué à l'aide de l'outil Risk of Bias (<https://www.riskofbias.info/>), en utilisant également l'outil ROBINS-I pour les études contrôlées non randomisées (<https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>). Ce domaine examinera si l'essai a été randomisé et aveuglé de manière appropriée, s'il y a eu une perte de suivi des participants et, dans le cas d'une étude d'observation, si l'essai a été mené en aveugle et si l'analyse a été ajustée pour des cofondateurs importants.
2. **Incohérence** - Elle est évaluée en fonction du chevauchement des intervalles de confiance, des estimations ponctuelles des effets, et si les tests et mesures formels montrent une hétérogénéité statistique.
3. **Indirect** - Il s'agit de savoir si l'intervention étudiée est exactement l'intervention d'intérêt en termes de dosage, de mode d'administration etc.
4. **Imprecision** - Ce domaine est évalué pour savoir si l'effet est compatible avec les avantages et les inconvénients, s'il y a peu de participants et/ou d'événements observés dans les études incluses.
5. **Biais de publication** - Il s'agit de déterminer si seules les petites études qui confirment la perception des effets d'une intervention par les investigateurs sont incluses dans l'étude et si des études supplémentaires ont été menées mais n'ont pas été publiées.

Et s'il n'y a pas de problème, un résultat pourrait alors être évalué à la hausse, le cas échéant, dans les domaines suivants : effet dose-réponse, effet important et biais plausible opposé. Cela peut accroître la confiance dans le degré de certitude des preuves.

Chaque résultat est évalué en fonction de la certitude des preuves. L'évaluation globale de la question PICO est déterminée par la certitude la plus faible d'un résultat critique :

[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(12\)00025-X/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(12)00025-X/fulltext)

D'autres considérations (par exemple, le manque de reproductibilité ou le nombre d'études dans l'examen des preuves) ont été soigneusement évaluées par le groupe de travail GRADE et font déjà partie de l'un des domaines susmentionnés ou sont considérées comme n'affectant pas la certitude des preuves.

Des preuves à la décision - Cadre

La certitude des preuves n'est qu'un des critères utilisés dans le cadre du passage des preuves à la décision. La liste complète des critères est utilisée par le panel pour formuler les recommandations en utilisant une multi-comparaison de tous les critères pour chaque traitement de fond de la sclérose en plaques.

Critères de décision fondés sur des données probantes utilisés pour les lignes directrices du MEMP et l'application de la LME de l'OMS :

1. Le problème est-il prioritaire ?
2. Quelle est l'importance des effets souhaitables attendus ?
3. Quelle est l'importance des effets indésirables attendus ?
4. Quelle est la certitude globale de la preuve des effets ?
5. Existe-t-il une incertitude ou une variabilité importante quant à l'importance accordée par les personnes aux principaux résultats (valeurs) ?
6. L'équilibre entre les effets souhaitables et indésirables favorise-t-il l'intervention ou la comparaison ?
7. Quelle est l'importance des ressources nécessaires (coûts) ?
8. Quelle est la certitude de la preuve des besoins en ressources (coûts) ?
9. Le rapport coût-efficacité de l'intervention favorise-t-il l'intervention ou la comparaison ?
10. Quel serait l'impact sur l'équité en matière de santé ?
11. L'intervention est-elle acceptable pour les principales parties prenantes ?
12. La mise en œuvre de l'intervention est-elle réalisable ?
13. Quel est le statut réglementaire, la disponibilité sur le marché et la disponibilité des normes de la pharmacopée pour ce médicament ?