

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
15 avril 2015**

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 3 décembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 15 avril 2015*

FAMPYRA 10 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 219 395 4 5)

FAMPYRA 10 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 56 (CIP : 34009 219 396 0 6)

Laboratoire BIOGEN IDEC FRANCE

DCI	Fampridine
Code ATC (2013)	N07XX (autre médicament du système nerveux central)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale et du CEPS.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Fampyra est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7). »

SMR	Faible
ASMR	<p>Les données des 3 nouvelles études cliniques fournies ne permettent pas de modifier l'appréciation précédente de l'ASMR par la Commission de la transparence. Devant le niveau de preuve des données d'efficacité de la fampridine pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche qui demeure faible et son index thérapeutique étroit, FAMPYRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Un traitement par FAMPYRA ne devrait être envisagé qu'en association à un programme de rééducation adapté sans retarder la mise en place de ce programme ainsi que celle d'aides techniques de marche ou de traitements spécifiques tel que celui de la spasticité.</p> <p>Selon avis d'expert, l'instauration du traitement devrait se faire à distance d'une poussée (d'autant que celle-ci accroît le risque épileptogène) chez les patients avec un EDSS compris entre 4 et 6,5 (7 correspondant au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour).</p> <p>La Commission de transparence souligne l'importance et la nécessité de réévaluer de façon rapprochée, à 3 ou 6 mois, l'effet et la tolérance du traitement.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 20 juillet 2011 AMM conditionnelle assortie d'une demande d'étude ¹ . Renouvellement annuel de l'AMM conditionnelle en date du 26 mai 2014.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie

Classification ATC	2013 N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07X Autres médicaments du système nerveux N07XX Fampridine
--------------------	--

02 CONTEXTE

En juillet 2011, FAMPYRA a obtenu une AMM centralisée conditionnelle dans les troubles de la marche des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) sur la base de deux études de phase III dont le critère principal était le pourcentage de répondeurs au test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (7,6 m) "Timed 25-Foot Walk" . Dans le cadre de son inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités, le 11 avril 2012, la Commission de la transparence avait attribué un service médical rendu conditionnel faible et pas d'ASMR et avait souhaité réévaluer le produit après 1 an de commercialisation.

Par ailleurs, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) avait demandé au laboratoire, de soumettre à la Commission de la transparence des données d'efficacité portant sur les scores MSIS-29 PHYS et CGI des patients français de l'étude LIBERATE (étude en cours avec des résultats intermédiaires présentés dans cet avis).

Au regard des nouvelles données cliniques d'efficacité sur d'autres critères de mesure de la capacité de marche, de tolérance et de pharmacovigilance, le laboratoire revendique un service médical rendu modéré dans l'attente des résultats des essais complémentaires demandés par l'EMA et une ASMR mineure (ASMR IV) en terme d'efficacité thérapeutique.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« FAMPYRA est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7). »

¹ L'AMM conditionnelle était assortie d'une demande d'étude d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme en double insu et versus placebo, utilisant un critère d'évaluation primaire plus pertinent cliniquement sur la capacité de la marche, avec une identification précoce des répondeurs afin de pouvoir conseiller la poursuite du traitement. Le rapport d'étude est prévu pour juin 2016. Il est prévu de lever l'AMM conditionnelle en 2017.

04 POSOLOGIE

« Le traitement par FAMPYRA doit être instauré et surveillé par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge de la SEP.

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle (un comprimé le matin et un comprimé le soir). FAMPYRA ne doit pas être administré à une fréquence ou à une dose plus élevée que celles recommandées. Les comprimés doivent être pris en dehors des repas. »

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. C'est une maladie neurologique évolutive et invalidante qui représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France².

Son évolution générale et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles³.

Au sein des formes évolutives de SEP, on distingue :

- Les formes récurrentes-rémittentes (SEP-RR), majoritaires, caractérisées par la présence de poussées sans que ne soit objectivée une progression du handicap entre les poussées ;
- Les formes dites secondairement progressives (SEP-SP), secondaires aux formes rémittentes et caractérisées par une progression continue du handicap à laquelle s'ajoutent ou non des poussées ;
- Les formes dites primaires progressives (SEP-PP), caractérisées par une progression dès le début de la maladie sans phase de rémission à laquelle se surajoutent ou non des poussées.

Outre son caractère multifocal et inflammatoire, la sclérose en plaques est aussi une affection dégénérative et progressive. Si, au début de la maladie, la démyélinisation induite par l'inflammation est compensée par des mécanismes de réparation, un handicap permanent s'installe avec le temps^{4,5,6}.

Le début de la maladie se fait dans 85% des cas environ sous la forme d'une poussée suivie d'une rémission (formes à début rémittent) et sur un mode progressif, avec ou sans poussées surajoutées, dans les 15% restants (formes progressives d'emblée). La médiane de délai de survenue de la progression secondaire après un début rémittent est estimée entre 15 et 19 ans selon les séries.

Les corticoïdes à fortes doses permettent d'accélérer la récupération d'une poussée. Les traitements de fond disponibles (immunomodulateurs, immunosuppresseur) sont essentiellement actifs sur les phénomènes inflammatoires et permettent de réduire la fréquence des poussées. Ils visent à stabiliser la maladie et freiner la progression du handicap. Les traitements symptomatiques de la maladie reposent le plus souvent sur une prise en charge spécifique et multidisciplinaire (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, soutien psychologique, ergothérapie, soins infirmiers, etc.) associant des médicaments et des techniques de rééducation permettant d'améliorer la qualité de vie du patient en limitant les complications de la maladie.

Les troubles moteurs sont liés à une atteinte pyramidale avec perte de la force musculaire et spasticité. Cette atteinte peut toucher les membres inférieurs et/ou supérieurs. La paraparésie

² Confavreux C., Vukusic S.. L'évolution naturelle de la sclérose en plaques. Rev. Prat 2006 ; 56 :1313-20.

³ Moreau T. Vie quotidienne et sclérose en plaques. Rev Neurol (Paris) 2001 ; 157 :1157-62

⁴ Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-1452.

⁵ Confavreux C, Vukusic S et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis an amnesic process. Brain 2003;126:770-782.

⁶ Weinshenker BG, Bass B et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Brain 1989;112:133-146.

spastique évolutive qui correspond cliniquement à l'installation progressive de troubles de la marche est fréquente. Cette difficulté motrice peut s'accompagner de troubles de la sensibilité profonde des membres inférieurs ainsi que de troubles de la coordination avec ataxie. L'ensemble de la symptomatologie est souvent aggravé par l'existence d'une fatigue chronique. Une perte de la sensibilité superficielle, la présence de paresthésies/dysesthésies voire de douleurs peuvent être associées à ces troubles moteurs.

L'aggravation des troubles de la marche est une des principales causes de la limitation des activités des patients. Cette dégradation retentit sur l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Elle est un des principaux témoins de la progression de la maladie et son retentissement fonctionnel constitue un critère majeur de l'EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Le traitement principal des troubles de la marche est représenté par une prise en charge rééducative en particulier de kinésithérapie individuelle répondant à une analyse précise des déficiences à l'origine des troubles de la locomotion. Différentes techniques de rééducation (exercice de renforcement musculaire isocinétique, exercice combiné de renforcement musculaire contre résistance d'équilibration et d'amélioration des capacités aérobies, stimulation électrique fonctionnelle des releveurs du pied, programme spécifique d'amélioration du schéma de marche voire entraînement assisté par système robotisé,...) ont montré leur intérêt y compris en termes d'amélioration de la vitesse de marche.

La prévention et le traitement d'épines irritatives pouvant aggraver la spasticité sont nécessaires. L'utilisation de la physiothérapie froide peut être proposée chez les personnes présentant une sensibilité thermique.

Ces troubles de la marche peuvent aussi bénéficier de traitements médicamenteux. Des anti-spastiques administrés par voie orale peuvent être prescrits. Les injections de toxine botulinique, l'implantation de pompe intrarachidienne de baclofène, ou la neurochirurgie peuvent être indiquées dans les spasticités sévères. La prescription à visée antalgique peut être nécessaire.

Selon l'avis de la Commission de transparence de 2012, un traitement par FAMPYRA ne devrait être envisagé qu'en association à un programme de rééducation adapté sans retarder la mise en place de ce programme ainsi que celle d'aides techniques de marche ou de traitements spécifiques tel que celui de la spasticité.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Des médicaments sont indiqués ou bien utilisés hors AMM dans la spasticité associée à une sclérose en plaque :

- Par voie orale :
 - Baclofène (LIORESAL) comprimé
 - Dantrolène (DANTRIUM) gélule
 - Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol (SATIVEX) solution pour pulvérisation buccale indiqué en association aux traitements antispastiques de référence dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial (SMR faible, ASMR V Avis de la Commission de transparence du 22/10/2014).
 - Tizanidine (SIRDALUD) comprimé en ATU de cohorte (mai 2014) : Traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques d'origine cérébrale ou médullaire en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements antispastiques.
 - Benzodiazépines : hors AMM
 - Anti-épileptiques : hors AMM (traitements de la composante douloureuse de la spasticité)
 - Par voie intrathécale : baclofène (LIORESAL) solution injectable

- Par voie intra-musculaire : toxine botulique de type A (BOTOX / DYSPORT)

Pour mémoire, l'amifampridine (3,4 amino-pyridine⁷) à libération immédiate a été utilisée sous forme de préparations hospitalières et magistrales dans la fatigabilité de la sclérose en plaques. En décembre 2006 puis en janvier 2011⁸, au vu des résultats non concluants de l'essai MINOSEP, l'AFSSAPS en a déconseillé l'utilisation.

06.2 Autres technologies de santé

Kinésithérapie, rééducation, appareillage
Neurochirurgie, chirurgie orthopédique

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de FAMPYRA dans son indication.

07 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis (motif)	11 avril 2012 (inscription)
Indication	FAMPYRA est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7).
SMR	<p>La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.</p> <p>FAMPYRA est un traitement à visée symptomatique des troubles de la marche chez le patient ayant une SEP.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste à établir.</p> <p>Des traitements (médicamenteux ou non) visant à diminuer la spasticité, les douleurs et/ou la fatigue peuvent contribuer à améliorer la capacité de marche limitée d'un patient ayant une SEP.</p> <p>Intérêt de santé publique :</p> <p>La sclérose en plaques (SEP) affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants⁹ et constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le fardeau en termes de santé publique représenté par la SEP est considéré comme modéré, y compris dans la sous-population de patients relevant de l'indication de FAMPYRA.</p> <p>Réduire les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration</p>

⁷ La fampridine correspond à la 4-aminopyridine.

⁸ Afssaps. Utilisation de l'amifampridine (3-4 diaminopyridine) dans la fatigabilité de la sclérose en plaques. Janvier 2011

⁹ HAS. Guide affection longue durée. Septembre 2006.

	<p>de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011). Au vu des résultats des deux études de phase III randomisées, en double-aveugle versus placebo, sur un critère reposant sur la vitesse de réalisation d'un test de marche sur une distance très limitée dont la pertinence clinique n'est pas assurée, l'impact de FAMPYRA sur la qualité de vie des patients traités et sur la réduction de leur handicap (en particulier sur leur capacité de marche) n'est pas démontré. Il n'y a pas d'impact de FAMPYRA sur l'organisation des soins. Par ailleurs, la transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait de la sélection des patients inclus dans les essais sur leur aptitude à effectuer deux tests de marche avec une vitesse moyenne de 8 à 45 secondes, des critères de non-inclusion utilisés et de l'observance qui pourrait ne pas être optimale, en particulier du fait de problème de tolérance. FAMPYRA ne répond donc pas au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FAMPYRA dans son indication.</p> <p>Malgré l'insuffisance des données d'efficacité présentées, le Service Médical Rendu attribué à FAMPYRA est faible compte tenu des limites des traitements symptomatiques par voie orale utilisés dans l'indication. Ce Service Médical Rendu est conditionnel : son maintien est lié à la réévaluation du rapport efficacité/effets indésirables du produit par la Commission dans 12 mois (à compter de la date d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités), au vu notamment des données de pharmacovigilance de la spécialité.</p>
ASMR	Compte tenu de la faiblesse des données d'efficacité de la fampridine et de l'index thérapeutique étroit du produit, la Commission de la Transparence considère que FAMPYRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des troubles de la marche des patients ayant une SEP.
Etudes demandées	Compte tenu du service médical rendu conditionnel attribué à FAMPYRA, la Commission de la Transparence souhaite disposer de données supplémentaires permettant de réévaluer le rapport efficacité/effets indésirables de FAMPYRA dans 12 mois et en particulier des données de pharmacovigilance de la spécialité.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Commercialisation :

- aux USA, sous le nom d'AMPYRA, depuis mars 2010 (approuvé par la FDA le 22/01/2010).
- en Europe : Royaume-Uni, Allemagne, Autriche, Italie, Espagne, Pays Bas, Scandinavie, pays de l'Est), France depuis le 2 avril 2013.
- a été commercialisé en Australie, Nouvelle-Zélande, Canada et 11 autres pays.

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (janvier 2012)	n/a
Royaume-Uni	Oui (octobre 2011)	Cas par cas*
Italie	Oui (octobre 2012)	n/a
Espagne	Oui (août 2013)	Dispensation hospitalière

n/a : non applicable

*Le NICE ne recommande pas l'utilisation de la fampridine pour traiter la perte de mobilité car ce n'est pas un traitement coût efficace¹⁰. Cette recommandation ne s'applique pas aux patients déjà sous traitement par fampridine.

¹⁰ NICE clinical guideline 186. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care Issued: October 2014.

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription, la Commission avait analysé 2 études de phase III, comparatives fampridine (10 mgx2/jour) versus placebo réalisées aux Etats-Unis et au Canada (MS-F203 et MS-F204)¹¹.

Le critère d'évaluation principal, de pertinence clinique discutable, était le pourcentage de patients avec une amélioration confirmée de la vitesse de marche¹² mesurée par le test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (7,6 m) "Timed 25-Foot Walk". Le pourcentage de patients avec une amélioration confirmée de leur vitesse de marche a été plus élevé sous fampridine que sous placebo :

- 34,8% versus 8,3%, soit une différence de 26,5% (16,0;34,3) dans l'étude MS-F203 ;
- 42,9% versus 9,3%, soit une différence de 33,5% (22,7;43,4) dans l'étude MS-F204.

L'augmentation de la vitesse de marche sur 25 pieds observée sous fampridine (0,3 pied/ sec) a été supérieure à celle observée sous placebo (0,1 à 0,2 pied/sec), mais le gain, minime, n'a été observé que dans un sous-groupe de patients. Une amélioration de la vitesse de marche sur une distance limitée de 25 pieds ne peut suffire pour attester d'une amélioration des troubles de la marche. D'autres aspects locomoteurs, notamment l'équilibre, l'endurance et la distance de marche, qui n'ont pas été mesurés, interviennent dans la capacité de marche d'un patient ; il n'est pas toujours souhaitable d'augmenter la vitesse de marche, notamment en présence de certaines déficiences telle qu'un syndrome cérébelleux. Les variations observées sur les critères secondaires (*MSWS-12*, *LEMMT*, *Ashworth Spasticity Examination*) n'étaient pas cliniquement pertinentes.

Les pourcentages d'arrêts de traitement pour événement indésirable (1,8% versus 0,4%), de patients ayant présenté au moins un EI (82% versus 71%) et de patients ayant présenté un EI grave (4,7% versus 1,7%) ont été plus élevés sous fampridine 10 mg 2x/j que sous placebo ; de même que les événements indésirables neurologiques (28,8% versus 21,4%) et psychiatriques (12,3% versus 5,5%), les infections (31% versus 24,8%).

Les effets indésirables neuropsychiques (céphalées, troubles de l'équilibre, insomnie, asthénie, paresthésies) ont été les plus fréquents des effets indésirables observés sous fampridine. Le risque de crise convulsive est le plus préoccupant. Cet effet indésirable dose-dépendant, dont l'incidence est estimée à 3,5/1000 patients-années, limite la marge thérapeutique du produit.

Pour répondre à la demande de la Commission de transparence et du CEPS, le laboratoire a fourni les résultats de 3 nouvelles études :

- Une étude de phase II randomisée, en double aveugle versus placebo, à caractère exploratoire, dont l'objectif était d'estimer l'effet de la fampridine LP en comparaison à un placebo sur différents critères objectifs et subjectifs (équilibre dynamique et statique, difficultés à la marche (auto-évaluation), impression subjective de bien-être, impression globale du patient sur l'évolution de sa capacité de marche) (MOBILE),
- Une étude prospective de phase IV, en ouvert, de comparaison de 2 groupes parallèles : un groupe de "répondeurs" et un groupe de "non répondeurs" au traitement (ENABLE),
- Une étude observationnelle d'évaluation de la tolérance de la fampridine LP dans les conditions réelles de prescription (LIBERATE) pour laquelle le laboratoire a fourni des résultats intermédiaires après un an de commercialisation car l'étude est toujours en cours.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de transparence FAMPYRA. 11 avril 2012.

¹² Un patient répondeur était défini comme ayant une vitesse de marche augmentée à au moins 3 évaluations sur les 4 évaluations effectuées au cours de la période de traitement double-aveugle par rapport à la vitesse maximale obtenue au cours des 4 visites pré-traitement ou de la première visite de suivi post-traitement.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de phase II versus placebo (MOBILE)

Cette étude a été élaborée avec l'EMA afin d'identifier des critères d'efficacité de FAMPYRA utilisables dans une étude de phase III en vue de lever l'AMM conditionnelle en 2016.

Etude MOBILE	
Objectif principal de l'étude	Estimer l'effet de la fampridine à libération prolongée en comparaison à un placebo sur des critères objectifs et subjectifs : <ul style="list-style-type: none">- L'équilibre dynamique et statique,- Les difficultés à la marche (auto-évaluation),- L'impression subjective de bien-être,- L'impression globale du patient sur l'évolution de sa capacité de marche. Evaluer la tolérance et la sécurité d'emploi.
Méthode	Etude prospective, multicentrique ¹³ , randomisée, en double aveugle, versus placebo.
Population étudiée	
Critères d'inclusion	Patients adultes, atteints de SEP avec un diagnostic confirmé (selon les critères révisés de McDonald) depuis au moins 3 mois, que la maladie soit rémittente, primaire progressive, secondaire progressive ou progressive avec poussée, avec un score EDSS allant de 4 à 7.
Principaux critères de non inclusion	Antécédent d'épilepsie, Clairance de la créatinine <80 mL/min (selon la formule de Cockcroft-Gault). Poussée de sclérose en plaque dans les 60 jours précédents
Groupes de traitement	Les patients étaient randomisés en 2 groupes (1:1) : <ul style="list-style-type: none">- Fampridine : 1 comprimé à libération prolongée dosé à 10 mg- Placebo administrés par voie orale 2 fois par jour.
Déroulement de l'étude	La durée du traitement était de 24 semaines.
Traitements associés	Les patients pouvaient suivre un traitement de la SEP, stable (inchangé dans les 3 mois précédant l'inclusion et pendant la durée de l'étude).
Critères de jugement principaux	Evolution du statut ambulatoire : auto-évaluation avec l'échelle de mobilité MSWS 12 Evolution de la locomotion et de l'équilibre avec le test Timed Up and Go (TUG) Evolution de l'équilibre avec l'échelle de Berg Balance (BBS) Evolution du bien-être physique et psychologique : auto-évaluation avec l'échelle MSIS-29 Evolution de la qualité de vie : auto-évaluation avec l'échelle générique EQ-5D Comparaison des résultats obtenus sous traitement à différentes périodes avec le résultat obtenu avant traitement - moyenne ou meilleur résultat - et détermination de la MCID (Minimal Clinically Important Difference). Impression globale de changement : auto-évaluation à chaque visite de la capacité de marche des jours précédents ; Survenue d'événements indésirables.
Critères de jugement secondaires	-
Calcul du nombre de sujets nécessaires	120 patients soit 60 par groupe.
Analyse statistique	Cette étude étant exploratoire, aucune analyse statistique n'était formellement prévue au protocole.

Résultats

Nombre de sujets analysés

Un total de 132 patients a été inclus et analysé (population ITT) : 68 dans le groupe fampridine et 64 dans le groupe placebo. Dans chaque groupe, 19% des patients ont arrêté l'étude prématurément.

¹³ 24 sites en Europe (Belgique, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède) et au Canada

Tableau 1 : Patients analysés et motifs d'arrêt du traitement

	Fampridine N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Patients randomisés	68 (100)	64 (100)	132 (100)
Patients avec ≥ 1 prise de produit (population ITT et tolérance)	68	64	132
Patients ayant arrêté prématurément l'étude	13 (19)	12 (19)	25 (19)
Motifs d'arrêt prématuré du traitement			
Evènement indésirable	7 (10)	5 (8)	12 (9)
Absence d'efficacité	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Retrait du consentement	2 (3)	0	2 (2)
Autre	3 (4)	6 (9)	9 (7)

Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les groupes étaient homogènes en termes de critères démographiques, de mesures de la mobilité et de caractéristiques de la maladie. L'âge moyen des patients était de 49,8 ans et le délai moyen depuis le diagnostic initial de SEP de $11,6 \pm 8,95$ ans.

Le score EDSS moyen était de $5,58 \pm 0,937$ dans le groupe fampridine et de $5,85 \pm 0,871$ dans le groupe placebo. Un taux de 63% des patients du groupe fampridine et de 70% de ceux du groupe placebo avaient un score EDSS supérieur ou égal à 6 à l'inclusion. Les formes secondairement progressives étaient davantage représentées dans le groupe placebo avec 58% des patients versus 46% des patients du groupe fampridine.

La durée du suivi a été en moyenne de $21,4 \pm 6,6$ semaines; médiane : 24 semaines (extrêmes : 0,6-28 semaines).

Résultats d'efficacité :

L'évaluation pré-traitement (score de base) a été réalisée au jour 1 de la période de double-aveugle pour les mesures des échelles MSWS-12, MSIS-29 et BBS et du score TUG.

Les différents scores au cours du suivi ont été comparés aux évaluations pré-traitement (définies par la moyenne au jour 1 ou par le meilleur score au jour 1). Les moyennes ont été utilisées pour évaluer les variations intra-sujets et les médianes pour les variations inter-sujets.

Evolution du statut ambulatoire (Echelle MSWS-12)^{14,15,16,17}

Les résultats figurent dans le tableau 2.

¹⁴ Échelle à 12 items spécifique de la SEP qui mesure différents aspects de la capacité à la marche/mobilité selon la perspective du patient

¹⁵ Hobart JC, Riazi A et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-item MS walking scale (MSWS-12). *Neurology* 2003;60:31-6.

¹⁶ Bethoux F. Evaluation et la sclérose en plaques. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2005 ;48 :369-75.

¹⁷ Créange A, Serre I et al. Walking capacities in multiple sclerosis measured by global positioning system podometer. *Multiple sclerosis* 2007;13:220-3.

Tableau 2 : Evolution médiane des scores MSWS-12 : moyenne pré-traitement versus pendant le traitement (données manquantes imputées selon LOCF)

Evolution du score moyen	Fampridine	Placebo
N	68	64
Valeur médiane pré-traitement	75,0 [25 à 100]	81,25 [8,3 à 100]
Médiane (95% IC)	-14,88 (1,25)	-10,71 (3,35)
Q1-Q3	-6,92 (-11,61,-1,64)	-2,89 (-5,36,1,04)
Estimation de la différence médiane (95% IC)	-3,27 (-7,59,1,19)	

L'échelle MSWS-12 a été transformée pour obtenir un score de 0 à 100. Plus le score est élevé, plus l'ambulation est limitée, un chiffre négatif indique une amélioration.

Deux semaines après l'arrêt du traitement, la médiane des scores du groupe fampridine se situait au niveau pré-traitement.

Une proportion plus importante de patients sous fampridine a obtenu une amélioration de son score sur l'échelle de marche MSWS-12 par rapport au groupe placebo d'au moins 6 points (51% versus 36%), d'au moins 7 points (50% versus 31%), d'au moins 8 points (49% versus 28%).

Locomotion et équilibre (test Timed Up and Go (TUG))¹⁸

Le temps médian de réalisation du test avant traitement dans le groupe placebo était supérieur à celui du groupe fampridine de 15%. Le groupe fampridine a montré une amélioration plus importante du test TUG que le groupe placebo (Tableau 3).

Tableau 3 : Pourcentage d'amélioration du test TUG (m/s) entre la visite pré-traitement et sous traitement (semaines 2-24)

	Fampridine	Placebo
N patients évaluables	68	63
Temps médians pré-traitement (s)	15,88 [8,1 à 76,5]	18,63 [7,8 à 164,4]
Vitesse médiane pré-traitement (m/s)	0,38	0,32
Moyenne ± ET	15,23±21,103	10,18±34,438
% médian d'évolution	12,26	3,49
Min ; Max	-44 ; 76,9	-56 ; 125,9
N (%) patients ayant présenté une évolution de leur test TUG		
≤ 0 %	15 (22)	27 (43)
> 0 %	53 (78)	36 (57)
≥ 10 %	41 (60)	22 (35)
≥ 20 %	24 (35)	15 (24)
≥ 30 %	16 (24)	8 (13)
≥ 35 %	12 (18)	8 (13)
≥ 40 %	10 (15)	6 (10)
≥ 45 %	5 (7)	6 (10)

Données manquantes imputées selon LOCF avant calcul de la moyenne

¹⁸ Test clinique de locomotion et d'équilibre évaluant les transferts assis/debout, la marche et les changements de direction. Les résultats sont exprimés en fonction d'une échelle cotée de 1 (aucune instabilité) à 5 (très anormal : risque permanent de chute). Un score supérieur ou égal à 3 à chaque question traduit un risque important de chute.

Echelle MSIS-29^{19,20}

Résultats sur la sous-échelle MSIS-29 PHYS (physique)

Les scores médians avant traitement étaient de 57,50 dans le groupe placebo et de 50 dans le groupe fampridine.

Tableau 4 : Evolution des scores MSIS-29 PHYS (moyennes, semaines 2-24)

	Fampridine			Placebo		
	Avant traitement	A 24 semaines	Evolution	Avant traitement	A 24 semaines	Evolution
N	68	68		64	64	
Moyenne	50,93	45,38	-5,55	53	50,58	2,41
±ET	±19,398	±21,878	±13,866	±19,094	±20,386	±13,538
Médiane	50	43,66	-4,96	57,50	51,25	-2,19
Min ; Max	8,1 ; 100	3,8 ; 99,5	-42,1 ; 33,1	13,1;91,9	7,7 ; 94 ,5	-51,4 ; 25,6

Les scores MSIS-29 vont de 0 (pas d'impact de la SEP) à 100 (impact extrême de la SEP), une valeur négative indique une amélioration fonctionnelle.

Données manquantes imputées selon LOCF avant calcul de la moyenne

Le score MSIS-29 PHYS a été amélioré de façon plus importante dans le groupe fampridine par rapport au groupe placebo. Cette amélioration est observée très rapidement après instauration du traitement par fampridine (à la semaine 2 : -5,00). Au-delà de la 16^{ème} semaine le score augmentait et ne se maintenait pas au niveau le plus bas (à la semaine 12 : -7,00), mais était toujours inférieur à celui du placebo.

Résultats sur la sous-échelle MSIS-29 PSY (psychique)

Les résultats figurent dans le tableau 5.

Tableau 5 : Evolution des scores MSIS-29 PSY (moyennes, semaines 2-24)

	Fampridine			Placebo		
	Avant traitement	A 24 semaines	Evolution	Avant traitement	A 24 semaines	Evolution
N	68	68		64	64	
Moyenne	36,03	33,12	-2,91	36,28	35,09	-1,19
±ET	±22,187	±23,141	±15,458	±19,998	±21,702	±14,511
Médiane	32,64	28,57	-1,88		30,36	-0,10
Min-Max	1,4-90,3	2-92,6	-46,4-36,3	34,03	0-97,2	-38,1-55,6
Différence moyenne fampridine versus placebo (IC95%)			-1,76 (-6,77, 3,24)			

Les scores MSIS-29 vont de 0 (pas d'impact de la SEP) à 100 (impact extrême de la SEP), une valeur négative indique une amélioration fonctionnelle.

Données manquantes imputées selon LOCF avant calcul de la moyenne

La composante psychique était davantage modifiée dans le groupe fampridine mais de façon modeste avec une évolution médiane par rapport au score avant traitement -2,78 dans le groupe fampridine versus -0,69 dans le groupe placebo.

¹⁹ Echelle spécifique de la SEP à 29 items (avec deux sous-échelles : l'une relative au bien-être physique (20 items), l'autre relative au bien-être psychologique (9 items)) permettant aux patients d'évaluer les effets de la maladie sur leur vie quotidienne (sur les 14 derniers jours). Le patient quotte la gêne en 4 scores de « pas du tout » à « Extrêmement ». Plus le score total (minimum : 29 et maximum : 116) est élevé, plus la gêne est importante.

²⁰ Hobart J1, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. Brain 2001;124:962-73.

Evaluation de l'équilibre (Echelle de Berg balance (BBS))²¹

Les patients traités par la fampridine ont vu leur score BBS s'améliorer de moins de 3 points (sur un total de 56) versus moins de 2 points dans le groupe placebo (Tableau 6).

Tableau 6 : Evolution des scores de l'échelle de Berg sous traitement (semaines 2-24)

	Fampridine			Placebo		
	Avant traitement	A 24 semaines	Evolution	Avant traitement	A 24 semaines	Evolution
N	68	68		63	63	
Moyenne	40,92	44,29	3,37	39,27	41,07	1,80
±ET	±11,908	±11,655	±4,258	±12,344	±12,673	±5,206
Médiane	43,75	48,86	2,93	41	45,29	1,71
Min ; Max	6,5 ; 56	5,7 ; 56	-8,1 ; 13,7	5, 56	4 ; 56	10,9 ; 16,2

Données manquantes imputées selon LOCF avant calcul de la moyenne

Deux semaines après l'arrêt du traitement, 60% des patients du groupe fampridine ont vu leur score BBS se dégrader par rapport à la dernière visite sous traitement, versus 32% dans le groupe placebo. Cette dégradation était supérieure à 5 points pour 1/3 d'entre eux.

Impression globale du patient sur l'évolution de sa capacité de marche (PGIC)²²

A la semaine 2, le nombre et le pourcentage de patients qui constatent une amélioration est doublé dans le groupe fampridine par rapport au groupe placebo (31 versus 16, 46% versus 26%).

Euro Qol 5D (Echelle de qualité de vie développée par le groupe EuroQol)

Aucune différence d'évolution n'a été observée entre les groupes sur l'échelle EQ-5D.

Tableau 7 : Evolution absolue de l'échelle visuelle analogique EQ-5D sous traitement (pré-traitement versus semaines 2-24)

	Fampridine	Placebo
N	68	63
Moyenne ±ET	61,63 ±17,738	59,10 ±19,76
Médiane (95% IC)	60,0	60,0
Min ; max	25, 90	4 ; 90

Les valeurs de l'échelle visuelle analogique vont de 0 (pire état de santé) à 100 (meilleur état de santé). Une évolution positive indique une amélioration.

9.1.2 Etude prospective de phase IV, ouverte, de comparaison de 2 groupes parallèles « répondeurs » et « non répondeurs » (ENABLE)

Etude ENABLE	
Objectif principal de l'étude	Mesurer l'effet rapporté sur la composante physique (PCS) de l'échelle SF-36 chez des patients répondeurs à un traitement au long cours par fampridine LP à la dose de 10mg deux fois par jour.
Objectifs secondaires	Comparer l'évolution du score PCS de l'échelle SF-36 entre les patients

²¹ Reposant sur l'observation de la performance de 14 mouvements habituels de la vie quotidienne, par le professionnel de santé (échelle à 5 niveaux noté de 0 (mauvais) à 4 (bon)). Le score maximum est de 56. Les sujets ayant un score supérieur ou égal à 45 sont considérés comme ayant une bonne autonomie motrice.

²² Le patient a répondu à la question « au cours des 7 jours passés, comment le produit étudié a-t-il modifié votre capacité à la marche ? », avec 7 possibilités de réponse (de 1 « a beaucoup empiré » à 7 « a été beaucoup amélioré »).

	<p>répondeurs et non répondeurs ; Evaluer l'évolution d'autres critères de qualité de vie des patients répondeurs en comparaison aux patients non répondeurs (MSIS-29, PRIMUS, EQ-5D-3L, WPAI-SHP) ; Evaluer la tolérance et la sécurité d'emploi.</p>
Méthode	<p>Etude de phase IV, prospective, internationale, multicentrique²³, en ouvert, de comparaison de 2 groupes parallèles de patients : les patients « répondeurs » (groupe 1) et les « non répondeurs » (groupe 2) sur une durée de 48 semaines.</p>
Population étudiée	
Critères d'inclusion	<p>Patients adultes, atteints de SEP avec un diagnostic confirmé (selon les critères révisés de McDonald) depuis au moins 3 mois, que la maladie soit rémittente, primaire progressive, secondaire progressive ou progressive avec poussées, avec un score EDSS allant de 4 à 7, naïfs de traitement par fampridine. Les patients devaient être en mesure de réaliser le test T25FW sans aide.</p>
Critères de non inclusion	-
Groupes de traitement	<p>Groupe 1 des répondeurs : Comprimés à libération prolongée de fampridine dosés à 10mg, administrés par voie orale 2 fois par jour pendant 48 semaines Groupe 2 des non répondeurs : Pas de traitement par fampridine.</p>
Déroulement de l'étude	<p>L'étude comportait 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de sélection (2 visites séparées de 1 à 2 semaines), la visite 2 était définie comme le Jour 1 de l'étude avec la 1^{ère} prise de fampridine. - d'instauration du traitement de 2 semaines (en France) ou 4 semaines (autres pays), avec mesures objectives (T25FW) et subjectives (MSWS-12) de la capacité de marche permettant de déterminer leur statut soit «répondeur » (groupe 1) soit «non répondeur » (groupe 2) au traitement (semaines 2 et 4). - de suivi de 44 semaines.
Critères de jugement principaux	<p>Evolution de la composante physique (PCS) de l'échelle SF-36 sous traitement par rapport à la période avant traitement chez les patients répondeurs (groupe 1) à 3, 6, 9 et 12 mois. La comparaison était faite entre deux visites consécutives.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Comparaison de l'évolution du score PCS de l'échelle SF-36 entre les patients répondeurs et non répondeurs ; - Evolution de la composante mentale de l'échelle SF-36, SF-36 totale, MSIS-29, PRIMUS, EQ-5D-3L, WPAI-SHP ; - Evaluation de la tolérance et de la sécurité d'emploi
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Sur une prévision de 800 patients inclus, soit 312 répondeurs (fondé sur un taux de répondeurs de 39% issu des 2 études de phase III) avec une puissance de 80% et un risque α de 0,05, la différence moyenne par rapport à l'inclusion sur la composante physique (PCS) de l'échelle SF-36 était de 1,30 ([SD]: 8.17).</p>
Analyse statistique	<p>Analyse en utilisant un modèle mixte de mesures répétées (Mixed-effect Model for Repeated Measurements (MMRM)) incluant la visite, le score PCS pré-traitement, le score EDSS pré-traitement, le type de SEP, l'âge, le sexe, le nombre total de poussées survenues au cours des 12 derniers mois et le pays comme effets fixes et la covariance non structurée pour les erreurs intra-sujets.</p>

Résultats :

Parmi les 901 patients ayant terminé la période de sélection et commencé le traitement à l'étude :

- 707 patients (78,5%) ont été inclus dans la population ITT des répondeurs (groupe 1) (alors que selon la méthodologie, il était attendu une proportion de 39% de répondeurs),
- 128 patients (14,2%) ont été inclus dans la population ITT des non répondeurs (groupe 2).

²³ 62 centres dans 9 pays (8 pays en Europe dont la France, 12 centres).

Tableau 8 : Patients analysés et motifs d'arrêt du traitement

	Groupe 1 Répondeurs N (%)	Groupe 2 Non répondeurs N (%)
Patients sélectionnés		
Patients avec ≥ 1 prise de produit (population ITT et tolérance)	707 (78,5)	128 (14,2)
Patients ayant rempli les critères d'identification de la réponse au traitement	713 (79,1)	136 (15,1)
Motifs d'arrêt prématuré du traitement		
Evènement indésirable	18 (2,5)	2 (1,5)
Perdu de vue	2 (0,3)	4 (2,9)
Absence d'efficacité	1 (1)	1 (1)
Retrait du consentement	53 (7,4)	37 (27,2)
Décision de l'investigateur	8 (1,1)	1 (0,7)
Décès	2 (0,3)	0
Autre	19 (2,7)	30 (22,1)

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients des 2 groupes étaient similaires. Toutefois, la population féminine représentait 56,9% des non répondeurs versus 61,7% des répondeurs. Par ailleurs, les SEP rémittentes concernaient 38,3% des répondeurs versus 28,9% des non répondeurs et les formes secondairement progressives 39,7% versus 49,2%, respectivement.

Le délai moyen depuis le diagnostic initial de SEP était de 12,1 ± 7,73 ans. Les scores EDSS moyens étaient de 5,2 dans le groupe des répondeurs et de 5,5 dans le groupe des non répondeurs (médiane de 6 dans les deux groupes). Le score EDSS était entre 6 et 6,5 pour 49,2% de répondeurs et 55,5% de non répondeurs.

Les deux groupes avaient des résultats similaires sur les scores pré-traitement : échelle SF-36, MSIS-29, PRIMUS, EQ-5D-3L et les paramètres relatifs à l'incapacité de travailler.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

		Groupe 1 Répondeurs	Groupe 2 Non répondeurs	Total
Effectifs	Nombre	707	128	835
Age (ans)	Moyenne ± écart-type	49,83 ± 9,70	50,5 ± 10	49,5 ± 9,75
Ratio Femmes/Hommes	N	402/305	79/49	481/354
	%	56,9%/43,1%	61,7%/38,3%	57,6%/42,4%
SEP	Rémittente	271 (38,3%)	37 (28,9%)	308 (36,9%)
	Secondaire Progressive	281 (39,7%)	63 (49,2%)	344 (41,2%)
	Primaire progressive	123 (17,4%)	26 (20,3%)	149 (17,8%)
	Progressive avec poussées	32 (4,5%)	2 (1,6%)	34 (4,1%)
Nombre de poussées dans les 12 mois précédents	Médiane	0	0	0
	Min, Max	0,5	0,3	0,5

Résultats d'efficacité :

Les résultats sont présentés en ITT. Le nombre de patients évalués a diminué au cours du temps (de 702 à l'instauration à 586 à un an), en raison des arrêts de traitement et de résultats non évaluables.

Critère principal : score PCS de l'échelle SF-36²⁴ (mesure de la qualité de vie)

Plus le score est faible, plus la qualité de vie est dégradée.

Le score moyen à l'instauration (35,96 pour les répondeurs et 36,46 pour les non répondeurs) inférieur au score considéré comme normal dans la population générale (entre 47 et 53) indiquait une détérioration des capacités physiques et fonctionnelles²⁵.

Tableau 10 : Evolution de la composante PCS de l'échelle SF-36, à chaque visite

Composante SF36 PCS	Groupe 1 : Répondeurs	Groupe 2 : Non-répondeurs
A l'instauration du traitement		
N	702	126
Moyenne (Ecart type)	35,96 (7,59)	36,46 (6,88)
Médiane	35,74	35,69
95% CI	35,40-36,52	35,25-37,67
Valeur p (inter groupes)	0,4390	
Mois 3		
N	669	81
Moyenne (Ecart type)	40,39 (7,61)	36,20 (7,29)
Médiane	40,21	36,01
95% CI	39,82-40,97	34,59-37,81
Valeur p (inter groupes)	<0,0001	
Mois 6		
N	634	69
Moyenne (Ecart type)	39,72 (7,99)	36,29 (8,21)
Médiane	39,44	37,19
95% CI	39,10-40,35	34,32-38,26
Valeur p (inter groupes)	0,0024	
Mois 9		
N	614	59
Moyenne (Ecart type)	39,55 (7,97)	35,04 (9,40)
Médiane	39,25	35,22
95% CI	38,92-40,18	32,59-37,49
Valeur p (inter groupes)	0,0006	
Mois 12		
N	586	53
Moyenne (Ecart type)	39,42 (8,06)	36,54 (8,10)
Médiane	38,77	35,39
95% CI	38,77-40,08	34,31-38,77
Valeur p (inter groupes)	0,0166	

Dans le groupe des répondeurs, l'évolution moyenne du score a dépassé la différence considérée comme cliniquement pertinente (soit d'au moins 2 points) et était statistiquement significative à toutes les visites :

Mois 3 (n=665) : moyenne évolution versus instauration =4,30 ; score moyen = 40,39

Mois 6 (n=630) : moyenne évolution versus instauration =3,75 ; score moyen =39,72

Mois 9 (n=610) : moyenne évolution versus instauration =3,46 ; score moyen =39,55

Mois 12 (n=581) : moyenne évolution versus instauration =3,24 ; score moyen =39,42

Les effectifs de non répondeurs étaient faibles et diminuaient au cours de l'étude, passant de 126 patients à l'instauration du traitement à seulement 53 patients à 1 an.

²⁴ Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83.

²⁵ Maruish ME User's manual for the SF-36 V2 Health Survey 3rd Ed Lincoln, RI QualityMetricIncorporated; 2011.

Critères secondaires

Evolution de la composante physique (PCS) de l'échelle SF-36

La composante PCS à l'instauration du traitement était de 35,96 dans le groupe des réponders (n=702) et de 36,46 dans le groupe des non réponders (n=126), reflet d'une déficience.

L'amélioration de la composante PCS dans le groupe des réponders a été significative à toutes les visites. Dans le groupe des non réponders, les évolutions du score PCS n'ont pas été significatives, à l'exception d'une détérioration significative au mois 9 (évolution moyenne = -1,74 ; $p=0,0273$).

La différence entre les groupes des réponders et des non réponders était significative à toutes les visites ($p<0,0001$).

Evolution des scores de Qualité de Vie : composante mentale (MCS) et composantes individuelles de l'échelle SF-36

La valeur moyenne de la composante mentale (MCS) de l'échelle SF-36 à l'instauration était de 45,33 dans le groupe des réponders et de 43,68 dans le groupe des non réponders.

L'évolution moyenne durant le traitement était statistiquement significative à toutes les visites pour le groupe des réponders ($p<0,0001$), alors qu'aucune différence n'était observée dans le groupe des non réponders.

La différence de l'évolution moyenne du score MCS des réponders versus non réponders n'était statistiquement significative qu'aux mois 3 (4,38 versus 0,52, $p=0,001$) et 12 (2,92 versus 0,18, $p=0,0145$).

Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)

Les scores à l'instauration du traitement pour la composante physique de l'échelle MSIS-29 étaient, en moyenne, de 48,24 chez les réponders et 45,71 chez les non réponders. Une évolution négative indique une amélioration et une différence de 7 à 8 points est considérée cliniquement pertinente²⁶. L'évolution moyenne du score sous traitement a été cliniquement importante et statistiquement significative à toutes les visites dans le groupe des réponders ($p<0,0001$) et jamais dans le groupe des non réponders.

La différence entre les groupes des réponders et des non réponders de l'évolution moyenne du score sous traitement était statistiquement significative à toutes les visites au mois 3 (-13,01 versus 0,39, $p<0,0001$), au mois 6 (- 10,85 versus -1,72, $p<0,0001$), au mois 9 (- 9,30 versus 1,63, $p<0,0001$), au mois 12 (- 9,18 versus -1,45, $p=0,0017$).

Les scores à l'instauration du traitement pour la composante psychique de l'échelle MSIS-29 étaient, en moyenne, de 35,77 chez les réponders et 35,07 chez les non réponders. L'évolution moyenne du score sous traitement a été statistiquement significative à toutes les visites dans le groupe des réponders ($p<0,0001$) bien que l'ampleur de la réponse ait diminué sur les derniers mois.

La différence entre les groupes de l'évolution moyenne du score sous traitement était statistiquement significative à toutes les visites, au mois 3 (-9,74 versus 0,48 ($p<0,0001$) chez les réponders versus les non réponders), au mois 6 (- 8,00 versus -1,77, $p=0,0032$), au mois 9 (- 7,20 versus 0,70, $p=0,0076$), au mois 12 (- 7,43 versus -0,36, $p=0,0184$).

Echelle de limitation des activités par la maladie (PRIMUS)²⁷

Les réponses à ce questionnaire de qualité de vie ont été moins nombreuses que pour les autres, du fait de l'absence de version validée en langage local dans certains pays.

Les scores à l'instauration du traitement étaient, en moyenne, de 12,29 (n=521/707) chez les réponders et de 13,44 (n=79/128) chez les non réponders.

²⁶ Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H, et Al. The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:841-4.

²⁷ Twiss J, Doward L C, McKenna S P, Eckert B. Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS). Health and Quality of Life Outcomes 2010;8:117.

Dans le groupe des répondeurs, l'amélioration moyenne du score sous traitement a été statistiquement significative à toutes les visites ($p < 0,0001$). Dans le groupe des non répondeurs, le score moyen s'est détérioré de façon statistiquement significative aux mois 9 et 12, reflet d'une limitation plus importante dans les activités.

La différence entre les 2 groupes de l'évolution moyenne du score était statistiquement significative à toutes les visites, au mois 3 (-2,52 versus -0,44, $p = 0,0005$), au mois 6 (- 1,71 versus 1,02, $p < 0,0001$), au mois 9 (- 1,50 versus 1,92, $p < 0,0001$), au mois 12 (- 1,08 versus 1,69, $p = 0,0032$).

Score EQ-5D (3 niveaux) : questionnaire sur la santé

La valeur moyenne du score EQ-5D était de 58,10 chez les répondeurs et de 55,84 chez les non répondeurs.

L'amélioration moyenne du score sous traitement était statistiquement significative à toutes les visites dans le groupe des répondeurs ($p < 0,0001$).

La différence entre les 2 groupes de l'évolution moyenne du score était statistiquement significative à toutes les visites, au mois 3 (7,75 versus -2,99, $p < 0,0001$), au mois 6 (6,10 versus - 4,51, $p < 0,0001$), au mois 9 (6,42 versus -6,91, $p < 0,0001$), au mois 12 (6,62 versus -6,90, $p < 0,0001$).

Questionnaire sur la productivité professionnelle et l'altération des activités (problème de santé spécifique) WPAI-SHP

Le nombre de patients ayant répondu à ce questionnaire, plus faible que pour la plupart des autres questionnaires car seuls les patients ayant un emploi ont été inclus, était de 521/707 dans le groupe des répondeurs et 79/128 dans le groupe des non répondeurs.

Le traitement par fampridine s'est révélé avoir un faible impact sur la productivité perçue par les patients. Il n'a pas été mis en évidence d'impact sur le temps de travail.

9.1.3 Etude observationnelle, ouverte (LIBERATE)

Cette étude a démarré en avril 2012 dans 173 centres répartis dans 8 pays (dont 5 pays en Europe incluant la France²⁸).

L'objectif principal de cette étude est de collecter des informations sur la tolérance de la fampridine LP (10 mg deux fois par jour), en particulier sur l'incidence des convulsions et d'autres événements d'intérêt chez des patients adultes suivis en pratique médicale courante, pour lesquels le neurologue initie un traitement par FAMPYRA avec un suivi pendant 1 an. Comme le prévoit l'AMM de FAMPYRA, à J14 un examen neurologique est réalisé. Les données sont collectées à chaque visite dans le cadre de la pratique médicale courante et les patients remplissent l'échelle MSIS-29 tous les 3 mois (mois 3, 6, 9 et 12). Une visite est prévue en cas d'arrêt prématuré du traitement.

Le critère principal de jugement porte sur l'incidence des événements indésirables graves, des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ou liés à un surdosage, des événements d'intérêt.

Les critères secondaires portent sur :

- Les modalités d'utilisation de FAMPYRA dans les centres participant à l'étude : informations démographiques, histoire de la maladie, traitements précédents et concomitants, motifs de prescription de FAMPYRA, d'arrêt du traitement,
- L'impression clinique du neurologue sur l'amélioration de la capacité de marche (CGI-I), à chaque visite
- L'auto-évaluation par le patient de l'impact physique et psychologique de la maladie, à l'aide de l'échelle MSIS-29.

²⁸ En France (58 centres), l'étude est conduite avec des neurologues libéraux, hospitaliers ou exerçant dans les 2 secteurs.

Résultats intermédiaires

Une extraction des données de l'étude a été réalisée le 14 janvier 2014, afin de répondre aux questions du CEPS dans les délais requis (soit 1 an après la commercialisation). A cette date, 1 720 patients ont été inclus dans l'étude (dont 989 patients en France). Parmi eux, 1 424 avaient reçu le traitement (765 en France).

Un taux de 35% des patients français a interrompu le traitement : 22% pour non réponse au traitement et 12% pour effet indésirable (chiffres comparables à ceux de la population totale de l'étude).

Les caractéristiques des patients français étaient similaires à celles de la population totale de l'étude. Deux-tiers étaient des femmes, l'âge moyen est de 52,7 ans et le délai médian depuis le diagnostic initial de la maladie de 14 ans. On retrouvait principalement une SEP progressive : secondaire progressive chez 44% des patients et primaire progressive chez 19% d'entre eux. Par conséquent, le nombre de poussées dans les 12 mois était très faible (moyenne 0,4 ; médiane 0) et le délai moyen depuis la dernière poussée de 35,5 mois. L'EDSS médian est de 5.5.

Quatre cent trois patients français avaient eu une visite de suivi à 6 mois, dont 303 étaient évaluable pour le score PHYS MSIS-29 (parmi eux 218 (54%) étaient encore sous traitement et 85 (21%) sans traitement).

Le score PHYS MSIS-29 s'est amélioré à 6 mois chez les patients encore traités (n=218, amélioration moyenne de $-10,06 \pm 18,155$; $p < 0,001$) alors qu'aucune amélioration n'a été observée chez les patients ayant arrêté prématurément le traitement (n=85, moyenne $-1,10 \pm 17,033$).

L'évaluation par le clinicien de la capacité de marche à 6 mois (score CGI-I) n'est disponible que pour 252 patients français dont 172 encore sous traitement.

Une amélioration de la capacité de marche des patients français encore sous traitement à 6 mois, a été observée avec un score médian de 2 (« très amélioré ») et un score moyen de 2,7. Chez les patients ayant arrêté le traitement à 6 mois (n=80) le score médian était de 4 (« pas de changement ») et le score moyen de 4,2.

Le clinicien estimait une amélioration pour la majorité des patients (78%) encore sous traitement à 6 mois, amélioration jugée importante ou très importante pour 68% d'entre eux.

A la date du gel de la base, aucun patient français n'avait atteint 1 an de suivi.

09.2 Données de tolérance

9.2.1 Etudes cliniques

- ✓ **Etude observationnelle, ouverte chez 5 000 patients traités par FAMPYRA (LIBERATE)**

Les événements indésirables (EI) observés dans cette étude figurent dans le tableau 11.

Tableau 11 : Principaux EI observés, à la date du 14 janvier 2014 (population totale de l'étude)

	Total n/N (%)
Nombre de patients avec ≥ 1 EI	449/1720 (26%)
Infections	56 (3%)
<i>Rhinopharyngite</i>	7 (<1%)
<i>Infection des voies urinaires</i>	27 (2%)
Affections psychiatriques	101 (6%)
<i>Insomnie</i>	79 (5%)
Affections du système nerveux	165 (10%)
<i>Céphalées</i>	47 (3%)
Affections gastro-intestinales	89 (5%)
<i>Nausées</i>	36 (2%)

✓ **Etude de phase II versus placebo (MOBILE)**

Les analyses ont été réalisées sur la population randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement. Tous les patients inclus (132) ont été analysés (Tableau 12).

Tableau 12 : Synthèse des EI sous traitement

	Fampridine	Placebo
Nb de patients randomisés ayant pris au moins 1 dose de traitement	68 (100)	64 (100)
Nb de patients avec ≥ 1 EI	51 (75)	49 (77)
Nb de patients avec ≥ 1 EI grave	2 (3)	5 (8)
Nb de patients avec ≥ 1 EI lié	15 (22)	9 (14)
Nb de patients ayant arrêté le traitement pour EI	7 (10)	5 (8)

L'événement le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes a été la rhinopharyngite (11 patients sous fampridine (14%) et 9 sous placebo (16%)).

Rhinopharyngite, douleurs dorsales, troubles de l'équilibre, troubles de la marche, vertiges et nausées ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe fampridine que dans le groupe placebo. Les infections urinaires et les chutes étaient plus fréquentes dans le groupe placebo.

Les événements indésirables rapportés comme liés au traitement par fampridine pour plus d'un patient étaient : vertiges (4 patients), nausées (3 patients) et troubles de l'équilibre, céphalées, dyspnées, rash, fatigue et asthénie (2 patients chacun).

Il n'a pas été observé d'EI du type convulsion, réaction d'hypersensibilité ou événement cardiovasculaire.

✓ **Etude prospective de phase IV, en ouvert, de comparaison de 2 groupes parallèles : "répondeurs" et "non répondeurs"²⁹ au traitement (ENABLE)**

L'analyse porte sur la population ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 835 patients.

Pendant la période d'instauration du traitement (4 premières semaines), 306 répondeurs (43,3%) et 54 non répondeurs (42,2%) ont présenté un événement indésirable (EI). Pendant la période de traitement (semaines 5 à 48) 448 répondeurs (63,4%) et 15 non répondeurs (11,7%) ont présenté au moins un événement indésirable.

Tableau 13 : Synthèse des EI sous-traitement

	Groupe 1 Répondeurs	Groupe 2 Non répondeurs	Total
Nombre de patients ayant pris au moins 1 dose	707 (100)	128 (100)	835 (100)
Nombre de patients avec ≥ 1 EI	522 (73,8)	64 (50)	586 (70,2)
Nombre de patients avec ≥ 1 EI grave	76 (10,7)	3 (2,3)	79 (9,5)
Nombre de patients avec ≥ 1 EI lié	248 (35,1)	37 (28,9)	285 (34,1)
Nombre de patients arrêtant le traitement pour EI	32 (4,5)	8 (6,3)	40 (4,8)
Décès	2 (0,3)		

L'EI le plus fréquent ayant motivé un arrêt du traitement était la fatigue (3 répondeurs, 0,4%).

Les événements les plus fréquemment rapportés sous traitement chez au moins 5% des patients répondeurs ont été les poussées de SEP (69 patients, 9,8%), une infection urinaire (54 patients, 7,6%), une rhinopharyngite (51 patients, 7,2%) et une chute (48 patients, 6,8%).

²⁹ Les non répondeurs étaient les patients ayant arrêté le traitement aux semaines 2 ou 4.

Des événements graves ont été rapportés sous traitement chez 46 réponders (6,5%), principalement des poussées de SEP (19 patients, 2,7%), une chute (9 patients, 1,3%).

Décès : 2 décès ont été rapportés chez les patients réponders : un infarctus du myocarde (non considéré comme lié au traitement) et un décès de cause inconnue (attribué au traitement). Environ 7 mois après l'arrêt du traitement par fampridine, un autre décès par infarctus du myocarde a été rapporté.

Examens biologiques : La clairance de la créatinine a été mesurée à l'inclusion et au cours du traitement, sur décision de l'investigateur. Sept réponders et 1 non répondeur ont arrêté le traitement suite à une détérioration de leur fonction rénale. Ils étaient âgés de 32 à 60 ans.

Evènements d'intérêt (d'après le profil de tolérance connu de la fampridine : convulsions, réactions allergiques, infections urinaires et événements cardiaques) :

Des convulsions (convulsions ou crises d'épilepsie) considérées comme un EI grave ou ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportées chez 5 patients, toutes considérées comme liées au traitement.

Un patient a arrêté l'étude pour hypersensibilité (dyspnée, non liée au traitement).

Une infection urinaire considérée comme EI grave ou ayant entraîné l'arrêt du traitement a été rapportée chez 6 patients, parmi lesquels 2 non réponders.

Des événements cardiaques graves (infarctus du myocarde ayant conduit au décès, maladie cardiovasculaire, fibrillation auriculaire et arythmie) ont été rapportés chez 4 patients. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement.

Grossesse : Une grossesse a été rapportée chez les 901 patients sélectionnés, chez un répondeur. Le traitement a été suspendu puis réintroduit après décision d'interruption de la grossesse.

9.2.2 Synthèse des données issues de la pharmacovigilance concernant les risques identifiés

Epilepsie : L'incidence des épilepsies dans les études de phase III (MS-F203/MS-F204) était de 0,29% (1 cas sur 348 patients) dans les bras traités (fampridine, 10mg 2 fois/j) et de 0,52% (1 cas/191 patients) dans les bras placebo. Dans les études d'extension en ouvert, l'incidence des épilepsies était de 3,44/1 000 patient-années (6 cas sur 660 patients traités par fampridine toutes doses et de 2,59/1 000 patient-années pour les groupes fampridine 10mg, 2 fois/j.

Après commercialisation, l'incidence cumulative des cas d'épilepsie confirmée par un professionnel de santé est estimée à 264,8 /100 000 patient-années, correspondant à 297 cas ayant présenté 311 événements épileptiques. Dans le tableau 14 sont présentés les cas notifiés avec les événements rapportés, selon leur origine géographique.

Tableau 14 : Origine géographique et incidence des cas notifiés d'épilepsie

Territoire	Cas	Incidence (IC 95%) / 100 000 patients-années
Amérique du Nord	236	308,9 (270,8 - 350,8)
Europe	52	157,7 (117,8 – 206,7)
Reste du monde	9	210,3 (96,2 – 398,9)
TOTAL	297	264,8 (235,5 – 296,6)

Sur les 311 événements épileptiques rapportés, 117 ont été considérés par le professionnel de santé comme liés au traitement de façon probable ou établie, 18 comme non liés de façon probable ou établie, et le professionnel de santé ne s'est pas prononcé sur 176 événements.

Il y a eu 5 cas pour lesquels l'évolution de l'épilepsie a été fatale dont 2 pour lesquels il existait une relation apparente entre l'épilepsie et le décès. Pour les cas d'évolution non fatale, l'évolution a été favorable dans 93% des cas. Un facteur de risque ou plus était présent dans 202 (68%) des 297 cas (plusieurs facteurs de risque souvent associés). Aucun facteur de risque n'était signalé pour 27 cas et les 68 autres cas n'étaient pas assez documentés pour connaître cette information.

L'incidence cumulative des crises d'épilepsie depuis la commercialisation est estimée à 264,8/100 000 patient-années. La littérature suggère que l'incidence des crises épileptiques chez les patients atteints de SEP est environ 3 fois supérieure à l'incidence observée dans la population générale et est estimée à 3,49/1000 patients-années³⁰. L'incidence observée dans la population traitée par fampridine apparaît du même ordre que celle observée dans une population générale SEP.

Hallucinations/psychoses : les données disponibles ne fournissent pas d'argument convaincant sur un lien causal entre la fampridine et la survenue d'hallucinations/psychoses. Ces événements ont été ajoutés à la liste des événements d'intérêt dans l'étude observationnelle LIBERATE et leur surveillance sera poursuivie dans le cadre des activités de routine de pharmacovigilance.

Dépression/suicides : 73 cas (20 graves et 53 non graves) de dépression/suicide confirmés par un professionnel de santé sont à rapporter à l'exposition estimée à 83 190 patient-années, soit un taux de dépression/suicide de 88 cas/100 000 patient-années, inférieur à la prévalence estimée de la dépression sur 1 an de 26% (soit 26/100 patients-années) chez les patients atteints de SEP³¹. Les 4 décès par suicide ou les 6 (en incluant les 2 cas rapportés par les patients) correspondent respectivement à un taux de décès par suicide dans la population traitée de 4,8 ou de 7,2/100 000 patient-années, inférieurs à celui estimé dans une population SEP de 71/100 000 patient-années^{32,33}.

Cette revue cumulative n'apporte pas d'argument suffisant en faveur d'une association entre la fampridine et la dépression.

Trois nouveaux signaux de pharmacovigilance ont été identifiés depuis la commercialisation :

- Le risque de réactions d'hypersensibilité, y compris de réactions anaphylactiques a motivé une révision du Résumé des Caractéristiques du Produit.
- Le risque d'exacerbation de névralgies du trijumeau pré-existante : l'analyse des cas notifiés montre que la majorité de ceux-ci concerne l'aggravation d'une névralgie du trijumeau pré-existante. Le délai de survenue dans le 1^{er} mois de traitement et l'amélioration des symptômes après l'arrêt du traitement dans la plupart des cas sont en faveur d'une relation avec le traitement.
- Le risque hépatique associé à la fampridine demeure un signal de pharmacovigilance actif surveillé de façon rapprochée car si certains cas sont survenus selon des délais très suggestifs tendant à étayer ce risque, la plupart sont associés à des facteurs confondants.

L'analyse des données désormais disponibles sur les infections urinaires a permis d'avancer sur la compréhension de la survenue de ces événements chez les patients souffrant de SEP et traités par FAMPYRA, qui serait davantage liée à l'apparition d'effets sensoriels locaux vésicaux qu'à de réelles infections urinaires biologiquement validées. L'analyse des données sur le risque cardiaque n'apporte pas d'argument probant en faveur du rôle de FAMPYRA.

³⁰ Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002;8(6):495-9.

³¹ Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003;61:1524-7.

³² Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). Available from: www.cdc.gov/nicp/wisqars.

³³ Brønnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1457-9.

09.3 Autres données

9.3.1 Plan de gestion du risque

Au niveau Européen, le Plan de Gestion du Risque inclut un programme complet de pharmacovigilance qui repose sur les mesures suivantes, en addition du suivi classique :

- Une étude préclinique d'évaluation des effets de FAMPYRA sur le seuil épiléptogène dans un modèle murin. Cette étude permettra d'évaluer l'administration concomitante de FAMPYRA avec un inhibiteur de canaux sodiques comme la phénytoïne ou avec la carbamazépine.
- L'étude observationnelle de suivi des patients (LIBERATE) permettra d'analyser l'incidence des événements indésirables chez les patients continuant un traitement par FAMPYRA (patients « répondeurs ») suivis pendant un an et chez les patients ayant arrêté leur traitement. Il est prévu d'inclure une cohorte de 5000 patients par environ 300 centres européens. La population analysable sera d'environ 3300 patients. Cette étude devrait permettre d'identifier, avec une probabilité de 95%, un doublement de l'incidence des crises convulsives par rapport à l'incidence de base dans une population de patients présentant une sclérose en plaques (estimée à 0,003 par patient-année).
- La mise en place d'un registre spécifique de suivi des grossesses des patientes traitées par FAMPYRA.

Un Suivi National de Pharmacovigilance, mis en place par l'ANSM en Septembre 2013, intègre en dehors de la transmission régulière des cas graves français et internationaux au CRPV, la transmission trimestrielle d'un rapport récapitulatif. A ce jour, un 1^{er} rapport couvrant la période d'avril à décembre 2013 et un 2^e pour la période de janvier à mars 2014 ont été soumis par le laboratoire.

9.3.2 Données de prescription

Le laboratoire évalue à 24 500 le nombre de patients exposés entre avril 2013 et mars 2014 et que 8 300 patients seraient sous traitement à fin mars 2014.

Selon le panel de prescriptions IMS, il y a eu 23 043 prescriptions (cumul mobile annuel Eté 2014) dont 8 091 prescriptions de boîtes de 28 et 14 951 prescriptions de boîtes de 56 comprimés. Pour 5 485 (24%) des prescriptions, un interféron bêta est co-prescrit avec FAMPYRA.

010 RÉSUMÉ & DISCUSSION

Pour étayer sa demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR de FAMPYRA, le laboratoire a fourni les résultats de 3 nouvelles études : MOBILE, ENABLE, LIBERATE (résultats intermédiaires pour cette étude).

L'étude « MOBILE » de phase II randomisée, en double aveugle versus placebo avait pour objectif d'estimer l'effet de la fampridine LP en comparaison à un placebo sur différents critères objectifs et subjectifs (équilibre dynamique et statique, difficultés à la marche (auto-évaluation), impression subjective de bien-être, impression globale du patient sur l'évolution de sa capacité de marche) afin d'identifier les critères de jugement cliniquement pertinents de l'étude de phase III mise en place en vue de lever l'AMM conditionnelle. Pour la plupart des critères, excepté la qualité de vie, une amélioration a été observée dans le groupe fampridine par rapport au placebo sur 24 semaines. Cependant, l'amplitude des effets observés apparaît modeste (autoévaluation sur les limitations physiques, mesure de l'équilibre, composante physique d'une échelle spécifique de la SEP), avec parfois une diminution de l'effet au-delà de la 16^{ème} semaine. En tout état de cause,

cette étude étant considérée comme exploratoire et n'ayant pas fait l'objet d'analyse statistique formellement prévue au protocole, ses résultats ne peuvent être pris en compte.

L'étude « ENABLE » prospective de phase IV, en ouvert, a comparé 2 groupes parallèles de patients : "répondeurs" et "non répondeurs" au traitement sur 48 semaines. Les non répondeurs étaient des patients ayant arrêté le traitement aux semaines 2 ou 4. Le critère principal était le score PCS de l'échelle SF-36 (mesure de la qualité de vie).

Un total de 901 patients a terminé la période de sélection, avec :

- 707 patients (78,5%) inclus dans la population ITT des répondeurs. Ces patients ont été traités par fampridine 10 mg 2 fois par jour avec un suivi sur 44 semaines,
- 128 patients (14,2%) inclus dans la population ITT des non répondeurs. Ce groupe n'a pas reçu de traitement par fampridine, ni de placebo pendant la période de suivi de 44 semaines.

Dans le groupe des répondeurs, le score PCS de l'échelle SF-36 moyen à l'instauration était de 35,96 (n=702 patients), valeur inférieure au score considéré comme normal dans la population générale (entre 47 et 53), indiquant une détérioration des capacités physiques et fonctionnelles. L'évolution moyenne du score a dépassé la différence définie comme étant cliniquement pertinente (d'au moins 2 points) et était statistiquement significative à toutes les visites. Les évolutions de la plupart des critères secondaires étaient en faveur de la fampridine. Les effectifs du groupe des non répondeurs étaient faibles et diminuaient au cours de l'étude, passant de 126 patients à l'instauration du traitement à seulement 53 patients à 1 an.

Le fait que cette étude ait été réalisée en ouvert, sans randomisation, et la multiplicité des tests statistiques constituent des biais importants minimisant la portée de ses résultats.

Au vu des nouvelles données, la quantité d'effet de FAMPYRA apparaît au mieux modeste et sans garantie sur sa persistance au-delà de 6 mois de traitement. La qualité de vie des patients n'apparaît pas améliorée sous FAMPYRA.

Les données de tolérance recueillies dans l'étude en double-aveugle versus placebo étaient similaires aux données de tolérance connues sur FAMPYRA. Dans l'étude ouverte de comparaison de répondeurs et de non répondeurs, les événements les plus fréquents sous traitement par fampridine chez au moins 5% des patients répondeurs ont été les poussées de SEP (69 patients, 9,8%), une infection urinaire (54 patients, 7,6%), une rhinopharyngite (51 patients, 7,2%) et une chute (48 patients, 6,8%). Les événements graves rapportés chez plus d'un patient répondeur ont été : les poussées de SEP (19 patients, 2,7%), une chute (9 patients, 1,3%), une infection urinaire (3 patients, 0,4%) et une crise d'épilepsie, fracture des membres supérieurs et SEP, chacun chez 2 patients (0,3%).

Les résultats après un an de commercialisation d'une étude observationnelle d'évaluation de la tolérance de la fampridine LP dans les conditions réelles de prescription (LIBERATE) ne mettent pas en évidence de nouvel EI, ni de nouveau signal.

L'analyse des données de pharmacovigilance met en évidence une incidence de l'épilepsie dans la population traitée par fampridine de 0,26%. Pour 5 cas, l'évolution a été fatale, dont 2 pour lesquels il existait une relation apparente entre l'épilepsie et le décès. Selon le laboratoire, ces données sont à mettre en perspective avec les données de la littérature qui suggèrent que l'incidence des crises épileptiques chez les patients atteints de SEP est environ 3 fois supérieure à l'incidence observée dans la population générale et est estimée à 3,49/1000 patients-années. La Commission de transparence prend note du fait que des états de mal dus au FAMPYRA ont été rapportés dans la littérature internationale en lien avec une intoxication accidentelle par erreur de préparation pharmaceutique ou de délivrance^{34,35,36}.

³⁴ Burton JM, Bell CM, Walker SE et al. 4-aminopyridine toxicity with unintentional overdose in four patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1833-4.

³⁵ Ballesta Méndez M, van Pesch V, Capron A et al, Prolonged Toxic Encephalopathy following Accidental 4-Aminopyridine Overdose. *Case Rep Neurol Med* 2014;2014:237064. doi: 10.1155/2014/237064. Epub 2014 Apr 17.

La description des cas d'allergie et leur survenue après l'instauration d'un traitement ne laisse pas de doute sur le rôle de la fampridine dans le développement des réactions allergiques. Les cas de névralgie du trijumeau, le risque d'infection urinaire sont toujours sous surveillance. Il en est de même concernant les événements hépatiques, cardiaques.

Les modalités d'administration en 2 prises séparées de 12 heures et à distance des repas, à respecter strictement, constituent une contrainte importante pour des patients atteints d'une pathologie invalidante.

011 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Un traitement par FAMPYRA ne devrait être envisagé qu'en association à un programme de rééducation adapté sans retarder la mise en place de ce programme ainsi que celle d'aides techniques de marche ou de traitements spécifiques tel que celui de la spasticité.

Selon avis d'expert, l'instauration du traitement devrait se faire à distance d'une poussée (d'autant que celle-ci accroît le risque épileptogène) chez les patients avec un EDSS compris entre 4 et 6,5 (7 correspondant au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour³⁷).

La Commission de transparence souligne l'importance et la nécessité de réévaluer de façon rapprochée, à 3 ou 6 mois, l'effet et la tolérance du traitement.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

012.1 Service Médical Rendu

- ▶ La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante.
- ▶ FAMPYRA est un traitement à visée symptomatique des troubles de la marche chez le patient ayant une SEP.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité demeure mal établi.
- ▶ Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de FAMPYRA dans son indication. Des traitements (médicamenteux ou non) visant à diminuer la spasticité, les douleurs et/ou la fatigue peuvent contribuer à améliorer la capacité de marche limitée d'un patient ayant une SEP.
- ▶ Un traitement par FAMPYRA ne devrait être envisagé qu'en association à un programme de rééducation adapté sans retarder la mise en place de ce programme ainsi que celle d'aides techniques de marche ou de traitements spécifiques tel que celui de la spasticité.

En conséquence, le service médical rendu par FAMPYRA pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7) reste faible.

³⁶ Schwam E. Severe accidental overdose of 4-aminopyridine due to a compounding pharmacy error. J Emerg Med 2011;41:51-4.

³⁷ Score 7 : incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de systèmes fonctionnels (SF) comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement). Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983; 33: 1444-1452.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les données des 3 nouvelles études cliniques fournies ne permettent pas de modifier l'appréciation précédente de l'ASMR par la Commission de transparence. Devant le niveau de preuve des données d'efficacité de la fampridine pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche qui demeure faible et son index thérapeutique étroit, FAMPYRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).

012.3 Population cible

La population cible correspond aux patients souffrant de sclérose en plaque présentant des troubles de la marche permanents, avec un EDSS compris entre 4 et 6,5 ce qui représenterait une population cible d'environ 30% des SEP (base EDMUS), soit **21 000 à 27 000 patients** (pour une prévalence de 70 000 - 90 000).

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : maintien du taux à 15%**