

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 octobre 2018***Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018****fampridine*****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 France SAS

Code ATC	N07XX (autre médicament du système nerveux central)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale. Renouvellement de l'inscription
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). »

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ISP	FAMPYRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>FAMPYRA est un traitement à visée symptomatique des troubles de la marche chez les patients atteints de sclérose en plaques ayant un score EDSS compris entre 4 et 7.</p> <p>Son utilisation ne devra être envisagée qu'en association à un programme de rééducation fonctionnelle et à une prise en charge personnalisée de la spasticité lorsque nécessaire. Le traitement par FAMPYRA ne doit pas retarder la mise en place de ce programme ainsi que celle d'aides techniques de marche ou de traitements spécifiques tels que celui de la spasticité.</p> <p>Compte tenu de la réponse symptomatique rapide démontrée dans les études cliniques versus placebo mais obtenue chez un nombre restreint de patients (<50%), la Commission rappelle que, conformément au RCP, la prescription initiale de FAMPYRA doit être limitée à deux à quatre semaines de traitement à l'issue desquelles l'évaluation de la capacité de marche devra être réévaluée (T25FW ou MSWS-12). En l'absence d'amélioration constatée ou rapportée par les patients, il conviendra d'interrompre le traitement par FAMPYRA.</p> <p>Par ailleurs, faute de données robustes montrant l'efficacité de FAMPYRA à long terme, et compte tenu du possible épuisement de l'effet au-delà de 6 mois de traitement chez les patients qui étaient initialement répondeurs, une réévaluation fréquente des bénéfices de FAMPYRA est recommandée, notamment après 6 mois de traitement. Cette réévaluation doit inclure l'arrêt du traitement (épreuve d'interruption) et une évaluation de la capacité de marche. En l'absence d'amélioration constatée ou rapportée par les patients ou en cas de dégradation, il conviendra d'interrompre le traitement par FAMPYRA.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM conditionnelle (procédure centralisée) : 20 juillet 2011 AMM pleine (procédure centralisée) : 23 mai 2017 Une AMM « conditionnelle » a été initialement délivrée pour ce médicament. Sur la base des résultats de l'étude ENHANCE (cf. paragraphe 9.1.3.), la condition de l'AMM de FAMPYRA a été levée. PGR Européen (cf. paragraphe 9.2.5.)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie
Classification ATC	2018 N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07X Autres médicaments du système nerveux N07XX07 Fampridine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de renouvellement d'inscription des spécialités FAMPYRA inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23/03/2013 (JO du 22/03/2013). Cette demande s'accompagne d'une réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) à la demande du laboratoire.

FAMPYRA (fampridine) est un inhibiteur des canaux potassiques. En améliorant la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés il serait susceptible d'augmenter la conduction dans le système nerveux central.

En avril 2012, sur la base de deux études de phase III dont le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs au test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (7,6 m) "Timed 25-Foot Walk", la commission de la Transparence avait conclu à :

- un service médical rendu (SMR) faible,
- et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

En avril 2015, et suite à sa demande, la CT a réévalué FAMPYRA sur la base de l'étude de phase II (étude MOBILE), d'une étude prospective de phase IV (étude ENABLE) et des résultats intermédiaires d'une étude observationnelle (étude LIBERATE). Elle a confirmé le SMR faible et l'ASMR V de FAMPYRA (cf. avis du 15 avril 2015).

Les données de l'étude de phase III (ENHANCE), désormais disponibles, ont été déposées à l'EMA et ont permis de lever la condition de l'AMM de FAMPYRA. Sur la base de ces résultats, des nouvelles données de l'étude observationnelle LIBERATE et de rapports de pharmacovigilance, le laboratoire a demandé la réévaluation du SMR de FAMPYRA, objet de ce présent avis.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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). »

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.

Instauration et évaluation du traitement par FAMPYRA

- La prescription initiale doit être limitée à deux à quatre semaines de traitement car les bénéfices cliniques sont observés généralement dans les deux à quatre semaines suivant l'instauration de FAMPYRA.
- Une évaluation de la capacité de marche, par exemple le test chronométré «Timed 25 Foot Walk» (T25FW) ou l'échelle d'évaluation de la marche dans la sclérose en plaques Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), est recommandée afin d'évaluer l'amélioration de la marche après deux à quatre semaines de traitement. En l'absence d'amélioration, il convient d'interrompre le traitement par FAMPYRA.
- Le traitement par FAMPYRA doit être interrompu en l'absence de bénéfice rapporté par les patients.

Réévaluation du traitement par FAMPYRA

En cas de réduction de la capacité de marche, les médecins doivent envisager une interruption du traitement afin de réévaluer les bénéfices de FAMPYRA (voir ci-dessus). La réévaluation doit inclure l'arrêt de FAMPYRA et une évaluation de la capacité de marche. En l'absence d'un effet bénéfique persistant de FAMPYRA sur la marche des patients, le traitement devra être interrompu. »

05 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) représentant la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Sa prévalence est estimée à environ 87 000 cas en France¹ et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donalds)².

L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles, toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP-secondairement progressives (SEP-SP) et les SEP-primaires progressives (SEP-PP). Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP.

Une activité inflammatoire définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) peut être retrouvée dans toutes les formes de SEP. Outre cette activité inflammatoire, les SEP sont aussi caractérisées par une neurodégénérescence continue qui peut se traduire par la progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire. Cette progression du handicap continue est particulièrement observée dans les SEP-SP (avec ou sans poussées) et dans les SEP-PP.

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

² Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 162-73

Les traitements de fond disponibles (immunomodulateurs et immunosuppresseurs) sont essentiellement actifs sur les phénomènes inflammatoires et permettent de réduire la fréquence des poussées. Ocrelizumab a également montré un gain modeste mais cliniquement pertinent versus interféron β sur la progression du handicap confirmé à 3 et 6 mois chez des patients majoritairement atteints SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire³.

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 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 l'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'EDSS⁴ (Expanded Disability Status Scale).

Le traitement des troubles de la marche repose sur une prise en charge spécifique et multidisciplinaire. Les soins non médicamenteux (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, soutien psychologique, ergothérapie, soins infirmiers...) sont capitaux et peuvent être associés à des médicaments afin d'améliorer la qualité de vie du patient en limitant les complications de la maladie. Sont en particulier utilisés, les médicaments de la spasticité associée à une SEP (baclofène, dantrolène, toxine botulique, delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol voire des benzodiazépines ou antiépileptiques en hors AMM) et les antalgiques.

Le traitement par FAMPYRA peut également être envisagé 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 tels que celui de la spasticité.

Malgré les traitements disponibles, il persiste un besoin médical important pour des médicaments bien tolérés et efficaces pour prévenir la progression du handicap lié ou non à la marche chez tous les patients atteints de SEP.

³ Avis de Transparence OCREVUS – 30/05/2018

⁴ Le score EDSS est une échelle validée pour la mesure du handicap dans la SEP. Ce score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la maladie). Un score EDSS supérieur ou égal à 5 correspond à un handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale et un score EDSS supérieur ou égal à 7 à une incapacité de marcher plus de 5 m même avec aide.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifiquement pour améliorer « la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche ».

A noter qu'il existe des médicaments utilisés dans la spasticité associée à une sclérose en plaques (par exemple : baclofène, dantrolène, delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol benzodiazépines (hors AMM), antiépileptiques (hors AMM)). Ces médicaments ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Pour mémoire, l'amifampridine (3,4 amino-pyridine⁵) 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 2011⁶, au vu des résultats non concluants de l'essai MINOSEP, l'ANSM en a déconseillé l'utilisation.

06.2 Autres technologies de santé

Kinésithérapie, rééducation, appareillage, neurochirurgie, chirurgie orthopédique

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les informations sur la prise en charge du médicament telles que déclarées par le laboratoire sont rapportées ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Pas de restriction d'indication
Royaume-Uni	Non évalué par le NICE	Pas de restriction d'indication
Espagne	Oui (septembre 2013)	Pas de restriction d'indication, Dispensation hospitalière (comme pour les traitements de la SEP)
Italie	Non	N/A
Pays-Bas	Oui (avril 2016)	Pas de restriction d'indication, Remboursement conditionné au suivi des patients (étude LIBERATE)
Belgique	Oui (mai 2017)	Pas de restriction d'indication
Grèce	Oui	Pas de restriction d'indication

⁵ La fampridine correspond à la 4-aminopyridine.

⁶ Afssaps. Utilisation de l'amifampridine (3-4 diaminopyridine) dans la fatigabilité de la sclérose en plaques. Janvier 2011

La fampridine, sous le nom de spécialité AMPYRA, a l'AMM aux Etats-Unis et est indiquée pour « améliorer la capacité de marche des patients atteints de SEP ».

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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	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.
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.

Date de l'avis	15 avril 2015 (réévaluation)
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	Faible
ASMR	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).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

A l'appui de sa demande de réinscription et de réévaluation du SMR, le laboratoire a déposé :

- Une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo (étude ENHANCE),
- Une étude observationnelle non comparative (étude LIBERATE), détaillée dans le paragraphe 9.3.1.

9.1.1 Rappel des données déjà évaluées

► Données évaluées à l'inscription de FAMPYRA (cf. avis du 11/04/2012)

L'avis d'inscription de la spécialité FAMPYRA reposait principalement sur 2 études randomisées ayant comparé en double-aveugle la fampridine (10 mg 2x/j) au placebo pendant une période de

14 semaines pour l'étude MS-F203⁷ (n=301) et de 9 semaines pour l'étude MS-F204⁸ (n=239) chez des patients ayant une SEP cliniquement définie selon les critères de McDonald⁹ n'ayant pas eu de poussée dans les 2 mois précédant l'inclusion ou de modification de leur traitement de fond dans les 30 jours précédant cette inclusion. Les patients ayant des antécédents d'épilepsie n'avaient pas été inclus.

Le score EDSS médian de ces patients à l'inclusion était de 6.

Soixante à 70% des patients recevaient un traitement de fond par immunomodulateur (IFN ou acétate de glatiramère). Le critère d'évaluation principal de ces deux études de phase III était le pourcentage de patients répondeurs au test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (7,6 m) "Timed 25-Foot Walk" ; 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 prétraitement ou de la première visite de suivi post-traitement. Ce pourcentage de patients répondeurs avait été plus élevé sous fampridine que sous placebo bien que la pertinence clinique de ce critère et du gain absolu avait été jugé discutable (voir tableau ci-dessous).

L'augmentation de la vitesse de marche sur 25 pieds observée sous fampridine (0,3 pied/ sec) avait été supérieure à celle observée sous placebo (0,1 à 0,2 pied/sec), mais le gain était minime et n'avait été observé que dans un sous-groupe de patients ; l'identification de ces patients en tant que "répondeurs" à l'issue de 2 semaines de traitement restait à valider. Les différences sur les critères secondaires (MSWS-12, LEMMT, Ashworth Spasticity Examination) étaient soit non significatives soit non cliniquement pertinentes.

Tableau 1 : Résultats des analyses en intention de traiter

Etude MS-F203			
Critères d'évaluation	Fampridine 20 mg/j n=224	Placebo n=72	p
Vit. marche (pieds/sec) initiale	2,02	2,04	
Variation moyenne	0,30 (0,040)	0,11 (0,066)	
Différence vs placebo		0,19	0,01
% répondeurs[†]	34,8%	8,3%	
Différence vs placebo (IC 95%)	26,5% (16,0;34,3)		
OR (IC 95%)	OR 6,77 (2,71;16,92)		< 0,001
Etude MS-F204			
Critères d'évaluation	Fampridine 20 mg/j n=119	Placebo n=118	p
Vit. marche (pieds/sec) initiale	2,12	2,21	
Variation moyenne	0,31 (0,046)	0,18 (0,046)	
Différence vs placebo		0,13	0,038
% répondeurs*[‡]	42,9%	9,3%	
Différence vs placebo (IC 95%)	33,5% (22,7;43,4)		
OR (IC 95%)	OR 9,22 (5,23;16,27)		< 0,001

* 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 posttraitement.

⁷ Goodman AD, Brown TR et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2009;373:732-38

⁸ Goodman AD, Brown TR et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 68-494-502.

⁹ Mc Donald WI, Compston A et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121-127.

La Commission avait souligné le manque de pertinence clinique du critère de jugement principal. L'amélioration de la vitesse de marche sur une distance limitée de 25 pieds n'est en effet pas suffisante 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'avaient pas été mesurés, interviennent pourtant dans la capacité de marche d'un patient ; il n'est pas toujours souhaitable d'augmenter la vitesse de marche de celui-ci, notamment en présence de certaines déficiences telles qu'un syndrome cérébelleux. Ainsi, la Commission avait souhaité disposer de données supplémentaires documentant notamment l'impact d'un traitement par fampridine sur l'incapacité à la marche mesurée à l'aide d'autres échelles d'appréciation de la fonction locomotrice et de la qualité de vie afin de permettre la réévaluation de FAMPYRA 12 mois après sa commercialisation en France.

De façon similaire, le CHMP avait souligné l'insuffisance des données et avait donné une AMM conditionnée à la réalisation d'une nouvelle étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle afin, d'une part, d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du produit sur des critères cliniquement plus pertinents en terme de capacité de marche, et d'autre part, d'identifier précocement les répondeurs au traitement pour la poursuite de celui-ci.

► **Données évaluées à la réévaluation de FAMPYRA (cf. avis du 15/04/2015)**

Pour étayer sa demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR de FAMPYRA, le laboratoire avait fourni les résultats de 3 nouvelles études :

- L'étude de phase II MOBILE dont l'objectif principal était d'estimer la différence minimale cliniquement pertinente sur une échelle évaluant la capacité de marche des patients atteints de SEP (12-item Multiple Sclerosis Walking Scale – MSWS-12). Cette étude exploratoire n'avait pas fait l'objet d'analyse statistique conformément au protocole. Ses résultats n'avaient donc pas été pris en compte par la Commission.
- L'étude « ENABLE » prospective de phase IV, en ouvert, avait 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 la sous-composante physique de l'échelle générique de qualité de vie SF-36. Cette étude a suggéré une évolution plus favorable de la sous-composante physique de l'échelle SF-36 dans le groupe des répondeurs par rapport au groupe des non répondeurs. Toutefois, l'effectif limité des non répondeurs (53 patients à 1 an), l'absence de randomisation, le caractère ouvert de cette étude et la multiplicité des tests statistiques constituaient des biais importants limitant fortement l'interprétation de ces résultats.
- Les données issues d'une analyse intermédiaire de l'étude observationnelle LIBERATE, détaillées au paragraphe 9.3.1.

9.1.2 Nouvelles données

Le dossier de réévaluation comporte les résultats d'une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme (24 semaines) de la fampridine. Pour rappel, cette étude a été exigée par l'EMA afin de lever la condition de l'AMM de FAMPYRA.

Etude ENHANCE (218MS305)	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la fampridine 10 mg LP versus placebo sur l'évolution du statut ambulatoire évalué par les patients sur une période de traitement de 24 semaines chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques confirmée depuis au moins 3 mois selon les critères révisés de McDonald (McDonald 2001 ; Polman 2005) définis par Lublin et Reingold (Lublin et Reingold 1996), ayant un score EDSS à l'inclusion compris entre 4.0 et 7.0 (inclus) et ayant une altération de la marche avérée.
Type d'étude	Etude randomisée (1:1) en double aveugle, contrôlée versus placebo
Date et durée	Premier patient traité : 29/09/2014

de l'étude	Dernière visite du dernier patient : 11/02/2016
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 70 ans (inclus), ayant signé un consentement écrit ; - Les femmes en âge de procréer incluses devaient avoir un test de grossesse négatif à l'inclusion et accepter d'utiliser une contraception au cours de l'étude et dans les 30 jours suivant la dernière dose administrée du traitement ; - Diagnostic de sclérose en plaques (SEP-RR, SP, PP, Progressive avec poussées) confirmé depuis au moins 3 mois selon les critères révisés de McDonald (McDonald 2001 ; Polman 2005) définis par Lublin et Reingold (Lublin et Reingold 1996) ; - Score EDSS à l'inclusion compris entre 4.0 et 7.0 (inclus) ; - Patients ayant une altération de la marche avérée, évaluée par l'investigateur.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'épilepsie ou d'autres troubles convulsifs, à l'exception des convulsions fébriles de l'enfance ; - Clairance de la créatinine (CICr) <80 mL / min ; - Poussée de SEP dans les 60 jours précédant et durant la période de screening ; - Traitement par une aminopyridine (AP) (toutes formulations d'AP, de fampridine, de 4-AP ou de 3,4-diaminopyridine) dans les 30 jours précédant la visite de screening ; - Traitement par un inhibiteur des transporteurs de cations organiques 2 (OCT2) dans une période de 5 demi-vies avant la visite de screening ou durant la période de screening ; - Initiation d'un traitement de fond de la SEP ou d'un traitement utilisé hors AMM dans le traitement de la SEP dans les 30 jours précédant la visite de screening.
Cadre et lieu de l'étude	Les sites participant à l'étude se trouvaient en Bulgarie (13 sites), République-Tchèque (9 sites), Finlande (4 sites), Grande-Bretagne (13 sites), Italie (5 sites), Pays-Bas (3 sites), Pologne (16 sites), Russie (6 sites), Serbie (3 sites), Etats-Unis (17 sites).
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 administré par voie orale 2 fois par jour (toutes les 12h) - Placebo : équivalent placebo.
Déroulement de l'étude	Les patients ont été traités durant 24 semaines puis suivis 2 semaines après la dernière dose de traitement.
Traitements associés	<p>Les patients pouvaient suivre un traitement de fond de la SEP (avec ou sans AMM) s'il était initié depuis plus de 30 jours précédant la visite de screening.</p> <p>Les patients pouvaient suivre un traitement symptomatique de la spasticité ou de dysfonction vésicale s'il n'était pas modifié dans les 7 jours précédant ou au cours de la période de screening et devait rester inchangé au cours de l'étude.</p> <p>Le traitement par mitoxantrone, cyclophosphamide, rituximab, daclizumab, ou un anticorps (à l'exception de natalizumab et alemtuzumab) entre la visite de screening et la fin de l'étude (après les 2 semaines de suivi consécutives à l'arrêt du traitement) n'était pas autorisé.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration cliniquement significative de leur capacité de marche.</p> <p>Une amélioration cliniquement significative a été définie par une amélioration moyenne ≥ 8 points du score MSWS-12¹⁰ à 24 semaines de traitement par rapport au score à l'inclusion. Le cas échéant, les patients présentant un score moyen inférieur à 8 points à l'inclusion étaient considérés comme améliorés si leur score MSWS-12 moyen était amélioré de 0,5 points.</p> <p>Ce seuil de pertinence clinique avait été validé dans l'étude de phase II MOBILE.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Critères secondaires avec contrôle du risque alfa (voir ci-dessous pour la méthode statistique d'ajustement) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution de l'équilibre statique et dynamique évaluée par le test Timed Up and Go¹¹ (TUG $\geq 15\%$). L'évolution de la locomotion et de l'équilibre était évaluée par la proportion de patients ayant une amélioration cliniquement significative de leur test TUG $\geq 15\%$ à 24

¹⁰ L'échelle MSWS-12 (Multiple Sclerosis Walking Scale, 12 items) est une échelle spécifique de la SEP qui mesure au travers de 12 questions l'impact fonctionnel et qualitatif de la maladie sur la capacité de marche (1=pas d'impact ; 5=impact extrême). Elle permet d'obtenir un score de 0 à 100, où plus le score est élevé, plus la capacité de marche est altérée.

¹¹ Le TUG est un test clinique de locomotion et d'équilibre. Il évalue les transferts assis/debout, la marche et les changements de direction du patient.

	<p>semaines de traitement par rapport au score à l'inclusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Impact de la maladie sur le score physique de qualité de vie évalué à l'aide de l'échelle 29-Item Multiple Sclerosis Impact Scale¹² (MSIS-29 PHYS). L'évolution de l'impact de la maladie sur le score physique de qualité de vie a été évaluée par l'évolution moyenne du score MSIS-29 PHYS à 24 semaines de traitement par rapport au score à l'inclusion. - Evolution de l'équilibre évaluée par le score de Berg Balance Scale¹³ (BBS). L'évolution de l'équilibre a été évaluée par l'évolution moyenne du score BBS à 24 semaines de traitement par rapport au score à l'inclusion. - Evolution de la dextérité manuelle évaluée par le score ABILHAND¹⁴. L'évolution de la dextérité manuelle a été évaluée par l'évolution moyenne du score ABILHAND à 24 semaines de traitement par rapport au score à l'inclusion. <p><u>Critères exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution de la qualité de vie (questionnaire générique EQ-5D-3L et SF-36) et de l'impact cognitif de la maladie (SDMT)
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer les pourcentages de patients répondeurs sur le score MSWS-12 à 24 semaines entre les deux groupes. Partant de l'hypothèse que le pourcentage de répondeur serait de 42,75% dans le groupe placebo et 57,5% dans le groupe fampridine, un total de 590 patients devait être inclus pour mettre en évidence cette différence (delta de 14,5%) avec une puissance de 90%, un risque alfa de 5% et un pourcentage de sortie d'étude de 15%.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p><u>Population principale d'analyse pour l'efficacité :</u> ITT (tout patient randomisé) <u>Population principale d'analyse pour la tolérance :</u> ITT modifié (tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement) à l'exclusion des patients du site 513¹⁵.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>La comparaison entre les groupes fampridine et placebo a été réalisée par un modèle de régression logistique ajusté sur le groupe de traitement, le score MSWS-12 moyen à l'inclusion, la vitesse de TUG à l'inclusion, l'âge, l'antécédent de traitement par une AP, le score EDSS au screening.</p> <p><u>Analyses des critères secondaires</u></p> <p>La proportion de patients ayant obtenu une amélioration moyenne de la vitesse de TUG \geq 15% par rapport à l'inclusion a été comparée entre les deux groupes de traitement par un modèle de régression logistique ajusté sur le groupe de traitement, la vitesse de TUG à l'inclusion, l'antécédent de traitement par une AP, le score EDSS au screening. La vitesse de TUG moyenne à l'inclusion a été calculée sur la moyenne des vitesses de TUG entre le screening et le jour 1 de l'étude.</p> <p>La comparaison entre les groupes fampridine et placebo pour l'évolution moyenne des scores MSIS-29, BBS et ABILHAND a été réalisée par un modèle à effets mixtes ajusté sur le groupe de traitement, le score à l'inclusion correspondant et le score EDSS à l'inclusion. Le score moyen à l'inclusion était défini par la moyenne des scores entre le screening et le jour 1 de l'étude pour MSIS-29 et BBS et par le score au jour 1 de l'étude pour ABILHAND.</p>

¹² L'échelle MSIS-29 est une échelle spécifique de la SEP évaluant, selon la perspective du patient, l'impact de la maladie sur le bien-être physique. Elle est notée de 0 (aucun impact de la SEP) à 100 (impact majeur de la SEP).

¹³ Il s'agit d'une évaluation, par le professionnel de santé, de l'équilibre qui repose sur l'observation de la performance de 14 mouvements habituels de la vie quotidienne. Le système de notation est une échelle à 5 niveaux : chaque item est noté de 0 (mauvais) à 4 (bon). L'échelle BBS est notée de 0 (mauvais équilibre) à 56 (bon équilibre).

¹⁴ Le questionnaire ABILHAND mesure la difficulté perçue par le patient dans l'exécution d'activités manuelles quotidiennes. Le patient évalue 56 activités comme impossible (0), difficile (1) ou facile (2) pour obtenir un score de 0 à 100 points. Les scores les plus élevés correspondent à une meilleure dextérité manuelle.

¹⁵ Les patients inclus dans le centre 513 (Pologne) ont été exclus des populations ITT, PP et de tolérance en raison de problèmes de non-respect des règles de bonnes pratiques de recherche clinique (absence de documents sources appropriés pour étayer l'exactitude, l'intégralité et la fiabilité des données saisies dans le CRF). Des analyses de sensibilités ont été effectuées en intégrant les patients du centre 513.

Gestion de la multiplicité des tests statistiques

Les tests statistiques ont été effectués de manière bilatérale au risque α de 5%, avec ajustements. La méthode de Hochberg a été utilisée pour l'analyse des critères secondaires de jugement dans l'objectif de contrôler l'inflation du risque alfa lié aux analyses multiples. Les hypothèses étaient les suivantes :

- Le score TUG et la composante physique du score MSIS-29 ont été analysés au risque alfa de 5%
- Si le score TUG et la composante physique du score MSIS-29 étaient statistiquement significatifs au risque alfa de 5%, les deux critères suivants (score BBS et ABILHAND) pouvaient être analysés au risque alfa de 5% ;
- Si le score TUG ou la composante physique du score MSIS-29 était non statistiquement supérieure au placebo, alors les deux critères suivants (score BBS et ABILHAND) devaient être analysés au risque alfa de 2,5% ;
- Enfin, si ni le score TUG ni la composante physique du score MSIS étaient supérieure au placebo, alors les deux critères suivants (score BBS et ABILHAND) étaient également considérés comme non significatifs.

Des analyses en sous-groupes à visée exploratoire étaient prévues au protocole.

Résultats :

► Nombre de sujets analysés

Un total de 633 patients a été inclus et analysé (population ITT) :

- 315 dans le groupe fampridine
- 318 dans le groupe placebo

Environ 14% des patients du groupe fampridine et 19% des patients du groupe placebo ont arrêté l'étude prématurément avec pour raisons principales: événements indésirables (7% dans les deux groupes), non-observance (2% vs. 3%) et manque d'efficacité jugée par le patient (<1% vs. 3%).

Tableau 2 : Patients analysés et motifs d'arrêt du traitement

N (% vs randomisés)	placebo	Fampridine	Total
Patients randomisés	319	317	636
Patients sorti de l'étude avant la 1^{ère} dose de traitement	0	1	1
Population tolérance	319 (100)	316(100)	635 (100)
Population ITT	318 (>99)	315 (>99)	633 (>99)
Population Per Protocol (PP)	258 (81)	271 (86)	529 (83)
Motifs d'arrêt prématuré du traitement			
n (%)	Placebo	Fampridine	Total
Arrêt de traitement	61 (19)	46 (15)	107 (17)
Événement indésirable	23 (7)	21 (7)	44 (7)
Perdu de vue	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Grossesse	1 (<1)	0	1 (<1)
Non-observance	10 (3)	6 (2)	16 (3)
Manque d'efficacité (perception patient)	10 (3)	2 (<1)	12 (2)
Manque d'efficacité (perception investigateur)	0	0	0
Retrait de consentement	10 (3)	5 (2)	15 (2)
Décision de l'investigateur	0	1 (<1)	1 (<1)
Décès	0	0	0
Autre	5 (2)	10 (3)	15 (2)

Les 10 patients inclus dans le centre 513 (Pologne) (fampridine n=6 et placebo n=4) ont été exclus des populations ITT, PP et de tolérance en raison de problèmes de non-respect des règles de bonnes pratiques de recherche clinique (absence de document source approprié pour étayer l'exactitude, l'intégralité et la fiabilité des données saisies dans le CRF). Des analyses de sensibilités ont été effectuées en intégrant les patients du centre 513.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

À l'inclusion, les groupes étaient comparables en termes de critères démographiques, de mesures de la mobilité et de caractéristiques de la maladie (formes de SEP, durée de la maladie, scores EDSS, MSW-12, TUG, MSIS-29 PHYS, BBS, ABILHAND). L'âge moyen des patients était de 48,9 ans et le délai moyen depuis le diagnostic initial de SEP de $11,4 \pm 7,87$ ans.

Le score EDSS moyen était de $5,49 \pm 0,915$ dans le groupe fampridine et de $5,48 \pm 0,914$ dans le groupe placebo. Environ 69% des patients du groupe fampridine et 72% de ceux du groupe placebo avaient un score EDSS supérieur ou égal à 6 à l'inclusion. Les formes rémittentes récurrentes étaient davantage représentées dans le groupe fampridine avec 54% des patients versus 49% des patients du groupe placebo.

Tableau 3 : Caractéristiques des traitements des patients à l'inclusion dans l'étude ENHANCE

n (%)	Placebo	Fampridine	Total
Nombre de sujets (ITT)	318 (100)	315 (100)	633 (100)
Antécédents de traitements (population tolérance)			
Traitement par une aminopyridine (AP)	24 (8)	31 (10)	55 (8,7)
Traitement de la SEP	241 (76)	238 (75)	479 (75)
Traitement de fond de la SEP (>10%)			
IFNβ-1a	87 (27)	93 (29)	180 (28)
IFNβ-1b	67 (21)	70 (22)	137 (22)
Acétate de glatiramère	82 (26)	84 (27)	166 (26)
Fingolimod	31 (10)	30 (9)	61 (10)
Mitoxantrone	40 (13)	40 (13)	80 (13)
Natalizumab	34 (11)	35 (11)	69 (11)
Co-traitements en cours (population tolérance)			
Traitement de fond de la SEP			
Acétate de glatiramère	124 (39)	126 (40)	250 (39)
Fingolimod	27 (8)	29 (9)	56 (9)
Fingolimod	23 (7)	22 (7)	45 (7)
IFNβ-1a	23 (7)	19 (6)	42 (7)
Natalizumab	18 (6)	23 (7)	41 (6)
IFNβ-1b	16 (5)	16 (5)	32 (5)
Baclofène (seul médicament ≥20%)	65 (20)	65 (21)	130 (20)

► Critère de jugement principal : Evolution de la capacité de marche (Echelle MSWS-12)

Le pourcentage de patients ayant présenté une « amélioration cliniquement pertinente » de leur capacité de marche à 24 semaines par rapport à l'inclusion, définie comme l'augmentation d'au moins 8 points sur l'échelle MSWS-12, a été plus élevé dans le groupe fampridine que dans le groupe placebo : 43,2% versus 33,6%, soit une différence de risque absolu de 10,4% (IC95% [3,0% ; 17,8%]) en faveur de la fampridine.

Tableau 4 : pourcentage de patients ayant une « amélioration cliniquement significative » du score MSWS-12 (≥8 points) (ITT)

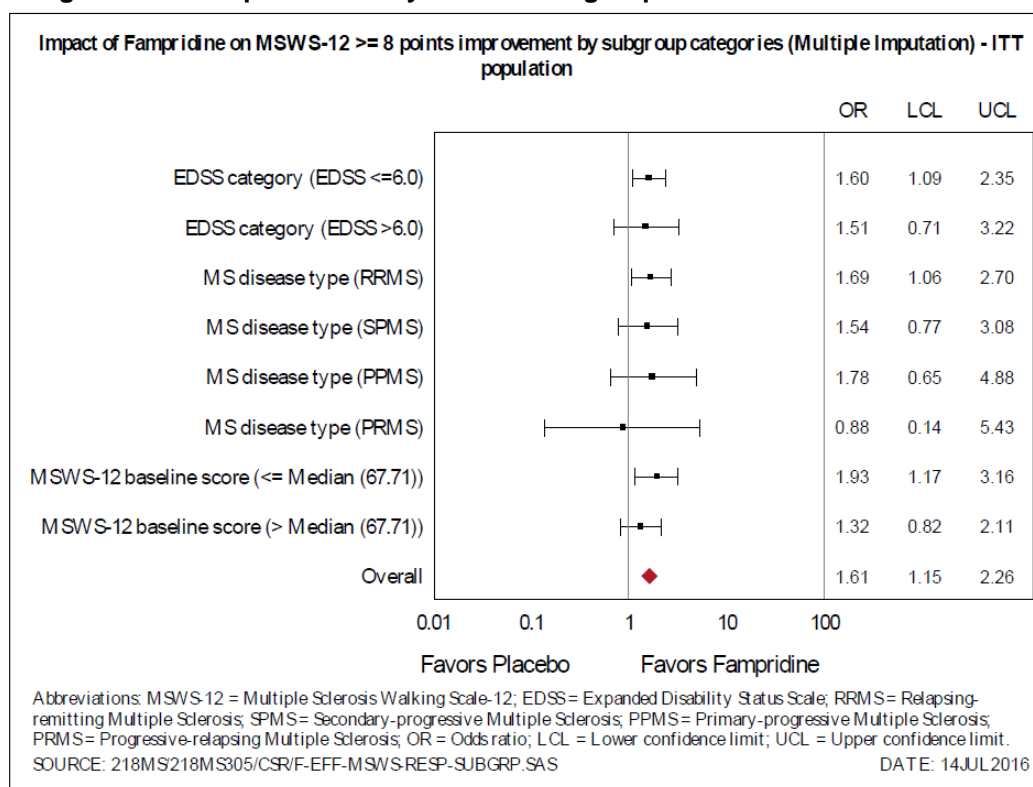
Critère principal (population ITT)	Placebo N=318	Fampridine N=315
Amélioration moyenne du score MSWS-12 ≥8 points	33,6%	43,2%
Odds ratio (IC95%)*	1,61 (1,15 ; 2,26)	
p-value*	0,006	
Risque relatif (IC95%)	1,38 (1,06 ; 1,70)	
Risque absolu (IC95%)	10,4% (3% ; 17,8%)	

*Analyse principale en population ITT par un modèle de régression logistique ajusté

➤ Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal ont été réalisées et sont rapportées dans la figure ci-dessous. Ces résultats sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale mais suggèrent toutefois l'absence de différence par rapport au placebo chez les patients avec un score EDSS >6 et chez ceux atteints de SEP SP ou PP.

Figure 1 : forest plot des analyses en sous-groupe selon l'activité de la maladie



► Critères de jugement secondaires

Les résultats issus des critères secondaires sont rapportés dans le tableau 5 ci-dessous. Ces analyses démontrent la supériorité statistique de FAMPYRA versus placebo sur la locomotion et l'équilibre (timed Up and Go – TUG score) et la composante physique du score MSIS29. Aucune différence n'a été mise en évidence sur l'équilibre statique et dynamique (Berg Balance Scale – BSC score) et sur la dextérité manuelle (ABILHAND score).

Tableau 5 : critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alfa

	Placebo N=318	Fampridine N=315
Score TUG		
Score moyen à l'inclusion (sec)	27,13	24,92
Amélioration moyenne de la vitesse de TUG $\geq 15\%$	34,7%	43,4%
Odds ratio (IC95%)	1,46 (1,04 ; 2,07)	
p-value	0,030	
Risque relatif (IC95%)	1,25 (0,99 ; 1,51)	
Risque absolu (IC95%)	9,2% (0,9% ; 17,5%)	
Score MSIS -29 PHYS		
Score moyen à l'inclusion	55,29 pts	52,44 pts
Amélioration moyenne par rapport à l'inclusion	-4,68 pts	-8,00 pts
Différence (IC95%)	-3.31 pts (-5,13 ; -1,50)	
p-value	<0,001	

<i>Pourcentage estimé de patients avec une amélioration du score MSIS -29 PHYS :</i>		
≥ 6,25 points	41,7%	52,3%
≥ 7,5 points	38,8%	48,8%
≥ 8,75 points	34,1%	44,3%
Score BBS		
Score moyen à l'inclusion	40,24 pts	40,55 pts
Amélioration moyenne du score BBS d'équilibre	1,34 pts	1,75 pts
Différence (IC95%)	0,41 (-0,13 ; 0,95)	
p-value	NS	
Score ABILHAND		
Score moyen à l'inclusion	84,34 pts	86,94 pts
Amélioration moyenne du score ABILHAND à 4 semaines	0,75 pts	1,49 pts
Différence (IC95%)	0,74 (-0,38 ; 1,86)	
p-value	NS	

► Analyses post hoc

A la demande de l'EMA, le laboratoire a réalisé plusieurs analyses post-hoc afin d'identifier de façon précoce les patients susceptibles de répondre favorablement à un traitement par FAMPYRA. Ces résultats suggèrent que les patients répondeurs à la semaine 24 présentent généralement une amélioration du score MSWS-12 dans les 4 premières semaines de traitement. Plus précisément :

- parmi les patients ayant une amélioration (dépassant ou non le seuil de la pertinence clinique) du score MSWS-12 à la semaine 2, la probabilité d'être répondeur à la semaine 24 (score MSWS-12 ≥ 8) est de 61,1% (valeur prédictive positive),
- chez les patients répondeurs à la semaine 24, la probabilité d'avoir une amélioration du score MSWS-12 à la semaine 2 est de 88,3% (sensibilité)
- parmi les patients n'ayant aucune amélioration du score MSWS-12 à la semaine 2, la probabilité de ne pas être répondeur à la semaine 24 est de 86,5% (valeur prédictive négative)
- enfin, chez les patients non répondeurs à la semaine 24, la probabilité de ne pas avoir d'amélioration du score MSWS-12 à la semaine 2 est de 57,2% (spécificité).

Ces données ont été implémentées dans le RCP (paragraphe posologie) qui préconise l'arrêt de FAMPYRA en l'absence d'amélioration rapide du patient (sous 2 à 4 semaines).

09.2 Qualité de vie

L'étude ENHANCE prévoyait l'analyse à visée exploratoire de la qualité de vie par les tests EQ-5D-3L¹⁶ et SF-36¹⁷ et de l'impact cognitif de la maladie (SDMT¹⁸).

¹⁶ Le questionnaire EQ-5D-3L a pour rôle de décrire et d'évaluer l'état de santé à travers la mesure en cinq dimensions (5D); la mobilité, l'auto-soins, les activités habituelles, la douleur/l'inconfort et l'anxiété/dépression. Les répondants autoévaluent leur degré de gravité pour chaque dimension en utilisant une échelle de trois niveaux (EQ-5D-3L). Ce questionnaire est complété par un score de perception de la qualité de vie nommé échelle visuelle analogique, Visual Analogue Scale (VAS).

¹⁷ Le SF-36 (Short Form (36) Health Survey) est un test standardisé d'auto-mesure de la qualité de vie sur 36 items. Il contient 8 domaines de qualité de vie lié à la santé : fonctionnement physique; limitations liées à la santé physique; limitations liées à des problèmes émotionnels; énergie / fatigue; bien-être émotionnel; fonctionnement social; douleur; santé générale.

Les analyses exploratoires réalisées ont suggéré l'absence de différence entre les deux groupes sur ces trois critères :

- Evolution moyenne depuis l'inclusion du score EQ-5D-3L VAS : 2,41 points dans le groupe placebo versus 3,19 points dans le groupe FAMPYRA - différence : 0,78 ; IC95% : [-0,97, 2,52], NS.
- Evolution moyenne depuis l'inclusion de la composante physique du score SF-36 : 0,66 points dans le groupe placebo versus 1,26 points dans le groupe FAMPYRA ; différence = 0,60 ; IC95% : [-0,42, 1,62], NS
- Evolution moyenne depuis l'inclusion de la composante psychique du score SF-36 : 0,77 pts vs 0,92 pts ; différence = 0,15 ; IC95% : [-1,28 ; 1,58], NS.
- Evolution moyenne depuis l'inclusion du score SDMT : 1,7 points dans le groupe placebo versus 0,7 points dans le groupe FAMPYRA, différence : -1,0 ; IC95% : -2,3 ; 0,3], NS.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Etude ENHANCE (218MS305)

Les données de tolérance issues de cette étude sont résumées dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 : synthèse des EI au cours du suivi de l'étude ENHANCE (218MS305)

n patients (%)	Placebo N=319	Fampridine N=316
Evènements indésirables		
<i>Tout EI</i>	190 (60)	207 (66)
<i>Tout EI lié au traitement</i>	43 (13)	56 (18)
Evènements indésirables en fonction du niveau de sévérité		
<i>Modérée à sévère</i>	97 (30)	112 (35)
<i>Sévère</i>	8 (3)	9 (3)
Evènements indésirables graves		
<i>Tout EI grave</i>	21 (7)	25 (8)
<i>Tout EI grave lié au traitement</i>	1 (<1)	0
Evènement indésirable lié au traitement	43 (13)	56 (18)
Arrêts de traitement à cause d'un EI	23 (7)	21 (7)
Décès*	1 (<1)	1 (<1)

* Un décès supplémentaire dans chaque groupe a été rapporté après la fin de l'étude.

Aucun décès n'a été considéré comme lié aux traitements.

Les évènements indésirables les plus fréquents (>5% dans les deux groupes) ont été : poussée de SEP, chutes et infection des voies urinaires. Les évènements indésirables plus fréquents dans le groupe fampridine que dans le groupe placebo (avec une différence $\geq 3\%$) étaient les infections des voies urinaires (13% vs. 9%) et les insomnies (4% vs. <1%).

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents dans l'étude ont été : infection des voies urinaires (3% dans le groupe fampridine vs. 2% dans le groupe placebo), vertiges (3% vs. 1%), céphalées (2% dans les 2 groupes), troubles de la marche (<1% vs. 1%) et constipation (2% vs. <1%).

¹⁸ Le SDMT (Symbol Digit Modalities Test) est un test évaluant les fonctions cognitives ; il fait appel à différentes fonctions : attention, perception visuo-spatiale, mémoire de travail et vitesse psychomotrice.

9.3.2 Données issues du RCP

D'après le RCP les événements indésirables les plus fréquents pouvant survenir lors d'un traitement par FAMPYRA sont : infection des voies urinaires, affections psychiatriques (insomnie, anxiété), affections du système nerveux (étourdissements, céphalées, troubles de l'équilibre, paresthésies, tremblements), affections cardiaques (palpitations), dyspnée, douleurs laryngo-pharyngées, asthénie et douleurs dorsales.

9.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé le PSUR 08 couvrant la période du 22 janvier 2015 au 21 janvier 2016 (65 368 patients-année exposés) et le PSUR 09 couvrant la période du 22 janvier 2016 au 21 janvier 2017 (71 178 patients-année exposés).

► Événements mortels

Dix-sept décès ont été rapportés dans ces PSUR. Chez 6 patients, le décès était lié à une pneumonie et chez 3 patients le décès était lié à une septicémie. Les liens de causalité avec l'exposition à la fampridine n'ont pas été établis.

► Convulsions

Le taux cumulatif de déclaration post-commercialisation pour tous les cas (médicalement confirmés et rapportés par les patients) de convulsions chez les patients traités par la fampridine (1 054 cas au total) est de 344 pour 100 000 patients-années (IC95% [323,6 ; 365,4]). Pour les cas médicalement confirmés (543 cas au total), le taux de déclaration est de 177,2 pour 100 000 patients-années (IC95% [162,7 ; 192,8]).

► Réactions d'hypersensibilité graves

Le taux cumulatif de déclaration de post-commercialisation pour tous les cas (médicalement confirmés et rapportés par les patients) de réactions graves d'hypersensibilité pour les patients traités par la fampridine (236 cas au total) est de 77,0 pour 100 000 patients-années (IC95% [67,5 ; 87,5]). Pour les cas médicalement confirmés (113 cas), le taux de déclaration post-commercialisation est de 36,9 pour 100 000 patients-années (IC95% [30,4 ; 44,3]).

9.3.4 Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges

Le CRPV de Limoges a été mandaté pour analyser les données de la base nationale de pharmacovigilance couvrant la période du 01/07/2014 au 30/06/2016, des PSUR 07 et 08 couvrant la période du 22/07/2014 au 21/01/2016 et les données issues d'une recherche systématique de la littérature.

A l'issue de ce rapport, et conformément à l'avis du comité technique de pharmacovigilance du 24 janvier 2017, l'ANSM a clôturé le suivi national de pharmacovigilance pour la fampridine.

9.3.5 Données issues du PGR

Risques identifiés	Epilepsie/convulsion Hypersensibilité grave Infection des voies urinaires Interaction avec les inhibiteurs OCT2*
Risques potentiels	Affections cardiovasculaires Interaction avec les substrats des OCT2 Interaction avec les molécules ayant le potentiel d'abaisser le seuil épileptogène
Informations manquantes	Exposition femme enceinte Population spéciales : -Exposition chez la femme enceinte -Patients âgés de plus 65 ans

-Patients adolescents et pédiatrie
-Patients présentant une insuffisance rénale
Interaction avec des antiépileptiques ayant une action sur les courants sodium-potassium
Tolérance à long terme

*inhibiteur des transporteurs de cations organiques de type 2

09.4 Données d'utilisation/de prescription

9.4.1 Etude observationnelle non comparative (LIBERATE)

Il s'agit d'une étude observationnelle non comparative démarrée en avril 2012 dans 223 centres répartis dans 16 pays (dont 10 pays en Europe incluant la France¹⁹).

L'objectif principal est de collecter des données de tolérance, en particulier 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.

Le critère principal de jugement est 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 sont :

- 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.

Pour rappel, des données issues d'une analyse intermédiaire avait déjà été analysées par la Commission dans son avis du 15 avril 2015.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les données issues d'une extraction réalisée le 14 mars 2017, date à laquelle 4 082 patients avait été inclus dans l'étude (dont 1 398 patients en France). Au total, 3 107 patients ont été suivis pendant au moins 6 mois (dont 1 170 en France) et 2 031 ont terminé l'étude avec un suivi de 12 mois (dont 988 en France).

A l'inclusion, environ 66% des patients étaient des femmes, et l'âge moyen était de 53 ans. Le score EDSS moyen était de 5,2 points, et la majorité des patients (60%) avait une SEP progressive (SEP-SP avec ou sans poussée et SEP-PP). Le baclofène a été le co-traitement le plus fréquemment rapporté au cours de l'étude (environ 17%) suivi du fingolimod (10%) et de l'IFN β -1a (9%).

► Critère de jugement principal

L'incidence des événements indésirables a été de 42% chez les patients français et de 35% chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

Tableau 7 : synthèse des EI - LIBERATE (analyse intermédiaire, gel de base 14 mars 2017)

n patients (%)	Patients français	Tous patients
Patients inclus	1 398 (100)	4 082 (100)
Événement indésirable	585 (42)	1433 (35)
Événement indésirable lié au traitement	433 (31)	1014 (25)
Événement indésirable grave	45 (3)	117 (3)
Événement indésirable grave lié au traitement	7 (<1)	18 (<1)

¹⁹ En France (58 centres), l'étude est conduite avec des neurologues libéraux, hospitaliers ou exerçant dans les 2 secteurs.

Interruption de traitement à cause d'un EI	28 (2)	103 (3)
Arrêts de traitement à cause d'un EI	233 (17)	493 (12)
Evènement d'issue fatale	3 (<1)	5 (<1)

Les évènements indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été des infections et infestations (7% chez les patients français et 6% chez tous les patients), des affections psychiatriques (11% et 7%), dont des insomnies (8% et 5%), des affections du système nerveux (17% et 16%), dont des céphalées (5% et 3%) et des étourdissements (3% et 5%), des affections de l'oreille et du labyrinthe (5% et 2%), dont des vertiges (5% et 2%) et des affections gastro-intestinales (9% et 7%).

Il est à noter que des crises convulsives (*seizure en descripteur PT*) et épilepsies (*epilepsy en descripteur PT*) ont été très rarement rapportées avec une incidence $< 1\%$: au total, 8 cas dans l'ensemble de la population incluse dans l'étude, dont 3 cas en France.

Arrêt de traitement pour manque d'efficacité :

Au total, 26% des patients français (363/1 398) ont arrêté leur traitement pour manque d'efficacité avec une durée moyenne de traitement de 79,9 jours (médiane de 16 jours). Parmi ces patients, 210 ont arrêté leur traitement durant la période d'initiation de 2 à 4 semaines : 84 patients (6%) durant les 14 premiers jours et 126 (9%) du 14ème au 30ème jour. Ces arrêts de traitement correspondent à l'identification précoce des patients non répondeurs (15%) recommandée par l'AMM de la fampridine.

► Critères de jugement secondaires

- Composante physique de l'échelle MSIS-29

Sur les 4 082 patients inclus, 3 107 ont eu une visite de suivi à 6 mois, dont seulement 1901 étaient évaluables pour le score PHYS MSIS-29.

Une amélioration moyenne de ce score par rapport à l'inclusion de -8,35 points a été observée à 6 mois chez 1 295 (68%) patients ($[-9,15 ; -7,56]$; $p < 0,001$). Une dégradation de ce score par rapport à l'inclusion a été observée à 6 mois chez 542 (29%) patients.

- Evaluation par le clinicien de la capacité de marche (score CGI-I)

Parmi les 3 107 patients ayant eu une visite de suivi à 6 mois, seulement 1 393 (45%) étaient évaluables pour le score CGI-I. Le score médian était de 3 points correspondant à une amélioration faible de la capacité de marche.

A 6 mois, les neurologues ont observé une amélioration de la capacité de marche (score CGI-I ≤ 3 points) pour 741 patients (53%), une capacité de marche inchangée (score CGI-I = 4 points) pour 480 patients (34%) et une dégradation de la capacité de marche (score CGI-I ≥ 3 points) pour 172 patients (12%).

9.4.2 Données issues de bases de données

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel au printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité FAMPYRA est estimé à 20 208. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

En 2016, sur la base des données issues du GERS fournies par le laboratoire, 24 450 boîtes de 28 comprimés et 104 072 boîtes de 56 comprimés ont été vendues. On peut donc estimer le nombre de patients exposés à FAMPYRA en France à 10 525 patients.

09.5 Résumé & discussion

FAMPYRA (fampridine) a obtenu une AMM conditionnelle en 2011 « pour améliorer les capacités de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) et présentant un handicap à

la marche (EDSS 4-7) ». En avril 2012, il a été évalué une première fois par la Commission de la Transparence qui lui avait attribué un SMR faible et une ASMR V avec un souhait de réévaluation à court terme sur la base des études en cours.

La réévaluation, réalisée le 15 avril 2015, avait confirmé le SMR faible et l'ASMR V de FAMPYRA, tout particulièrement sur la base de l'étude de phase II exploratoire MOBILE, d'une étude prospective de phase IV (étude ENABLE) et des résultats intermédiaires d'une étude observationnelle (étude LIBERATE).

La réévaluation du SMR de FAMPYRA faisant l'objet de cet avis repose principalement sur les résultats de l'étude de phase III (ENHANCE), randomisée, en double aveugle versus placebo. Il s'agit de l'étude demandée par l'EMA afin de lever la condition de l'AMM de FAMPYRA. Cette étude a été réalisée chez 633 patients atteints de SEP et ayant une altération de la marche avérée. Le diagnostic de SEP a été fait 11,4 ans en moyenne avant l'inclusion et le score EDSS moyen à l'inclusion a été de 5,49 (patients capables de marcher environ 100 mètres sans aide ni repos mais dont le handicap est suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale). Environ 40% des patients recevaient à l'inclusion un traitement pour leur SEP (acétate de glatiramère, fingolimod, natalizumab ou interféron β -1a ou β -1c) et 21% recevaient du baclofène.

Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de patients ayant présenté une « amélioration cliniquement pertinente » de leur capacité de marche à 24 semaines par rapport à l'inclusion, définie par l'étude de phase II MOBILE comme l'augmentation d'au moins 8 points sur l'échelle MSWS-12.

Le cas échéant, les patients présentant un score moyen inférieur à 8 points à l'inclusion étaient considérés comme répondeurs si leur score MSWS-12 moyen était amélioré de 0,5 points. A 24 semaines, plus de patients du groupe FAMPYRA que du groupe placebo ont eu une amélioration cliniquement pertinente de leur capacité de marche : OR=1,61 IC95% [1,15 ; 2,26], p=0,0006. Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente de leur capacité de marche à 24 semaines, a été estimée à 43,3% dans le groupe FAMPYRA versus 33,6% dans le groupe placebo. Ce gain d'efficacité absolue de 10% a été inférieur aux hypothèses statistiques prédéfinies dans le protocole qui prévoyait une différence absolue de 14,5 points et un pourcentage de répondeur de 57,5% dans le groupe FAMPYRA.

Concernant les critères secondaires de jugement avec contrôle du risque alfa, la supériorité statistique de FAMPYRA versus placebo a été démontrée sur la locomotion et l'équilibre (timed Up and Go score – OR=1,46 IC95% [1,04 ; 2,07]) et la composante physique du score MSIS29 – différence= -3.31 pts IC95% [-5,13 ; -1,50]), la pertinence clinique des différences versus placebo n'étant toutefois pas assurée. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'équilibre statique et dynamique (Berg Balance Scale score – différence=0,41 pts IC95% [-0,13 ; 0,95]) et sur la dextérité manuelle (ABILHAND score – différence=0,74 pts IC95% [-0,38 ; 1,86]). Aucune différence n'a été mise en évidence sur les échelles de qualité de vie (analyses exploratoires).

Dans cette étude, plus d'événements indésirables (EI) liés au traitement sont survenus dans le groupe FAMPYRA (18%) que dans le groupe placebo (13%). Le nombre d'EI graves liés au traitement (0% versus <1%) ainsi que le nombre d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (7 % versus 7 %) n'ont pas été plus fréquents dans le groupe FAMPYRA que dans le groupe placebo.

Les risques importants identifiés dans le plan de gestion de risques restent : épilepsie/convulsion, hypersensibilité grave, infection des voies urinaires, interaction avec les inhibiteurs OCT2.

Par ailleurs, le laboratoire a déposé les résultats d'une l'étude observationnelle non comparative (étude LIBERATE) dont l'objectif principal était de décrire le profil de tolérance de FAMPYRA et dont l'analyse intermédiaire avait déjà été analysée par la Commission dans son avis du 15 avril 2015. Dans l'extraction réalisée le 14 mars 2017, les EI observés chez au moins 5% des patients traités par FAMPYRA étaient : des infections et infestations (7% chez les patients français et 6% chez tous les patients), des affections psychiatriques (11% et 7%), dont des insomnies (8% et 5%), des affections du système nerveux (17% et 16%), dont des céphalées (5% et 3%) et des

étourdissements (3% et 5%), des affections de l'oreille et du labyrinthe (5% et 2%), dont des vertiges (5% et 2%) et des affections gastro-intestinales (9% et 7%). Des cas de crises convulsives et d'épilepsies ont été rapportées avec une incidence inférieure à 1% soit 8 cas dans l'ensemble de la population incluse dans l'étude, dont 3 cas en France.

Au total, les données issues de cette nouvelle étude de phase III confirment l'efficacité au mieux modeste de FAMPYRA versus placebo sur la capacité de marche et l'existence d'un faible pourcentage de répondeurs (différence absolue versus placebo de 10%) qu'il n'est pas possible d'identifier a priori. Il est à noter qu'aucun patient français n'a participé à l'étude ENHANCE et que de nombreux sites étaient situés en dehors de l'Europe. Au vu des différences d'accès et de prise en charge de la sclérose en plaques, en particulier pour les soins de rééducation, la transposabilité de ces résultats à la pratique française n'est pas assurée.

Compte tenu des nouvelles données disponibles issues d'une nouvelle étude clinique de phase III - dont la transposabilité n'est pas assurée - ayant démontré une amélioration de la capacité de marche à 24 semaines au mieux modeste et un faible pourcentage de patients répondeurs versus placebo, il est attendu de FAMPYRA un impact faible sur la morbidité et uniquement à court terme. L'impact sur la mortalité n'a pas été établi et aucun impact sur la qualité de vie n'est attendu. Le profil de tolérance de FAMPYRA reste marqué par des risques importants mais peu fréquents de convulsion, d'hypersensibilité grave et d'infection des voies urinaires. En conséquence, FAMPYRA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

09.6 Programme d'études

Etude LIBERATE en cours (218MS401) : étude observationnelle internationale, multicentrique, menée en ouvert évaluant, la tolérance et l'efficacité en vie réelle de FAMPYRA chez des patients atteints de SEP (rapport final - fin 2021).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements de fond disponibles (immunomodulateurs, immunosuppresseurs) sont essentiellement actifs sur l'activité inflammatoire et permettent de réduire la fréquence des poussées. Ils ont également pour objectif de stabiliser la maladie et freiner la progression du handicap.

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 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).

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.

Différentes techniques de rééducation (exercices de renforcement musculaire isocinétique, exercices combinés 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 marche²⁰.

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.

Lorsque les troubles de la marche sont associés à une spasticité, des traitements médicamenteux sont recommandés. Les médicaments par voie orale suivants peuvent notamment être utilisés : baclofène, dantrolène, delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol voire benzodiazépines et antiépileptiques en hors AMM.

Les injections de toxine botulinique, l'implantation de pompe intrarachidienne de baclofène, ou la neurochirurgie peuvent être également indiquées dans les spasticités sévères.

Place de FAMPYRA dans la stratégie thérapeutique :

FAMPYRA est un traitement à visée symptomatique des troubles de la marche chez les patients atteints de sclérose en plaques ayant un score EDSS compris entre 4 et 7.

Son utilisation ne devra être envisagée qu'en association à un programme de rééducation fonctionnelle et à une prise en charge personnalisée de la spasticité lorsque nécessaire. Le traitement par FAMPYRA ne doit pas retarder la mise en place de ce programme ainsi que celle d'aides techniques de marche ou de traitements spécifiques tels que celui de la spasticité.

Compte tenu de la réponse symptomatique rapide démontrée dans les études cliniques versus placebo mais obtenue chez un nombre restreint de patients (<50%), la Commission rappelle que, conformément au RCP, la prescription initiale de FAMPYRA doit être limitée à deux à quatre semaines de traitement à l'issue desquelles l'évaluation de la capacité de marche devra être réévaluée (T25FW ou MSWS-12). En l'absence d'amélioration constatée ou rapportée par les patients, il conviendra d'interrompre le traitement par FAMPYRA.

Par ailleurs, faute de données robustes montrant l'efficacité de FAMPYRA à long terme, et compte tenu du possible épuisement de l'effet au-delà de 6 mois de traitement chez les patients qui étaient initialement répondeurs, une réévaluation fréquente des bénéfices de FAMPYRA est recommandée, notamment après 6 mois de traitement. Cette réévaluation doit inclure l'arrêt du traitement (épreuve d'interruption) et une évaluation de la capacité de marche. En l'absence d'amélioration constatée ou rapportée par les patients ou en cas de dégradation, il conviendra d'interrompre le traitement par FAMPYRA.

²⁰ CANTALLOUBE S. et al. Evaluation préliminaire des effets de la rééducation sur les paramètres de force, d'équilibre et de marche dans la sclérose en plaque. Annales de réadaptation et médecine physique, 2006, 49, 143-149.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La sclérose en plaques est une maladie neurologique chronique évolutive invalidante.
- ▶ FAMPYRA est un traitement à visée symptomatique des troubles de la marche chez le patient ayant une SEP.
- ▶ Au vu des nouvelles données confirmant le faible nombre de patients répondeurs à un traitement par FAMPYRA et la quantité d'effet supplémentaire au mieux modeste par rapport au placebo (différence absolue de 10%) et le profil de tolérance de ce traitement, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.
- ▶ Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de FAMPYRA dans son indication. D'autres traitements (médicamenteux ou non) visant à diminuer la spasticité, les douleurs et/ou la fatigue peuvent toutefois contribuer à améliorer la capacité de marche des patients atteints de SEP.
- ▶ Un traitement par FAMPYRA ne doit être envisagé qu'en association à un programme de rééducation fonctionnelle 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 (cf. paragraphe 010).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la sclérose en plaques associée à un handicap à la marche (EDSS 4-7),
- sa prévalence estimée à environ 40 000 patients en France,
- du besoin médical mal couvert dans cette maladie,
- de l'absence de réponse à ce besoin identifié en raison d'un impact faible sur la morbidité, établi uniquement à court terme, et chez un nombre limité de patients sans que l'on puisse les identifier a priori,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

FAMPYRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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.

012 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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

► **Conditionnements**

Les boîtes de 28 comprimés sont adaptées aux conditions de la première prescription qui, conformément au RCP, doit être limitée à deux semaines à 4 semaines de traitement. En revanche, la Commission souligne que les boîtes de 56 comprimés ne sont pas adaptées aux conditions des renouvellements de prescription.

En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.