



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

FAMPYRA 10 mg, comprimé à libération prolongée

B/28 - CIP 219 395-4

B/56 - CIP 219 396-0

BIOGEN IDEC FRANCE

Fampridine

Code ATC : N07XX (autre médicament du système nerveux central)

Liste I

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 20 juillet 2011

AMM conditionnelle assortie d'une demande d'étude (rapport attendu pour le 30 juin 2016)

AMM : FDA (22 janvier 2010), Australie (13 mai 2011)

Prise en charge dans l'Union européenne : Allemagne, Angleterre

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Fampridine (4-aminopyridine)¹

1.2. 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)."

1.3. Posologie

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

Posologie

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 2 semaines de traitement car les bénéfices cliniques sont observés généralement dans les 2 semaines suivant l'instauration de Fampyra.
- Une épreuve de marche chronométrée, par exemple le test chronométré "*Timed 25 Foot Walk*" (T25FW), est recommandée afin d'évaluer l'amélioration de la marche après deux 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 la réalisation d'une épreuve de marche. En l'absence d'un effet bénéfique persistant de Fampyra sur la marche des patients, le traitement devra être interrompu.

[...]

1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de crise d'épilepsie

Le traitement par la fampridine augmente le risque de survenue de crises d'épilepsie. Fampyra doit être administré avec prudence en présence de tout facteur susceptible d'abaisser le seuil épileptogène.

Il convient d'interrompre le traitement par Fampyra chez les patients présentant une crise d'épilepsie sous traitement.

Insuffisance rénale

Fampyra est excrété principalement sous forme inchangée par voie rénale. Les patients insuffisants rénaux présentent des taux plasmatiques de fampridine plus élevés, associés à un

¹ Bloqueur des canaux potassiques voltage-dépendants

plus grand nombre d'effets indésirables, en particulier neurologiques. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant traitement et de la contrôler régulièrement pendant le traitement chez tous les patients (notamment chez les patients âgés chez qui la fonction rénale peut être diminuée). On peut estimer la clairance de la créatinine au moyen de la formule de Cockcroft-Gault.

Ne pas administrer Fampyra chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

La prudence s'impose lorsque Fampyra est prescrit en même temps que des médicaments substrats d'OCT2, comme, par exemple, le carvedilol, le propranolol et la metformine.

Autres mises en garde et précautions

Fampyra doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles du rythme cardiovasculaire ainsi que chez les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (ces effets sont survenus en cas de surdosage). Les informations concernant la sécurité chez ces patients sont limitées.

L'augmentation de l'incidence des étourdissements et des troubles de l'équilibre observés au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par Fampyra peut conduire à un risque de chutes accru. Les patients utilisant une aide à la marche doivent continuer à l'utiliser, si nécessaire.

Dans les études cliniques, une diminution du nombre de leucocytes a été observée chez 2,1% des patients recevant Fampyra, versus 1,9% des patients sous placebo. Des infections ont été observées dans les études cliniques, comme indiqué ci-dessous. Une augmentation du taux d'infection et d'altération de la réponse immunitaire ne peut être exclue.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

N	Système nerveux
N07	Autres médicaments du système nerveux
N07X	Autres médicaments du système nerveux
N07XX	Fampridine

2.2. Médicaments de même classe pharmacothérapeutique

Des préparations magistrales hospitalières de 3,4 diaminopyridine (3,4 DAP) sont utilisées dans la fatigabilité associée à la sclérose en plaques. Le rapport bénéfice/risque de la 3,4 DAP base en préparation n'est pas jugé favorable par l'Afssaps qui ne recommande pas de l'utiliser dans cette situation en l'état actuel des connaissances.

2.3. Prise en charge non médicamenteuse

- Kinésithérapie, rééducation, ergothérapie, appareillage
- Neurochirurgie, chirurgie orthopédique

2.4. Médicaments à même visée thérapeutique

Essentiellement les traitements médicamenteux de la spasticité :

- baclofène, dantrolène, benzodiazépines
- traitements de la composante douloureuse de la spasticité
- toxine botulique A

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Etudes d'efficacité

L'étude de phase II¹ (10, 15 et 20 mg 2x/j vs placebo) n'a pas montré de différence significative sur le critère principal de l'essai : les variations des vitesses moyennes de marche sur la distance de 25 pieds (*Timed 25-Foot Walk*^{2,3}) observées sous fampridine au cours de la période double-aveugle de 12 semaines de traitement n'ont pas différé de celle observée sous placebo. Les pourcentages de patients répondeurs (augmentation d'au moins 20% de la vitesse moyenne de marche par rapport à la vitesse initiale) n'ont pas différé versus placebo. Aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence. Effets indésirables et arrêts de traitements ont été plus fréquents pour les posologies supérieures à 10 mg 2x/j. Seule l'analyse post-hoc des patients répondeurs définis comme ayant au moins 3 des 4 vitesses de marche mesurées sous traitement supérieures à la valeur maximale obtenue au cours des 5 visites pré et post-traitement a permis de mettre en évidence une différence d'efficacité significative de la fampridine versus placebo. L'efficacité du produit à des posologies inférieures à 10 mg 2x/j n'a pas été étudiée.

Deux études de phase III, comparatives versus placebo, ont été réalisées aux Etats-Unis et au Canada : l'étude **MS-F203**⁴ et l'étude **MS-F204**⁵.

3.1.1 Méthodologie des études de phase III

Les études MS-F203 et MS-F204 de supériorité, randomisées, en double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la fampridine 10 mg 2x/j à celles du placebo chez des patients ayant une SEP cliniquement définie selon les critères de McDonald⁶, sélectionnés sur leur aptitude à effectuer 2 tests de marche sur 25 pieds (7,6 m) - *Timed 25-Foot Walk* - avec une vitesse moyenne de 8 à 45 secondes. La survenue d'une poussée dans les 2 mois précédant l'inclusion, un traitement par corticoïdes ou une modification de posologie d'un traitement par interféron, acétate de glatiramère ou natalizumab dans les 30 jours précédant l'inclusion et un traitement par cyclophosphamide ou mitoxantrone dans les 6 mois précédant l'inclusion étaient des critères de non-inclusion. Les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou un électroencéphalogramme montrant une activité épileptiforme n'ont pas été inclus.

La posologie de fampridine était de 10 mg, 2 fois par jour.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était le pourcentage de répondeurs au test de marche chronométré "*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 pré-traitement ou de la première visite de suivi post-traitement. Parmi les critères secondaires, l'échelle "*12-Item MS Walking Scale*"⁷ (MSWS-12) - questionnaire d'auto-évaluation appréciant l'impact de la maladie sur la capacité de marche, le

1 Goodman AD, Brown TR, Cohen JA et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1134-1141.

2. Ce test fait partie du score composite de la MSFC. Il mesure la vitesse de marche du patient sur une distance de 25 pieds (7,6 mètres). La moyenne des vitesses de marche est calculée sur deux tests de marche effectués avec un repos maximal de 5 minutes entre les deux tests.

3 Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE et al. Multiple sclerosis functional composite (MSFC). Administration and scoring manual. National multiple sclerosis society. Revised October 2001.

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

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

6 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.

7 Hobart JC, Riazi A et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-item MS walking scale (MSWS-12). *Neurology* 2003;60:31-36.

Douze items appréciant les troubles de la marche (fonction et qualité) cotés chacun de 1 à 5 - score total de 12 à 60 normalisé sur 100.

score "Lower Extremity Manual Muscle Testing score"¹ (LEMMT) - test manuel de la force musculaire des membres inférieurs, le score "Ashworth Spasticity Examination"² - test de spasticité musculaire et le score SGI³ ont été évalués.

3.1.2 Résultats des études de phase III^{4,5}

a. Etude MS-203 (14 semaines de traitement)

Au total, 301 patients, d'âge moyen 51 ans, ont été randomisés (ratio 3:1) : fampridine 10 mg 2x/j (n=229), placebo (n=72) après une période simple-aveugle de 2 semaines sous placebo. Les patients avaient une SEP-RR dans 27 à 29% des cas, une SEP-SP dans 49 à 53% des cas, une SEP-PP dans 16 à 19% des cas.

Soixante six à 69% des patients recevaient un traitement immunomodulateur (interféron ou acétate de glatiramère) ; 49 à 51% recevaient du baclofène.

La durée médiane de la maladie était de 11,5 ans. Le score EDSS⁶ initial médian des patients était de 6 (2,5 à 7).

Dix-huit patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 17 patients dans le groupe fampridine (événements indésirables 11, retrait de consentement 4, autres 2) ; un patient dans le groupe placebo (perdu de vue).

Au total, 296 patients ont été analysés en ITT - patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation (T25FW ou MSWS-12) sous traitement.

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

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
% patients (amélioration > 20%)	31,7%	11,1%	
Score MSWS-12 initial	70,98 (18,55)	68,48 (22,30)	
Variation moyenne	-2,84 (0,878)	-0,08 (1,46)	
Différence vs placebo*		2,76	ns
Score LEMMT initial	4,06 (0,586)	3,97 (0,737)	
Variation moyenne	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	
Différence vs placebo*		0,08	0,003
Score de Ashworth initial	0,90 (0,713)	0,95 (0,670)	
Variation	-0,18 (0,022)	-0,09 (0,037)	
Différence vs placebo*		0,09	0,02

* Least square mean - ANOVA ajustée sur le centre ; ** Régression logistique ajusté sur le centre
Le patient ayant une donnée manquante à une visite est considéré comme non-répondeur à cette visite

1 Paternostro-Sluga T J et al. Reliability and validity of the medical research council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. J Rehabil Med 2008;40:665-671.

2 Bohannon, R. et al. (1987). Inter-rater reliability of a Modified Ashworth Scale of muscle spasticity. Physical Therapy 2011;67.:206-207.

3 Subject's global impression - Effet du traitement dans les 7 jours précédents apprécié par le patient - score de 1 (terrible) à 7 (delighted).

4 European Medicines Agency - Assessment report FAMPYRA - 23 June 2011.

5 FDA - Clinical Review - Efficacy - Application number: 22-250.

6 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-52. Score de 0 à 10. Score 0 à 3,5 : pas de problème de déambulation - Score 4 : capable de marcher 500 m sans aide ni repos - Score 6 : aide unilatérale, constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire - Score 7 : ne peut marcher plus de 5 m avec aide.

A 14 semaines de traitement, les durées moyennes de marche pour parcourir la distance de 7,6 mètres correspondantes aux vitesses de marche observées sont de 10,8 secondes sous fampridine versus 11,6 secondes sous placebo.

Les scores SGI n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement.

L'analyse des variations de vitesse de marche dans le groupe fampridine a montré des variations de 0,51 pied/sec (25%) chez les patients répondeurs (n=78) et de 0,16 pied/sec (8%) chez les patients non-répondeurs. La variation a été de 0,10 pied/sec (5%) chez les 6 patients répondeurs du groupe placebo. Une diminution du score MSWS-12 de -6,84 chez les patients répondeurs (n=84) et une augmentation de +0,05 chez les non-répondeurs (n=212) ont été observées.

b. Etude MS-204 (9 semaines de traitement)

Au total, 239 patients, d'âge moyen 51 ans, ont été randomisés (ratio 1:1) : fampridine 10 mg 2x/j (n=120), placebo (n=119) après une période simple-aveugle de 2 semaines sous placebo. Les patients avaient une SEP-RR dans 34 à 36% des cas, une SEP-SP dans 47 à 52% des cas, une SEP-PP dans 8 à 18% des cas.

59% des patients recevaient un traitement immunomodulateur (interféron ou acétate de glatiramère) ; 41 à 43% recevaient du baclofène.

La durée médiane de la maladie était de 13 ans. Le score EDSS initial médian des patients était de 6 (1,5 à 7,5).

Douze patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 7 patients dans le groupe fampridine (événements indésirables 4, non observance 2) ; 5 patients dans le groupe placebo (événements indésirables 4, non observance 1).

Au total, 237 patients ont été analysés en ITT - patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation (T25FW ou MSWS-12) sous traitement.

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

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
% patients (amélioration > 20%)	34,5%	15,3%	
Score MSWS-12 initial	73,80 (17,75)	67,68 (22,56)	
Variation moyenne	-2,77 (1,20)	0,87 (1,22)	
Différence vs placebo*		3,64	0,006
Score LEMMT initial	3,91 (0,603)	3,96 (0,580)	
Variation moyenne	0,10 (0,024)	0,05 (0,024)	
Différence vs placebo*		0,05	0,106
Score de Ashworth initial	0,91 (0,611)	0,80 (0,672)	
Variation	-0,17 (0,032)	-0,07 (0,033)	
Différence vs placebo*		0,1	0,015

* Least square mean - ANOVA ajustée sur le centre ; ** Régression logistique ajusté sur le centre

Le patient ayant une donnée manquante à une visite est considéré comme non-répondeur à cette visite

A 9 semaines de traitement, les durées moyennes de marche pour parcourir la distance de 7,6 mètres correspondantes aux vitesses de marche observées sont de 10,3 secondes sous fampridine versus 10,5 secondes sous placebo.

Les scores SGI n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement.

L'analyse des variations de vitesse de marche dans le groupe fampridine a montré des variations de 0,51 pied/sec (25%) chez les patients répondeurs (n=51) et de 0,12 pied/sec (6%) chez les patients non-répondeurs. La variation a été de 0,17 pied/sec (8%) chez les 11 patients répondeurs du groupe placebo. Une diminution du score MSWS-12 de -6,04 chez les patients répondeurs (n=62) et une augmentation de +0,85 chez les non-répondeurs (n=175) ont été observées.

c. Extension des études MS-F203 et MS-F204 (Poster ECTRIMS 2011¹)

Au total, 310 patients ont débuté ou continué un traitement par fampridine en ouvert. On peut noter une diminution de la différence entre les variations moyennes des vitesses de marche observées chez les Répondeurs et les Non-répondeurs au cours de ces suivis. A 2 ans, les tests de marche réalisés chez 153/197 patients inclus dans l'étude MS-F203 et 80/109 patients inclus dans l'étude MS-F204 montre que cette différence entre les deux groupes n'atteint pas 10% ; le faible nombre de patients suivis dans les deux groupes ne permet pas d'interpréter les résultats obtenus lors de la poursuite du traitement.

3.2. Données de tolérance

a. Données issues des études de phase II et III²

Le profil de tolérance du produit a été établi à partir des données des 3 études cliniques de phase II et III (MS-F202/203/204) incluant les périodes d'extension de ces études. Un total de 507 patients ont été exposés à la fampridine au cours des périodes contrôlées de ces études (10 mg 2x/j n=400, 15 mg 2x/j n=50, 20 mg 2x/j n=57).

Les données de tolérance des patients traités par fampridine 10 mg 2x/j au cours des études contrôlées versus placebo MS-F202/203/204 ont été groupées. Quatre-vingt-deux p. cent des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) sous fampridine versus 71% sous placebo (n=238). Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour EI est de 1,8% sous fampridine et de 0,4% sous placebo. Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave est de 4,7% dans le groupe fampridine et de 1,7% dans le groupe placebo.

Les événements indésirables survenus sous fampridine 10 mg 2x/j avec une fréquence au moins double de celle observée sous placebo ont été : vertige (1% vs 0,4%) ; parmi les troubles gastro-intestinaux (18,5 vs 16) - douleur abdominale (1,3 vs 0,4), dyspepsie (2 vs 0,8), nausée (7 vs 2,5) et vomissement (1,8 vs 0,4) ; parmi les infections (31 vs 24,8) - grippe (1,5 vs 0), nasopharyngite (3,5 vs 1,7), pneumonie (1 vs 0,4), infection virale (1,5 vs 0,4) ; douleur dorsale (5 vs 2,1) ; trouble de l'équilibre (4,8 vs 1,3) ; troubles sensoriels (1 vs 0,4) ; parmi les troubles psychiatriques (12,3 vs 5,5) - anxiété (1,5 vs 0,4) et insomnie (8,8 vs 3,8) ; douleur pharyngo-laryngée (2 vs 0,8) ; pollakiurie (1,8 vs 0,8) ; prurit (1,5 vs 0,4). Parmi les EI dont la fréquence a été supérieure à 5% sous fampridine, on peut noter : infection urinaire (12% sous fampridine vs 8,4% sous placebo), fatigue (6,8 vs 3,8), sensation vertigineuse (7,3 vs 4,2) et céphalées (7 vs 3,8).

Les EI ont été plus fréquents dans la population des patients dont la fonction rénale était altérée.

Evénements indésirables qualifiés de sévères

Dans l'étude de phase II, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI sévère augmente avec la dose de fampridine : 17,3%, 24,0% et 29,58% respectivement avec 10, 15, et 20 mg 2x/j versus 14,9% dans le groupe placebo.

Des EI sévères ont été rapportés dans le groupe 10 mg 2x/j : diarrhée (3,8%), asthénie (5,8%), fatigue (5,8%), infection urinaire (1,9%), chutes/contusions (1,9%). Les troubles neurologiques sévères paraissent augmenter avec la dose (confusion, trouble de l'équilibre, état

¹ Goodman AD. Updated analysis of open-label extension studies of dalfampridine extended release tablets in multiple sclerosis. P 566 ECTRIMS 2011.

² European Medicines Agency - Assessment report FAMPYRA - 23 June 2011.

confusionnel, convulsion, coordination anormale, céphalées, hypoesthésie, paresthésie, migraine, poussée de SEP, ischémie transitoire).

Les données groupées des études MS-F202/203/204 ont montré que la fréquence des EI sévères de type anxiété (0,3%), asthénie (1,8%), trouble de l'équilibre (0,5%), étourdissement (0,3%), céphalée (0,8%) et infection urinaire (1,0%) survenus sous fampridine 10 mg 2x/j) était supérieure à celle observée sous placebo.

Événements indésirables reliés au traitement

Dans l'étude de phase II, l'incidence des EI reliés au traitement a été de 42,3% dans le groupe fampridine 10 mg 2x/j et de 36,2% dans le groupe placebo ; cette incidence augmente avec la dose (48,0% et 54,4% respectivement à 15 mg et 20 mg 2x/j).

Les données groupées des études MS-F202/203/204 ont montré une fréquence de ces événements de 27,8% sous fampridine 10 mg 2x/j et de 21,4% sous placebo. Des effets indésirables sont survenus deux fois plus fréquemment sous fampridine que sous placebo : nausées (3,3% vs 1,3%), asthénie (2,8% vs 1,3%), trouble de l'équilibre (2,3% vs 0,4%), céphalée (2,8% vs 0,8%), et paresthésies (2,8% vs 0,8%).

Événements graves - Décès - Autres événement marquants

La fréquence des événements indésirables graves observés au cours de l'étude de phase II augmente avec la dose : 4,3% (placebo), 0,0% (10 mg 2x/j), 8,0% (15 mg 2x/j) et 12,3% (20 mg 2x/j). Les plus fréquents sont de type neurologique : 0% (placebo), 0% (10 mg 2x/j), 4% (15 mg 2x/j) et 10,5% (20 mg 2x/j).

Les données groupées des études MS-F202/203/204 ont montré que les événements graves ont été plus fréquents dans le groupe fampridine (5,5%) que dans le groupe placebo (2,1%) : infections (2,3% vs 0,8%) avec pyélonéphrite, grippe, pneumonie, sepsis, infection urinaire, infection virale ; troubles neurologiques ; blessures/intoxications/complications médicale ou chirurgicale.

Huit décès considérés comme non reliés au traitement ont été rapportés au cours des extensions d'études : 7 patients recevaient fampridine 10 mg 2 x/j, un patient recevait fampridine 15 mg 2x/j : suicides (2), toxicité accidentel à l'oxycodone (1), hémorragie intracrânienne (2), anévrisme cérébral (1), dissection aortique (1), cardiopathie ischémique (1), cause inconnue (1). Pour ces deux derniers événements et les états dépressifs ayant conduits au suicide, un lien avec la prise de fampridine ne peut être exclue. Un patient est décédé 5 semaines après la dernière dose.

Les troubles cardio-vasculaires ont été légèrement plus fréquents sous fampridine (3,0%) que sous placebo (1,3%). Blocs de branche, tachycardie et palpitations ont été rapportés légèrement plus fréquemment sous fampridine que sous placebo.

Extension des études MS-F202, MS-F203, MS-F204

Au total, 660 patients ont débuté ou continué un traitement par fampridine 10 mg 2x/j en ouvert ; 464 reçoivent le traitement au moment de l'analyse des données (30 novembre 2008), 303 ont reçu fampridine pendant au moins 2 ans.

L'incidence des EI a été de 83% dans les 6 premiers mois de suivi et de 40 à 67% entre 6 et 54 mois. L'incidence des événements graves a varié entre 1,6% et 9,6%. Nausées, asthénies, douleurs dorsales, céphalées, étourdissements et insomnies ont été plus fréquents au cours des 6 premiers mois. L'incidence des infections urinaires (31%) est restée relativement constante au cours du suivi. Trente-quatre événements graves ont été rapportés, incluant embolie pulmonaire massive, tuberculose, rupture splénique, choc septique, insuffisance rénale aigüe, surdosage accidentel et suicide. Des troubles cardiovasculaires ont été rapportés chez 2% des patients dans les 6 premiers mois et restent observés après 48 semaines de traitement.

Au cours de ces extensions, 3 patients de l'étude MS-F202, recevant fampridine 15 mg 2x/j (2 patients) et fampridine 10 mg 2x/j (1 patient) et 4 patients de l'étude MS-F203 recevant fampridine 10 mg 2x/j ont présenté une crise convulsive. Quatre des cinq patients traités par fampridine 10 mg 2x/j ont présenté une épilepsie généralisée.

Des troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhée et nausée), fatigue et asthénie ont été fréquents dans les 6 premiers mois de traitement.

Des infections, principalement respiratoires hautes et urinaires, ont aussi été fréquemment observées. De même, chutes, étourdissements, troubles de l'équilibre ont été relativement fréquents. Paresthésies, tremblements, hypoesthésies et céphalées ont été observés. Une insomnie est apparue fréquemment dans les 6 premiers mois de traitement.

Biologie

Au cours des études contrôlées et de leurs extensions, des valeurs basses de paramètres hématologiques ont été observées : hémocrite (6,6%), hémoglobine (4,0%), lymphocytes (5,2%) et globules blancs (3,4%). Des lymphopénies ont été rapportées plus fréquemment sous fampridine (4,5%) que sous placebo (2,2%).

b. Données de pharmacovigilance (USA, Allemagne)¹

Ce produit a été commercialisé aux USA sous le nom d'AMPYRA (dalfampridine) en mars 2010. Au 22 octobre 2011, la population exposée est estimée à 47 800 patients, soit environ 26 700 patients-années. En Europe environ 3 000 patients ont été exposés au produit depuis son lancement en Allemagne en septembre 2011. Au total, 12 331 événements indésirables ont été rapportés. Les 507 cas graves notifiés incluaient 1 212 événements.

Quatre-vingt quinze cas de crises convulsives ont été rapportés par les professionnels de santé. Un traitement concomitant pouvant abaisser le seuil épiléptogène a été rapporté dans 50 de ces cas. L'incidence est estimée à 3,5/1000 patients-années. Les événements les plus fréquemment rapportés par les professionnels de santé ont été : étourdissements, troubles de l'équilibre, convulsions, insomnies, nausées, céphalées, fatigue et troubles de la marche.

3.3. Conclusion

a. Efficacité

Deux études randomisées ont comparé en double-aveugle la fampridine (10 mg 2x/j) au placebo pendant une période de 14 semaines pour l'étude MS-F203 (n=301) et de 9 semaines pour l'étude MS-F204 (n=239) chez des patients ayant une SEP cliniquement définie selon les critères de McDonald 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'ont 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 (INF ou acétate de glatiramère). Les déficiences à l'origine des troubles de la marche, les soins de rééducation et les mesures associées, susceptibles de modifier les caractéristiques de la marche des patients, n'ont pas été renseignées.

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 pré-traitement ou de la première visite de suivi post-traitement.

Ce pourcentage de patients répondeurs 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 est minime et n'a été observé que dans un sous-groupe de patients ; l'identification de ces patients en tant que

¹ Données fournies par le laboratoire

"répondeurs" à l'issue de 2 semaines de traitement reste à valider. Les variations observées sur les critères secondaires (*MSWS-12*, *LEMMT*, *Ashworth Spasticity Examination*) ne sont pas cliniquement pertinentes.

La pertinence clinique du critère principal de ces deux études est discutable. 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 de celui-ci, notamment en présence de certaines déficiences telle qu'un syndrome cérébelleux. L'impact d'un traitement par fampridine sur l'incapacité à la marche mesurée à l'aide d'autres échelles quantitatives d'appréciation de la fonction locomotrice, ainsi que sur les limitations d'activité de la vie quotidienne reste à étudier.

Le CHMP a considéré que des données d'efficacité supplémentaires étaient nécessaires pour évaluer le bénéfice apporté par la fampridine sur la capacité de marche et que la validité des critères proposés pour identifier les patients répondeurs n'était pas démontrée. Il a donc demandé au laboratoire 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 (rapport attendu pour le 30 juin 2016).

b. Tolérance

Au cours des études contrôlées versus placebo, les pourcentages d'arrêts le traitement pour événement indésirable (1,8% vs 0,4%), de patients ayant présenté au moins un EI (82% vs 71%) et de patients ayant présenté un EI grave (4,7% vs 1,7%) ont été plus élevés sous fampridine 10 mg 2x/j que sous placebo ; il en est de même concernant les événements indésirables neurologiques (28,8% vs 21,4%) et psychiatriques (12,3% vs 5,5%), les infections (31% vs 24,8%) en particulier les infections urinaires (12% vs 8,4%) et les troubles gastro-intestinaux (18,5% vs 16%) en particulier les nausées (7% vs 2,5%).

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.

Le Plan de Gestion des Risques européen prévoit des études évaluant la tolérance de la fampridine afin notamment de quantifier le risque de crise convulsive et de préciser les effets du produit chez le patient présentant des troubles cardio-vasculaires ou une insuffisance rénale. Il est prévu la mise en place d'un registre des grossesses survenant sous traitement.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

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 reste à établir.

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.

Intérêt de santé publique :

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 habitants¹ 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.

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 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.

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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Son évolution générale et son pronostic sont variables et considérés comme peu prévisibles.

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

¹ Guide affection longue durée - HAS - septembre 2006

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 existants (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 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.

La dégradation de la fonction de marche est une des principales limitations d'activité observée chez les 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.

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, la neurochirurgie peuvent être indiquées dans les spasticités sévères. La prescription à visée antalgique peut être nécessaire.

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.

4.4. Population cible¹

La prévalence des patients ayant une SEP, estimée dans plusieurs régions de France, est actuellement supérieure à 100/100 000 habitants, soit 60 000 à 65 000 patients.

Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, avec nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. Des formes dites "bénignes" définies comme une absence d'invalidité après 15 ans d'évolution, concernent 25% des malades. Mais ces formes

¹ Livre blanc de la Sclérose en plaques - Comité de Pilotage des Etats Généraux de la Sclérose en plaques - Avril 2006

initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement. À l'opposé de ces formes bénignes, des SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide existent dans 10% des cas.

En juin 2010, 1664 patients de la base EDMUS¹ avaient reçus une évaluation clinique dans les 24 derniers mois. Parmi ces patients, 61% ont un EDSS entre 4 et 7. D'après ces données et l'indication du produit, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement pendant au moins 2 semaines est d'environ 39 000.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

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.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 15%

¹ via le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) développé au Centre de Coordination EDMUS à Lyon