

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 avril 2015

PLEGRIDY 63 microgrammes + 94 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie, coffret d'initiation

B/2 (CIP : 34009 279 490 3 6)

PLEGRIDY 63 microgrammes + 94 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli, coffret d'initiation

B/2 (CIP : 34009 279 492 6 5)

PLEGRIDY 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie

B/2 (CIP : 34009 279 493 2 6)

PLEGRIDY 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli

B/2 (CIP : 34009 279 495 5 5)

Laboratoire BIOGEN FRANCE SAS

| | |
|----------------------------|--|
| DCI | Peginterféron bêta-1a |
| Code ATC | L03AB13 (interférons) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Liste(s) concernée(s) | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication(s) concernée(s) | « PLEGRIDY est indiqué chez l'adulte dans le traitement des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques » |

| | |
|-------------|---|
| SMR | Important. |
| ASMR | PLEGRIDY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR). |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure centralisée) | 18/07/2014 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en NEUROLOGIE |

| | | |
|--------------------|---------|---------------------------------------|
| Classification ATC | L | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| | L03 | Immunomodulateurs/Stimulants |
| | L03A | Immunostimulants |
| | L03AB | Interférons |
| | L03AB13 | Peginterféron bêta-1a |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités de PLEGRIDY, peginterféron bêta-1a, première forme pégylée d'interféron bêta indiqué en traitement de fond chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PLEGRIDY est indiqué chez l'adulte dans le traitement des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée de PLEGRIDY est de 125 mcg administrés par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines.

Il est généralement recommandé d'instaurer le traitement avec une première dose (dose 1) de 63 microgrammes (mcg), puis d'augmenter la dose 2 à 94 mcg et la dose 3 à 125 mcg (dose complète) et de poursuivre le traitement avec la dose complète (125 mcg) administrée toutes les 2 semaines (voir Tableau 1: Calendrier de titration à l'initiation). Un coffret d'initiation est disponible contenant les 2 premières doses (63 mcg et 94 mcg).

Tableau 1. Calendrier de titration à l'initiation

| | Calendrier | Quantité (microgramme) | Étiquette seringue / stylo |
|--------|---|------------------------|----------------------------|
| Dose 1 | Jour 1 | 63 | Orange |
| Dose 2 | Semaine 2 | 94 | Bleue |
| Dose 3 | Semaine 4 (puis toutes les deux semaines) | 125 (dose complète) | Grise |

La titration en début de traitement permettra éventuellement d'atténuer les symptômes pseudo-grippaux pouvant survenir en début de traitement avec les interférons. L'utilisation préventive et concomitante de médicaments anti-inflammatoires, analgésiques et/ou antipyrétiques peut prévenir ou atténuer les symptômes pseudo-grippaux survenant parfois au cours du traitement par les interférons. »

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. C'est une pathologie neurologique évolutive et invalidante qui représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France¹.

Son évolution générale et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles².

Au sein des formes évolutives de SEP, on distingue :

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

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta (interférons bêta-1a et 1b), l'acétate de glatiramère et deux spécialités par voie orale, le tériflunomide (AUBAGIO, cf. avis CT du 05/03/2014) et le diméthyl fumarate (TECFIDERA dont l'inscription au remboursement est en cours, cf. avis CT du 07/05/2014). Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication d'AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR³.

L'objectif de ces traitements est de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. A l'heure actuelle, il n'est pas démontré que ces produits modifient la progression du handicap à long terme⁴.

¹ C. Confavreux et S. Vukusic. «L'évolution naturelle de la sclérose en plaques» Rev. Prat 2006 ; 56 :1313-20,

² Moreau T. Vie quotidienne et sclérose en plaques. Rev Neurol (Paris) 2001 ;157(8-9) :1157-62

³ Les formes très actives de SEP-RR correspondent aux groupes de malades suivants :

- les malades ayant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit habituellement d'une durée d'au moins un an. Les malades doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un malade dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à avoir des poussées sévères,
- les malades ayant une forme sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

⁴ HAS. Réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques. Juillet 2010. www.has-sante.fr

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de PLEGRIDY sont les médicaments indiqués en première intention dans le traitement de fond de la SEP-RR :

- Les immunomodulateurs par voie injectable : les formes non pégylées d'interférons bêta-1a (AVONEX, REBIF), les interférons bêta-1b (BETAFERON, EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE),
- Deux spécialités par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO, cf. avis CT du 05/03/2014) et le diméthyl fumarate (TECFIDERA dont l'inscription au remboursement est en cours, cf. avis CT du 07/05/2014).

Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication restreinte aux formes très actives de SEP-RR³.

Tableau 2. Listes des spécialités indiquées dans le traitement de la SEP.

| Spécialité (DCI) LABORATOIRE | Admin. | Indications* | Date de l'avis CT | SMR [§] | ASMR [§] | Prise en charge |
|---|------------------------|--|-------------------|--|--|-----------------------|
| AVONEX (IFN bêta-1a) BIOGEN FRANCE | IM 1/semaine | <ul style="list-style-type: none"> SEP-RR Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP | 02/06/2010 | Important | ASMR III dans la prise en charge thérapeutique | Oui |
| REBIF (IFN bêta-1a) MERCK SERONO | SC 3/semaine | <ul style="list-style-type: none"> SEP-RR SEP-SP avec poussées | 02/06/2010 | Important | ASMR III dans la prise en charge thérapeutique | Oui |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP | 20/06/2012 | Important | ASMR V dans la prise en charge thérapeutique | Oui |
| BETAFERON (IFN bêta-1b) BAYER SANTE | SC 1 jour/2 | <ul style="list-style-type: none"> SEP-RR SEP-SP avec poussées Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP | 07/05/2014 | Important | ASMR III dans la prise en charge thérapeutique | Oui |
| EXTAVIA (IFN bêta-1b) NOVARTIS PHARMA | SC 1 jour/2 | <ul style="list-style-type: none"> SEP-RR SEP-SP avec poussées Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP | 07/05/2014 | Important | ASMR V par rapport à BETAFERON | Oui |
| COPAXONE acétate de glatiramère) TEVA PHARMA | SC de 1/jour | <ul style="list-style-type: none"> SEP-RR | 02/06/2010 | Important | ASMR III dans la prise en charge thérapeutique | Oui |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP | 06/04/2011 | Important | ASMR V dans la prise en charge thérapeutique | Oui |
| AUBAGIO (tériflunomide) GENZYME | Orale | <ul style="list-style-type: none"> SEP-RR | 05/03/2014 | Important | ASMR V dans la prise en charge thérapeutique | Oui |
| TECFIDERA (diméthyl fumarate) BIOGEN FRANCE | Orale | <ul style="list-style-type: none"> SEP-RR | 07/05/2014 | Important | ASMR V dans la prise en charge thérapeutique | En cours [‡] |
| TYSABRI (natalizumab) BIOGEN FRANCE | Perfusion IV 1/mois | <ul style="list-style-type: none"> Patients présentant une forme très active de SEP-RR malgré un traitement par interféron bêta SEP-RR sévère d'évolution rapide | 29/02/2012 | Important dans les formes agressives de SEP-RR | ASMR III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une forme agressive de SEP-RR [§] | Oui |
| GILENYA (fingolimod) NOVARTIS PHARMA | Orale | | 20/07/2011 | Important | ASMR IV dans la prise en charge thérapeutique | Oui |

* se reporter aux RCP des spécialités pour le libellé détaillé des indications ; [§] se reporter aux avis de transparence pour le libellé complet des SMR et ASMR ; [‡] définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou

plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente ;⁵ procédure d'accès au remboursement en cours.

► Conclusion

Les comparateurs de PLEGRIDY sont les médicaments indiqués en première intention dans le traitement de fond de la SEP-RR.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire repose sur les études suivantes :

- Une étude de phase III, ADVANCE (301) randomisée en double aveugle, de supériorité versus placebo ayant évalué l'efficacité de peginterféron bêta-1a 125 mcg administré toutes les deux ou quatre semaines pendant deux ans chez des patients atteints de SEP-RR ;
- Une phase d'extension de l'étude ADVANCE, étude ATTAIN (302) dont l'objectif est d'évaluer la tolérance de peginterféron bêta-1a pendant deux années supplémentaires chez les patients ayant terminé ADVANCE (cette étude est en cours) ;
- Une méta-analyse en réseau dans laquelle l'efficacité et la tolérance de peginterféron bêta-1a a été comparée à celle des autres traitements immunomodulateurs injectables indiqués dans le traitement de la SEP-RR.

7.1.1 Etude ADVANCE

7.1.1.1 Méthodologie

L'étude ADVANCE est une étude multicentrique randomisée en double aveugle de supériorité versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de peginterféron bêta-1a 125 mcg administré toutes les deux ou quatre semaines chez des patients atteints de SEP-RR.

L'objectif principal était de démontrer l'efficacité de peginterféron bêta-1a sur la diminution du taux annualisé de poussées.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Avoir entre 18 et 65 ans ;
- Un diagnostic confirmé de SEP-RR définie selon les critères de McDonald avec un score EDSS ≤ 5 ⁵ ;
- Avoir présenté au moins deux poussées dans les trois ans précédant l'inclusion dont au moins une poussée dans les 12 mois précédant l'inclusion ;
- Ne pas avoir été traité par interféron dans les six mois précédant l'inclusion.

Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio 1 :1 :1) :

- Peginterféron bêta-1a 125 mcg administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines ;
- Peginterféron bêta-1a 125 mcg administré par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines ;
- Placebo administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines.

⁵ L'échelle EDSS (Expanded disability status scale) permet d'évaluer la sévérité du handicap. L'examen neurologique est divisé en 8 domaines fonctionnels (DF). Un score de sévérité croissant de 0 à 6 ou 7 est attribué à chaque DF (4 majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres). Le score global EDSS va de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès). Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque DF et le nombre de SF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide). Un score de 5 correspond à « une déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ».

Afin d'atténuer les symptômes pseudo-grippaux, le traitement était débuté par l'administration d'une dose de 63 mcg pendant la première semaine, d'une dose de 94 mcg la deuxième semaine puis de la dose de 125 mcg (dose complète) à partir de la quatrième semaine. A l'issue de la première année, les patients du groupe placebo ont été re-randomisés vers les deux groupes peginterféron bêta-1a.

La durée du traitement était de 96 semaines.

Le critère principal d'évaluation était le taux annualisé de poussées à un an. Les poussées étaient définies comme tout symptôme neurologique nouveau ou récurrent non associé à de la fièvre ou à une infection, persistant pendant au moins 24 heures, apparaissant au minimum 30 jours après la poussée précédente et accompagnée de nouveaux signes neurologiques objectifs à l'examen par le neurologue. Les poussées étaient validées par un comité indépendant.

Les principaux critères secondaires (évalués à un an) étaient :

- Le pourcentage de patients avec une progression du handicap définie par une augmentation de l'EDSS d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion et maintenue pendant 12 semaines pour un score EDSS ≥ 1 à l'inclusion ou au moins 1,5 point pour un score EDSS = 0 à l'inclusion ;
- Le pourcentage de patients avec poussées ;
- Les paramètres IRM : le nombre de nouvelles lésions T2 ou lésions élargies en T2 par rapport à l'inclusion.

7.1.1.2 Résultats à un an

Un total de 1 512 patients a été inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT). Au total, 1 332 (88 %) patients ont terminé la première année d'étude : il y a eu 9 % d'arrêt prématuré dans le groupe placebo, 14 % dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines et 12 % dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les quatre semaines (cf. tableau 3).

Tableau 3. Motifs d'arrêts des traitements dans l'étude ADVANCE.

| | Placebo n = 500 | Peginterféron bêta-1a x 1/ 2 semaines n = 512 | Peginterféron bêta-1a x 1/ 4 semaines n = 500 |
|---|--------------------|--|--|
| Arrêt prématuré du traitement, n (%) | 44 | 74 | 62 |
| Progression de la SEP | 0 | 0 | 0 |
| Événement indésirable | 5 | 24 | 24 |
| <i>Syndrome pseudo-grippal</i> | 0 | 4 | 8 |
| Perdu de vue | 3 | 2 | 4 |
| Retrait de consentement | 30 | 35 | 30 |
| Décision de l'investigateur | 0 | 4 | 1 |
| Décès | 2 | 1 | 1 |
| Autres | 4 | 8 | 2 |

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 36,5 ans et le délai médian depuis le diagnostic initial de SEP de 2 ans (minimum : 0 ; maximum : 40).

Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,5 (minimum : 0 ; maximum : 5,5) ; 244 patients (16 %) avaient un score EDSS $\geq 4,0$ à l'inclusion.

Au total, 83 % des patients étaient naïfs de traitement antérieur de la SEP.

Critère principal

Seuls les résultats concernant le groupe ayant reçu peginterféron bêta-1a 125 mcg administré toutes les deux semaines (fréquence d'administration retenue par l'AMM) sont détaillés ci-après.

Le taux annualisé de poussées à un an a été de 0,256 (IC 95 % : [0,206 à 0,318]) dans le groupe peginterféron bêta-1a et de 0,397 (IC 95 % : [0,328 à 0,481]) dans le groupe placebo

correspondant une diminution relative du taux annualisé de poussées dans le groupe peginterféron bêta-1a comparativement au placebo de 36 % (risque relatif [RR] : 0,644 ; IC 95 % : [0,500 à 0,831]) (cf. tableau 4).

Tableau 4. Taux annualisé de poussées à un an dans l'étude ADVANCE - population ITT.

| | Placebo n = 500 | Peginterféron bêta-1a x 1/ 2 semaines n = 512 |
|--|----------------------------|--|
| Nombre de patients avec poussée, n (%) | | |
| 0 | 358 (72) | 422 (82) |
| 1 | 110 (22) | 71 (14) |
| 2 | 26 (5) | 13 (3) |
| 3 | 5 (1) | 5 (< 1) |
| ≥ 4 | 1 (< 1) | 1 (< 1) |
| Nombre total de poussées | 181 | 116 |
| Nombre total de patients-année | 445,2 | 435,7 |
| Taux annualisé de poussées ajusté* | | |
| % | 0,397 | 0,256 |
| [IC 95 %] | [0,328 à 0,481] | [0,206 à 0,318] |
| Risque relatif | | 0,644 |
| [IC 95 %] | | [0,500 à 0,831] |
| Valeur de p | | 0,0007 |

* Le taux annualisé de poussée a été ajusté sur le score EDSS à l'inclusion, l'âge et le taux de poussées dans les trois années précédant l'inclusion.

Critères secondaires

- **Pourcentage estimé de patients avec poussées à un an**

Le pourcentage estimé de patients avec poussées à un an (Kaplan Meier) a été diminué dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines par rapport au placebo : 0,187 dans le groupe peginterféron bêta-1a versus 0,291 dans le groupe placebo correspondant à une diminution relative du risque de poussée dans le groupe peginterféron bêta-1a comparativement au placebo de 39 % (Hazard ratio [HR] : 0,61 ; IC 95 % : [0,47 à 0,80]).

- **Progression du handicap**

Le pourcentage estimé de patients avec une progression du handicap à un an (Kaplan-Meier) avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 semaines a été diminué dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines comparativement au groupe placebo : 0,068 dans le groupe peginterféron bêta-1a versus 0,105 dans le groupe placebo correspondant à une diminution relative du risque de progression du handicap à un an dans le groupe peginterféron bêta-1a comparativement au placebo de 38 % (HR : 0,62 ; IC 95 % : [0,40 à 0,97]).

A la demande du CHMP, des analyses complémentaires sur le risque de progression du handicap ont été réalisées :

- Progression du handicap confirmée à 24 semaines ;
- Prise en compte de la définition de l'augmentation du score EDSS selon les recommandations du CHMP⁶ : augmentation de 1.0 point du score EDSS si EDSS à l'inclusion ≤ 5,5 ou augmentation de 0,5 point si EDSS à l'inclusion >5.5.

⁶ European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. September 2012.

Après une année, le risque de progression du handicap confirmée à 24 semaines a été diminué dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines par rapport au placebo selon les deux définitions retenues pour la progression du handicap :

- Le risque de progression du handicap a été de 0,46 (IC 95 % : [0,26 à 0,81]) selon la définition du protocole (une augmentation d'au moins 1 point de l'EDSS si valeur d'inclusion ≥ 1 ou une augmentation d'au moins 1,5 point si la valeur à l'inclusion est égale à 0) ;
- Le risque de progression du handicap a été de 0,59 (IC 95 % : [0,36 à 0,98]) selon la définition des recommandations du CHMP.

- Paramètres IRM

Le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion à un an par rapport à l'inclusion était diminué dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines par rapport au placebo : le nombre moyen de lésions en T2 nouvelles ou en expansion était de 10,9 dans le groupe placebo versus 3,6 dans le groupe le groupe peginterféron bêta-1a correspondant à une diminution relative de 67 % (RR : 0,33 ; IC 95 % : [0,27 à 0,40]).

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes des principaux critères d'évaluation ont été réalisées. Les sous-groupes étaient définis selon :

- les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (genre, âge, poids, origine géographique) ;
- les caractéristiques de la maladie à l'inclusion (nombre de poussées dans les 3 ans avant l'inclusion, nombre de poussées dans les 12 mois avant l'inclusion, critères de McDonald, traitement antérieur de la SEP, score EDSS, volume des lésions T2, présence de lésions rehaussées au Gadolinium)

Il n'a pas été observé de différence sur le taux annualisé de poussées (critère principal) dans les différents sous-groupes de patients.

7.1.1.3 Résultats à deux ans

Au total, 1 332 (88 %) patients ont poursuivi l'étude pendant la deuxième année :

- 876 patients ayant reçu le peginterféron bêta-1a pendant la première année l'ont continué au même dosage ;
- 456 patients ayant reçu le placebo pendant la première année ont été re-randomisés pour recevoir du peginterféron bêta-1a administré toutes les deux ou quatre semaines (228 patients dans chaque groupe).

Parmi eux, 1 198 patients (90 %) ont terminé l'étude.

Chez les patients ayant reçu le peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines pendant les deux années, le taux annualisé de poussée pendant la seconde année a été de 0,179 (IC 95 % : [0,131 à 0,245]).

Chez les patients ayant reçu le placebo pendant la première année puis le peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines à partir de la seconde année, le taux annualisé de poussée pendant la seconde année a été de 0,291 (IC 95 % : [0,207 à 0,408]).

7.1.2 Méta-analyse en réseau

7.1.2.1 Méthodologie

L'objectif de cette méta-analyse en réseau était de comparer de façon indirecte l'efficacité du peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines à celles des autres traitements immunomodulateurs injectables de la SEP-RR.

Une revue systématique a été menée dans MEDLINE, EMBASE et la Cochrane Library jusqu'en mars 2014. Une recherche manuelle des études dans clinicaltrials.gov, le méta-registre des essais contrôlés et les comptes-rendus de congrès a été effectuée.

Les études incluses étaient les études contrôlées randomisées de plus de 6 mois évaluant un traitement immunomodulateur chez des patients atteints de SEP-RR ou dans une population comprenant au moins 80 % de patients avec une SEP-RR.

Les traitements immunomodulateurs inclus dans l'analyse étaient les suivants : les interférons bêta-1a et bêta-1b, l'acétate de glatiramère et le peginterféron bêta-1a.

Les critères d'évaluation étaient notamment :

- le taux annualisé de poussées,
- le taux annualisé de poussées nécessitant une hospitalisation,
- la progression du handicap confirmée à 3 et 6 mois,
- la proportion de patients sans poussée à 12 mois.

Seuls seront présentés ici les résultats sur le taux annualisé de poussées et la progression du handicap confirmée à 3 mois dans la mesure où :

- il n'existe pas de résultats sur la progression du handicap confirmée à 6 mois pour les traitements immunomodulateurs hormis AVONEX ;
- les résultats sur le taux annualisé de poussées nécessitant une hospitalisation et la proportion de patients sans poussée à 12 mois n'ont pas permis de conclure compte tenu du nombre insuffisant d'études ayant pris en compte ces paramètres.

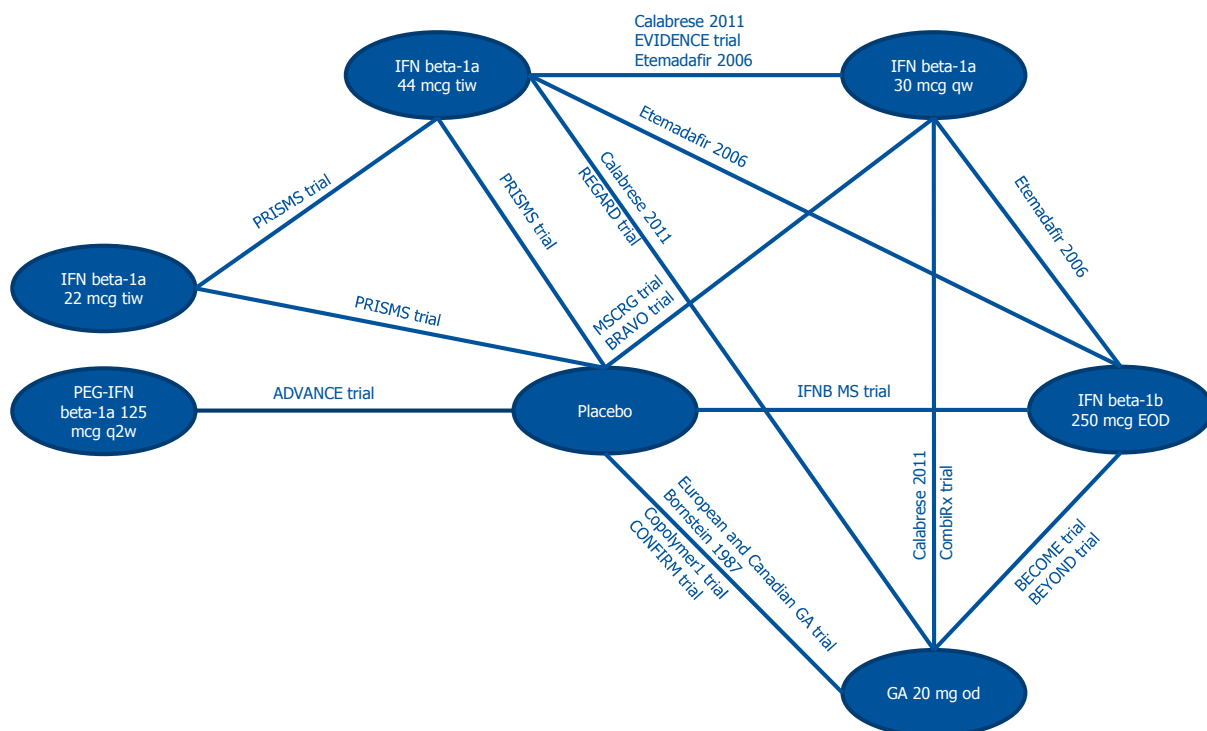
7.1.2.2 Résultats

Au total, 16 études randomisées ont été incluses dans l'analyse (9 études versus placebo et 7 études incluant des comparaisons directes entre deux traitements immunomodulateurs).

Les données concernant le peginterféron bêta-1a ont reposé sur les résultats à un an de l'étude ADVANCE.

La durée des études était comprise entre 36 et 260 semaines. Le nombre de patients inclus était compris entre 50 et 2 244. Les patients inclus étaient atteints de SEP-RR, avaient un score EDSS moyen compris entre 2,2 et 2,5 à l'inclusion et avaient eu en moyenne 1,4 à 1,9 poussée l'année précédant l'inclusion. Le délai médian depuis le diagnostic de SEP était compris entre 0,9 ans et 4 ans. L'inclusion de patients ayant reçu un traitement antérieur de la SEP était mentionnée dans trois études seulement (elle était au maximum de 40,5 % dans les trois études pour lesquelles cette information était disponible).

Figure 1. Réseau de comparaisons de la MTC pour le taux annualisé de poussées.



Taux annualisé de poussées

Le peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines a été supérieur au placebo sur le taux annualisé de poussées (risque relatif : 0,650 ; IC 95 % : [0,493 à 0,867]).

Il n'a pas été observé de différence entre le peginterféron bêta-1a et les traitements actifs auxquels il a été comparé, les interférons bêta non pégylés et l'acétate de glatiramère (cf. tableau 5).

Tableau 5. Ratio du taux annualisé de poussées du peginterféron bêta-1a versus les autres traitements immunomodulateurs injectables de la SEP-RR.

| Comparison | Rate Ratio (95% CrI) |
|-------------------------|-----------------------|
| IFN beta-1a 30 mcg qw | 0.877 (0.650 - 1.196) |
| IFN beta-1b 250 mcg EOD | 0.954 (0.696 - 1.307) |
| IFN beta-1a 22 mcg tiw | 0.916 (0.642 - 1.300) |
| IFN beta-1a 44 mcg tiw | 0.984 (0.724 - 1.359) |
| GA 20 mg od | 1.001 (0.749 - 1.373) |
| Placebo | 0.650 (0.493 - 0.867) |

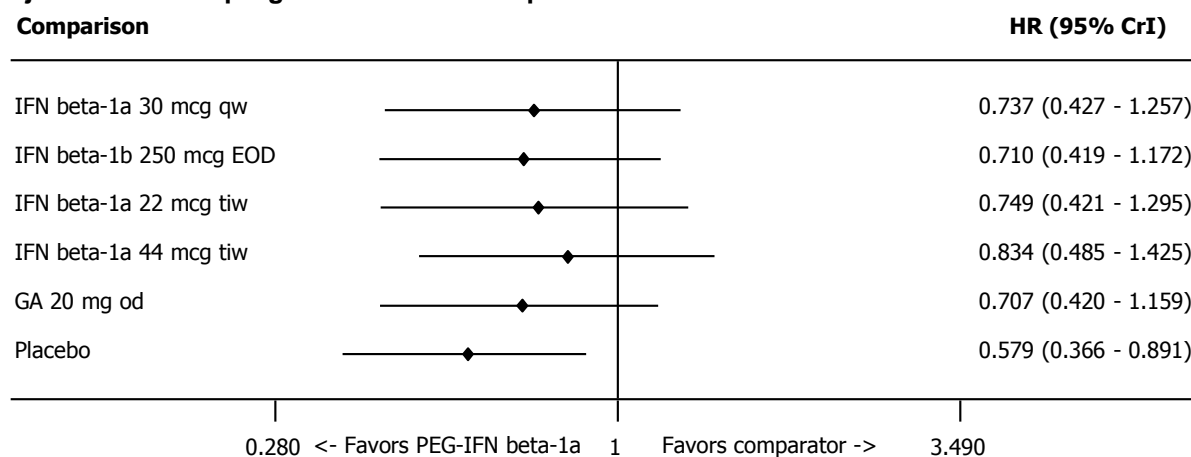
0.200 1 5.000
 <- Favors PEG-IFN beta-1a Favors comparator ->

Progression du handicap

Le peginterféron bêta-1a a été plus efficace que le placebo sur la progression du handicap avec une progression EDSS confirmée à 12 semaines (HR : 0,579 ; IC 95 % : [0,366 à 0,891]).

Aucune différence n'a été observée entre le peginterféron bêta-1a et les autres traitements actifs (interférons bêta et acétate de glatiramère) sur la progression du handicap confirmé à 12 semaines (cf. tableau 6).

Tableau 6. Hazard ratio du peginterféron bêta-1a versus les autres traitements immunomodulateurs injectables sur la progression du handicap confirmée à 12 semaines.



07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues de l'étude ADVANCE

7.2.1.1 Données versus placebo à 1 an

Pendant la phase contrôlée versus placebo de l'étude ADVANCE, 1 012 patients ont été exposés au peginterféron bêta-1a et 500 patients au placebo.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement ou arrêté à cause d'un événement indésirable a été de 5 % dans les groupes interféron bêta-1a et de 1 % dans le groupe placebo.

Les données présentées ci-après concernent la comparaison entre le peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines au placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le peginterféron bêta 1-a par rapport au placebo ont été : les réactions au site d'injection (érythème, douleur, démangeaison) et les symptômes pseudo-grippaux (cf. tableau 7).

Tableau 7. Evénements indésirables versus placebo de l'étude ADVANCE à 1 an.

| | Placebo n = 500 | Peginterféron bêta-1a x 1/ 2 semaines n = 512 |
|-----------------------------------|--------------------|---|
| Erythème au site d'injection | 7 % | 62 % |
| Symptômes pseudo-grippaux | 13 % | 47 % |
| Pyrexie | 15 % | 45 % |
| Céphalées | 33 % | 44 % |
| Myalgie | 6 % | 19 % |
| Frissons | 5 % | 17 % |
| Douleur au site d'injection | 3 % | 15 % |
| Asthénie | 8 % | 13 % |
| Démangeaisons au site d'injection | 1 % | 13 % |
| Arthralgie | 7 % | 11 % |

7.2.1.2 Données à deux ans

Les événements indésirables les plus fréquents étaient identiques à ceux rapportés pendant la première année :

- Erythème au site d'injection (64 %) ;
- Syndrome pseudo-grippal (51 %) ;
- Pyrexie (43 %) ;
- Céphalée (42 %).

7.2.2 Données issues de l'étude ATTAIN

L'étude ATTAIN est une étude d'extension sur 2 ans de l'étude ADVANCE visant à évaluer la tolérance à long terme de peginterféron bêta-1a. Cette étude est actuellement en cours (rapport final prévu pour mars 2016).

Dans le cadre de l'analyse intermédiaire du 24 octobre 2012, 508 patients avaient reçu au moins une dose de peginterféron bêta-1a et 46 patients avaient été suivis pendant au moins 1 an.

Aucun événement indésirable nouveau n'a été identifié à la date de l'analyse intermédiaire.

7.2.3 Risques particuliers

Les données décrites ci-après sont issues des deux études cliniques, ADVANCE et ATTAIN. A la date du cut-off du 24 octobre 2012, 1 468 patients ont été traités par peginterféron bêta-1a jusqu'à 177 semaines (exposition équivalente à 1 932 patients-année) : 1 093 ont été exposés pendant au moins un an et 415 pendant au moins deux ans.

Symptômes pseudo-grippaux

Des symptômes pseudo-grippaux ont été rapportés par 47 % des patients sous peginterféron bêta-1a et 13 % des patients sous placebo. L'incidence des symptômes pseudo-grippaux (affections pseudo-grippales, frissons, hyperpyrexie, douleur musculo-squelettique, myalgie, douleur, pyrexie) était plus fréquente au début du traitement et a généralement diminué au cours des 6 premiers mois. Parmi les patients ayant rapporté des symptômes pseudo-grippaux, 90 % les ont rapportés comme étant peu ou modérément sévères. Aucun n'a été considéré comme grave. Moins d'1 % des patients sous peginterféron bêta-1a durant la phase contrôlée versus placebo de l'étude ADVANCE a arrêté le traitement en raison de symptômes pseudo-grippaux.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (par exemple erythème, douleur, prurit, ou oedème au site d'injection) ont été rapportées par 66 % des patients sous peginterféron bêta-1a versus 11 % des patients du groupe placebo. L'érythème au site d'injection a été la réaction au site d'injection la plus fréquemment rapportée. Parmi les patients ayant rapporté des réactions au site d'injection, 95% les ont rapportées comme étant peu ou modérément sévères. Un patient parmi 1 468 patients sous peginterféron bêta-1a dans les études ADVANCE et ATTAIN a présenté une nécrose au site d'injection qui a été résolue par des soins médicaux standards.

Elévation des transaminases hépatiques

L'incidence de l'élévation des transaminases hépatiques a été plus fréquente chez les patients sous peginterféron bêta-1a que dans le groupe placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation était < 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Une augmentation des alanines aminotransférases et aspartate aminotransférases (>5 fois LSN), a été rapportée respectivement chez 1 % et <1 % des patients sous placebo et 2 % et < 1% des patients traités par peginterféron bêta-1a. Dans les études cliniques, une élévation du taux des transaminases hépatiques sériques associée à une élévation de la bilirubine sérique a été observée chez deux patients ayant présenté des anomalies hépatiques avant de débiter le traitement par peginterféron bêta-1a. Les deux cas ont été résolus après l'arrêt de peginterféron bêta-1a.

Affections hématologiques

Une diminution du nombre de globules blancs de $<3.0 \times 10^9/L$ a été observée chez 7 % des patients sous peginterféron bêta-1a et chez 1 % des patients sous placebo. Le nombre moyen de globules blancs est resté dans les limites normales chez les patients traités par peginterféron bêta-1a. La baisse du nombre de globules blancs n'était pas associée à un risque plus élevé d'infections ou d'infections graves. L'incidence d'une baisse potentiellement cliniquement significative du nombre de lymphocytes ($<0.5 \times 10^9/L$) (<1%), de neutrophiles ($\leq 1.0 \times 10^9/L$) (<1%)

et de plaquettes ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1 \%$) était similaire chez les patients traités par peginterféron bêta-1a et chez les patients sous placebo. Deux cas graves ont été rapportés chez des patients traités par peginterféron bêta-1a : un patient ($< 1 \%$) a présenté une thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes $< 10 \times 10^9/L$), un autre patient ($< 1 \%$) a présenté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0.5 \times 10^9/L$). Chez les deux patients, le nombre de cellules est revenu à la normale après arrêt de peginterféron bêta-1a. Une légère baisse du taux moyen de globules rouges a été observée chez les patients sous peginterféron bêta-1a. L'incidence d'une diminution du nombre de globules rouges pouvant être cliniquement significative ($< 3.3 \times 10^{12}/L$) était similaire chez les patients sous peginterféron bêta-1a et sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité

Des effets d'hypersensibilité ont été rapportés chez 16 % des patients traités par peginterféron bêta-1a et 14 % des patients sous placebo. Moins de 1 % des patients sous peginterféron bêta-1a ont présenté une hypersensibilité grave (par ex. angio-oedème, urticaire) et la guérison est intervenue rapidement après traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes.

Dépression et idées suicidaires

L'incidence globale des effets indésirables liés à la dépression et aux idées suicidaires a été de 8 % dans le groupe peginterféron bêta-1a et dans le groupe placebo. L'incidence d'effets indésirables graves liés à la dépression et aux idées suicidaires a été similaire et peu fréquente ($< 1\%$) tant pour le groupe de patients sous peginterféron bêta-1a administré toutes les 2 semaines que dans le groupe de patients sous placebo.

Crise d'épilepsie

L'incidence des crises d'épilepsie était peu fréquente et comparable dans le groupe de patients sous peginterféron bêta-1a et dans le groupe placebo ($< 1\%$ dans chaque groupe).

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

07.3 Résumé & discussion

Une étude randomisée double-aveugle (ADVANCE) a comparé l'efficacité de peginterféron bêta-1a à celle du placebo pendant un an chez des patients atteints de SEP-RR. Le taux annualisé de poussées et le risque de progression du handicap ont été diminués par rapport au placebo :

- le taux annualisé de poussées à un an a été de 0,256 (IC 95 % : [0,206 à 0,318]) dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines et de 0,397 (IC 95 % : [0,328 à 0,481]) dans le groupe placebo correspondant à une diminution relative du taux annualisé de poussées dans le groupe peginterféron bêta-1a comparativement au placebo de 36 % (risque relatif [RR] : 0,644 ; IC 95 % : [0,500 à 0,831]) ;
- le pourcentage estimé de patients avec une progression du handicap à un an avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 semaines a été de 0,068 dans le groupe peginterféron bêta-1a administré toutes les deux semaines et de 0,105 dans le groupe placebo correspondant à une diminution relative du risque de progression du handicap à un an dans le groupe peginterféron bêta-1a comparativement au placebo de 38 % (HR : 0,62 ; IC 95 % : [0,40 à 0,97]) ; dans le cadre d'une analyse post-hoc, le risque de progression du handicap avec une progression de l'EDSS confirmée à 24 semaines défini selon les recommandations du CHMP a également été diminué comparativement au placebo (HR : 0,59 ; IC 95 % : [0,36 à 0,98]).

L'efficacité de PLEGRIDY a été comparée de façon indirecte à celle des autres immunomodulateurs par voie injectable indiqués dans le traitement de la SEP-RR (interférons bêta non pégylés et acétate de glatiramère) dans le cadre d'une méta-analyse en réseau. Au total, 16 études ont été incluses (9 études versus placebo et 7 études de comparaison directe entre traitements actifs).

Dans cette méta-analyse, l'efficacité de PLEGRIDY sur le taux annualisé de poussées et la progression du handicap a été supérieure à celle du placebo. Aucune différence n'a été observée sur le taux annualisé de poussées et le risque de progression du handicap entre PLEGRIDY et les autres traitements actifs.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par PLEGRIDY dans les études cliniques ont été les réactions au site d'injection et les symptômes pseudo-grippaux.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur :

- les interférons bêta 1a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta-1b (BETAFERON et EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée (BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, COPAXONE) ou intramusculaire (AVONEX) à des rythmes variés de 1 à 7 injections par semaine ;
- deux spécialités par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO) et le dimethyl fumarate (TECFIDERA dont l'inscription au remboursement est en cours).

PLEGRIDY est le premier peginterféron bêta indiqué dans le traitement de fond de la SEP-RR. Par rapport aux autres interférons bêta et à l'acétate de glatiramère, sa fréquence d'administration est réduite à une injection par voie sous-cutanée toutes les deux semaines.

PLEGRIDY est une alternative aux autres médicaments de première intention indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds. Les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivé de progression du handicap entre les poussées.

- PLEGRIDY est un traitement de fond à visée préventive des poussées de SEP-RR.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Les alternatives thérapeutiques sont les autres médicaments de première intention indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.
- Compte-tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact de PLEGRIDY sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PLEGRIDY est important « chez l'adulte dans le traitement des forme rémittentes récurrentes de sclérose en plaques ».

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

PLEGRIDY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR).

09.3 Population cible

La prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 126 / 100 000 au 31 décembre 2012 pour le régime général⁷. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 83 000.

Parmi elles, environ 60 % auraient une SEP de forme rémittente récurrente⁸, soit près de 50 000 malades.

⁷ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

⁸ HAS. Commission de la transparence. Réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère. Juillet 2010. www.has-sante.fr

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Adaptés aux conditions de prescription

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception