

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

AVONEX 30 µg (6 MUI), poudre et solvant pour solution injectable IM
Flacon unidose de poudre + seringue pré-remplie de solvant
Boîte de 4

BIOGEN FRANCE SA

Interféron β1-a

Liste I – médicament d'exception

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement

Médicament soumis à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 13 mars 1997

Rectificatifs :

- 30/01/1998 : modification des conditions de prescription
- 03/12/2001 : modification du libellé de l'indication
- 07/05/2002 : extension d'indication

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription

Extension d'indication thérapeutique au :

Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant

- accompagné d'un processus inflammatoire actif s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse,
- si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et,
- si ces patients sont considérés à haut risque de développer une Sclérose En Plaques (SEP) cliniquement définie

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Interféron β 1-a

1.2. Indications

AVONEX (interféron bêta-1a) est indiqué dans le traitement des patients capables de se déplacer seuls, atteints des formes évoluant par poussées de sclérose en plaques, définies par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques (rechutes) au cours des trois dernières années sans évidence de progression régulière entre les rechutes. AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des rechutes.

AVONEX est aussi indiqué dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant,

- **accompagné d'un processus inflammatoire actif s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse,**
- **si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et,**
- **si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie**

AVONEX n'a pas encore été étudié chez des patients atteints d'une forme progressive de sclérose en plaques. Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive.

Les patients ne répondent pas tous au traitement par AVONEX. Aucun critère clinique permettant de prédire la réponse au traitement n'a été identifié.

1.3. Posologie

La posologie recommandée d'AVONEX dans le traitement des formes de sclérose en plaques évoluant par poussées est de 30 μ g administrés par voie intramusculaire 1 fois par semaine.

Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 μ g) une fois par semaine. Le traitement devra être mis en place par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'AVONEX chez les patients âgés de moins de 16 ans. Par conséquent, AVONEX ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Il convient de changer le site d'injection intramusculaire chaque semaine.

Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par AVONEX, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant

les 24 h suivant l'injection est conseillée. Ces symptômes sont habituellement présents pendant les premiers mois de traitement.

A ce jour, la durée totale du traitement n'est pas connue. Les patients devront être examinés au plan clinique après 2 ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas avec le médecin traitant. Le traitement devra être interrompu chez les patients développant une forme chronique progressive de sclérose en plaques.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	Immunomodulateurs
A	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines
11	:	Interféron bêta

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

AVONEX est le seul interféron *bêta* indiqué dans le traitement des patients à haut risque de développer une SEP rémittente après le premier épisode démyélinisant.

Autres spécialités (interféron *bêta*) indiquées dans le traitement de la SEP de type rémittente (cliniquement confirmée):

- (IFN β 1-a) REBIF 22 et 44 μ g SC, solution injectable pour voie S.C. en seringue préremplie

REBIF est indiqué dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) qui ont eu 2 poussées ou plus au cours des deux années précédentes.

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussée associée.

- (IFN β 1-b) BETAFERON 250 μ g/ml, poudre et solvant pour solution injectable

BETAFERON est indiqué dans le traitement de la forme rémittente-récurrente de SEP avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Corticothérapie, immunosuppresseurs.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude **CHAMPS** : Intramuscular interferon *beta* 1-a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. (N Engl J Med 2000; 343 : 898-904).

Etude multicentrique randomisée en double aveugle comparant AVONEX (30µg IM 1 fois par semaine) au PLACEBO conduite chez 383 patients ayant une 1^{ère} poussée clinique isolée (névrite optique, myélite transverse incomplète ou syndrome tronculaire ou cérébelleux) et au moins 2 lésions en T2 à l'IRM.

La durée prévue de l'étude était de 3 ans mais les résultats d'une analyse intermédiaire planifiée dans le protocole, favorables pour les patients traités par AVONEX, ont conduit à arrêter l'étude à 2 ans.

Critère de jugement : apparition du second évènement démyélinisant confirmant le diagnostic de SEP.

Critères secondaires : apparition ou développement de lésions à l'IRM.

3.1 Résultats d'efficacité (analyse KAPLAN-MEIER)

3.1.1 Analyse en Intention de Traiter :

A 2 ans : 56% des patients du groupe AVONEX et 48% des patients du groupe PLACEBO ont été traités pendant au moins 2 ans.

Des données de suivi existent pour 62% des patients du groupe AVONEX et 52% des patients du groupe PLACEBO.

A 3 ans : environ 20% (36) des patients du groupe AVONEX et 15% (25) du groupe PLACEBO ont été traités pendant 3 ans.

Résultats sur la population totale en Intention de traiter :

	PLACEBO IM 1/semaine (n=190)	AVONEX 30µg IM 1/ semaine (n=193)	p
Probabilité cumulée d'apparition d'une SEP cliniquement définie à 2 ans	38,6%	21,1%	S
Probabilité cumulée d'apparition d'une SEP cliniquement définie à 3 ans	50%	35%	S

Au cours des 3 années de suivi, AVONEX réduit la probabilité d'apparition d'un deuxième évènement démyélinisant de 44 % versus PLACEBO.

Sur les critères secondaires radiologiques, la différence est significative en faveur d'AVONEX sur les 3 critères IRM à 6, 12 et 18 mois (nombre de nouvelles lésions ou lésions en expansion en T2, nombre de lésions prenant le contraste, modification du volume des lésions,)

Sorties d'essai (toutes causes confondues) :

37 patients (19%) du groupe AVONEX versus 28 (15%) du groupe PLACEBO.

3.1.2 Analyse a posteriori sur un sous groupe de patients :

Une analyse *post-hoc* a été réalisée sur un sous-groupe de patients considérés à haut risque de développer une SEP défini par la présence à l'IRM initiale d'au moins 1 lésion réhaussée par le gadolinium et 9 lésions en T2 (91 patients répondaient à ces critères).

Résultats :

	PLACEBO IM 1/semaine (n= 40)	AVONEX 30µg IM 1/ semaine (n=51)	p
Probabilité cumulée d'apparition d'une SEP cliniquement définie à 2 ans dans le sous groupe de patients défini a posteriori	56%	21%	S

Le temps moyen de survenue de la seconde poussée de SEP n'a pas été estimé.

3.2 Tolérance :

Tolérance clinique (exprimée en pourcentage de patients ayant présenté l'effet):

	PLACEBO IM 1/semaine (n=190)	AVONEX 30µg IM 1/ semaine (n=193)	p
Réactions locales	15%	21%	
Dépression	13%	20 %	NS
Syndrome pseudo-grippal	22%	39%	S
Effet Indésirable Grave	19 (10%)	12 (6%)	
Sortie d'essai pour EI	7	1	

Au cours des 6 premiers mois de traitement, un syndrome pseudo grippal a été rapporté chez 54% des patients du groupe AVONEX et 26% des patients du groupe PLACEBO.

Des anomalies biologiques (augmentation des enzymes hépatiques ASAT/ ALAT, perturbation de l'hémogramme) sont apparues plus fréquemment chez les patients du groupe AVONEX que chez ceux du groupe PLACEBO mais aucune n'a entraîné de sortie d'essai.

Le profil de tolérance observé dans cet essai est comparable à celui rapporté dans les études précédentes.

3.3 Conclusion

Le traitement par AVONEX, après un premier évènement neurologique évocateur d'une SEP, des patients ayant à l'IRM des lésions évolutives évocatrices de SEP (cf

infra) permet de diminuer le risque de survenue d' un second épisode à 2 et 3 ans par rapport au placebo.

La réduction du risque d'apparition d'un second épisode démyélinisant observée dans la population en intention de traiter est de 44% versus 66% dans le sous-groupe de patients considérés à haut risque au cours des 3 années de suivi.

Cette différence est liée à l'évolutivité plus marquée des patients considérés à haut risque : chez les patients traités par AVONEX, le risque d'apparition d'une seconde poussée est identique dans les deux populations analysées (21% et 21,1%); chez les patients sous PLACEBO, le risque d'apparition d'une seconde poussée est plus important dans la population des patients considérés à haut risque (56%) que dans la population en intention de traiter (38,6%).

Les conséquences de cet effet observé à 2 et 3 ans sur l'évolution à long terme de la maladie et sur le handicap ne sont pas connues.

Les résultats de suivi des patients ayant participé à l'étude CHAMPS sont attendus en 2005.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu (*dans l'extension d'indication, traitement après la première poussée*)

La sclérose en plaques est une pathologie se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Les autres interférons sont indiqués pour le traitement des patients ayant fait deux épisodes démyélinisants définissant une SEP cliniquement confirmée. Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse indiquée dans le traitement de SEP à ce stade de la maladie.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les résultats obtenus dans cette extension d'indication confirment l'Amélioration du Service Médical Rendu précédemment attribué à cette spécialité (amélioration majeure, niveau I).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique (*dans le cadre de l'extension d'indication*)

AVONEX est le premier interféron *bêta* indiqué dans le traitement des patients à haut risque de développer une SEP après un premier épisode démyélinisant .

L'évolution de la maladie est imprévisible et variable en termes de fréquence des poussées, de séquelles, de progression du handicap. L'existence de formes bénignes ou de sévérité modérée de SEP justifie de ne pas traiter tous les patients dès la première poussée.

Seuls les patients considérés à haut risque d'évolution vers une SEP cliniquement confirmée doivent être mis sous traitement. Il n'existe pas de facteur prédictif spécifique d'évolution de la maladie mais la dissémination spatiale et temporelle des lésions à l'IRM est en faveur d'une forme évolutive de SEP. La charge lésionnelle en T2 et la présence de lésions rehaussées par le gadolinium constituent les critères actuellement retenus (Critères IRM de Mc DONALD et al, Conférence de Consensus sur la Sclérose en Plaques, ANAES 7 et 8 juin 2001).

Sont considérés à haut risque les patients qui réunissent les critères IRM suivants :

a) Critères de dissémination dans l'espace :

Mise en évidence à l'IRM (3 des 4 critères suivants) :

- une lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions en T2 en l'absence de lésions rehaussées par le gadolinium
- au moins trois lésions périventriculaires
- au moins une lésion sous-tentorielle,
- au moins une lésion juxta-corticale,

Note : une lésion médullaire peut remplacer une lésion encéphalique

Lorsque le premier épisode démyélinisant est polysymptomatique (objectivation sans ambiguïté d'au moins 2 localisations par la clinique), les critères IRM de dissémination dans l'espace précédents ne sont pas requis.

b) Critères de dissémination dans le temps :

Si la première IRM est réalisée 3 mois ou plus après la survenue de l'épisode neurologique inaugural,

- la présence d'une lésion Gd+ suffit à attester de la dissémination dans le temps pourvu qu'il s'agisse d'un territoire distinct de celui impliqué dans l'épisode neurologique initial.
- en l'absence de lésion Gd+, une deuxième IRM est requise dans un délai recommandé de trois mois entre les deux imageries : la dissémination temporelle est attestée par la présence d'une lésion nouvelle en T2 ou d'une lésion Gd+.

Si la première IRM est réalisée moins de 3 mois après l'épisode neurologique inaugural,

- la présence d'une lésion Gd+ nouvelle sur une deuxième IRM réalisée au moins trois mois après l'épisode neurologique inaugural atteste de la dissémination dans le temps.
- en l'absence de lésion Gd+ sur cette deuxième IRM, la présence d'une lésion nouvelle en T2 ou d'une lésion Gd+ sur une troisième IRM réalisée au moins trois mois après l'imagerie initiale, atteste de la dissémination temporelle.

Ainsi les patients ayant présenté un seul évènement neurologique compatible avec une pathologie démyélinisante, peuvent être traités si cet évènement est associé aux critères suivants :

- une symptomatologie (ou une poussée) suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse,
- si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et,
- si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie (tels que définis supra).

La répétition des IRM n'apparaît pas justifiée dans le suivi du patient.

4.4. Population cible

La population cible d'AVONEX est représentée par :

4.4.1 Les patients à haut risque traités après le premier épisode démyélinisant (extension d'indication) :

Estimation :

La définition de la sévérité de la poussée reste une évaluation clinique. La « définition IRM » des patients à risque est récente.

Les données épidémiologiques, en fonction de ces critères de mise sous traitement, ne sont pas disponibles.

La population cible correspondant à cette extension d'indication serait estimée (avis d'experts) à environ 1 500 patients par an.

4.4.2 Les patients :

- capables de se déplacer seuls
- atteints des formes de sclérose en plaques évoluant par poussées,
- définies par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques (rechutes) au cours des trois dernières années sans évidence de progression régulière entre les rechutes.

Estimation :

- un nombre de patients souffrant de sclérose en plaques proche de 50 000 (Conférence Consensus 2001).
- parmi eux, environ 80% auraient une forme rémittente de SEP
- dont 50% avec poussées
- parmi eux, 50% à 60% auraient eu deux poussées ou plus au cours des trois dernières années.

Sur ces bases, la population cible dans cette d'indication d'AVONEX serait de l'ordre de 10 000 à 12 000 patients.

4.4.3 La population cible totale serait estimée à environ 11 500 à 13 500 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Avis favorable à l'inscription de la spécialité AVONEX 30µg solution injectable, 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'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Les critères de sélection des patients considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement confirmée et l'efficacité d'AVONEX chez ces patients feront l'objet d'un réexamen dans deux ans.

4.5.2 Périmètre de remboursement (extension d'indication)

Pour les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, le remboursement de la spécialité est limité aux patients réunissant les critères suivants :

- événement suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse,
- si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus
- si les critères IRM de dissémination temporo-spatiale des lésions sont réunis :

a) Critères de dissémination dans l'espace (au moins 3 des 4 critères suivants) :

- une lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions enT2 en l'absence de lésions réhaussées par le gadolinium
- au moins trois lésions périventriculaires,
- au moins une lésion sous-tentorielle,
- au moins une lésion juxta-corticale,

Note : une lésion médullaire peut remplacer une lésion encéphalique

Lorsque le premier épisode démyélinisant est polysymptomatique (objectivation sans ambiguïté d'au moins 2 localisations par la clinique), les critères IRM de dissémination dans l'espace précédents ne sont pas requis.

b) Critères de dissémination dans le temps :

Si la première IRM est réalisée 3 mois ou plus après la survenue de l'épisode neurologique inaugural,

- la présence d'une lésion Gd+ suffit à attester de la dissémination dans le temps pourvu qu'il s'agisse d'un territoire distinct de celui impliqué dans l'épisode neurologique initial.
- en l'absence de lésion Gd+, une deuxième IRM est requise dans un délai recommandé de trois mois entre les deux imageries : la dissémination temporelle est attestée par la présence d'une lésion nouvelle en T2 ou d'une lésion Gd+.

Si la première IRM est réalisée moins de 3 mois après l'épisode neurologique inaugural,

- la présence d'une lésion Gd+ nouvelle sur une deuxième IRM réalisée au moins trois mois après l'épisode neurologique inaugural atteste de la dissémination dans le temps.

- en l'absence de lésion Gd+ sur cette deuxième IRM, la présence d'une lésion nouvelle en T2 ou d'une lésion Gd+ sur une troisième IRM réalisée au moins trois mois après l'imagerie initiale, atteste de la dissémination temporelle.

4.5.3 Conditionnement : adapté à un mois de traitement.

4.5.4 Taux de remboursement : 65%

4.5.5 Médicament d'exception.

La commission souhaite que le carnet de suivi demandé pour les patients atteints de sclérose en plaques ayant eu 2 poussées au cours des 3 années précédentes soit étendu au suivi des patients traités dans le cadre de cette extension d'indication.