

*AVIS DE LA COMMISSION
Réunion n°22 du 4 juin 1997
Réunion n°23 du 18 juin 1997*

AVONEX® 30 mg (6 MUI) poudre et solvant pour solution injectable (B/4)

Laboratoires Biogen® France S.A.

interféron bêta-1a

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en neurologie
Renouvellement de la prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Date de l'AMM communautaire : 13 mars 1997

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA
TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

L'interféron bêta-1a recombinant est une glycoprotéine de poids moléculaire 22.500 daltons, contenant 166 acides aminés et produite par une souche recombinante de cellules CHO (Chinese Hamster Ovary cell) exprimant le gène codant pour l'interféron (IFN) β naturel.

Originalité :

L'interféron β -1a est une molécule originale, glycosylée et de séquence identique à celle de l'IFN β naturel humain, à la différence de BETAFERON (IFN bêta-1b) déjà commercialisé, qui est non glycosylé et qui présente des différences structurelles de la séquence en acides aminés.

Galénique :

AVONEX® se présente sous forme d'un lyophilisat d'IFN bêta-1a additionné de sérum albumine humaine utilisée comme stabilisant et d'un solvant permettant de préparer 1 ml de solution injectable titrant 6 MUI d'activité antivirale.

Propriétés pharmacodynamiques :

Le mécanisme d'action de l'IFN bêta dans la sclérose en plaques (SEP) n'est pas clairement élucidé. Expérimentalement, l'IFN β a des effets antagonistes sur l'activité, la synthèse et la liaison aux récepteurs de l'interféron gamma dont le rôle est suspecté dans la genèse des lésions caractéristiques de la SEP. Il agit sur l'activité lymphocytaire cytotoxique et restaure la fonction T suppressive, déficiente dans la SEP. L'activité de l'IFN β se mesure sur des marqueurs biologiques, telle que la bêta-2 microglobuline dont l'élévation est proportionnelle à la dose.

De même que l'interféron bêta naturel, AVONEX® est glycosylé. La glycosylation d'autres protéines est connue pour modifier leur stabilité, leur distribution et leur demi-vie plasmatique. Cependant, les effets liés à glycosylation de l'interféron bêta ne sont pas complètement élucidés.

Pharmacocinétique :

Le profil pharmacocinétique d'AVONEX[®] a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure l'activité antivirale. Cette méthode de dosage, sensible pour les interférons, manque de spécificité pour l'interféron bêta.

Le pic d'activité antivirale sérique d'AVONEX[®] survient entre 5 et 15 heures après administration intramusculaire ; la demi-vie est d'environ 10 heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40 %. La biodisponibilité par voie intramusculaire est trois fois supérieure à celle obtenue par voie sous-cutanée. L'administration par voie sous-cutanée ne peut donc pas se substituer à la voie intramusculaire.

Indications thérapeutiques :

AVONEX[®] (interféron bêta-1a) est indiqué dans le traitement des 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. AVONEX[®] ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des rechutes sur une période de deux ans.

Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée est de 30 µg (1 ml de solution reconstituée) administrés par voie intramusculaire une fois par semaine. Le traitement devra être mis en place par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie.

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION**Classement dans la classification ATC : L 03 A A 11**

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

Classement dans la nomenclature ACP : N C20 P1-5

N : Système nerveux
C20 : Autres pathologies neurologiques
P1-5 : Sclérose en plaques

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Corticothérapie, Immunosuppresseurs, interféron bêta.

**Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence,
dans le cadre des classements effectués ci-dessus.**

BETAFERON, autre interféron bêta déjà commercialisé.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité a été démontrée dans une seule étude randomisée, contrôlée contre placebo, conduite chez 301 patients (AVONEX[®], n=158 ; Placebo, n=143) âgés de 16 à 55 ans, atteints de SEP définie, évoluant depuis plus d'un an par poussées entre lesquelles l'état clinique restait stable (avec retour à l'état antérieur). Les patients avaient présenté au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes. Le score EDSS des patients inclus était compris entre 1 et 3,5. Compte tenu du protocole de l'étude, les patients ont été suivis pendant des durées variables. 55 % des patients inclus dans l'essai sont arrivés au terme de 2 années de traitement : cent cinquante patients ont reçu AVONEX[®] pendant 1 an et quatre-vingt cinq pendant 2 ans.

- Efficacité

Le critère principal d'efficacité était le délai jusqu'à la progression durable du handicap. La progression durable du handicap était définie comme une augmentation d'un point sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), persistant pendant au moins 6 mois.

Dans cet essai, le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une progression du handicap à la fin des deux ans était de 35 % pour les patients du groupe placebo et de 22 % pour les patients traités par AVONEX[®], soit une diminution du risque d'aggravation du handicap de 38 %.

Un critère secondaire portait sur la survenue d'une poussée, définie comme l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou l'aggravation de symptômes existants, durant au moins 48 heures, chez un patient demeuré précédemment stable, ou en amélioration, pendant les 30 jours précédents, accompagnée de changements objectifs à l'examen neurologique. Il a ainsi été montré globalement une réduction de l'ordre de 30 % du taux de rechutes annuel. Cet effet clinique a été observé après plus d'un an de traitement.

Au cours de cet essai thérapeutique, la répétition de l'IRM cérébrale n'a pas montré de différence significative sur l'évolution de la surface totale des zones de haut signal entre le groupe placebo et le groupe traité. Par contre, il existe une différence en faveur du traitement en ce qui concerne le nombre et le volume des lésions mesurées à T1 rehaussées au gadolinium, critère radiologique qui semble en relation avec la progression active de la maladie.

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

Il n'y a pas eu de recherche de dose active autre que 6 M UI.

Il n'y a pas eu d'évaluation dans la forme progressive de SEP.

Par rapport à l'interféron bêta-1b, les patients inclus dans l'essai étaient moins sévèrement atteints (handicap < 3,5 à l'EDSS contre < 5,5 dans l'essai BETAFERON) ; ils présentaient une forme de SEP d'évolution globalement plus ancienne (de l'ordre de 6 ans au lieu de 4) et un rythme annuel de poussées avant inclusion plus faible (1,2 contre 1,7 pour BETAFERON).

- Tolérance

Le traitement par AVONEX[®] a été globalement bien toléré. 4 % des patients dans le groupe AVONEX[®] et 1 % dans le groupe placebo sont sortis des essais pour effets indésirables.

L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré au cours de l'essai clinique a été un syndrome pseudogrippal, atténué par la prise d'antalgiques antipyrétiques et qui tend à diminuer lors de la poursuite du traitement.

Parmi les effets indésirables graves, des cas de crises convulsives, d'arythmie ainsi qu'une tendance suicidaire ont été signalés.

Au plan biologique, les anomalies suivantes ont été relevées : lymphopénie, neutropénie et anémie modérées ainsi qu'une augmentation transitoire des transaminases.

Les conséquences thérapeutiques liées à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants vis-à-vis d'AVONEX[®] nécessitent d'être évaluées dans le temps.

En ce qui concerne les effets indésirables au site d'injection, il n'a pas été noté de différence notable entre les deux groupes.

La Commission de la Transparence relève que le produit commercialisé diffère par son origine de fabrication de celui qui a été développé au plan clinique. Les différences structurelles sont minimales et n'ont pas remis en cause le profil d'activité et de tolérance du produit, lors de l'octroi de l'AMM communautaire.

Les études en cours doivent permettre de répondre à certaines interrogations qui subsistent en termes :

- de sécurité d'emploi
- de développement d'anticorps
- de confirmation de la dose optimale
- d'efficacité clinique.

Service médical rendu :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique acquise hautement invalidante qui touche l'adulte jeune et évolue par poussées sur des périodes plus ou moins longues (évolution rémittente) ou selon un processus progressif (évolution progressive). Cette évolution est imprévisible et variable d'un individu à l'autre. Le pronostic à long terme est particulièrement grave, marqué par une altération de la marche, des troubles visuels et sphinctériens et la perte de l'autonomie.

AVONEX[®] est indiqué dans la forme rémittente de la SEP, évoluant par poussées chez des patients se déplaçant sans aide. Chez ces patients, AVONEX[®] a démontré une réduction de la fréquence des poussées, avec une tolérance satisfaisante. Mais

AVONEX[®] est le premier IFN β à avoir mis en évidence un ralentissement significatif de la progression du handicap, ce qui est l'objectif essentiel de tout traitement de la SEP. Cette efficacité sur la progression du handicap a été démontrée chez les patients peu sévères (handicap < 4 à l'échelle EDSS).

L'interféron bêta-1b déjà commercialisé n'a démontré d'effet que sur la réduction de la fréquence des poussées de SEP.

L'administration d'une seule injection par semaine d'AVONEX[®] au lieu de 3 avec l'IFN bêta-1b améliore le confort des patients.

En agissant sur le handicap, AVONEX[®] constitue un apport particulièrement important dans la prise en charge thérapeutique d'une maladie grave, invalidante et d'évolution inexorable de l'adulte jeune.

Amélioration du service médical rendu

Par rapport à la stratégie faisant appel aux immunosuppresseurs mal tolérés et d'activité non démontrée, AVONEX[®], outre la réduction de la fréquence des poussées, est le premier médicament à avoir démontré un ralentissement de la progression du handicap. Il en résulte une amélioration du service médical rendu majeur (niveau I) ; alors qu'en ce qui concerne l'interféron bêta-1b, par rapport à cette même stratégie, les incertitudes sur la progression de la maladie à long terme ont conduit la Commission de la Transparence à lui reconnaître une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II).

Stratégie thérapeutique recommandée

Seuls les patients atteints de la forme rémittente de SEP ayant eu 2 poussées authentifiées au cours des 3 années précédentes sont justiciables du traitement.

Le traitement doit être instauré et suivi sous le contrôle d'un neurologue. AVONEX[®] doit être utilisé avec prudence, notamment chez les patients déprimés, avec des antécédents de crises convulsives, atteints d'une maladie cardiaque ou d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Les paramètres biologiques (NFS, ALAT) doivent être régulièrement contrôlés. Des moyens contraceptifs appropriés sont indispensables chez les femmes en âge de procréer.

Les patients doivent être informés des effets indésirables associés à l'administration des IFN β .

Après 2 ans de traitement, une évaluation clinique globale devra être faite.

Chez les patients développant secondairement une forme progressive, le traitement devra être interrompu.

Compte tenu des incertitudes qui demeurent, liées à l'utilisation des IFN β , et dans un souci de santé publique, la Commission estime qu'il serait souhaitable que les patients traités soient munis d'un carnet de suivi de traitement par AVONEX[®] afin d'apprécier l'effet à long terme et le devenir des patients.

Le développement d'une activité neutralisante devrait être recherché à intervalles réguliers selon une méthode standardisée.

- Analyse des données épidémiologiques en fonction des caractéristiques de la maladie

La Commission rappelle les éléments dont elle dispose.

A partir d'études réalisées dans 3 régions françaises, la prévalence de la SEP a été estimée à 47,6/100 000 habitants. Si l'on considère que des formes bénignes ou débutantes de la maladie échappent au recensement, la prévalence serait de l'ordre de 60/100 000 habitants.

Selon une enquête transversale non représentative car basée sur une population atteinte de SEP évoluant depuis plus de 5 ans et fondée sur l'analyse des réponses à un questionnaire médical des seuls 58 % de patients ayant répondu à l'étude, il a été observé :

- 55 % de formes rémittentes
- 23 % de formes progressives d'emblée
- 22 % de formes rémittentes progressives, d'évolution progressive après une phase rémittente.

Compte tenu du caractère imprévisible et aléatoire des poussées, une estimation maximale de la population cible représentée par les patients atteints de forme rémittente, ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes, a été d'environ 10 000 patients.

La population cible de patients capables de se déplacer ayant présenté 2 poussées au cours des 3 années précédentes sera plus importante, mais la population traitée sera inférieure à la population cible, car il devra être tenu compte des contre-indications au traitement et des effets indésirables.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnement

La boîte de 4 flacons est adaptée à 4 semaines de traitement à la posologie de l'AMM (1 injection/semaine).

Taux de remboursement : 65 %

Seule la sclérose en plaques invalidante est prise en charge à 100 % au titre des affections de longue durée. Ceci devrait nécessiter un aménagement des conditions de prise en charge afin de faire bénéficier de l'exonération du ticket modérateur les patients relevant du traitement.

Compte tenu de l'enjeu médico-social représenté par cette classe de médicaments, comme pour l'interféron bêta-1b, un statut de médicament d'exception doit être envisagé pour AVONEX®.