

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

interféron bêta-1a

AVONEX 30 µg/0,5 ml, solution injectable

Seringue préremplie + aiguille, B/4 (CIP : 34009 343 232 6)

AVONEX 30 µg/0,5 ml, solution injectable, en stylo pré-rempli

Stylo prérempli B/4 (CIP : 34009 216 090 8)

Laboratoire BIOGEN FRANCE SAS

Code ATC (2014)	L03AB07 (Interféron bêta-1a)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« AVONEX est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées. - 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 cliniquement définie (voir rubrique 5.1 du RCP). <p>Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 27/05/2011 Rectificatifs : 15/03/2010 (rubriques 4.2, 4.8, 5.1), 27/05/2011 (stylo pré-rempli), 24/10/2011 (rubriques 4.2, 4.8), 20/07/2012 (rubrique 5.2) et 26/08/2014 (rubriques 4.4, 4.8)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception	
Classement ATC	2016 L L03 L03A L03AB L03AB07	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunomodulateurs/Stimulants Immunostimulants Interférons Interféron bêta-1a

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 20/12/2010 (seringue préremplie). Réinscription conjointe par rappel de gamme pour le stylo prérempli.

Dans ses deux derniers avis de renouvellement et d'inscription du 2 juin 2010 et du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR d'AVONEX était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« AVONEX est indiqué dans le traitement :

- des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées.
- 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 cliniquement définie (voir rubrique 5.1 du RCP).

Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des données de suivi en ouvert de patients issus des études de phase III CHAMPS¹ et MSCRG².

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR n° 28, 29 et 30 couvrant la période du 17 mai 2009 au 3 mai 2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.1. (cf. Annexe)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), parfois fatals et des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta.

Un cas confirmé de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), non relié au traitement, a été rapporté chez une patiente ayant un déficit immunitaire commun variable (DICV), traitée par IFNβ-1a IM pour une SEP.³

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), AVONEX a fait l'objet de 18 865 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la sclérose en plaques et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 2 juin 2010 et du 7 septembre 2011, la place d'AVONEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW and Simon JH. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol.* 2012 Feb;69(2):183-90.

² Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X and Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010 May;16(5):588-96.

³ Lehmann HC, Krüger K, Fink GR and Schroeter M. Progressive multifocal leukoencephalopathy after interferon beta-1a monotherapy. *Journal of Neurology.* March 2015, Volume 262, Issue 3, pp 771-773.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 2 juin 2010 et du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 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.

▀ La spécialité AVONEX est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.

▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▀ AVONEX est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVONEX reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

▀ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014 Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	
AVONEX 30 microgrammes/ 0,5 ml solution injectable	AVONEX 30 microgrammes/ 0,5 ml solution injectable AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml solution injectable, en stylo prérempli.
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	
Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta-1a. La concentration est de 30 microgrammes pour 0,5 ml de solution. Conformément au standard international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les interférons, 30 microgrammes d'AVONEX contiennent 6 millions d'UI d'activité antivirale. L'activité vis à vis d'autres standards n'est pas connue. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Chaque seringue préremplie de 0,5 ml contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta-1a. Chaque stylo prérempli à usage unique contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta 1a dans 0,5 ml de solution. La concentration est de 30 microgrammes pour 0,5 ml. Conformément au standard international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les interférons, 30 microgrammes d'AVONEX contiennent 6 millions d'UI d'activité antivirale. L'activité vis à vis d'autres standards n'est pas connue. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	
Solution injectable. Solution limpide et incolore.	Solution injectable. Solution injectable, en stylo prérempli. Solution limpide et incolore.
4. DONNEES CLINIQUES	
4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement devra être initié par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie. <i>Posologie</i> Adulte : la posologie recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées est de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine (voir rubrique 6.6). A l'instauration du traitement, les patients peuvent commencer avec une dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) ou bien avec approximativement la moitié de la dose une fois par semaine afin de les aider à s'adapter au traitement ; ensuite,	4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement devra être initié par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie. <i>Posologie</i> Adulte : la posologie recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées est de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine (voir rubrique 6.6). A l'instauration du traitement, les patients peuvent commencer avec une dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) ou bien avec approximativement la moitié de la dose une fois par semaine afin de les aider à s'adapter au traitement ; ensuite,

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014 Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>la dose sera augmentée jusqu'à obtention de la dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution). Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période d'augmentation initiale. Il existe un dispositif manuel permettant d'administrer environ la moitié de la dose pour les patients débutant le traitement par AVONEX.</p> <p>Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine.</p>	<p>la dose sera augmentée jusqu'à obtention de la dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution). Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période d'augmentation initiale. Il existe un dispositif manuel permettant d'administrer environ la moitié de la dose pour les patients débutant le traitement par AVONEX.</p> <p>Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine.</p> <p>Titration : pour aider les patients à réduire l'incidence et la sévérité des symptômes pseudo-grippaux (voir rubrique 4.8), il est possible d'effectuer une titration à l'instauration du traitement. La titration utilisant le BIOSET ou la seringue préremplie peut être réalisée en instaurant le traitement par paliers d'¼ de dose par semaine, de manière à atteindre la dose totale (30 microgrammes/semaine) à la quatrième semaine.</p> <p>Un autre schéma de titration consiste à instaurer le traitement avec approximativement ½ dose d'AVONEX une fois par semaine avant de passer à la dose totale. Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 mcg une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période de titration initiale.</p> <p>Le kit de titration AVOSTARTCLIP a été conçu pour être utilisé uniquement avec la seringue préremplie. Il peut être utilisé pour instaurer le traitement par paliers de ¼ de dose ou de ½ dose. Chaque AVOSTARTCLIP est à usage unique. Il doit être jeté avec la seringue d'AVONEX dans la seringue.</p> <p>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 heures suivant chaque injection est conseillée. Ces symptômes.</p>
<p>Enfant et adolescent : Aucune étude formelle clinique ou de pharmacocinétique n'a été conduite chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité d'AVONEX chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans recevant une injection par voie intramusculaire de 30 microgrammes</p>	<p>Enfant et adolescent : Aucune étude formelle clinique ou de pharmacocinétique n'a été conduite chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité d'AVONEX chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans recevant une injection par voie intramusculaire de 30 microgrammes</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014
	Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>une fois par semaine, est similaire à celui observé chez les adultes. Il n'existe pas d'information sur l'utilisation d'AVONEX chez l'enfant de moins de 12 ans. Par conséquent, AVONEX ne doit pas être utilisé dans cette population.</p> <p><u>Sujet âgé</u> : les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si cette population répond différemment au traitement que celle des patients plus jeunes. Toutefois, sur la base du schéma d'élimination du principe actif, il n'existe aucune raison théorique de modifier la posologie chez le sujet âgé.</p> <p><i>Mode d'administration</i> Il convient de changer le site d'injection intramusculaire chaque semaine (voir rubrique 5.3). Le médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille de 25 mm de taille 25G pour les patients chez qui cette aiguille est plus appropriée pour l'injection intramusculaire. 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 heures suivant chaque 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 deux ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas par le médecin traitant. Le traitement devra être interrompu chez les patients développant une forme chronique progressive de SEP.</p>	<p>une fois par semaine, est similaire à celui observé chez les adultes. Il n'existe pas d'information sur l'utilisation d'AVONEX chez l'enfant de moins de 12 ans. Par conséquent, AVONEX ne doit pas être utilisé dans cette population.</p> <p>Population pédiatrique: L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'AVONEX chez les adolescents de 12 à 16 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'AVONEX chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><i>Sujet âgé</i> : les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si cette population répond différemment au traitement que celle des patients plus jeunes. Toutefois, sur la base du schéma d'élimination du principe actif, il n'existe aucune raison théorique de modifier la posologie chez le sujet âgé.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Il convient de changer le site d'injection intramusculaire chaque semaine (voir rubrique 5.3). Le médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille de 25 mm de taille 25G pour les patients chez qui cette aiguille est plus appropriée pour l'injection intramusculaire. 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 heures suivant chaque 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 deux ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas par le médecin traitant. Le traitement devra être interrompu chez les patients développant une forme chronique progressive de SEP.</p> <p>AVONEX PEN est un stylo prérempli, à usage unique, qui ne doit être utilisé qu'après une formation appropriée (voir rubrique 5.1).</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014
	Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6). - Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons β naturels ou recombinants ou à l'un des excipients. - Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8). <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>AVONEX doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles dépressifs ou des antécédents de dépression, avec ou sans idées suicidaires (voir rubrique 4.3). L'incidence des dépressions et des idées suicidaires est accrue chez les patients atteints de Sclérose en Plaques et traités par des interférons. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires à leur médecin traitant.</p> <p>Les patients présentant une dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par AVONEX devra être envisagé (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.8).</p> <p>La prudence s'impose lors de l'administration d'AVONEX chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et /ou sous traitement anti-épileptique, en particulier si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par le traitement anti-épileptique (voir les rubriques 4.5 et 4.8).</p> <p>Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et des patients présentant une myélosuppression sévère devra être envisagé avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> -Initiation du traitement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6). - Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons β naturels ou recombinants ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. - Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8). <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>AVONEX doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles dépressifs ou des antécédents de dépression, avec ou sans idées suicidaires (voir rubrique 4.3). L'incidence des dépressions et des idées suicidaires est accrue chez les patients atteints de Sclérose en Plaques et traités par des interférons. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires à leur médecin traitant</p> <p>Les patients présentant une dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par AVONEX devra être envisagé (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.8).</p> <p>La prudence s'impose lors de l'administration d'AVONEX chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et /ou sous traitement anti-épileptique, en particulier si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par le traitement anti-épileptique (voir les rubriques 4.5 et 4.8).</p> <p>Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et des patients présentant une myélosuppression sévère devra être envisagé avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.</p> <p>Microangiopathie thrombotique (MAT) : Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014
[...]	<p style="text-align: center;">Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN</p> <p>thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.</p> <p>Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron-bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.</p> <p>[...]</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014 Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u> Les informations sur l'utilisation d'AVONEX pendant la grossesse sont limitées. Les données disponibles traduisent l'éventualité d'un risque accru d'avortement spontané. L'initiation du traitement est contre-indiquée en cours de grossesse (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes en âge de procréer devront utiliser les moyens contraceptifs appropriés. Si la patiente est enceinte ou projette une grossesse pendant un traitement par AVONEX, elle devra être informée des risques potentiels et l'interruption du traitement devra être envisagée (voir rubrique 5.3). Chez les patientes sujettes à un taux élevé de poussées avant le traitement, il y a lieu de mettre en balance le risque d'une poussée sévère en cas d'arrêt du traitement lié à la grossesse et le risque éventuel d'un avortement spontané si le traitement est poursuivi.</p> <p><u>Allaitement</u> En l'absence de données concernant le passage d'AVONEX dans le lait maternel et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il devra être décidé s'il est préférable que la mère interrompe l'allaitement ou le traitement par AVONEX.</p> <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucune étude n'a été réalisée sur les effets d'AVONEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez les sujets sensibles, les effets indésirables sur le système nerveux central peuvent avoir une influence mineure sur l'aptitude à</p>	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u> Les informations sur l'utilisation d'AVONEX pendant la grossesse sont limitées. Les données disponibles traduisent l'éventualité d'un risque accru d'avortement spontané. L'initiation du traitement est contre-indiquée en cours de grossesse (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes en âge de procréer devront utiliser les moyens contraceptifs appropriés. Si la patiente est enceinte ou projette une grossesse pendant un traitement par AVONEX, elle devra être informée des risques potentiels et l'interruption du traitement devra être envisagée (voir rubrique 5.3). Chez les patientes sujettes à un taux élevé de poussées avant le traitement, il y a lieu de mettre en balance le risque d'une poussée sévère en cas d'arrêt du traitement lié à la grossesse et le risque éventuel d'un avortement spontané si le traitement est poursuivi.</p> <p><u>Allaitement</u> En l'absence de données concernant le passage d'AVONEX dans le lait maternel et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il devra être décidé s'il est préférable que la mère interrompe l'allaitement ou le traitement par AVONEX.</p> <p><u>Fertilité</u> Des études sur la fertilité et le développement ont été menées chez le singe rhésus avec une forme associée d'interféron bêta-1a. Avec des doses très élevées, on a observé des effets anovulatoires et abortifs chez les animaux testés (voir rubrique 5.3). Aucune information concernant les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.</p> <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucune étude n'a été réalisée sur les effets d'AVONEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez les sujets sensibles, les effets indésirables sur le système nerveux central peuvent avoir une influence mineure sur l'aptitude à</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014 Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).</p> <p>4.8 Effets indésirables Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par AVONEX sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus fréquemment rapportés sont des myalgies, une fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.</p> <p>Des symptômes neurologiques transitoires pouvant simuler des poussées de SEP peuvent apparaître après les injections. Des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire grave empêchant les mouvements volontaires peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Ces épisodes sont de durée limitée, sont liés aux injections et peuvent réapparaître lors d'injections ultérieures. Dans certains cas, ces symptômes sont associés à des symptômes pseudo-grippaux.</p> <p>La fréquence des effets indésirables est exprimée en année-patient, conformément aux catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10 année-patient) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10 année-patient) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100 année-patient) ; Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000 année-patient) ; Très rare (< 1/10 000 année-patient) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>La durée-patient est la somme des unités de temps individuelles durant lesquelles le patient a été exposé à AVONEX avant de présenter l'effet indésirable. Par exemple, 100 année-patients ont pu être observées chez 100 patients traités pendant un an ou chez 200 patients traités pendant six mois.</p>	<p>conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).</p> <p>4.8 Effets indésirables Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par AVONEX sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus fréquemment rapportés sont des myalgies, une fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées. Ces symptômes La titration à l'instauration du traitement par AVONEX a démontré une réduction de la sévérité et de l'incidence des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.</p> <p>Des symptômes neurologiques transitoires pouvant simuler des poussées de SEP peuvent apparaître après les injections. Des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire grave empêchant les mouvements volontaires peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Ces épisodes sont de durée limitée, sont liés aux injections et peuvent réapparaître lors d'injections ultérieures. Dans certains cas, ces symptômes sont associés à des symptômes pseudo-grippaux.</p> <p>La fréquence des effets indésirables est exprimée en année-patient, conformément aux catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10 année-patient) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10 année-patient) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100 année-patient) ; Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000 année-patient) ; Très rare (< 1/10 000 année-patient) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>La durée-patient est la somme des unités de temps individuelles durant lesquelles le patient a été exposé à AVONEX avant de présenter l'effet indésirable. Par exemple, 100 année-patients ont pu être observées chez 100 patients traités pendant un an ou chez 200 patients traités pendant six mois.</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014 Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN												
<p>Le tableau ci-dessous rassemble les effets indésirables identifiés au cours des études (études cliniques et études observationnelles avec une période de suivi comprise entre deux et six ans) ainsi que les autres effets indésirables identifiés grâce aux rapports spontanés, mais dont la fréquence est inconnue. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p>	<p>Le tableau ci-dessous rassemble les effets indésirables identifiés au cours des études (études cliniques et études observationnelles avec une période de suivi comprise entre deux et six ans) ainsi que les autres effets indésirables identifiés grâce aux rapports spontanés, mais dont la fréquence est inconnue. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p>												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Investigations <i>fréquent</i></td> <td><i>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</i></td> </tr> <tr> <td><i>peu fréquent</i></td> <td><i>thrombopénie</i></td> </tr> <tr> <td><i>fréquence indéterminée</i></td> <td><i>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</i></td> </tr> </table>	Investigations <i>fréquent</i>	<i>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</i>	<i>peu fréquent</i>	<i>thrombopénie</i>	<i>fréquence indéterminée</i>	<i>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</i>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Investigations <i>fréquent</i></td> <td><i>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</i></td> </tr> <tr> <td><i>peu fréquent</i></td> <td><i>thrombopénie</i></td> </tr> <tr> <td><i>fréquence indéterminée</i></td> <td><i>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</i></td> </tr> </table>	Investigations <i>fréquent</i>	<i>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</i>	<i>peu fréquent</i>	<i>thrombopénie</i>	<i>fréquence indéterminée</i>	<i>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</i>
Investigations <i>fréquent</i>	<i>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</i>												
<i>peu fréquent</i>	<i>thrombopénie</i>												
<i>fréquence indéterminée</i>	<i>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</i>												
Investigations <i>fréquent</i>	<i>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</i>												
<i>peu fréquent</i>	<i>thrombopénie</i>												
<i>fréquence indéterminée</i>	<i>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</i>												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i></td> <td>Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), palpitations, arythmie, tachycardie</td> </tr> </table>	Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i>	Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), palpitations, arythmie, tachycardie	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i></td> <td>Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4), palpitations, arythmie, tachycardie</td> </tr> </table>	Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i>	Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4), palpitations, arythmie, tachycardie								
Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i>	Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), palpitations, arythmie, tachycardie												
Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i>	Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4), palpitations, arythmie, tachycardie												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Affections hématologiques et du système lymphatique <i>fréquence indéterminée</i></td> <td>Pancytopénie, thrombopénie</td> </tr> </table>	Affections hématologiques et du système lymphatique <i>fréquence indéterminée</i>	Pancytopénie, thrombopénie											
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>fréquence indéterminée</i>	Pancytopénie, thrombopénie												

Annexe

RCP AVONEX 2009		Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014	
		Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN	
		Affections hématologiques et du système lymphatique <i>fréquence indéterminée</i>	Pancytopénie, thrombopénie
Affections du système nerveux <i>très fréquent</i>	céphalée (2)	rare	microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique*
<i>fréquent</i>	spasticité musculaire, hypoesthésie		
<i>fréquence indéterminée</i>	symptômes neurologiques, syncope (3), hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine	Affections du système nerveux <i>très fréquent</i>	céphalée ²
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Fréquent	spasticité musculaire, hypoesthésie
<i>Fréquent</i>	rhinorrhée	<i>fréquence indéterminée</i>	symptômes neurologiques, syncope ³ , hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine
<i>rare</i>	dyspnée	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Affections gastro-intestinale		<i>Fréquent</i>	rhinorrhée
<i>Fréquent</i>	vomissements, diarrhée, nausées (2)	<i>rare</i>	dyspnée
		Affections gastro-intestinales	
		<i>Fréquent</i>	vomissements, diarrhée, nausées ²

Annexe

RCP AVONEX 2009		Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014	
		Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
<i>Fréquent</i>	éruptions cutanées, hypersudation, contusion	<i>Fréquent</i>	éruptions cutanées, hypersudation, contusion
<i>Peu fréquent</i>	alopécie	<i>Peu fréquent</i>	alopécie
<i>fréquence indéterminée</i>	œdème de Quincke, prurit, érythème vésiculaire, urticaire, aggravation de psoriasis	<i>fréquence indéterminée</i>	œdème de Quincke, prurit, érythème vésiculaire, urticaire, aggravation de psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>fréquent</i>	crampes musculaires, cervicalgie, myalgie ² , arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique	<i>fréquent</i>	crampes musculaires, cervicalgie, myalgie ² , arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique
<i>fréquence indéterminée</i>	lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite	<i>fréquence indéterminée</i>	lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite
		Affections rénales et urinaires	
		Rare	syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Affections endocriniennes		Affections endocriniennes	
<i>fréquence indéterminée</i>	hypothyroïdie, hyperthyroïdie	<i>fréquence indéterminée</i>	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>fréquent</i>	anorexie	<i>Fréquent</i>	anorexie

Annexe

RCP AVONEX 2009		Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014	
		Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN	
Infections et infestations		Infections et infestations	
<i>fréquence indéterminée</i>	abcès au site d'injection (1)	<i>fréquence indéterminée</i>	abcès au site d'injection ¹
Affections vasculaires		Affections vasculaires	
<i>fréquent</i>	rougeur du visage	<i>fréquent</i>	rougeur du visage
<i>fréquence indéterminée</i>	vasodilatation	<i>fréquence indéterminée</i>	vasodilatation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>très fréquent</i>	syndrome pseudo-grippal, fièvre (2), frissons (2), hypersudation (2)	<i>très fréquent</i>	syndrome pseudo-grippal, fièvre ² , frissons ² , hypersudation ²
<i>fréquent</i>	douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie (2), douleur, fatigue (2), malaise, sueurs nocturnes	<i>fréquent</i>	douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie ² , douleur, fatigue ² , malaise, sueurs nocturnes
<i>peu fréquent</i>	sensation de brûlure au site d'injection	<i>peu fréquent</i>	sensation de brûlure au site d'injection
<i>fréquence indéterminée</i>	réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection (1), nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique	<i>fréquence indéterminée</i>	réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection ¹ , nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique
Affections du système immunitaire		Affections du système immunitaire	
<i>fréquence indéterminée</i>	réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)	<i>fréquence indéterminée</i>	réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)

Annexe

RCP AVONEX 2009		Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014	
		Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN	
Affections hépatobiliaires <i>fréquence indéterminée</i>	insuffisance hépatique (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), hépatite, hépatite auto-immune	Affections hépatobiliaires <i>fréquence indéterminée</i>	insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), hépatite, hépatite auto-immune
Affections des organes de reproduction et du sein <i>peu fréquent</i>	métrorragie, ménorragie	Affections des organes de reproduction et du sein <i>peu fréquent</i>	métrorragie, ménorragie
Affections psychiatriques <i>Fréquence indéterminée</i>	dépression (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle	Affections psychiatriques <i>fréquence indéterminée</i>	dépression (voir rubrique 4.4), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle
<p>*Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Des réactions au site d'injection incluant douleur, inflammation et, dans de très rares cas, abcès ou cellulite pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ont également été rapportées. 2) La fréquence est plus importante au début du traitement 3) Une syncope peut survenir après injection d'AVONEX ; il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit habituellement au début du traitement et qui ne se reproduit pas avec les injections suivantes. 		<p>*Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Des réactions au site d'injection incluant douleur, inflammation et, dans de très rares cas, abcès ou cellulite pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ont également été rapportées. 2) La fréquence est plus importante au début du traitement 3) Une syncope peut survenir après injection d'AVONEX ; il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit habituellement au début du traitement et qui ne se reproduit pas avec les injections suivantes. <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les adolescents de 12 à 16 ans recevant 30 microgrammes d'AVONEX par voie IM une</p>	

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014 Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>4.9 Surdosage</p> <p>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Toutefois, en cas de surdosage, les patients doivent être hospitalisés pour observation et un traitement symptomatique approprié leur sera administré.</p>	<p>fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.anism.sante.fr.</p> <p>4.9 Surdosage</p> <p>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Toutefois, en cas de surdosage, les patients doivent être hospitalisés pour observation et un traitement symptomatique approprié leur sera administré.</p>
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>Les effets du traitement par AVONEX ont été démontrés dans une étude contrôlée versus placebo, chez 301 patients (AVONEX, n=158 ; placebo, n=143) présentant une forme de SEP évoluant par poussées caractérisée par au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes ou au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude si l'ancienneté de la maladie était inférieure à 3 ans. Les patients avec un EDSS compris entre 1.0 et 3.5 à l'inclusion ont été inclus dans l'essai. Compte tenu du protocole de l'étude, les patients ont été suivis pendant des</p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>Les effets du traitement par AVONEX ont été démontrés dans une étude contrôlée versus placebo, chez 301 patients (AVONEX, n=158 ; placebo, n=143) présentant une forme de SEP évoluant par poussées caractérisée par au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes ou au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude si l'ancienneté de la maladie était inférieure à 3 ans. Les patients avec un EDSS compris entre 1.0 et 3.5 à l'inclusion ont été inclus dans l'essai. Compte tenu du protocole de l'étude, les patients ont été suivis pendant des</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014 Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>durées variables.</p> <p>Cent cinquante patients traités par AVONEX ont été traités pendant un an et quatre-vingt-cinq pendant deux ans. Dans cette étude, le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une progression du handicap à la fin des deux ans (selon l'analyse par courbes de survie de Kaplan-Meier) était de 35 % pour les patients du groupe placebo et de 22 % pour les patients traités par AVONEX. La progression du handicap était définie comme une augmentation d'un point sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), maintenue pendant au moins six mois. Il a aussi été démontré une réduction d'un tiers du taux de poussées annualisé. Cet effet clinique a été observé après plus d'un an de traitement.</p> <p>Une étude randomisée en double aveugle de comparaison de doses incluant 802 patients atteints de SEP rémittente (AVONEX 30 microgrammes, n=402, AVONEX 60 microgrammes, n=400) n'a montré aucune différence statistiquement significative ou tendance à une différence entre les doses de 30 microgrammes et de 60 microgrammes d'AVONEX sur les paramètres cliniques et en général sur les paramètres IRM.</p> <p>Les effets du traitement par AVONEX dans la SEP ont également été démontrés dans une étude randomisée en double insu conduite chez 383 patients (AVONEX, n=193 ; placebo, n=190) ayant présenté un seul événement démyélinisant associé à au moins deux lésions IRM cérébrales compatibles avec un diagnostic de SEP. Une réduction du risque de présenter un second évènement a été observée dans le groupe traité par AVONEX. Un effet sur les paramètres IRM a également été observé. Le risque estimé de survenue d'un deuxième évènement démyélinisant était de 50 % à trois ans et de 39 % à deux ans dans le groupe placebo et de 35 % (trois ans) et de 21 % (deux ans) dans le groupe traité par AVONEX.</p> <p>Une analyse post-hoc a montré que les patients dont l'IRM initiale comportait au moins une lésion rehaussée par le gadolinium et neuf lésions T2 avaient un risque de présenter un deuxième évènement à deux ans de 56 % dans le groupe placebo et 21 % dans le groupe traité par AVONEX. Cependant, l'impact d'un traitement précoce par AVONEX est inconnu, même dans ce sous-groupe à haut risque car l'étude a été</p>	<p>durées variables.</p> <p>Cent cinquante patients traités par AVONEX ont été traités pendant un an et quatre-vingt-cinq pendant deux ans. Dans cette étude, le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une progression du handicap à la fin des deux ans (selon l'analyse par courbes de survie de Kaplan-Meier) était de 35 % pour les patients du groupe placebo et de 22 % pour les patients traités par AVONEX. La progression du handicap était définie comme une augmentation d'un point sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), maintenue pendant au moins six mois. Il a aussi été démontré une réduction d'un tiers du taux de poussées annualisé. Cet effet clinique a été observé après plus d'un an de traitement.</p> <p>Une étude randomisée en double aveugle de comparaison de doses incluant 802 patients atteints de SEP rémittente (AVONEX 30 microgrammes, n=402, AVONEX 60 microgrammes, n=400) n'a montré aucune différence statistiquement significative ou tendance à une différence entre les doses de 30 microgrammes et de 60 microgrammes d'AVONEX sur les paramètres cliniques et en général sur les paramètres IRM.</p> <p>Les effets du traitement par AVONEX dans la SEP ont également été démontrés dans une étude randomisée en double insu conduite chez 383 patients (AVONEX, n=193 ; placebo, n=190) ayant présenté un seul événement démyélinisant associé à au moins deux lésions IRM cérébrales compatibles avec un diagnostic de SEP. Une réduction du risque de présenter un second évènement a été observée dans le groupe traité par AVONEX. Un effet sur les paramètres IRM a également été observé. Le risque estimé de survenue d'un deuxième évènement démyélinisant était de 50 % à trois ans et de 39 % à deux ans dans le groupe placebo et de 35 % (trois ans) et de 21 % (deux ans) dans le groupe traité par AVONEX.</p> <p>Une analyse post-hoc a montré que les patients dont l'IRM initiale comportait au moins une lésion rehaussée par le gadolinium et neuf lésions T2 avaient un risque de présenter un deuxième évènement à deux ans de 56 % dans le groupe placebo et 21 % dans le groupe traité par AVONEX. Cependant, l'impact d'un traitement précoce par AVONEX est inconnu, même dans ce sous-groupe à haut risque car l'étude a été</p>

Annexe

RCP AVONEX 2009	Rectificatifs d'AMM intervenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence RCP AVONEX® 2014
	Mentions ajoutées Mentions supprimées Mentions spécifiques RCP AVONEX® PEN
<p>principalement conçue pour évaluer le délai d'apparition d'un second évènement plutôt que l'évolution à long terme de la maladie. De plus, il n'y a pas à ce jour, de définition bien établie des patients à haut risque, bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins neuf lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins trois mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne sera envisagé que pour les patients classés à haut risque.</p>	<p>principalement conçue pour évaluer le délai d'apparition d'un second évènement plutôt que l'évolution à long terme de la maladie. De plus, il n'y a pas à ce jour, de définition bien établie des patients à haut risque, bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins neuf lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins trois mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne sera envisagé que pour les patients classés à haut risque.</p>
	<p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Des données limitées sur l'efficacité/sécurité d'utilisation de 15 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine (n = 8), comparativement à «l'absence de traitement» (n = 8), avec un suivi allant jusqu'à 4 ans sont disponibles. Les résultats dans la population pédiatrique sont comparables à ceux obtenus chez les adultes, bien que le score EDSS ait augmenté au cours des 4 ans de suivi dans le groupe traité, montrant ainsi une progression de la maladie. Aucune comparaison directe avec la dose actuellement recommandée chez l'adulte n'est disponible.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Le profil pharmacocinétique d'AVONEX a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure l'activité antivirale de l'interféron. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.</p> <p>Le pic d'activité antivirale sérique d'AVONEX survient normalement entre cinq et quinze heures après administration intramusculaire et cette activité diminue avec une demi-vie d'environ dix heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40 %. La biodisponibilité calculée sans tenir compte de cet ajustement est plus grande. La biodisponibilité par voie intramusculaire est trois fois supérieure à celle obtenue par voie sous-cutanée. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Le profil pharmacocinétique d'AVONEX a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure l'activité antivirale de l'interféron. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.</p> <p>Le pic d'activité antivirale sérique d'AVONEX survient normalement entre cinq et quinze heures après administration intramusculaire et cette activité diminue avec une demi-vie d'environ dix heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40 %. La biodisponibilité calculée sans tenir compte de cet ajustement est plus grande. La biodisponibilité par voie intramusculaire est trois fois supérieure à celle obtenue par voie sous-cutanée. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.</p>