



## **COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **Sclérose en plaques**

#### **Interférons $\beta$ et acétate de glatiramère**

#### **Réévaluation**

#### **Annexe**

**Juillet 2010**

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>2</b>
<b>CONTEXTE ET INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>I. Objet de l'auto-saisine</b> .....	<b>3</b>
<b>II. Description générale</b> .....	<b>3</b>
<i>II.1 Interférons (procédures d'enregistrement centralisées)</i> .....	<i>4</i>
<i>II.2 Acétate de Glatiramère (AMM nationale)</i> .....	<i>10</i>
<b>RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>11</b>
<b>I. Analyse des données identifiées dans la littérature</b> .....	<b>11</b>
<b>II. Stratégie et résultats de la recherche</b> .....	<b>11</b>
<b>III. Dossiers déposés par les firmes</b> .....	<b>11</b>
<b>IV. Données fournies par l'Afssaps</b> .....	<b>11</b>
<b>DONNÉES CLINIQUES D'EFFICACITÉ</b> .....	<b>12</b>
<b>I. Études contrôlées versus placebo et suivis en ouvert</b> .....	<b>12</b>
<i>I.1 Premier événement neurologique évocateur d'une SEP</i> .....	<i>12</i>
<i>I.2 Sclérose en plaques récurrente-rémittente</i> .....	<i>13</i>
<i>I.3 Sclérose en plaques secondairement progressive</i> .....	<i>18</i>
<b>II. Études observationnelles</b> .....	<b>19</b>
<i>II.1 Études observationnelles de patients traités par interféron <math>\beta</math></i> .....	<i>19</i>
<i>II.2 Études observationnelles de patients traités par acétate de glatiramère</i> .....	<i>20</i>
<i>II.3 Suivi de patients traités par acétate de glatiramère en relais d'un interféron</i> .....	<i>20</i>
<i>II.4 Études de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France</i> .....	<i>20</i>
<b>TOLÉRANCE</b> .....	<b>23</b>
<b>I. Interférons</b> .....	<b>23</b>
<b>II. Acétate de glatiramère</b> .....	<b>24</b>
<b>POPULATION CIBLE</b> .....	<b>24</b>
<b>DONNÉES D'UTILISATION</b> .....	<b>25</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>26</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>28</b>
<b>RÉFÉRENCES - REVUES COCHRANE</b> .....	<b>32</b>

## CONTEXTE ET INTRODUCTION

---

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins et de pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R. 161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, l'avis de la CT précise le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par le médicament. Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique de la littérature scientifique selon les bases de *Evidence Based Medicine* et l'avis d'experts, dans les indications et aux posologies de l'AMM.

### I. Objet de l'auto-saisine

Le traitement de la sclérose en plaques (SEP) a été marqué au cours des quinze dernières années par l'autorisation de mise sur le marché dans cette pathologie des interférons  $\beta$  et de l'acétate de glatiramère, médicaments immunomodulateurs.

Des questions restent en suspens concernant l'efficacité de ces traitements sur la progression de la maladie et du handicap à long terme, la posologie et la durée optimales de traitement et les conséquences d'une interruption de ces traitements.

Lors des premiers avis d'inscription, la Commission de la Transparence avait évalué l'efficacité de ces traitements sur des paramètres cliniques mesurés à court terme ( $\leq 2$  ans) principalement sur le délai ou la fréquence d'apparition de poussées de SEP. Les données ne permettaient pas d'apprécier l'impact à long terme de ces traitements sur l'évolution du déficit neurologique et du handicap des patients mesuré à l'aide de l'échelle de Kurtzke.

A l'occasion du renouvellement d'inscription de ces spécialités, la HAS s'est autosaisie pour rendre un avis sur l'efficacité et la tolérance de ces médicaments au vu des données récentes de la littérature et des dossiers déposés par les industriels concernés. Cette réévaluation concerne essentiellement l'impact de ces médicaments sur le handicap et la tolérance long terme ( $> 2$  ans) des 4 spécialités existantes dans leurs indications AMM (premier événement démyélinisant, SEP récurrente-rémittente, SEP secondairement progressive).

### II. Description générale

La liste des spécialités concernées par l'évaluation figure dans les tableaux 1 et 2. Les indications, les posologies et les niveaux d'ASMR attribués par la Commission de la Transparence y sont précisés. Les SMRs attribués sont importants ; les rapports efficacité/effets indésirables ont été considérés comme modestes.

## II.1 Interférons $\beta$ (procédures d'enregistrement centralisées)

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.

Classement ATC (2010) :

L Antinéoplasiques et immunomodulateurs  
 L03 Immunostimulants  
 03A Cytokines et immunomodulateurs  
 L03AB Interférons

Spécialité/DCI	Posologie Adulte/voie d'administration	Date d'AMM/Indications	ASMR
<b>BETAFERON</b> 250 mcg/ml  Interféron $\beta$ 1-b  <b>BAYER</b> <b>SANTE</b>	250 mcg SC/2 jours	<p><b><u>30 novembre 1995</u></b></p> <p>Réduction de la fréquence et du degré de sévérité des poussées chez des patients ambulatoires (c'est à dire capables de se déplacer sans être aidés) présentant une forme de sclérose en plaques évoluant par poussées et caractérisée par au moins deux attaques avec atteinte neurologique au cours des deux années précédentes, suivies de rémissions totales ou partielles.</p> <p>Chez les patients recevant Betaferon, il a été démontré une réduction de la fréquence (-30%) et de la sévérité des poussées, aussi bien que du nombre d'hospitalisations en rapport avec la maladie. De plus, l'intervalle entre les poussées a été augmenté.</p> <p>Il n'a pas été démontré d'effet de Betaferon sur la durée des poussées, les symptômes entre les poussées ou la progression de la maladie.                      Il n'y a pas non plus de données concernant l'effet de Betaferon sur l'accomplissement des activités quotidiennes ou sociales.</p> <p>L'efficacité de Betaferon n'a pas été étudiée chez les patients atteints de formes progressives.</p> <p>Il n'a pas démontré d'efficacité sur le handicap.                      Les études cliniques ont révélé que les patients ne sont pas tous répondeurs au Betaferon. En outre, chez certains patients, une aggravation des poussées malgré le traitement a été observée. Pour un patient donné, il n'y a pas de critères permettant de prévoir une absence de réponse ou une aggravation.</p>	<p><b><u>14 février 1996</u></b>                      (<i>Inscription SEP récurrente-rémittente</i>)</p> <p>Betaferon est le premier médicament à avoir fait la preuve d'efficacité dans le traitement de la SEP évoluant par poussées. Par rapport à la stratégie actuelle : recours aux immunosuppresseurs, mal tolérés et d'activité non démontrée, les résultats cliniques obtenus, en terme de réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées, bien qu'il existe des incertitudes sur la progression de la maladie et le handicap, constituent une ASMR importante (<b>niveau II</b>).</p>

		<p style="text-align: center;"><b><u>26 janvier 1999</u></b></p> <p>Indiqué pour ralentir la progression de la maladie et pour réduire la fréquence des poussées. L'effet du traitement est obtenu, que les patients présentent ou non des poussées, et quel que soit le niveau de handicap (les patients atteints d'une maladie légère et ceux incapables de marcher n'ont pas été étudiés). Betaferon n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de forme progressive d'emblée de sclérose en plaques.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>16 juin 1999</u></b> <i>(Extension d'indication SEP SP)</i></p> <p>Betaferon est le premier médicament à avoir démontré qu'il retardait la progression du handicap dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques. Il en résulte une amélioration du service médical rendu majeure (<b>niveau I</b>).</p>
		<p style="text-align: center;"><b><u>19 novembre 2001</u></b></p> <p>Traitement des patients atteints de la forme secondairement progressive de SEP, évoluant par poussées.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>24 mai 2000</u></b> <i>(Rectificatif de la rubrique ASMR de la Fiche d'Information Thérapeutique)</i></p> <p>Betaferon a été le premier médicament à avoir fait la preuve d'une efficacité au long cours dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées. Depuis, Avonex et Rebif, eux-aussi, ont démontré leur efficacité dans les formes rémittentes de SEP. <b>Ces 3 interférons possèdent le même niveau d'ASMR (niveau I).</b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>11 septembre 2002</u></b> <i>Renouvellement d'inscription (dépôt de l'étude INCOMIN) et modification du libellé d'AMM SEP SP (évoluant par poussées)</i></p> <p><b>Etude INCOMIN</b> Conclusion : Il s'agit du premier essai publié comparant 2 interférons dans le traitement de la SEP de type rémittente. Le traitement en ouvert, éthiquement justifié, atténue la pertinence de l'étude. Une différence, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur de Betaferon sur les poussées et la progression du handicap, est observée. Les données, issues de cette étude comparant 2 interférons bêta, sont en faveur d'un effet-dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un interféron sur l'autre.</p> <p><b>ASMR</b> : La modification du libellé d'indication dans la forme secondairement progressive de SEP ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par Betaferon initialement attribué.</p>
		<p style="text-align: center;"><b><u>12 juillet 2004</u></b></p> <p>Traitement des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.</p>	

Réévaluation des interférons  $\beta$  et de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques

		<p style="text-align: center;"><b><u>1<sup>er</sup> juin 2006</u></b></p> <p>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 cliniquement définie.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>4 octobre 2006</u></b> (Extension d'indication à un seul événement démyélinisant)</p> <p>Dans cette extension d'indication, en tenant compte des incertitudes liées aux comparaisons indirectes, la Commission de la Transparence note que la quantité d'effet obtenue dans l'étude BENEFIT pour Betaferon semble être du même ordre de grandeur que celle obtenue dans l'étude CHAMPS pour Avonex (avis de la Commission de la Transparence en date du 8 janvier 2003).</p> <p>Par conséquent, la Commission considère que la spécialité Betaferon n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la spécialité Avonex (ASMR V).</p>
<p><b>EXTAVIA 250 mcg/ml</b></p> <p><b>Interféron <math>\beta</math>1-b</b></p> <p><b>NOVARTIS PHARMA</b></p>	<p>250 mcg SC/2 jours</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>20 mai 2008</u></b></p> <p>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 cliniquement définie.</p> <p>Traitement des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.</p> <p>Traitement des patients atteints de la forme secondairement progressive de SEP, évoluant par poussées.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>3 septembre 2008</u></b></p> <p>Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques.</p>
<p><b>AVONEX 30 <math>\mu</math>g / 0,5ml</b></p> <p><b>Interféron <math>\beta</math>1-a</b></p> <p><b>Société Biogen Idec France</b></p>	<p>30 <math>\mu</math>g IM/sem</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>13 mars 1997</u></b></p> <p>Traitement des patients, capables de se déplacer seuls, atteints des formes évoluant par poussées de sclérose en plaques (SEP), définies par au moins deux 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.</p> <p>Avonex n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une forme progressive de sclérose en plaques. (suppression - AMM du 14 février 2005)</p> <p>Le traitement par Avonex doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.</p> <p>Les patients ne répondent pas tous au traitement par Avonex. Aucun critère clinique permettant de prédire la réponse au traitement n'a été identifié. (suppression - AMM du 14 février 2005)</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>8 juin 1997</u></b></p> <p>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 majeure (niveau I), alors qu'en ce qui concerne l'interféron <math>\beta</math>-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).</p>

Réévaluation des interférons  $\beta$  et de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques

		<p>Traitement des patients capables de se déplacer seuls, atteints des formes évoluant par poussées de sclérose en plaques (SEP), définies par au moins deux 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.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>7 mai 2002</u></b></p> <p>Traitement des patients ayant présenté un seul évènement 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.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>3 mars 2008</u></b></p> <p>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.</p> <p>Le traitement par Avonex doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>8 janvier 2003</u></b> (Extension d'indication à un seul évènement démyélinisant)</p> <p>Les résultats obtenus dans cette extension d'indication (un seul évènement démyélinisant) confirment l'Amélioration du Service Médical Rendu précédemment attribué à cette spécialité (amélioration majeure, <b>niveau I</b>).</p>
<p><b>REBIF</b> <b>22 µg / 0,5ml</b> <b>44 µg / 0,5ml</b> <b>8,8 µg / 22 µg</b></p> <p><b>Interféron <math>\beta</math>1-a</b></p> <p><b>MERCK</b> <b>SERONO</b></p>	<p>22/44 µg SC 3x/sem</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>4 mai 1998</u></b></p> <p>Traitement des patients capables de se déplacer seuls, atteints de sclérose en plaques (SEP) évoluant par poussées (de type récurrente-rémittente) caractérisée par au moins 2 poussées avec atteinte neurologique (rechutes) au cours des deux années précédentes. Rebif 22µg diminue la fréquence et la sévérité des poussées sur une période de 2 ans.</p> <p>Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme progressive de sclérose en plaques, le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>3 juin 1998</u></b> (Inscription REBIF 22µg)</p> <p>Par rapport à la stratégie faisant appel aux immunosuppresseurs mal tolérés et d'activité non démontrée, la réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées obtenue avec Betaferon (INF<math>\beta</math>-1b) a conduit la Commission de la Transparence à lui reconnaître une amélioration du service médical rendu importante de <b>niveau II</b> alors qu'elle était majeure pour Avonex (INF<math>\beta</math>-1a) qui a été le premier médicament à avoir en outre démontré un ralentissement de la progression du handicap.</p> <p>Rebif est le second INF<math>\beta</math> 1-a après Avonex. Le niveau d'efficacité clinique actuellement démontré seulement sur la prévention des poussées, ainsi que le mode d'administration tri-hebdomadaire, conduisent à situer Rebif sur le même plan que Betaferon. Cependant, par rapport à Betaferon, la Commission relève un léger avantage potentiel en terme d'efficacité sur la progression du handicap compte tenu des premiers résultats obtenus dans les essais cliniques, mais dont la pertinence demande à être confirmée.</p>

		<p style="text-align: center;"><b><u>1<sup>er</sup> Février 1999</u></b></p> <p>Traitement des patients capables de se déplacer seuls, atteints de sclérose en plaques (SEP) évoluant par poussées (de type récurrente-rémittente) caractérisée par au moins 2 poussées avec atteinte neurologique (rechutes) au cours des deux années précédentes. Rebif® 22<math>\mu</math>g diminue la fréquence et la sévérité des poussées sur une période de 2 ans <u>et ralentit la progression du handicap.</u>"</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>7 juillet 1999</u></b> (Modification du libellé d'indication)</p> <p>La reconnaissance de l'activité de Rebif sur la progression du handicap se fonde sur une nouvelle analyse des données d'efficacité du dossier d'AMM. Celle-ci a permis de conclure que le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins 1 point sur l'échelle EDSS, confirmée à 3 mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (Rebif 22 <math>\mu</math>g).</p> <p>Chez les patients atteints d'une forme rémittente de SEP, Rebif, comme les autres spécialités à base d'IFN<math>\beta</math>, a donc apporté la preuve de son efficacité dans le ralentissement de la progression du handicap. Ceci conforte le service médical rendu important des INF<math>\beta</math> dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. A la différence d'Avonex qui a démontré un ralentissement de la progression du handicap sur une période de 6 mois mais chez des patients atteints de formes peu sévères à modérées (score EDSS de 1 à 3,5), Rebif, de même que Betaferon, a démontré une efficacité comparable mais sur une durée plus courte (3 mois) ; en revanche les patients présentaient des formes plus sévères (avec un handicap allant respectivement jusqu'à 5 et 5,5 à l'échelle EDSS).</p> <p>En conséquence, dans les formes rémittentes de SEP, <b>REBIF 22 <math>\mu</math>g partage le même service médical rendu que BETAFERON et AVONEX.</b></p>
		<p style="text-align: center;"><b><u>29 mars 1999</u></b></p> <p style="text-align: center;">AMM Rebif 44 <math>\mu</math>g / 0,5ml</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>6 août 1999</u></b> (Inscription Rebif 44<math>\mu</math>g)</p> <p>Rebif 44<math>\mu</math>g partage l'amélioration du service médical rendu par Avonex, Betaferon et Rebif 22<math>\mu</math>g.</p>
		<p style="text-align: center;"><b><u>21 novembre 2001</u></b></p> <p>Rebif est indiqué dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques qui ont eu 2 poussées ou plus au cours des deux années précédentes.</p> <p>Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de la sclérose en plaques évoluant sans poussées associées.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>6 mars 2002</u></b> (Extension d'indication SEP SP)</p> <p>Dans l'extension d'indication, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) demeure majeure (niveau I) et Rebif partage la même ASMR que Betaferon (INF<math>\beta</math>-1b).</p> <p style="text-align: center;"><b><u>11 septembre 2002</u></b></p> <p>Soumission des résultats de suivi à 48 semaines de l'étude <b>EVIDENCE</b> (Rebif 44<math>\mu</math>g vs Avonex 30<math>\mu</math>g)</p> <p>La différence entre les deux groupes observée à 24 semaines, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur de Rebif, est confirmée à <b>48 semaines</b> et est restée stable entre 24 et 48 semaines.</p>

		<p style="text-align: center;"><b><u>19 janvier 2006</u></b></p> <p style="text-align: center;">AMM Coffret initiation Rebif 8 <math>\mu</math>g / 22 <math>\mu</math>g</p> <p style="text-align: center;"><b><u>31 mai 2006</u></b></p> <p>Traitement de la sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes.</p> <p>Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de la sclérose en plaques évoluant sans poussées associées.</p>	<p>Les données, issues de cette étude comparant 2 interférons bêta-1a, sont en faveur d'un effet-dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un interféron sur l'autre.</p>
--	--	---	--

## II.2 Acétate de glatiramère (AMM nationale)

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.

Classement ATC (2010) :

- L Antinéoplasiques et immunomodulateurs
- 03 Immunostimulants
- A Cytokines et immunomodulateurs
- X Autres Cytokines et immunomodulateurs
- 13 Acétate de glatiramère

Spécialité/DCI	Posologie Adulte/voie d'administration	Date d'AMM/Indications	ASMR
<b>COPAXONE</b> <b>20 mg/ml</b>  <b>Acétate de glatiramère</b>  <b>SANOFI-AVENTIS</b>	20 mg SC/ jour	<b><u>25 janvier 2002</u></b>	<b><u>20 novembre 2002</u></b>
		<p>L'acétate de glatiramère est indiqué pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (c'est-à-dire qui peuvent marcher seuls) atteints de sclérose en plaques évoluant par poussée de type récurrente/rémittente (SEP-RR) caractérisée par au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes.</p> <p>Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap.</p> <p>L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.</p>	<p>Compte tenu d'une bonne tolérance et en dépit de l'absence de preuve sur le ralentissement de la progression du handicap, Copaxone <b>partage l'ASMR des interférons (niveau I)</b> dans la prise en charge des patients ayant une SEP de type récurrente-rémittente.</p>
		<b><u>26 mars 2004</u></b>	<b><u>19 mai 2004</u></b>
		Copaxone 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie	Cette nouvelle présentation n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la présentation en poudre et solvant pour solution injectable déjà inscrite.

## RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### I. Analyse des données identifiées dans la littérature

#### I.1 Base de données bibliographiques consultées

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;*
- *Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;*
- *Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France).*

#### I.2 Sites fédérateurs et organismes consultés

- *Cochrane Library (Grande-Bretagne)*
- *National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis) ;*
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA) ;*
- *Bibliothèque Médicale A.F.Lemanissier (France) ;*
- *CISMeF Bonnes Pratiques (France) ;*
- *CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines (Canada) ;*
- *National Library for Health - Guidelines Finder (Royaume Uni).*

#### I.3 Autres sources

- Sites Internet des organismes, institutions et sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Bibliographies des articles et des documents consultés.

### II. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 4* (Annexe I) présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Cette recherche bibliographique s'est poursuivie jusqu'à fin janvier 2010.

### III. Dossiers déposés par les firmes

Les firmes ont été sollicitées dans le but de fournir à la HAS des éléments récents permettant de procéder à la réévaluation de classe. Les données répondant aux critères de sélections et prises en compte dans l'analyse sont mentionnées ci-dessous.

### IV. Données fournies par l'Afssaps

Le Département de Pharmacovigilance de l'Afssaps a été interrogé au sujet des événements indésirables survenus et déclarés en cours de traitement.

## DONNÉES CLINIQUES D'EFFICACITÉ

---

Les données d'efficacité ont été analysées indication par indication. L'analyse a pris pour base les recommandations européennes les plus récentes concernant l'évaluation des interférons  $\beta$  (INF $\beta$ ) et de l'acétate de glatiramère dans la SEP.

Les nouvelles données issues des dossiers déposés par les firmes et/ou de la recherche documentaire ont été intégrées au document. Une lecture critique de ces données a été réalisée, afin de ne retenir que les méta-analyses, revues systématiques de bonne qualité méthodologique et les études de haut niveau de preuve. Seules les études utilisant des critères de jugement cliniques ont été prises en compte.

L'évaluation de l'impact de ces médicaments sur le handicap à long terme (> 2/3 ans) a porté sur les suivis des patients ayant participé aux études randomisées contrôlées versus placebo ainsi que sur des études observationnelles ayant évalué la progression de la maladie sous traitement immunomodulateur (interféron  $\beta$  ou acétate de glatiramère).

---

### I. ÉTUDES CONTROLÉES VERSUS PLACEBO ET SUIVIS EN OUVERT

---

#### I.1 Premier événement neurologique évocateur d'une SEP

##### I.1.1 Revue systématique des études randomisées contrôlées versus placebo

*Clerico M, Faggiano F, Rice GPA, Tintoré Sbiana M, Durelli L. The Cochrane Library 2009, Issue 2. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis (Review) 2008*

La recherche bibliographique de cette revue Cochrane a porté sur Cochrane MS Group Trials Register (juin 2007), Cochrane Central Register of Controlled Trials (COCHRANE LIBRARY Issue 3 2007), MEDLINE (janvier 1066 - juin 2007), EMBASE (janvier 1974 - juin 2007) et les références identifiées dans les articles publiés. Les firmes pharmaceutiques et chercheurs impliqués dans le domaine ont été contactés.

Trois essais contrôlés randomisés ont évalué l'interféron  $\beta$ -1a (CHAMPS<sup>1</sup>, ETOMS<sup>2</sup>) et l'interféron  $\beta$ -1b (BENEFIT<sup>3</sup>) chez 1 160 patients ayant un premier événement démyélinisant (639 INF $\beta$ , 521 Placebo). Les données disponibles étaient limitées à 1 an de suivi pour l'étude CHAMPS (39% des patients n'ont pas été suivis à 2 ans du fait de l'arrêt prématuré de l'étude après analyse intermédiaire).

Les méta-analyses des données montrent que le pourcentage de patients ayant une sclérose en plaques cliniquement définie (SEP-CD) chez les patients traités par interféron est inférieur à celui observé chez les patients traités par placebo.

A 1 an, le risque de conversion a été de 19% chez les patients recevant l'interféron et de 30% chez les patients sous placebo (OR 0,53 ; IC 95% 0,40, 0,71) ; à 2 ans (ETOMS, BENEFIT), ce risque a été de 29% sous interféron et de 45% sous placebo (OR 0,52 ; IC 95% 0,38, 0,70).

Un traitement précoce par interféron  $\beta$  retarde la conversion en sclérose en plaques cliniquement définie (survenue d'une nouvelle poussée) à 2 ans (ETOMS, BENEFIT).

Les effets indésirables les plus souvent décrits ont été : syndrome pseudo-grippal (CHAMPS 54% INF $\beta$  vs 26% PL, BENEFIT 44% vs 18%) et réactions au site d'injection (ETOMS 60% vs 12%, BENEFIT 48,3% vs 8,5%).

---

<sup>1</sup> Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW and the CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:898-904.

<sup>2</sup> Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001;357(9268):1576-82.

<sup>3</sup> Kappos L. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006;67:1-8.

## I.1.2 Suivi des patients en ouvert sous traitement actif (extension des études contrôlées)

### Extension de l'étude CHAMPS<sup>4</sup>

Parmi les 383 patients randomisés de l'étude CHAMPS, 203 patients (53%) ont été suivis sous traitement Avonex 30  $\mu$ g IM/sem. Chez les patients initialement sous placebo, le traitement actif avait été instauré au moment du diagnostic de SEP cliniquement définie (SEP-CD) ou lors de leur dernière visite. 26% des patients inclus dans le suivi avaient développé une SEP-CD, 66% avaient complété l'étude CHAMPS et n'avaient pas développé de SEP-CD et 6% n'avaient pas complété l'étude. 76% recevaient l'INF $\beta$ -1a, 17% ne recevaient aucun traitement, 7% recevaient une alternative thérapeutique. 65% des patients avaient un score EDSS  $\leq$  1,5.

A 5 ans, la probabilité cumulée de développer une SEP-CD a été de 36% dans le groupe initialement traité par interféron (n=100) et de 49% dans le groupe préalablement traité par placebo (n=103), HR : 0,65 IC 95% 0,43, 0,97. Le taux annualisé de poussée<sup>5,6</sup> a été de 0,17 versus 0,32. Un score moyen EDSS  $\geq$  3 a été observé respectivement chez 11% et 14% des patients.

### Extension de l'étude BENEFIT<sup>7,8</sup>

Parmi les 487 patients randomisés dans l'étude BENEFIT, 418 patients ont été suivis en ouvert. 378 patients ont reçu un traitement par Bétaféron 250  $\mu$ g SC /2j : 261 patients initialement traités par interféron (TI) et 157 patients initialement sous placebo (TR). Le score EDSS moyen initial était de 1,5. A 3 ans, 343 patients étaient toujours sous traitement. La durée médiane de traitement du groupe initialement sous placebo a été de 12 mois. Les pourcentages de patients ayant développé une SEP cliniquement définie (SEP-CD) ont été de 37% (99 patients) chez les patients du groupe TI et de 51% (85 patients) chez les patients du groupe TR. Une progression de la maladie (augmentation du score EDSS d'au moins 1 point) a été observée chez 14% des patients TI et 23% des patients TR (RR 0,6 IC 95% 0,39, 0,92).

Le suivi à 5 ans a été complété par 358 patients (TI n=235 ; TR n=123). La durée médiane de traitement du groupe initialement sous placebo a été de 2 ans et 11 mois. Les risques de développer une SEP cliniquement définie (SEP-CD) ont été de 46% chez les patients du groupe TI et de 57% chez les patients du groupe TR (HR 0,63 IC 95% 0,48, 0,83). Une progression de la maladie (augmentation du score EDSS d'au moins 1 point) a été observée chez 21% des patients TI et 23% des patients TR.

## I.2 Sclérose en plaques récurrente-rémittente

### I.2.1 Interférons

#### a. Revue systématique des études contrôlées versus placebo

**Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. Rice GPA, Incorvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Parmelli E, Filippini G. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009.**

La recherche bibliographique de la revue Cochrane a porté sur Cochrane MS Group Trials Register (Avril 2007), MEDLINE (janvier 1966 - Avril 2007), EMBASE (janvier 1985 - Avril 2007) et les références identifiées dans les articles publiés. Les industriels impliqués et les chercheurs ayant participé aux essais ont été contactés. Les rapports de symposiums réalisés entre 1999 et 2007 par

<sup>4</sup> Kinkel RP & the CHAMPIONS Study Group. Interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66 (5): 678-84.

<sup>5</sup> Quotient du nombre total de poussées par le nombre total de jours de participation multiplié par 365 jours.

<sup>6</sup> Apparition ou réapparition de symptômes neurologiques, en l'absence de fièvre ou d'infection, persistants au moins 24 heures, accompagnés de signes neurologiques à l'examen neurologique.

<sup>7</sup> Kappos L. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370 :389-97.

<sup>8</sup> Kappos L. Long-term of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurology* 2009;8(11):987-97.

les associations de neurologie et les sociétés savantes spécialisées dans la SEP en Europe et aux USA ont fait l'objet d'une recherche manuelle.

Cette revue a inclus 8 essais randomisés, double-aveugle, contrôlés versus placebo (1301 patients SEP-RR selon Poser 1983) - Knobler 1993, IFNB MS Group 1993, Durelli 1994, The MSDRG 1996, The PRISMS lancet 1998, Myhr 1999, The OWIMS 1999, Polman 2003. 71% des patients (INFB MS Group 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998) ont contribué aux résultats concernant la survenue d'une poussée (RR 0,80, IC 95% 0,73, 0,88) et la progression de la maladie - augmentation d'au moins un point à l'EDSS lors de deux évaluations successives séparées d'au moins 3 mois (6 mois pour Avonex) - (RR 0,69, IC 95% 0,55, 0,87) au cours des 2 ans de traitement.

Lorsque les arrêts prématurés de traitement sont considérés comme étant des progressions de la maladie (43% étude MSCRG, 13% étude INFB MS Group, 6,4% étude PRISM), la significativité des résultats disparaît : survenue d'une poussée RR 1,11, IC 95% 0,73, 1,68 ; progression de la maladie RR 1,31, IC 95% 0,60, 2,89.

L'évolution de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les dix dernières années et les différences de recueil des données d'imagerie au cours des essais rendent impossible l'analyse quantitative des résultats d'IRM.

Les effets indésirables les plus souvent décrits ont été : syndrome pseudo-grippal (48% vs 28% sous placebo), réaction au site d'injection en particulier après administration sous-cutanée (62% vs 14%), symptôme isolé (fièvre, arthralgies ou myalgies), fatigue et céphalées.

#### **b. Suivi des patients sous traitement actif**

Parmi les 560 patients de l'étude PRISMS (**Rebif** 22 et 44  $\mu\text{g}$  SC 3x/sem versus placebo chez des patients ayant une SEP-RR) 506 patients ont été évalués<sup>9,10</sup> à 4 ans : 172/187 patients randomisés dans le groupe placebo ont été à nouveau randomisés en deux groupes Rebif 22 (n=85) et Rebif 44  $\mu\text{g}$  (n=87) 3x/sem. Les patients sous traitement actif ont poursuivi leur traitement : Rebif 22  $\mu\text{g}$  (n=167) ou Rebif 44  $\mu\text{g}$  (n=167). Les scores EDSS initiaux moyens étaient compris entre 2,7 et 3. 21% des patients initialement sous placebo et 11% des patients sous traitement actif ont arrêté le traitement. Les pourcentages de patients restés sans progression de la maladie ont été de 51% (22  $\mu\text{g}$ ), 56% (44  $\mu\text{g}$ ) et 46% (PL/Rebif). Les pourcentages de patients sans poussée à 4 ans ont été de 14,4% (22  $\mu\text{g}$ ), 19,0% (44  $\mu\text{g}$ ) et 6,7% (PL/Rebif).

Trois cent quatre vingt deux patients (68% des patients de l'étude) ont poursuivi le traitement en ouvert<sup>11</sup> : Rebif 22  $\mu\text{g}$  SC 3x/sem (n=123), Rebif 44  $\mu\text{g}$  SC 3x/sem (n=136), Placebo/Rebif 22  $\mu\text{g}$  (n=60), Placebo/Rebif 44  $\mu\text{g}$  (n=63). Seuls 275 patients (49%) étaient toujours sous traitement à 8 ans.

Parmi les 802 patients ayant une SEP-RR inclus dans l'étude de dose évaluant **Avonex** 30  $\mu\text{g}$  versus 60  $\mu\text{g}$  IM/sem à 36 mois de traitement 493 patients (61%) ont participé à une deuxième période de traitement double-aveugle pendant 12 mois supplémentaires.<sup>12</sup> 27 patients avaient une SEP progressive. Les scores EDSS initiaux moyens des deux groupes étaient de 3,4 et 3,5. Parmi ces patients, 31/246 patients traités par INF $\beta$ -1a 30  $\mu\text{g}$  (13%) et 16/247 patients traités par INF $\beta$ -1a 60  $\mu\text{g}$  (6%) ont arrêté prématurément le traitement. A 48 mois, 30% des patients ont atteint un score EDSS  $\geq 4$  et 22% un score EDSS  $\geq 6$  dans les deux groupes de traitement.

---

<sup>9</sup> The PRISMS Study group & the University of British Columbia MS/MRI analysis group. PRISMS-4: Long term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.

<sup>10</sup> Oger J., Francis G., Chang P. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS : The PRISMS study. *J Neurol Sci* 2005;237:45-52.

<sup>11</sup> Kappos L. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-953.

<sup>12</sup> Clanet M, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R and The European IFN $\beta$ -1a Dose-Comparison Study Investigators. Interferon  $\beta$ -1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFN $\beta$ -1a Dose-Comparison Study. *Multiple Sclerosis* 2004;10:139-144.

Parmi les 301 patients de l'étude de phase III évaluant **Avonex** 30  $\mu$ g IM/sem versus placebo (The MSDRG 1996), 160 patients (53%) ont été évalués après 8 ans de suivi (Avonex n=79, Placebo n=81).<sup>13</sup> Au cours du suivi, 97% des patients du groupe INF $\beta$ -1a et 64% des patients du groupe placebo ont reçu l'INF $\beta$ -1a, respectivement 25% et 31% ont reçu l'INF $\beta$ -1b. 13,8% des patients initialement sous placebo n'ont pas reçu de traitement immunomodulateur.

A 8 ans, 42% des patients initialement sous placebo et 29% des patients initialement traités par INF $\beta$ -1a ont un score EDSS  $\geq$  6. Aucune information sur la fréquence des poussées n'est fournie.

Les données de 260 patients ont été recueillies au cours d'une étude rétrospective<sup>14</sup> réalisée 16 ans après la fin de l'étude contrôlée randomisée sur 2 ans de l'IFNB MS Group (n=372) évaluant **Betaferon** 50  $\mu$ g et 250  $\mu$ g /2j versus placebo. Les différents traitements reçus, les événements cliniques et les arrêts de traitement n'ont pas été renseignés. Les pourcentages de décès ont été de 7,2 et 4,8% chez les patients initialement traités par Betaferon et de 16,3% chez les patients initialement sous placebo.

### c. Études comparatives : interféron versus interféron

L'avis de la Commission de la Transparence du 11 septembre 2002 concernant les données de l'étude **INCOMIN**<sup>15</sup> (Betaferon 250  $\mu$ g /2j vs Avonex 30 $\mu$ g IM/sem) concluait :

"Il s'agit du premier essai publié comparant 2 interférons dans le traitement de la SEP de type rémittente. Le traitement en ouvert, éthiquement justifié, atténue la pertinence de l'étude.

Une différence, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur du Bétaféron sur les poussées et la progression du handicap est observée.

Les données, issues de cette étude comparant 2 interférons bêta, sont en faveur d'un effet-dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un interféron sur l'autre."

L'avis de la Commission de la Transparence du 11 septembre 2002 concernant les résultats de suivi à 48 semaines de l'étude **EVIDENCE**<sup>16</sup> (Rebif 44 $\mu$ g SC 3x/sem vs Avonex 30 $\mu$ g IM/sem) concluait :

La différence entre les deux groupes observée à 24 semaines, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur de Rebif, est confirmée à 48 semaines et est restée stable entre 24 et 48 semaines. Les données issues de cette étude comparant Rebif et Avonex sont en faveur d'un effet-dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un interféron sur l'autre.

Une extension de l'étude<sup>17,18</sup> a été réalisée. Parmi les patients initialement sous INF $\beta$ -1a IM, 223 patients (73%) ont volontairement changé leur traitement et ont été traités par INF $\beta$ -1a SC. Un suivi de ces patients et de 272 patients (90%) initialement traités par INF $\beta$ -1a SC a été réalisé pendant 32 semaines supplémentaires. Les résultats en terme de différence entre les deux groupes de patients ne sont pas interprétables.

---

<sup>13</sup> Rudick RA and al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2005;11:626-34.

<sup>14</sup> Ebers G C, Reder A T, Traboulsee A, Li D et al. Long term follow-Up of the Original Interferon- $\beta$ 1b Trial in Multiple Sclerosis: Design and Lessons From a 16-Year Observational Study. *Clinical Therapeutics* 2009;31(8):1724-36.

<sup>15</sup> Durelli L, Verdun E, Barbero P et col. and the Independant Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a two year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-60.

<sup>16</sup> Panitch H, Goodin DS, Francis G et col. for the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-Response : European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon  $\beta$ -1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE trial. *Neurology* 2002;59:1496-506.

<sup>17</sup> Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P, Li D & Weishenker B. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005;239:67-74.

<sup>18</sup> Schwid S, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2005;62:785-92.

Une étude<sup>19</sup> danoise multicentrique randomisée en ouvert a comparé Betaferon 250  $\mu\text{g}$  SC/2jours (n=158) et Rebif 22  $\mu\text{g}$  SC/sem (n=143). Le taux annualisé des poussées et le délai d'apparition d'une nouvelle poussée à 2 ans n'ont pas différé entre les deux traitements.

## I.2.2 Acétate de glatiramère

### a. Revue systématique des études contrôlées versus placebo

**Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. Murani L, Lovati R, Boiko A. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009.**

Les bases de données bibliographiques Cochrane MS Group Trials Register (décembre 2004), Cochrane Library Issue 4, 2004, Medline (janvier 1966 à décembre 2004) et Embase (janvier 1988 à décembre 2004) ont été consultées. Les rapports de symposiums réalisés entre 1990 et 2004 par les associations en neurologie et des sociétés savantes spécialisées dans la SEP en Europe et aux USA ont fait l'objet d'une recherche manuelle.

Les résultats de quatre essais randomisés, double-aveugle contrôlés versus placebo publiés entre 1987 et 2001 ont contribué à cette revue (646 patients, 320 patients sous acétate de glatiramère) : Bornstein 1987 et 1991 (SEP progressive), Johnson 1995<sup>20</sup> et Comi 2001<sup>21</sup>. Les traitements ont été administrés respectivement pendant 24, 35 et 9 mois.

La revue concluait à l'absence de bénéfice du traitement par acétate de glatiramère sur la progression du handicap (augmentation du score EDSS d'au moins 1 point pendant au moins 3 mois) et que le traitement n'affectait pas de manière importante le risque de survenue de poussées.

Le risque relatif de survenue d'au moins une poussée a été de 0,77 (IC 95% 0,61, 0,99) à 1 an (Bornstein 87, Comi 2001). A 2 ans (Bornstein 87, Johnson 95), ce risque a été de 0,87 (IC 95% 0,74, 1,02) et la différence moyenne du nombre de poussées a été de -0,51 (IC 95% -0,81, -0,22). Le risque de progression de la maladie a été de 0,77 (IC 95% 0,51, 1,14) chez les patients SEP-RR et de 0,69 (IC 95% 0,33, 1,46) dans la SEP progressive (Bornstein 91).

### b. Suivi des patients sous traitement actif

**L'étude Johnson<sup>22</sup>** (1995) réalisée aux Etats-Unis, randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo a duré 24 mois. 251 patients ayant une SEP-RR ont été randomisés : Copaxone (n=125), Placebo (n=126). Le nombre moyen de poussées, critère principal d'évaluation, a été de 1,29 dans le groupe Copaxone versus 1,68 dans le groupe placebo (-0,38 IC 95% -0,68, -0,08). Le taux annualisé de poussées a été de 0,59 versus 0,84. Les pourcentages de patients sans progression de la maladie ont été de 78,4% versus 75,4 % (RR 0,88 IC 95% 0,56, 1,38).

Parmi les 215 patients<sup>23,24</sup> ayant terminé la période de traitement 208 patients ont participé à un suivi en ouvert sous Copaxone : patients initialement randomisés dans le groupe Copaxone (TI) n=101,

---

<sup>19</sup> Koch-Henriksen N. and al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:1056-60.

<sup>20</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.

<sup>21</sup> Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of neurology*. 2001;49(3):290-7.

<sup>22</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.

<sup>23</sup> Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Multiple sclerosis* 2000;6(4):255-66.

patients initialement randomisés dans le groupe placebo (TR) n=107. A 6 ans, 26 patients TI et 21 patients TR n'avaient pas eu de poussées. 31% des patients TI et 43% des patients TR ont montré une augmentation du score EDSS d'au moins un point.

A 8 ans<sup>25</sup>, 72 patients TI (58%) et 70 patients TR (56%) étaient toujours traités par Copaxone<sup>®</sup> et suivis dans l'étude. Les pourcentages de patients sans poussée ont été respectivement de 20% et 18%.

Les données de 232 patients ayant été exposés au traitement actif pendant la période double aveugle ou la période de suivi en ouvert ont été analysées<sup>26</sup> à 10 ans (19 patients initialement sous placebo ont refusé de participer). Les pourcentages de ces patients ayant atteint un score de 4, 6 et 8 ont été respectivement de 24% (40/169), 11% (24/221) et 3% (6/231). 42% des patients ont montré une augmentation du score EDSS d'au moins un point. Parmi ces patients, 108 patients (46,5%) étaient toujours sous traitement.

**L'étude Comi** (2001) réalisée en Europe et au Canada, randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo a évalué l'effet du traitement par Copaxone<sup>®</sup> sur les lésions estimées à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). 239 patients SEP-RR ont été randomisés et traités pendant 9 mois : Copaxone<sup>®</sup> (n=119), Placebo (n=120). Une réduction du nombre de lésions rehaussées par le Gadolinium sur les séquences pondérées en T1, critère principal de jugement, a été observée versus placebo : -10,8 (IC 95% -18,0, -3,7).

Parmi les 224 patients initialement inclus dans le suivi en ouvert<sup>27</sup> des patients de l'étude Comi, 142 patients (63,4%) ont été évalués après une durée moyenne de traitement par Copaxone de 5,8 ans. Au terme du suivi, 94 patients (42%) étaient toujours sous Copaxone<sup>®</sup>, 21 (9%) recevaient un autre traitement de fond et 27 (12%) étaient sans traitement de fond. L'intervalle moyen entre deux poussées était respectivement de 3,5, 1,3 et 2,9 ans. Le pourcentage de patients ayant besoin d'une aide à la marche (EDSS  $\geq$  6) a été de 18,8% chez les patients initialement sous placebo versus 7% chez les patients initialement sous Copaxone. Près de 40% des patients n'ont pas été évalués.

### **c. Etudes comparatives - Acétate de glatiramère versus interféron**

L'étude **REGARD**<sup>28,29</sup> randomisée, réalisée en ouvert avec évaluation clinique effectuée en aveugle chez 764 patients SEP-RR ayant eu au moins 1 poussée dans l'année précédant l'inclusion traités par interféron  $\beta$ -1a SC (44  $\mu$ g 3/sem) versus acétate de glatiramère (20 mg SC/jour) pendant 2 ans, a montré l'absence de différence sur le délai de survenue d'une nouvelle poussée, critère de jugement principal : 16,3 mois versus 14,2 mois (HR= 0,94, IC 95% : 0,74, 1,21).

L'étude **BECOME**<sup>30</sup> randomisée, monocentrique a évalué à partir d'un protocole IRM optimisé (IRM avec balayage à 3 tesla et triple dose de gadolinium), le nombre de lésions cumulées (rehaussées en

---

<sup>24</sup> Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple sclerosis* 2003;9(6):585-91.

<sup>25</sup> Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta neurologica Scandinavica* 2005;111(1):42-7.

<sup>26</sup> Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Pa nitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 2006;12(3):309-20.

<sup>27</sup> Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Valsasina P, Ladkani D, Pieri E, et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Multiple sclerosis* 2007;13(4):502-8.

<sup>28</sup> Mikol D, Barkhof F, Chang P, Coyle P, Jeffery D, Musch B, et al. The REGARD trial: a randomised assessor-blinded trial comparing interferon beta-1a and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007;13:S269.

<sup>29</sup> Mikol D, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study: a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet Neurology* 2008; volume 7, Issue 10:903-14.

<sup>30</sup> Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFN  $\beta$ -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009;72:1976-83.

T1 et nouvelles lésions en T2) chez 75 patients. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe acétate de glatiramère et le groupe interféron  $\beta$ -1b à 2 ans.

L'étude ouverte randomisée **BEYOND**<sup>31</sup> a comparé l'efficacité et la tolérance de l'interféron  $\beta$ -1b 250  $\mu$ g et 500  $\mu$ g 1x/2 jours et d'une dose d'acétate de glatiramère 20 mg SC 1x/jour, chez des patients souffrant de SEP-RR. 2 244 patients ont été randomisés (2:2:1). Il n'a pas été observé de différence entre les traitements sur le risque de survenue d'une nouvelle poussée à 2 ans, critère principal d'efficacité. Concernant l'évolution du handicap, aucune différence n'a été mise en évidence.

### I.3 Sclérose en plaques secondairement progressive

La recherche bibliographique a permis de retrouver cinq essais randomisés contrôlés versus placebo évaluant les interférons dans la SEP secondairement progressive.

L'étude européenne de Kappos<sup>32</sup> randomisée, double-aveugle réalisée chez 718 patients ayant une SEP-SP et un score EDSS entre 3 et 6,5 a comparé INF $\beta$ -1b 250  $\mu$ g SC/2j (n=360) versus placebo (n=358). Les scores EDSS initiaux moyens étaient de 5,2 et 5,1. Les pourcentages de patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 6 étaient respectivement de 42,5% et 47,2%. 28% à 32% des patients n'avaient pas eu de poussées dans les 2 ans précédant l'étude. 187 patients (27%) ont arrêté prématurément le traitement ; 57 patients ont été perdus de vue.

A 2 ans, l'analyse intermédiaire a montré une progression de la maladie (augmentation du score EDSS d'au moins 1 point, 0,5 point si le score EDSS initial est de 6 ou 6,5) chez 49,7% des patients sous placebo versus 38,9% dans le groupe INF $\beta$ . Les pourcentages de patients ayant un EDSS supérieur ou égal à 7 ont été de 24,6% sous placebo et de 16,7% sous INF $\beta$ .

Les résultats des quatre autres essais<sup>33,34,35,36</sup> n'ont pas montré la supériorité des interférons  $\beta$  versus placebo.

Des analyses post-hoc en sous-groupes<sup>37,38</sup> suggèrent que les patients qui pourraient bénéficier du traitement sont les patients qui continuent à présenter des poussées.

---

<sup>31</sup> O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G et al. 250  $\mu$ g or 500  $\mu$ g interferon beta-1b versus glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:889-97.

<sup>32</sup> European Study Group on interferon  $\beta$ -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.

<sup>33</sup> The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788-95.

<sup>34</sup> Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant interferon beta 1-a in MS (Spectrims) study group. Randomized controlled trial of interferon beta 1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.

<sup>35</sup> Cohen JA et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679-87.

<sup>36</sup> Andersen O et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:706-10.

<sup>37</sup> Kappos L et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004;63:1779-87.

<sup>38</sup> Kappos L. Final analysis of the European multicenter trial on INF-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001;57:1969-75.

## II. ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

### II.1 Études observationnelles de patients traités par interféron $\beta$ <sup>39,40,41</sup>

L'étude de cohorte espagnole monocentrique prospective de Rio<sup>42</sup> a permis de suivre les patients SEP-RR traités par interféron  $\beta$  (INF $\beta$ -1a ou INF $\beta$ -1b) entre 1995 et 2004. 382/495 patients recrutés ont été suivis sur une période d'au moins 24 mois. A 2 ans, 50 à 59% des patients n'ont pas eu de poussées. Une progression de la maladie a été observée chez 10,5 à 18,6% des patients. A 4 ans, seuls 236/495 patients (48%) ont été suivis ; Les pourcentages de ces patients ayant une augmentation d'au moins 1 point à l'EDSS ont été de 24,4% (Betaféron), 23,4% (Avonex) et 34,8% (Rebif).

L'étude de cohorte italienne de Patti<sup>43</sup>, prospective non randomisée, a comparé l'interféron  $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC/2j et l'interféron  $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM à 6 ans chez 126 patients SEP-RR inclus entre février et décembre 1997 dans deux centres de neurologie spécialisés. A l'inclusion, le taux annualisé de poussée chez ces patients était de 1,3. 62 à 66 % des patients avaient un score EDSS initial inférieur à 3. A 6 ans, les pourcentages de patients libres de poussées ont été de 7,5% (n=53) et 7,4 (n=54). Une augmentation du score EDSS  $\geq 1$  a été observée chez 38% et 36% des patients. Les scores EDSS moyens à 6 ans (respectivement 3,2 et 3,3) n'ont pas différé entre les deux groupes de traitements.

Une étude de cohorte italienne prospective<sup>44</sup> a inclus 255 patients ayant une SEP (87% SEP-RR) ayant débuté un traitement par INF $\beta$ -1a entre juillet 1997 et août 2003. A 3 ans, 153 patients étaient évaluables. Le score EDSS initial des 106 patients (41,5%) restés sous traitement était de 2,1; chez ces patients, le pourcentage de patients sans progression a été de 58%.

L'étude de cohorte italienne de Trojano<sup>45</sup>, prospective non randomisée, a comparé l'évolution de la maladie sur 7 ans de patients SEP-RR traités par interféron  $\beta$  (n=1 103) à celle de patients non traités (n=401). Les raisons motivant l'absence de traitement avaient été : refus de tout traitement de fond (19%), désir de grossesse (15%), maladie concomitante (23%), arrêt d'un traitement de fond pour événements indésirables (20%) et faible évolutivité de la maladie (23%). Le pourcentage estimé de patients ayant atteint un score EDSS de 6 dans le groupe INF $\beta$  a été inférieur à celui du groupe non traité (HR 0,6 IC 95% 0,38, -0,95). Concernant l'incidence de SEP secondairement progressives le rapport de hasards a été de HR 0,38 (IC 95% 0,24, 0,58). Mais plusieurs des caractéristiques initiales des patients différaient entre les deux groupes, en particulier l'âge de début de la maladie. Les médianes des scores EDSS initiaux étaient de 2,0 (INF $\beta$ ) versus 1,0 (non traités).

<sup>39</sup> Limmroth V and al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS). A comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol 2007;254:67-77.

<sup>40</sup> O'Rourke K and al. Outcome of beta-interferon treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. J Neurol 2007;254:1547-1554.

<sup>41</sup> Vermersch P, de Seze J, Stojkovic T, Hauteceur P, on behalf of the G-SEP. Interferon- $\beta$ 1a (Avonex®) treatment in multiple sclerosis: similarity of effect on progression of disability in patients with mild and moderate disability. J Neurol 2002;249:184-7.

<sup>42</sup> Rio J and al. Interferon  $\beta$  in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight year experience in a specialist multiple sclerosis center. J Neurol 2005;252:795-800.

<sup>43</sup> Patti F and al. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. Acta Neurol Scand 2006;113:241-7.

<sup>44</sup> Coppola G and al. Long term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Europ J of Neurol 2006;13:1014-21.

<sup>45</sup> Trojano M and al. New Natural History of interferon  $\beta$  Treated Relapsing Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 2007;61:300-6.

L'étude de Veugelers<sup>46</sup> a permis de suivre, entre 1980 et 2004, 1752 patients ayant une SEP, inclus dans la base de données DMSRU d'Halifax au Canada. La durée médiane de suivi a été de 5,8 ans. 1472 patients (84%) avaient une SEP-RR. La durée médiane de traitement chez les 742 patients ayant reçu un immunomodulateur (INF $\beta$  ou acétate de glatiramère) a été de 2,5 ans (n=742). L'analyse des données a montré une évolution des scores EDSS ralentie à l'introduction en 1998 des immunomodulateurs indiqués dans la SEP.

## II.2 Études observationnelles de patients traités par acétate de glatiramère

Deux cent vingt huit patients atteints d'une SEP-RR selon les critères de Poser et ayant un score EDSS < 6 ont été traités par Copaxone 20 mg SC/jour entre juin 1995 et novembre 1998 dans le cadre d'un protocole d'utilisation compassionnelle au sein de quinze centres belges.<sup>47</sup> Le diagnostic de la maladie datait d'environ 5 ans.

Les scores EDSS après une durée moyenne de traitement de 5,8 ans n'ont pu être recueillis que chez 134 patients (59%). Le score EDSS initial moyen chez ces patients était de 2,4. Une aggravation de ce score (augmentation d'au moins un point ; d'au moins 0,5 point chez les patients ayant un score EDSS > 5,5) a été observée chez 37,3% d'entre eux. 10% des patients ont arrêté leur traitement.

Parmi les 637 patients (55%) traités par COPAXONE dans le cadre d'une ATU obtenue en 1997 (CI 24% ou intolérance à l'INF $\beta$  76%) 255 patients ont été suivis sur 7 ans.<sup>48</sup> Le score EDSS initial moyen chez ces patients était de 3,2. 51% des patients avaient présenté plus de 3 poussées par an dans les 2 ans précédant l'étude.

113 patients ont reçu le traitement pendant au moins quatre ans ; une progression de la maladie (augmentation du score EDSS d'au moins un point) a été observée chez 11% (9/81) d'entre eux. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des réactions locales au site d'injection (81%) et des réactions post-injection immédiates systémiques transitoires (49%).

## II.3 Suivi de patients traités par acétate de glatiramère en relais d'un interféron<sup>49,50,51</sup>

L'efficacité de l'acétate de glatiramère en relais chez des patients en échec d'un traitement par interféron ou intolérants à un traitement par interféron n'a pas fait l'objet d'études contrôlées randomisées. Une diminution des taux annualisés de poussées chez des patients antérieurement traités par interférons a été observée au cours d'études de suivi sur des périodes de traitement de un à trois ans.

## II.4 Études de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France

A la demande de la DGS, des études de suivi des premiers patients traités par immunomodulateurs en France ont été réalisées.

### II.4.1 Betaferon

L'étude de suivi des 1 159 premiers patients traités par Betaferon a été réalisée entre juillet 1995 et janvier 2000.

---

<sup>46</sup> Veugelers PJ and al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Multiple Sclerosis* 2009;15(11):1286-94.

<sup>47</sup> Sindic CJ, Seeldrayers P, Vande Gaer L, De Smet E, Nagels G, De Deyn PP, et al. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acta neurologica Belgica* 2005;105(2):81-5.

<sup>48</sup> Debouverie M, Moreau T, Lebrun C, Heinzlef O, Brudon F, Msihid J. A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Eur J Neurol* 2007;14(11):1266-74.

<sup>49</sup> Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13(5):471-4.

<sup>50</sup> Carra A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, Halfon M, Jaacks G, Lopez A, Sinay V and Vrech C. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 2008;15:386-93

<sup>51</sup> Zwibel HL. Glatiramer acetate in treatment-naive and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006;113(6):378-86.

L'âge moyen des patients inclus était de 37 ans. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 7 ans. Le score EDSS initial moyen était de 2,9. Le nombre moyen de poussées au cours des 2 années précédant la mise sous traitement était de 2. 17 patients (1.5%) avaient antérieurement reçu un traitement par un autre interféron bêta. A l'inclusion, 8 patients recevaient aussi des corticoïdes et 15 patients un traitement par immunosuppresseur.

A 1 an, 855 patients (74%) ont été suivis. 254 patients (30% des patients suivis) ont arrêté définitivement le traitement :

- mauvaise tolérance générale (30.4%)
- mauvaise tolérance locale (29.0%)
- perte d'efficacité<sup>52</sup> (23.4%)
- changement de traitement (switch) (16.2%)
- contraintes liées au traitement (15.6%)
- autres motifs (23.5%).

64 patients ont arrêté temporairement le traitement ; la durée moyenne de ces arrêts a été de 1,5 mois.

Une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 94 patients (855 scores EDSS renseignés) et 452 patients (53%) ont présenté au moins une poussée.

A 2 ans, 509 patients (44%) ont été suivis. 487 patients (92% des patients suivis) ont arrêté définitivement le traitement.

Une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 88 patients (509 scores EDSS renseignés) à 2 ans. 66% des patients suivis ont présenté au moins une poussée.

92% des patients (n=448) ont présenté au moins un effet indésirable. Les événements les plus fréquents ont été asthénie (58%), céphalées (37%), syndrome pseudo-grippal (70%). 10,5% des patients ont présenté un syndrome dépressif au cours des 24 mois de suivi. Une douleur au site d'injection a été rapportée chez 45,5% des patients.

Des valeurs biologiques anormales, principalement des anomalies de la numération formule sanguine, ont été retrouvées chez 43% des patients au cours des 2 ans.

#### II.4.2 Rebif

L'étude de suivi des 1 381 premiers patients traités par Rebif a été réalisée entre janvier 1999 et janvier 2001. Les résultats de suivi à 2 ans ont été déposés en juillet 2004 et les résultats à 4 ans en janvier 2006.

L'âge moyen des patients inclus est de 37 ans. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 7 ans. Le score EDSS initial moyen était de 2,6. 93% des patients avaient un score EDSS inférieur à 5.5. Le nombre moyen de poussées au cours des 2 années précédant la mise sous traitement était de 3. 458 patients (33%) avaient antérieurement reçu un traitement par un autre interféron bêta. A l'inclusion, 26 patients recevaient aussi des corticoïdes et 10 patients un traitement par immunosuppresseur.

A 1 an, 838 patients (61%) ont été suivis ; 134 patients (16%) ont arrêté définitivement le traitement. Une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 103 patients (777 scores EDSS renseignés) et 402 patients (49,4%) ont présenté au moins une poussée.

A 2 ans, 757 patients ont été suivis (55%) ; 45% des patients ont été perdus de vue. 231/757 patients (40%) ont arrêté définitivement le traitement :

- mauvaise tolérance générale (31.5%)
- perte d'efficacité (22.8%)
- mauvaise tolérance locale (20.4%)
- autres motifs (25.3%).

120 ont arrêté temporairement le traitement ; la durée moyenne de ces arrêts a été de 4 mois.

---

<sup>52</sup> La perte d'efficacité était définie par le passage à une forme secondairement progressive (progression du handicap sur 6 mois en dehors d'une poussée) ou le recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'ACTH sur une année de traitement par Rebif.

Une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 235 patients (543 scores EDSS renseignés) à 2 ans. 63% des patients suivis ont présenté au moins une poussée.

95% des patients (n=437) ont présenté au moins un effet indésirable. Les événements les plus fréquents ont été asthénie (65%) et céphalées (57%), syndrome pseudo-grippal (62% : courbatures 50%, fièvre 28%, frissons 33%, sueurs 21%). Près de 10% des patients ont présenté un syndrome dépressif au cours des 24 mois de suivi. Une douleur au site d'injection a été rapportée chez 63% des patients.

Des valeurs biologiques anormales, principalement d'anomalies de la numération formule sanguine, ont été retrouvées chez 53% des patients au cours des 2 ans.

A 4 ans, 283 patients (20%) ont été suivis. 119 patients (39% des patients suivis) ont arrêté définitivement le traitement :

- perte d'efficacité (45.4%)
- mauvaise tolérance générale (29.4%)
- mauvaise tolérance locale (26.9%)
- autres motifs (36.2%).

63 patients ont arrêté temporairement le traitement ; la durée moyenne de ces arrêts a été de 5 mois.

Une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 45 patients (106 scores EDSS renseignés) à 4 ans. 71% des patients suivis ont présenté au moins une poussée.

95% des patients (n=101) ont présenté au moins un effet indésirable. Près de 15% des patients ont présenté un syndrome dépressif au cours des 48 mois de suivi. Une douleur au site d'injection a été rapportée chez 80% des patients. Des valeurs biologiques anormales, principalement des anomalies de la numération formule sanguine ont été retrouvée chez 61% des patients au cours des 4 ans.

### **II.4.3 Avonex**

L'étude de suivi des 1 000 premiers patients traités par Avonex a été réalisée entre février 1997 et mars 2001. Les résultats de suivi à 2 ans ont été déposés en novembre 2004. Un carnet de suivi a servi de support à sa prescription de décembre 1997 à décembre 2004.

L'âge moyen des patients inclus était de 38 ans. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 8 ans et le score EDSS initial moyen était de 2.9. 99% des patients présentaient un score EDSS inférieur à 5.5. Le nombre moyen de poussées au cours des 3 années précédant la mise sous traitement était de 3,8.

321 des patients (32%) avaient antérieurement reçu un traitement par un autre interféron bêta (90% en monothérapie); pendant 1 à 2 ans dans 75% des cas. La raison du changement de traitement était médicale pour 75% d'entre eux : intolérance locale (44%), intolérance générale (29%), absence d'efficacité (21%). 28 patients avaient été antérieurement traités par immunosuppresseurs. A l'inclusion, 51 patients recevaient des corticoïdes.

A 1 an, 732 patients ont été suivis. 105 patients (14%) ont arrêté prématurément le traitement. Une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 123 patients (693 scores EDSS renseignés). 57% des patients suivis ont présenté au moins une poussée.

A 2 ans, 524 patients ont été suivis ; 48% des patients inclus ont été perdus de vue. 209 patients (40% des patients suivis) ont arrêté prématurément le traitement :

- perte d'efficacité (46%)
- mauvaise tolérance générale (26,5%)
- autres motifs (22%).

La perte d'efficacité était définie par le passage à une forme secondairement progressive (progression du handicap sur 6 mois en dehors d'une poussée) ou le recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'ACTH sur une année de traitement par Avonex.

109 patients ont arrêté temporairement le traitement ; la durée moyenne de ces arrêts a été de 4 mois.

Une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 100 patients (489 scores EDSS renseignés) à 2 ans. 67% des patients suivis ont présenté au moins une poussée.

96% des patients (n=491) ont présenté au moins un effet indésirable. Les événements indésirables sont survenus essentiellement au cours des 6 premiers mois de traitement. Les événements les plus fréquents ont été syndrome pseudo-grippal (courbatures 73%, fièvre 57%, frissons 59%, sueurs 39%), asthénie (76%) et céphalées (62%). Quatorze pour cent des patients ont présenté un syndrome dépressif au cours des 24 mois de suivi. Une douleur au site d'injection a été rapportée chez 26% des patients.

Des valeurs biologiques anormales, principalement des anomalies de la numération formule sanguine, ont été retrouvées chez 38% des patients au cours des 2 ans.

#### II.4.4 Copaxone

L'étude de suivi sur 5 ans de 1 000 patients mis sous Copaxone en France a été mise en place en novembre 2005. Au 30 mars 2008, 815 patients avaient été inclus. Une analyse intermédiaire est prévue à 2,5 ans de la fin des inclusions, soit 2010.

---

## TOLÉRANCE

---

### I. Interférons

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par interféron  $\beta$  sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-gripaux les plus fréquemment rapportés sont des myalgies, de la fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Des réactions au site d'injection (de l'érythème à la nécrose) surviennent fréquemment en particulier avec les interférons administrés par voie sous-cutanée. Des anomalies hépatiques et hématologiques peuvent être observées. De rares cas de troubles thyroïdiens et autres pathologies autoimmunes ont été rarement rapportés.

L'AMM d'Avonex a été renouvelée en décembre 2006. Au 16 mai 2009, le nombre de patients exposés est estimé à 375 450, représentant environ 1 250 000 patient-années. Le renouvellement d'AMM de Rebif a été accordé en 2003. L'AMM de Betaferon a été renouvelée en 2005. Au 3 novembre 2009, l'exposition de Rebif est estimée à 720 123 patient-années.

En 2006, le CHMP (Comité des médicaments à usage humain), sur avis du groupe européen de pharmacovigilance, a finalisé une révision de la classe thérapeutique de l'ensemble des interférons bêta autorisés dans le traitement de la sclérose en plaques (Avonex, Betaferon et Rebif) concernant les rubriques relatives aux contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, grossesse. Cette révision s'est fondée sur des données issues des essais cliniques, des données obtenues après commercialisation ainsi que sur les données de la littérature. Le résultat de cette révision a été la modification de ces rubriques dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Avonex, de Betaferon et de Rebif :

Suppression de la contre-indication absolue chez les patients atteints d'épilepsie dont les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par le traitement anti-épileptique et modification de la rubrique sur Mises en garde spéciales indiquant que la prudence s'impose lors de l'administration de l'interféron  $\beta$  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".

Modification de la contre-indication chez la femme enceinte, limitée à l'instauration du traitement au cours de la grossesse.

Modification de la contre-indication chez les patients ayant des antécédents de troubles dépressifs sévères avec ou sans idées suicidaires remplacée par les patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires.

Concernant le suivi de la pharmacovigilance de ces produits, aucune alerte récente ou problème majeur de pharmacovigilance n'ont été signalés.

Les données de tolérance recueillies chez l'enfant et l'adolescent ont permis la révision en 2007 du paragraphe Posologie du RCP des interférons :

Aucune étude formelle clinique ou de pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité des interférons chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans est similaire à celui observé chez l'adulte. Les données sur l'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans étant très limitées, les interférons ne doivent pas être utilisés dans cette population.

## II. Acétate de glatiramère

Les effets indésirables de l'acétate de glatiramère les plus fréquents sont des réactions au site d'injection. Des réactions post-injection immédiates sont fréquentes, le plus souvent transitoires. Des effets indésirables plus sévères, lipodystrophie et lymphoadénopathie, peuvent être observés.

La première autorisation de mise sur le marché de Copaxone date de 1996 (Israël et USA).

Les données des trois études pivots réalisées dans la SEP-RR ont été recueillies chez 269 patients sous Copaxone et 271 patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquent a été une réaction au site d'injection (82,5% versus 48% sous placebo). Des réactions post-injection immédiates ont été rapportées chez 41% des patients (versus 20% sous placebo).

Copaxone est actuellement enregistré dans 49 pays. Les données de tolérance acquises au cours des essais cliniques et le rapport de synthèse des données de pharmacovigilance de Copaxone couvrant la période du 1er décembre 2001 au 30 novembre 2007 confirment le profil de sécurité connu du produit. Aucune modification du résumé des caractéristiques du produit n'a été requise. La dernière version du CCDS (sept. 2005) n'a pas nécessité de modifications depuis et aucune recommandation de surveillance particulière clinique ou biologique n'a été préconisée.

Au 31 août 2009, plus de 162 000 patients ont été exposés, représentant plus de 929 400 patient-années.

---

## POPULATION CIBLE

---

La prévalence<sup>53,54,55</sup> des patients ayant une SEP, estimée dans plusieurs régions de France, est actuellement supérieure à 100 pour 100 000 habitants, soit 60 000 à 65 000 patients. Parmi ces patients, 58% auraient une forme récurrente-rémittente de SEP, soit 35 000 à 40 000 patients.

D'après les données centralisées au niveau du Centre de Coordination EDMUS à Lyon de patients atteints de SEP ayant consulté ou ayant été hospitalisé dans l'un des 13 centres français participant au projet (plus de 18 000 dossiers), 46% des patients ayant une forme récurrente-rémittente sont traités par un interféron ou un autre traitement de fond.

---

<sup>53</sup> Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:707-9.

<sup>54</sup> Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Europ J of Neurol* 2006;13:700-22.

<sup>55</sup> Fromont A, Adnet J, Vukusic S, Kazaz E, Clerc L, Villier N, Weill A, Binquet C, Moreau T. Confirmation d'un gradient Nord-est/Sud-ouest de prévalence de la sclérose en plaques en France. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2008;vol 56, numéro 5S:303.

## DONNÉES D'UTILISATION

Selon le panel de l'EPPM de la société IMS, les prescriptions d'interférons représentaient plus de 36 000 prescriptions annuelles (en cumul annuel août 2009) :

AVONEX	16 418 (45%)
BETAFERON	7 944 (22%)
REBIF	4 402 (12%)
COPAXONE	7 708 (21%)

### Données GERS à l'hôpital :

Libellé Unité Commune de Dispensation	Unités vendues en 2008
COPAXONE 20MG INJ SRG1ML	12 180
BETAFERON 250MCG INJ FL+SRG	90
BETAFERON 250 INJ FL+SRG+NEC	2 385
REBIF 22MCG INJ SRG0,5ML 1	660
REBIF 8,8/22MCG INJ SRG	0
REBIF 44MCG INJ SRG0,5ML	804
AVONEX 30MCG/0,5ML INJ SRG	552

### Données GERS en Ville:

Libellé CIP	Unités vendues en 2008
COPAXONE 20MG INJ SRG1ML 28	64 852
BETAFERON 250MCG INJ FL+SRG 15	228
BETAFERON 250 INJ FL+SRG15+NEC	44 912
REBIF 22MCG INJ SRG0,5ML 12	16 045
REBIF 8,8/22MCG INJ SRG 12	206
REBIF 44MCG INJ SRG0,5ML 12	41 343
AVONEX 30MCG/0,5ML INJ SRG 4	109 411

## CONCLUSION

---

Au vu des données des études randomisées contrôlées versus placebo réalisées sur 2 à 3 ans, les observations suivantes peuvent être faites :

- chez les patients ayant une sclérose en plaques récurrente-rémittente, l'interféron  $\beta$  réduit la fréquence des poussées d'environ un tiers sur 2 ans.
- au vu des données de suivi en ouvert sous traitement actif des patients inclus dans les études randomisées contrôlées versus placebo, l'interféron pourraient réduire l'évolution du handicap à long terme en diminuant le processus inflammatoire et la fréquence de poussées responsables de lésions neurologiques permanentes et d'un handicap résiduel ; cet effet semble modeste.
- chez les patients présentant un premier événement neurologique évocateur de SEP, l'instauration précoce d'un traitement par interféron  $\beta$  retarde la survenue d'une deuxième poussée. Cet effet semble persister au delà de 2 ans.
- chez les patients ayant une sclérose en plaques récurrente-rémittente, l'acétate de glatiramère réduit la fréquence des poussées.

Les données de l'évolution du handicap à long terme issues des études observationnelles portent sur des pourcentages faibles de patients initialement traités, du fait de l'importance du nombre de patients perdus de vue et du pourcentage d'arrêts de traitement pour efficacité insuffisante ou effets indésirables.<sup>56,57</sup> Ces données ne permettent pas d'évaluer l'effet de ces traitements sur l'évolution progressive irréversible du handicap à long terme et l'impact de la réduction des poussées sur ce handicap.

Le traitement par interféron est resté le traitement de fond de première intention dans la SEP-RR. L'acétate de glatiramère est aussi indiqué dans la SEP-RR mais n'a pas d'effet bénéfique démontré sur la progression du handicap ; cet immunomodulateur est principalement prescrit chez les patients intolérants aux interférons.

L'interféron  $\beta$ -1b et l'interféron  $\beta$ -1a IM sont indiqués chez les patients ayant un premier événement démyélinisant évocateur de SEP. Les critères prédictifs d'une évolution rapidement péjorative de ces patients restent à déterminer.

L'interféron  $\beta$ -1b est indiqué dans la SEP-SP avec poussées sur la base de données d'efficacité favorables à 2 ans.

Aucun de ces traitements n'a l'autorisation de mise sur le marché dans les formes primitivement progressives.

Il n'est pas démontré que ces traitements modifient la progression du handicap à long terme. Les études de cohortes décrivant l'histoire naturelle de la maladie<sup>58,59</sup> avant la généralisation de ces traitements de fond ont permis d'estimer la médiane de délai d'atteinte des principaux niveaux de handicap irréversible. L'évolution du handicap semble liée à l'âge de début de la maladie et ne pas être affectée de manière importante par l'évolution initiale de celle-ci (rémittente ou progressive); l'influence de la survenue de poussées (inflammation aigüe multifocale récurrente) sur la progression de la maladie (neurodégénération chronique diffuse) serait limitée.

Cependant, deux phases d'évolution de la SEP pourraient être distinguées : au cours d'une première phase, en deçà d'un seuil irréversible de handicap, l'inflammation focale serait responsable d'un handicap résiduel et influencerait la survenue d'une deuxième phase progressive de la maladie

---

<sup>56</sup> Portaccio E and al. Long-term Adherence to Interferon  $\beta$  Therapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2007;59:131-5.

<sup>57</sup> Clerico M and al. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *J Neurol Sci* 2007; 259:104-8.

<sup>58</sup> Confavreux C and Sandra Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:595-605.

<sup>59</sup> Kremchutsky M, Rice GPA, Baskerville DM and al. Natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9. Observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006;129:584-94.

indépendante des marqueurs focaux d'inflammation<sup>60</sup> ; l'effet sur l'évolution du handicap à long terme d'un traitement précoce reste à évaluer chez les patients ayant été traités dès le premier événement démyélinisant.

Des réactions au site d'injection surviennent fréquemment lors de l'administration de ces traitements immunomodulateurs, en particulier avec les injections sous-cutanées. L'effet indésirable le plus fréquent des interférons est le syndrome pseudo-grippal. L'acétate de glatiramère entraîne fréquemment des réactions post-injection immédiates. Un suivi biologique numération formule sanguine-plaquettes et une surveillance des enzymes hépatiques à intervalles réguliers sont recommandés avec les interférons.

Dans cette affection invalidante, le bénéfice d'un traitement par interféron ou acétate de glatiramère au long cours est d'une appréciation délicate. La décision d'interrompre ces traitements doit être prise en fonction de critères cliniques suggérant une perte d'efficacité ou une efficacité limitée (fréquence des poussées, développement d'une SEP progressive sans poussées), l'apparition d'effets indésirables ou un éventuel désir de grossesse.

---

<sup>60</sup> Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J and Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-13.

## ANNEXES

## ANNEXE I

Type d'étude / sujet		Période de recherche	Nombre de références
	Termes utilisés		
<b>Sclérose en plaques / Recommandations - Conférences de consensus</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	108
Etape 1	multiple sclerosis/ti,ab OU sclérose plaque/ti,ab OU SEP/ti,ab OU multiple sclerosis/descripteur		
ET			
Etape 2	guideline/ti OU recommandation/ti OU recommandation/ti OU guide/ti OU standard/ti OU dt=guideline OU dt=practice guideline OU dt=consensus development conference, NIH OU dt=consensus development conference OU consensus conference/ti,ab OU consensus statement/ti,ab OU consensus/ti		
<b>Interféron beta / Recommandations - Conférences de consensus</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	17
Etape 3	interferon beta/ti,ab OU IFN beta/ti,ab OU betaferon/ti,ab OU avonex/ti,ab OU rebif/ti,ab OU interferon-beta/descripteur OU beta1 interferon/descripteur		
ET			
Etape 2			
<b>Interféron beta dans la SEP / Metaanalyses - Revues systématiques</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	23
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 4	metaanalys/ti OU meta analys/ti OU meta-analysis as topic/de OU meta-analysis/de OU metaanalysis/de OU dt=meta-analysis OU systematic review/ti,ab OU systematic review/de		
<b>Interféron beta dans la SEP / Essais contrôlés randomisés</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	158
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 5	controlled clinical trials as topic/de OU controlled therapeutic trial/de OU randomized controlled trial/de OU randomized controlled trials as topic/de OU single-blind method/de OU single blind procedure/de OU double-blind method/de OU double blind procedure/de OU double blind study/de OU dt=randomized controlled trial OU dt=controlled clinical trial OU random allocation/de OU randomization/de OU random/ti OU cross-over studies/de OU crossover procedure/de OU crossover study/de		
<b>Interféron beta dans la SEP / Autres essais cliniques</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	237
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 6	clinical trial/de OU clinical trials as topic/de OU dt=clinical trial OU case-control stud/de OU retrospective stud/de OU comparative study/de OU dt=comparative study OU versus/ti OU compar/ti		
<b>Interféron beta dans la SEP / Études de cohortes</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	69
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 7	cohort stud/de OU cohort stud/ti OU cohort analysis/de OU longitudinal stud/de OU follow-up studies/de OU follow up/de OU follow up study/de OU prospective stud/de		

<b>Interferon beta dans la SEP / Autres revues de la littérature</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	84
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 8	review/de OU review literature as topic/de OU bibliographic survey/de OU dt=review		
<b>Interferon beta / Effets secondaires</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	166
Etape 3			
ET			
Etape 9	interferon-beta/adverse effects/de OU beta1 interferon/adverse drug reaction/de OU interferon beta/ti OU IFN beta/ti OU betaferon/ti OU avonex/ti OU rebif/ti OU interferon-beta/de OU beta1 interferon/de ET toxic/ti OU safe/ti OU safety/ti OU adverse effect/ti OU side effect/ti OU adverse event/ti OU secur/ti OU innocuit/ti OU iatrogen/ti OU tolerance/ti OU iatrogenic disease/de OU safety management/de OU risk/ti OU risk/de OU risk management/de OU risk assessment/de OU risk adjustment/de OU safety management/de OU adverse event/ti OU effet secondaire/ti,ab OU effet indésirable/ti,ab		
<b>Acétate de glatiramère / Recommandations - Conférences de consensus</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	4
Etape 10	glatiramer acetate/ti,ab OU acetate glatiramere/ti,ab OU copaxone/ti,ab		
ET			
Etape 2			
<b>Acétate de glatiramère dans la SEP / Metaanalyses - Revues systématiques</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	10
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 4			
<b>Acétate de glatiramère dans la SEP / Essais contrôlés randomisés</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	36
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 5			
<b>Acétate de glatiramère dans la SEP / Autres essais cliniques</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	161
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 6			
<b>Acétate de glatiramère dans la SEP / Etudes de cohortes</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	23
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 7			
<b>Acétate de glatiramère dans la SEP / Autres revues de la littérature</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	86
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 8			
<b>Acétate de glatiramère / Effets secondaires</b>		Janv. 2004 - Mai 2009	55
Etape 10			
ET			
Etape 11	toxic/ti OU safe/ti OU safety/ti OU adverse effect/ti OU side effect/ti OU adverse event/ti OU secur/ti OU innocuit/ti OU iatrogen/ti OU tolerance/ti OU iatrogenic disease/de OU safety management/de OU risk/ti OU risk/de OU risk management/de OU risk assessment/de OU risk adjustment/de OU safety management/de OU adverse event/ti OU effet secondaire/ti,ab OU effet indésirable/ti,ab		

## ANNEXE II

### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA SEP

D'après Polman CH et al. Diagnostic Criteria for multiple Sclerosis : 2005 Revisions to the "McDonald Criteria"  
*Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables pour le diagnostic de SEP
Deux poussées ou plus ; données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions.	Aucune <sup>a</sup>
Deux poussées ou plus ; données cliniques témoignant d'une seule lésion.	Dissémination spatiale objectivée par : - IRM <sup>b</sup> <i>ou</i> - Au moins 2 lésions IRM évocatrices d'une SEP et LCR positif <sup>c</sup> <i>ou</i> - Une nouvelle poussée témoignant d'une lésion dans un site différent
Une poussée ; données cliniques témoignant de deux lésions	Dissémination temporelle objectivée par : - IRM <sup>d</sup> <i>ou</i> - Une deuxième poussée
Une poussée ; données cliniques témoignant d'une seule lésion (présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé)	Dissémination spatiale objectivée par : - IRM <sup>b</sup> <i>ou</i> - Au moins 2 lésions IRM évocatrices d'une SEP et LCR positif <sup>c</sup> <i>et</i> Dissémination temporelle objectivée par : - IRM <sup>d</sup> <i>ou</i> - Une deuxième poussée
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP	Un an de progression (données rétrospectives ou prospectives) <i>et</i> Deux des critères suivants : a. IRM cérébrale positive (9 lésions T2 ou 4 lésions T2 ou plus et PEV altérés) b. IRM médullaire positive (2 lésions T2 focales) c. LCR positif <sup>c</sup>

- Toutefois, si les examens complémentaires (IRM, LCR) sont normaux, une extrême prudence est recommandée avant de poser le diagnostic de SEP. D'autres diagnostics doivent être envisagés.
- Critères IRM de dissémination spatiale : Barkhof et al (1997) et Tintoré (2000).
- Bandes oligoclonales détectées par isoélectrofocalisation ou index IgG augmenté
- Critères IRM de dissémination temporelle : critères de McDonald (2005).

## ANNEXE III

### ECHELLE DE COTATION DU HANDICAP (EDSS : expanded disability status scale)

- 0 Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
- 1.0 Pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5 Pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
- 2.0 Handicap minime d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 2.5 Handicap minime dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 3.0 Handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1, ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation).
- 3.5 Pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2.
- 4.0 Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5 Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
- 5.0 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
- 5.5 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
- 6.0 Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5 Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter.
- 7.0 Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
- 7.5 Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.
- 10 Décès lié à la SEP.

---

## RÉFÉRENCES - REVUES COCHRANE

---

**Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. Murani L, Lovati R, Boiko A. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009.**

**Bornstein 1987 {published data only}**

Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1987;317(7):408-14.

**Bornstein 1991 {published data only}**

Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(4):533-39.

**Comi 2001 {published data only}**

Comi G, Filippi M, Wolinsky J. The extension phase of the European-Canadian MRI study demonstrates a sustained effect of glatiramer acetate in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *JNS*. 2001;Vol. Suppl. 1:187.

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS and the European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of Glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001;149(3):290-297.

Comi G, Filippi M for The Copaxone MRI study Group, Milan Italy. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis (RRMS): a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A289.

Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001;57(4):731-3.

Rovaris M, Comi G, Wolinsky JS, Filippi M. The effect of glatiramer acetate on brain volume changes in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis. *JNS* 2001;187(Suppl.1).

**Johnson 1995 {published data only}**

Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-relapsing MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54(4):813-7.

Greenstein JI. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) for MS [Letter]. *Neurology* 1999;52(4):897-8.

Johnson KP. Experimental therapy of relapsing-relapsing multiple sclerosis with copolymer-1. *Annals Neurology* 1994;36 Suppl:S115-7.

Johnson KP. Management of relapsing-relapsing multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). *Multiple Sclerosis* 1996;1(6):325-6.

Johnson KP. The U.S. Phase III Copolymer 1 Study Group. Antibodies to Copolymer 1 do not interfere with the clinical effect. *Annals of Neurology* 1995;38:973 (Abstract).

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45(7):1268-76.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998;50(3):701-8.

Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Multiple Sclerosis* 2000;6(4):255-66.

Johnson KP, Copolymer Multiple Sclerosis Treatment Group. Effects of copolymer on neurologic disability in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III trial. *Journal of Neurology* 1995;242:S38 (Abstract).

Schiffner RB, Johnson KP, Brooks BR, et al. Copolymer-1 reduces the relapse rate and positively influences disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multi-center double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J of Neurol* 1995;2:103 (Abstract).

## **Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis (Review) 2008**

### **BENEFIT 2006 {published and unpublished data}**

Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.

### **CHAMPS 2000 {published data only}**

Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Annals of Neurology* 2002;51(4):481-90.

CHAMPS STUDY GROUP. Interferon B-1a for Optic Neuritis Patients at High Risk for Multiple Sclerosis. *American Journal of Ophthalmology* 2001;132(4):463-71.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *New Engl J Med* 2000;343(13):898-904.

### **ETOMS, 2001 {published data only}**

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357(9268):1576-82.

**Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. Rice GPA, Incorvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Parmelli E, Filippini G. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009.**

**Durelli 1994 {published data only}**

Bongioanni MR, Durelli L, Ferrero B, Imperiale D, Oggero A, Verdun E et al. Systemic high-dose recombinant-alpha-2a-interferon therapy modulates lymphokine production in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1996;143(1-2):91-9.

Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, Ferrero B, Ferri R, Ferrio MF et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1):406-13.

Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, Ferri R, Imperiale D, Bradac GB et al. Interferon alpha-2a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: disease activity resumes after stopping treatment. *Neurology* 1996;47(1):123-9.

Durelli L, Bongioanni MR, Ferri R, Cavallo R, Aimo G, Ferrero B et al. Interferon (IFN)-Alpha 2a treatment of relapsing-remitting (R/R) multiple sclerosis (MS): disease activity resumes after stopping treatment [Abstract]. *Neurology* 1994;44 Suppl (2):A358.

**IFNB MS Group 1993 {published data only}**

Ebers GC, Lublin F, Paty D, Reder A. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b [Letter]. *Neurology* 1997;49:641-2.

Klapper JA. Interferon beta treatment of multiple sclerosis [Letter]. *Neurology* 1994;44(1):188.

**Polman 2003 {published data only}**

Polman C, Barkhof F, Kappos L, Pozzilli C, Sandbrink R, Dahlke F, et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Multiple Sclerosis* 2003;9:342-48.

**The MSCRG 1996 {published data only}**

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Multiple Sclerosis* 1995;1(2):118-35.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Annals of Neurology* 1996;39 (3):285-94.

Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L, Munschauer III FE et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 1999;53(8):1698-704.

Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Neurology* 1997;49(2):358-63.

**The OWIMS 1999 {published data only}**

The Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS). Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS. *The OWIMS Study. Neurology* 1999;53(4):679-86.

**The PRISMS 1998 {published data only}**

Ebers GC. Interferon beta treatment for multiple sclerosis [Letter]. *Lancet* 1999;353(9151):497.

Li DKB, Paty DW, the UBC MS/MRI Analysis Research Group, the PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. Annals of Neurology* 1999;46(2):197-206.

The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta- 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352(9139):1498-504.