

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
6 janvier 2016**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 octobre 2015
a fait l'objet d'une audition le 16 décembre 2015 et a été adopté le 6 janvier 2016*

alemtuzumab**LEMTRADA 12 mg, solution à diluer pour perfusion**

Flacon B/1 (CIP : 34 009 585 673 4 6)

Laboratoire GENZYME SAS

Code ATC (2015)	L04AA34 (immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« LEMTRADA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM (voir rubriques 4.4 et 5.1). »

SMR	<p>Modéré uniquement chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne.</p> <p>Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres formes de SEP-RR concernées par l'indication.</p>
ASMR	<p>En l'absence de données comparatives versus traitement actif dans les formes sévères de SEP-RR, LEMTRADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sclérose en plaques.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des effets indésirables graves survenus au cours du développement du produit avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, le traitement par alemtuzumab est à réserver à des formes sévères de SEP-RR.</p>
Recommandations	<p>La Commission souhaite disposer d'une étude d'efficacité comparative versus traitement actif de 2^{ème} ligne ou de 3^{ème} ligne chez des patients ayant une forme sévère de SEP-RR. Le recours à une base de données existante est encouragé.</p> <p>Par ailleurs et compte tenu des réserves actuelles, la Commission réévaluera ce médicament prenant en considération toutes les données de tolérance de l'alemtuzumab disponibles.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 12 septembre 2013 (Rapporteur Danemark, co-rapporteur Suède)</p> <p><u>Plan de gestion des risques</u> Etude observationnelle de tolérance à long terme Registre des grossesses chez les femmes exposées à l'alemtuzumab</p> <p><u>Plan d'investigation pédiatrique</u> Etude chez des patients âgés de 10 ans à 18 ans ayant une SEP-RR active malgré un traitement de première intention (30 nov. 2011)</p> <p><u>Mesures de minimisation des risques</u> (§ 4.2, 4.3, 4.4, 4.6 du RCP) Programme de formation (guides destinés aux professionnels de santé et aux patients, check-list pour le prescripteur, carte patient)</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>										
Classification ATC	<table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L04</td><td>Agents immunosuppresseurs</td></tr><tr><td>L04A</td><td>Agents immunosuppresseurs</td></tr><tr><td>L04AA</td><td>Agents immunosuppresseurs sélectifs</td></tr><tr><td>L04AA34</td><td>Alemtuzumab</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L04	Agents immunosuppresseurs	L04A	Agents immunosuppresseurs	L04AA	Agents immunosuppresseurs sélectifs	L04AA34	Alemtuzumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L04	Agents immunosuppresseurs										
L04A	Agents immunosuppresseurs										
L04AA	Agents immunosuppresseurs sélectifs										
L04AA34	Alemtuzumab										

02 CONTEXTE

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-CD52, antigène exprimé fortement à la surface de la plupart des lymphocytes T et B mais aussi, à un moindre degré, à la surface des monocytes, des lymphocytes NK et des macrophages. La liaison de l'alemtuzumab à ces antigènes entraîne une déplétion profonde et prolongée des lymphocytes T et B.

Une Autorisation de Mise sur le Marché dans la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLCB) avait été délivrée à l'alemtuzumab (MABCAMPATH 30 mg/ml) en juillet 2001, autorisation abrogée par la Commission Européenne le 8 août 2012, à la demande du laboratoire.

L'alemtuzumab (CAMPATH 30 mg/ml) est actuellement mis à disposition via des Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives délivrées par l'ANSM. Aux Etats-Unis, la commercialisation de MABCAMPATH a été arrêtée en septembre 2012 mais reste disponible dans le cadre d'un programme de distribution restreint ou REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy).

Une première demande d'inscription pour LEMTRADA 12 mg (alemtuzumab), solution à diluer pour perfusion dans la sclérose en plaques examinée par la Commission de la Transparence le 2 avril 2014 (SMR insuffisant, projet d'avis adopté le 23 avril 2014¹) a été retirée par le demandeur.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201411/lemtrada_23042014_retrait_ct13393.pdf

Il s'agit d'une deuxième demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ; le laboratoire ne sollicite l'inscription de la spécialité que dans des formes très actives de SEP-RR.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LEMTRADA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR), définie par des paramètres cliniques ou IRM (voir rubriques 4.4 et 5.1). »

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« L'utilisation de LEMTRADA n'est pas recommandée chez les patients atteints de SEP sans activité de la maladie ou ceux dont la maladie est stabilisée par un traitement de fond. » [...]

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Descriptif des patients inclus dans les études de phase III (CAMMS323 et CAMMS324)

04 POSOLOGIE

« Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapides des effets indésirables les plus fréquents, notamment troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles.

Un matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques devra être disponible lors de la perfusion.

Les patients traités par LEMTRADA doivent recevoir la Carte et le Guide Patient et être informés des risques de LEMTRADA (voir aussi la notice).

Posologie

La posologie de LEMTRADA recommandée est de 12 mg/jour administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles de traitement.

- Cycle de traitement initial : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg).
- Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le cycle de traitement initial.

Les doses oubliées ne doivent pas être administrées le même jour qu'une dose planifiée.

Suivi des patients

Le schéma d'administration recommandé est de 2 cycles de traitement (voir posologie), avec une surveillance particulière des patients depuis l'instauration du traitement et pendant une période de 48 mois après la dernière perfusion (voir rubrique 4.4).

Prémédication

Une prémédication par corticoïdes doit être administrée aux patients, juste avant la perfusion de LEMTRADA pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement. Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 1 000 mg de méthylprednisolone pendant les 3 premiers jours de chaque cycle de traitement par LEMTRADA.

De plus, une prémédication par antihistaminiques et/ou antipyrétiques peut également être envisagée avant l'administration de LEMTRADA.

Une prophylaxie par voie orale contre une infection par le virus de l'herpès doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle de traitement et se poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement par LEMTRADA (voir également « Infections » à la

rubrique 4.4). Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'aciclovir ou un équivalent deux fois par jour.

Sujet âgé

Les études cliniques n'avaient inclus aucun patient de plus de 55 ans. Il n'a donc pas été possible de déterminer si ces patients avaient une réponse au traitement différente de celle des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique ou rénale

LEMTRADA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de LEMTRADA chez les enfants atteints de SEP et âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'est pas pertinent d'administrer alemtuzumab chez les enfants de moins de 10 ans pour le traitement de la sclérose en plaques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration LEMTRADA doit être dilué avant la perfusion. La solution diluée doit être administrée par voie intraveineuse sur une période d'environ 4 heures. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. »

05 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

« Auto-immunité

Le traitement peut entraîner la formation d'auto-anticorps et augmenter le risque de pathologies auto-immunes. [...]

Des cas graves de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ont été observés chez environ 1% des patients traités au cours des études cliniques dans la SEP. Au cours d'une étude clinique, un patient atteint de SEP a présenté un PTI n'ayant pas été diagnostiqué avant la mise en place de la surveillance mensuelle systématique de la formule sanguine ; ce patient est décédé des suites d'une hémorragie intracérébrale. La survenue de PTI intervient généralement entre 14 et 36 mois après la première exposition.

Néphropathies

Des néphropathies, notamment la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), ont été observées chez 0,3% des patients dans les études cliniques dans la SEP. Ces néphropathies sont généralement survenues dans les 39 mois suivant la dernière administration de LEMTRADA. Dans les études cliniques, deux cas graves de maladie des anticorps anti-MBG ont été observés, précocement identifiés grâce aux examens cliniques et biologiques, ils ont évolué favorablement sous traitement.

Troubles thyroïdiens

Des troubles thyroïdiens auto-immuns ont été observés chez environ 36 % des patients traités par LEMTRA DA 12 mg au cours des études cliniques dans la SEP jusqu'à 48 mois après la première administration. [...]

Les troubles thyroïdiens auto-immuns observés comprenaient des hyperthyroïdies ou des hypothyroïdies. La plupart des événements ont été d'intensité légère à modérée.

Avant l'autorisation de mise sur le marché, des événements graves sont survenus chez < 1 % des patients, seules la maladie de Basedow (également appelée maladie de Graves), une hyperthyroïdie, et une hypothyroïdie ont affecté plus d'un patient. La plupart des événements thyroïdiens ont été pris en charge par un traitement médical habituel, néanmoins certains patients ont nécessité une intervention chirurgicale. [...]

Cytopénies

Des suspicions de cytopénies auto-immunes telles que neutropénie, anémie hémolytique et pancytopénie, ont été peu fréquemment rapportées au cours des études cliniques dans la SEP. Les résultats de la numération formule sanguine avec numération plaquettaire (voir ci-dessus information sur le PTI) permettent de détecter une cytopénie. Si une cytopénie est confirmée, une prise en charge médicale appropriée doit être rapidement mise en œuvre, incluant l'avis d'un spécialiste.

Réactions liées à la perfusion (RAP)

Dans les études cliniques contrôlées, les réactions liées à la perfusion (RAP) ont été définies comme tout événement indésirable survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion de LEMTRADA. La plupart de ces réactions peuvent être dues à la libération de cytokines pendant la perfusion. La plupart des patients traités par LEMTRADA au cours des études cliniques contrôlées dans la SEP ont rapporté des RAP d'intensité légère à modérée pendant l'administration et/ou dans les 24 heures suivant la perfusion de LEMTRADA. [...]

Des réactions graves sont survenues chez 3% des patients, notamment des cas de fièvre, d'urticaire, de fibrillation auriculaire, de nausées, de gêne thoracique et d'hypotension. Les signes cliniques d'anaphylaxie peuvent être similaires à ceux des réactions liées à la perfusion, bien qu'ils soient généralement plus sévères ou susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Les réactions attribuées à l'anaphylaxie ont été rapportées plus rarement que celles liées à la perfusion.

Il est recommandé de prémédiquer les patients afin de limiter les réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.2). [...]

Infections

Des infections sont survenues chez 71% des patients traités par LEMTRADA, contre 53% des patients traités par injection sous-cutanée d'interféron bêta-1a [IFNB-1a] (44 µg 3 fois par semaine) au cours des études cliniques contrôlées d'une durée de 2 ans dans la SEP. Des infections graves sont survenues chez 2,7% des patients traités par LEMTRADA, contre 1% des patients traités par IFNB-1a au cours des études cliniques dans la SEP. Les infections graves observées chez les patients traités par LEMTRADA ont été : appendicite, gastro-entérite, pneumonie, zona et infection dentaire.

Des infections graves par le virus varicelle-zona (VZV), incluant primo-infection et réactivation du VZV, ont été plus fréquentes chez les patients traités par LEMTRADA (0,3%) que chez ceux traités par IFNB-1a (0%) dans les études cliniques. Des infections gynécologiques par le virus papilloma humain (VPH), avec dysplasie du col utérin, ont également été rapportées chez les patientes du groupe LEMTRADA (2%). Il est recommandé de réaliser un test de dépistage annuel du VPH chez les patientes.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA et IFNB-1a au cours des études cliniques. Des cas de tuberculose active et latente ont été rapportés chez 0,3% des patients traités par LEMTRADA, généralement en zone

d'endémie. Avant le début du traitement, une éventuelle tuberculose active ou non (latente) doit être recherchée chez tous les patients conformément aux recommandations locales.

[...]

Une prophylaxie par voie orale contre le virus de l'herpès doit être initiée dès le premier jour du traitement par LEMTRADA et poursuivie pendant au moins un mois après chaque cycle de traitement. [...]

Un dépistage des patients à haut risque d'infection par le VJ-IB et/ou le VI-IC avant instauration d'un traitement par LEMTRADA doit être envisagé. Une attention particulière doit être exercée en cas de prescription de LEMTRADA à des patients porteurs du VI-I B et/ou du VI-IC car ils présentent un risque d'atteinte irréversible du foie en cas de réactivation du virus.

Malignité

Comme c'est le cas pour les autres immunomodulateurs, il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par LEMTRADA chez les patients présentant une pathologie maligne pré-existante et/ou en cours. On ignore actuellement si l'alemtuzumab augmente le risque d'apparition de cancers de la thyroïde, les manifestations auto-immunes thyroïdiennes pouvant constituer un facteur de risque de malignité thyroïdienne.

Contraception

[...] Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant chaque cycle de traitement par LEMTRADA (voir rubrique 4.6).

Test de dépistage des anticorps/vaccination contre le virus du varicelle-zona

Comme pour tout médicament modifiant la réponse immunitaire, une sérologie VZV doit être réalisée avant tout cycle de traitement par LEMTRADA chez les patients n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou n'ayant pas été vaccinés contre le VZV. [...]

Analyses biologiques recommandées pour la surveillance des patients

Des analyses biologiques doivent être réalisées régulièrement pendant les 48 mois après le dernier cycle de traitement par LEMTRADA afin de détecter les premiers signes de maladie auto-immune :

- Numération formule sanguine et plaquettaire (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Créatininémie (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Analyse microscopique des urines (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Bilan thyroïdien avec dosage de TSH (avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois)

Au-delà de cette période, des analyses supplémentaires seront nécessaires en présence de tout résultat clinique suggérant l'existence d'une néphropathie ou de troubles thyroïdiens. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire caractérisée, dans sa forme la plus fréquente (85% des patients), par une phase inflammatoire rémittente, définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du système nerveux central et une phase secondairement progressive "neurodégénérative", avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire, qui survient dans un délai médian de 15 à 19 ans après le premier événement neurologique.

Les interférons β ont été les premiers traitements de fond de première intention indiqués dans la SEP récurrente/rémittente (première AMM en novembre 1995). L'acétate de glatiramère a obtenu une AMM dans l'indication en janvier 2002.

Une AMM a récemment été attribuée dans la SEP-RR à des médicaments administrés par voie orale : le tériflunomide et le diméthyl fumarate.

Trois immunosuppresseurs administrés par voie parentérale (mitoxantrone, natalizumab) et par voie orale (fingolimod) sont réservés à des formes sévères de SEP-RR, très actives ou d'évolution rapide, compte tenu des effets indésirables identifiés de ces produits.

Les médicaments actuellement prescrits dans la SEP ciblent principalement le processus inflammatoire de la phase rémittente de la maladie. Les données ne permettent pas d'évaluer l'effet de ces traitements sur l'atteinte axonale et l'évolution progressive irréversible du handicap à long terme. Il est important de noter que le rapport bénéfice/risque de ces traitements à moyen terme (au-delà de deux ans) est incertain, afin d'apprécier au mieux les résultats thérapeutiques obtenus sur de nombreuses années dans des formes rémittentes.

Le schéma de référence est une escalade thérapeutique. Ce schéma fait appel à des traitements agressifs dans les formes très inflammatoires n'ayant pas répondu à un traitement de première intention. Le choix du traitement dans ces formes très actives sera réalisé au cas par cas et tiendra compte des contre-indications et de la tolérance des traitements de fond de deuxième intention.

Un schéma d'induction thérapeutique fait appel à un traitement agressif d'emblée, relayé par un traitement d'entretien ayant un meilleur profil de tolérance. Nous manquons de biomarqueurs prédictifs d'une évolution péjorative à court terme de la maladie pour identifier au mieux le patient qui développera tôt des lésions irréversibles et pourrait bénéficier d'une telle stratégie thérapeutique.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs indiqués dans la SEP-RR sont présentés dans le tableau ci-dessous :

DCI NOM (Laboratoire)	CPT*	Mode d'administration	Indication	AMM	SMR	ASMR
Interféron β-1a ATC : immunomodulateur AVONEX (Biogen Idec)	non	30 μ g IM 1 fois par semaine	Traitement des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; Avonex ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées. Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.	Mars 1997	important	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap, l'amélioration du service médical rendu des interférons β et de l'acétate de glatiramère est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques. (réévaluation, juin 2010)
Interféron β-1a ATC : immunomodulateur REBIF (Merck Serono)	non	22/44 μ g SC 3 fois par semaine	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. Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées. Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, 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.	Mai 1998 Janv. 2012	important	ASMR V (juin 2012)
Interféron β-1b ATC : immunomodulateur BETAFERON (Bayer)	non	250 mcg SC tous les 2 jours	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. Traitement des patients atteints de la forme secondairement progressive de SEP, évoluant par	Nov. 1995	important	

EXTAVIA (Novartis Pharma)			poussées. 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.			
Acétate de glatiramère (Polypeptide synthétique) ATC : immunomodulateur COPAXONE (Teva Santé)	non	20 mg SC 1 fois par jour	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. Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap. Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.	Janv. 2002 Oct. 2010	important	ASMR V (avril 2011)
Tériflunomide ATC : immunosuppresseur sélectif AUBAGIO (Genzyme)	non	14 mg par jour voie orale (cp)	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	Août 2013	important	En l'absence d'étude comparative concluante versus traitement actif, AUBAGIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente (SEP-RR). La Commission de la transparence reconnaît cependant l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale en alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère. (mars 2014)
Diméthyl fumarate ATC : autre médicament SNC TECFIDERA (Biogen Idec)	non	120 mg 2 fois/j, 7 j puis 240 mg 2 fois/j voie orale (gélule)	Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (voir rubrique 5.1 les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).	Janv. 2014	important	En l'absence d'une étude de supériorité versus un traitement actif, TECFIDERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.

						Les résultats de la méta-analyse en réseau montrant par comparaison indirecte une diminution du taux annualisé de poussées avec TECFIDERA 240 mg x 2/jour comparativement aux interférons bêta, à l'acétate de glatiramère et au tériflunomide ne peuvent être considérés comme suffisants pour conclure à l'efficacité supérieure de TECFIDERA à la dose de 240 mg x 2/jour par rapport à ces traitements. La Commission de la transparence reconnaît l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale supplémentaire dans le traitement de fond de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.
--	--	--	--	--	--	---

Dans les formes sévères, très actives ou d'évolution rapide :

Natalizumab (Anticorps monoclonal) ATC : immunosuppresseur sélectif TYSABRI (Biogen Idec) Réservé à l'usage hospitalier	non	Perfusion 300 mg IV toutes les 4 semaines	En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les patients ayant : - une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit habituellement d'une durée d'au moins un an. Un patient "non-répondeur" est défini soit comme un patient ayant eu au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'il était traité par interféron β et ayant au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium, soit comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à avoir des poussées sévères. ou - une forme sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.	Juin 2006	important	Compte tenu des données de tolérance du produit et de l'insuffisance de données d'efficacité sur l'incapacité des patients traités, notamment après deux ans de traitement, TYSABRI conserve une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la population des patients ayant une forme agressive de SEP-RR et une sérologie virus JC négative. Une forme agressive est définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. (février 2012)
Fingolimod ATC : immunosuppresseur	non	0,5 mg par jour voie orale (gélule)	En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-	Mars 2011	important	Compte tenu des réserves émises sur sa tolérance, GILENYA, médicament

<p>sélectif</p> <p>GILENYA (Novartis Pharma)</p>			<p>récurrente pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une forme très active de la maladie malgré au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir rubriques 4.4 et 5.1). <p>Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.</p> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. 			<p>administré par voie orale, est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente. En tant qu'alternative médicamenteuse, GILENYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de ces patients. (juillet 2011)</p>
<p>Mitoxantrone (Anthracycline) ATC : Antibiotique cytotoxique</p> <p>ELSEP 2mg/ml (Meda Pharma)</p> <p>Réservé à l'usage hospitalier</p>	<p>non</p>	<p>12 mg/m² IV 1fois/mois 6 mois</p>	<p>Ce traitement ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.</p> <p>ELSEP est indiqué dans les formes <u>agressives</u> de sclérose en plaques de type récurrente / rémittente ou de type secondairement progressive.</p> <p>L'agressivité est définie par : deux poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion réhaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois ou une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.</p> <p>ELSEP n'est pas indiqué en traitement de première intention.</p>	<p>Oct. 2003</p>	<p>important</p>	<p>Dans les formes agressives de SEP définies dans l'indication de la spécialité, ELSEP apporte une amélioration du service médical rendu modeste (ASMR III) par rapport à la prise en charge actuelle de ces patients. (février 2004)</p>

* De même classe pharmaco-thérapeutique (CPT)

A titre d'information, d'autres médicaments sont utilisés dans la SEP-RR en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de fond approuvés dans l'indication : méthotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate mofétil, immunoglobulines IV.

07.2 Autres technologies de santé

Aucune

► Conclusion

Les comparateurs pertinents de LEMTRADA sont les comparateurs précités indiqués dans les formes sévères d'évolution rapide de SEP rémittente-récurrente.

D'après le libellé d'AMM, tous les traitements de fond précités peuvent être considérés comme des comparateurs pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge de LEMTRADA au niveau international :

Europe	Date de l'AMM	PRISE EN CHARGE
		Conditions particulières
Allemagne	12/09/2013 Six Etats membres, dont la France, étaient en désaccord avec l'opinion du CHMP: le produit suscitait des inquiétudes quant aux données de tolérance; le rapport bénéfice/risque ne pouvait être considéré comme positif que dans les formes très actives de SEP-RR.	Traitement de patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM
Autriche		
Royaume-Uni		
Irlande		
Ecosse		
Suède		
Finlande		
Luxembourg		
Pays-Bas		
Grèce		
Chypre		
Slovénie		SEP-RR d'évolution rapide ou traitement de 2 ^{ème} intention dans les formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1 ^{ère} ligne
Belgique		
Norvège		
Italie		
Espagne		
République Tchèque		
Belgique		
Danemark	Traitement de : - 1 ^{ère} intention chez les patients avec SEP active et sérologie JCV+ - 2 ^{ème} intention pour les patients avec JCV+, nécessitant un traitement plus efficace que le fingolimod.	
Estonie	Traitement des patients pré traités par au moins 2 traitements de 1 ^{ère} intention (interféron bêta ou acétate de glatiramère) et ayant eu 2 poussées	

Autres pays	Date de l'AMM	PRISE EN CHARGE
		Conditions particulières
Canada	12/12/2013	Traitement de patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM, ayant eu une réponse insuffisante à un traitement par interféron bêta ou un autre traitement de fond.
Suisse	16/12/2014	Traitement de patients adultes atteints d'une forme active de SEP-RR, définie par au moins 2 poussées cliniques dans les 2 ans précédant le début du traitement, incluant au moins une poussée dans l'année précédant le début du traitement.
Australie	19/12/2013	Traitement de patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM.
Argentine	30/06/2014	
Chili	07/08/2014	
Mexique	04/02/2014	Traitement de patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) pour ralentir ou inverser la progression du handicap et réduire la fréquence des poussées.
Brésil	21/03/2014	

La spécialité a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 14 novembre 2014 : « Traitement de la SEP rémittente (SEP-RR). En raison de son profil de tolérance, Lemtrada devrait être généralement réservé aux patients ayant présenté une réponse inadéquate à deux médicaments ou plus indiqués dans le traitement de la SEP ».

En France, au 19 octobre 2015, 112 demandes d'importation à titre exceptionnel ont été approuvées par l'ANSM. Cent six patients sont traités par l'alemtuzumab, dont six patients qui a reçu les 2 cycles de traitement.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Les données issues de l'étude de phase II et des deux études de phase III déposées lors de la première demande d'inscription sont rappelées.

A l'appui de sa deuxième demande, le laboratoire a déposé auprès de la Commission :

- des analyses en sous-groupes des données issues des deux études de phase III,
- une étude observationnelle de patients ayant une SEP-RR traités par alemtuzumab,
- une comparaison indirecte entre l'alemtuzumab et d'autres traitements de fond.

Les données du suivi en ouvert des patients inclus dans les études de phase II et III issues d'abstracts publiés pour un congrès ne seront pas mentionnées.

9.1.1 Rappel des résultats de l'étude de phase II initialement déposée

Une étude de supériorité de phase II² (CAMMS223) a comparé l'efficacité de l'alemtuzumab 12 et 24 mg à celle de l'interféron bêta 1a 44 µg (REBIF) chez des patients ayant une SEP-RR naïfs de traitement (n= 334).

Les données de cette étude, réalisée entre décembre 2002 et septembre 2007, ne seront pas décrites dans l'avis au vu des faiblesses méthodologiques du protocole et de la conduite de l'étude.

Il s'agissait d'une étude réalisée en ouvert sur une période de traitement de 36 mois au cours de laquelle plus de 40% des patients traités par interféron ont arrêté leur traitement.

Suite à la survenue de 3 cas de thrombocytopénie immune (PTI) dont un d'issue fatale au cours de cette étude, le traitement par alemtuzumab a été suspendu en septembre 2005. La reprise des traitements a été autorisée (à la dose de 12 mg) en avril 2008 après la mise en place d'un programme de surveillance et des mesures de minimisation de risques pour assurer l'identification et la prise en charge rapide d'éventuels nouveaux cas de PTI.

9.1.2 Rappel des résultats des études de phase III initialement déposées (Annexe 1)

L'étude CAMMS323³ a comparé l'alemtuzumab à l'interféron β-1a 44 µg pendant une période de 2 ans chez des patients ayant une SEP-RR, naïfs de traitement de fond, ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion.

Résultats sur les critères principaux d'évaluation :

- Les taux annualisés de poussées à 2 ans ont été de 0,18 (IC 95% [0,13 ; 0,23]) sous alemtuzumab 12 mg et de 0,39 (IC 95% [0,29 ; 0,53]) sous interféron β1-a (RR 0,45 ; p<0,0001).
- L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 8,0% (IC 95% [5,7 ; 11,2]) sous alemtuzumab et de 11,1% (IC 95% [7,3 ; 16,7]) sous interféron β1-a (HR 0,70 ; ns).

Parmi les critères secondaires, les pourcentages de patients indemnes de poussées ont été respectivement dans ces deux groupes de 78% et 59%.

L'étude CAMMS324⁴ a comparé l'alemtuzumab 12 et 24 mg à l'interféron β1-a 44 µg pendant une période de 2 ans chez des patients ayant une SEP-RR ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. La majorité des patients recevaient de l'interféron β1-a ou de l'acétate de glatiramère dans les 3 mois précédant l'inclusion. Afin de réduire la durée de l'essai, le groupe alemtuzumab 24 mg a été arrêté en cours d'étude.

Résultats sur les critères principaux d'évaluation :

- Les taux annualisés de poussées à 2 ans ont été de 0,26 (IC 95% [0,20 ; 0,33]), sous alemtuzumab 12 mg et de 0,52 (IC 95% [0,41 ; 0,66]) sous interféron β1-a (RR 0,51 ; p<0,0001).
- L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 12,7% (IC 95% [9,9 ; 16,3]) sous alemtuzumab et de 21,1% (IC 95% [16,0 ; 27,7]) sous interféron β1-a (HR 0,58 ; p 0,008).

Parmi les critères secondaires, les pourcentages de patients indemnes de poussées ont été respectivement dans ces deux groupes de 65% et 47%.

Concernant les données IRM de ces deux études, les variations de volume des lésions hyperintenses en T2 n'ont pas différencié entre les deux groupes de traitement mais le pourcentage de

² A. Coles, A. Compston et al., Alemtuzumab versus Interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *NEJM* 2008; 359:1786-1801.

³ Cohen J, Coles A et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 2012;380:1819-26.

⁴ A. Coles, C. Twyman et al., «Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease modifying therapy : a randomised controlled phase 3 trial.» *The Lancet*, vol. 380 (9856), pp.1829-1839, 2012.

patients ayant une lésion nouvelle ou élargie en T2 et celui des patients ayant une nouvelle lésion Gd+ en T1 observés sous alemtuzumab 12 mg ont été inférieurs à ceux observés sous interféron.

Pour ces deux études, réalisées en ouvert, des réserves sur la minimisation des biais incitent à la prudence quant à l'interprétation des résultats.

En effet, l'évaluation des deux critères principaux dans le groupe alemtuzumab a pu être surestimée, notamment chez les patients ayant été antérieurement traités par interféron. Des biais de mesure ont pu influencer les résultats de ces évaluations. La survenue d'une poussée, certes confirmée après soumission à un comité d'adjudication, était primitivement déclarée par le patient et le médecin responsable du suivi, tous deux non aveugles du traitement. De nombreuses mesures du score EDSS initial ont été effectuées après randomisation et ont possiblement été influencées par la connaissance du traitement par le patient ; il existe un écart entre ces mesures et celles qui ont été effectuées au cours de la période de pré-sélection. Or, cette mesure était déterminante pour évaluer la progression du handicap.

Par ailleurs, les arrêts prématurés de traitement ont été plus nombreux dans le groupe interféron β 1-a que dans le groupe alemtuzumab. Dans l'étude CAMMS323, 4,3% des patients ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe alemtuzumab *versus* 12,3% dans le groupe interféron. Dans l'étude CAMMS324, 7,1% des patients ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe alemtuzumab *versus* 21,8% dans le groupe interféron ; 12,6% des patients randomisés dans le groupe interféron n'ont pas reçu le traitement, par décision du patient dans 93% des cas. Ce biais de réalisation n'a pas été pris en compte dans l'analyse en ITT des résultats qui n'a inclus que les patients ayant pris au moins une dose du traitement. Une analyse de sensibilité a montré que les arrêts avant traitement n'avaient pas influencé de manière significative les résultats.

9.1.3 Analyses en sous-groupes des données de phase II et III

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé des analyses en sous-groupes post-hoc des données d'efficacité issues des études de phase II et III (CAMMS223, CAMMS323, CAMMS324) :

- Sous-groupe des patients naïfs de traitement de fond issus des études CAMMS223 et CAMMS323 ayant eu au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) par le Gadolinium et un score EDSS \geq 1,5 à l'inclusion.

Résultats à 2 ans (déposés dans le cadre de la procédure d'enregistrement)

Critère d'évaluation	Alemtuzumab 12 mg/j n=142/593	INF β -1a sc n=102/298
Taux annualisé de poussée	0,19 (0,13 - 0,27)	0,45 (0,34 - 0,59)
RR (IC 95%)		0,48 (0,30 - 0,75)
% Pts indemnes de poussées	77,9%	53,9%
Progression du handicap confirmée à 6 mois (% Pts)*	5,57% (2,83 - 10,83)	14,9% (9,08 - 23,96)
HR (IC 95%)		0,38 (0,16 - 0,89)

* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients

- Sous-groupe des patients issus de l'étude CAMMS324 ayant eu au moins une poussée sous traitement par interféron β d'au moins 1 an. Les patients avaient au moins 9 lésions en T2 à l'inclusion.

Résultats à 2 ans (déposés dans le cadre de la procédure d'enregistrement)

Critère d'évaluation	Alemtuzumab 12 mg/j n=229/426	INF β -1a sc n=118/202
Taux annualisé de poussée	0,20 (0,16 - 0,27)	0,55 (0,39 - 0,76)
RR (IC 95%)	0,37 (0,26 - 0,51)	
% Pts indemnes de poussées	69,9%	44,9%
Progression du handicap confirmée à 6 mois (% Pts)*	13,18% (9,41 - 18,31)	20,30% (13,84 - 29,21)
HR (IC 95%)	0,61 (0,35 - 1,07)	

* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients

- Sous-groupe des patients issus de l'étude CAMMS324 ayant eu au moins une poussée sous traitement par acétate de glatiramère d'au moins 1 an. Les patients avaient au moins 9 lésions en T2 à l'inclusion.

Résultats à 2 ans (déposés dans le cadre de la procédure d'enregistrement)

Critère d'évaluation	Alemtuzumab 12 mg/j n=48/426	INF β -1a sc n=26/202
Taux annualisé de poussée	0,29 (0,18 - 0,47)	0,43 (0,24 - 0,76)
RR (IC 95%)	0,69 (0,35 - 1,36)	
% Pts indemnes de poussées	76,9%	61,5%
Progression du handicap confirmée à 6 mois (% Pts)*	6,25% (2,06 - 18,14)	23,08% (11,09 - 44,31)
HR (IC 95%)	0,21 (0,05 - 0,82)	

* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients

- Sous-groupe des patients naïfs de traitement de fond issus de l'étude CAMMS323 ayant eu au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) par le Gadolinium à l'inclusion.

Résultats à 2 ans

Critère d'évaluation	Alemtuzumab 12 mg/j n=105/376	INF β -1a sc n=61/187
Taux annualisé de poussée	0,20 (0,14 - 0,30)	0,41 (0,30 - 0,56)
RR (IC 95%)	0,49 (0,29 - 0,82)	
% Pts indemnes de poussées	76,2%	50,4%
Progression du handicap confirmée à 6 mois (% Pts)*	8,6% (4,57 - 15,88)	9,95% (4,60 - 20,83)
HR (IC 95%)	0,87 (0,31 - 2,42)	
% Pts sans lésions en T2	35,6%	30,9%
% Pts sans lésions Gd+	73,8%	57,1%

* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients

- Sous-groupe des patients issus de l'étude CAMMS324 ayant eu au moins une poussée sous traitement (interféron β ou acétate de glatiramère) au cours de l'année précédente avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) par le Gadolinium à l'inclusion.

Résultats à 2 ans

Critère d'évaluation	Alemtuzumab 12 mg/j n=131/426	INF β -1a sc n=69/202
Taux annualisé de poussée	0,22 (0,17 - 0,30)	0,68 (0,53 - 0,86)
RR (IC 95%)	0,32 (0,21 - 0,47)	
% Pts indemnes de poussées	69,4%	34,6%
Progression du handicap confirmée à 6 mois (% Pts)*	10,2% (6,05 - 16,91)	23,3% (14,71 - 35,62)
HR (IC 95%)	0,41 (0,19 - 0,85)	
% Pts sans lésions en T2	12,3%	38,2%
% Pts sans lésions Gd+	73,6%	55,4%

* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients

9.1.4 Etude observationnelle de Tuohy⁵

L'étude de cohorte monocentrique prospective de Tuohy a suivi 87 patients ayant une SEP-RR traités par alemtuzumab dans le cadre de deux études non comparatives réalisées à Cambridge entre 1999 et 2008. Les patients inclus, naïfs de traitement dans 61% des cas, avaient un nombre de poussées dans l'année précédant l'inclusion supérieur ou égale à 1, un EDSS inférieur à 6 ; l'ancienneté de leur maladie était inférieure à 10 ans.

A l'inclusion, le taux annualisé de poussée sur 2 ans chez ces patients était de 1,78 (\pm 0,82). La médiane des scores EDSS initiaux était de 3,5 (0 - 8).

Au 31 mai 2012, la durée moyenne de suivi des scores EDSS a été de 86 mois (\pm 23,9). Au total, 52% des patients ont reçu les deux cycles de traitement, 6% ont reçu 3 cycles, 8% ont reçu 4 cycles, 1 patient a reçu 5 cycles. Trois patients n'ont reçu qu'un cycle de traitement.

Une progression de la maladie⁶ a été observée chez 32% des patients (28/87).

9.1.5 Comparaison indirecte (janvier 2014)

Le laboratoire a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'alemtuzumab à d'autres traitements de fond (interférons bêta, fingolimod, natalizumab, acétate de glatiramère, dimethyl fumarate et tériflunomide) ayant fait l'objet d'études randomisées dans la sclérose en plaques.

La recherche effectuée dans les bases bibliographiques informatisées MEDLINE, Embase et « Cochrane Collaboration Central Register of Clinical Trials » a porté sur les essais cliniques randomisés, simple ou double-aveugle, comparatifs versus placebo ou traitement actif, réalisés dans la sclérose en plaques, publiés entre janvier 1986 et novembre 2012. Mais la description des stratégies de recherche et la liste des critères de sélection qui permettent de garantir que la revue a été systématique ne sont pas disponibles.

⁵ Tuohy O, et al., Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:208-215.

⁶ Augmentation de l'EDSS maintenue sur 6 mois \geq 1.5 points si l'EDSS initial était égal à 0 ; \geq 1.0 point si l'EDSS était \geq 1 et $<$ 5.5 ; $>$ 0.5 point si l'EDSS initial était \geq 5.5.

Au total, 207 articles sur 389 articles éligibles ont été sélectionnés ; 52 études ont été identifiées. Seize de ces études ont été exclues de l'analyse ; un pourcentage de patients ayant une SEP-RR inférieur à 80% était un des critères de non inclusion dans la méta-analyse.

Sur la base de ces études, une approche mixte des comparaisons a été utilisée. Mais l'hypothèse de transitivité ne paraît pas avoir été validée ; la disparité des études de comparaison directe en termes de modificateurs de l'effet traitement reste à étudier.

Une première méta-analyse (MTC1) a inclus 36 études (Annexe 3). Une deuxième méta-analyse (MTC2) a porté sur 26 de ces études (marquées d'un astérisque dans le tableau en annexe 3) ayant inclus exclusivement des patients ayant une SEP-RR, sélectionnés sur les critères diagnostiques de Mac Donald adoptés en 2000.

Les résultats des comparaisons mixtes MTC1 et MTC2 de l'alemtuzumab 12 mg versus traitement de fond sont indiqués ci-dessous pour le taux annualisé de poussées (tableau 1) et la progression du handicap confirmée à 3 mois (tableau 2).

Réseau des études analysées pour le Taux annualisé des poussées (MTC1)

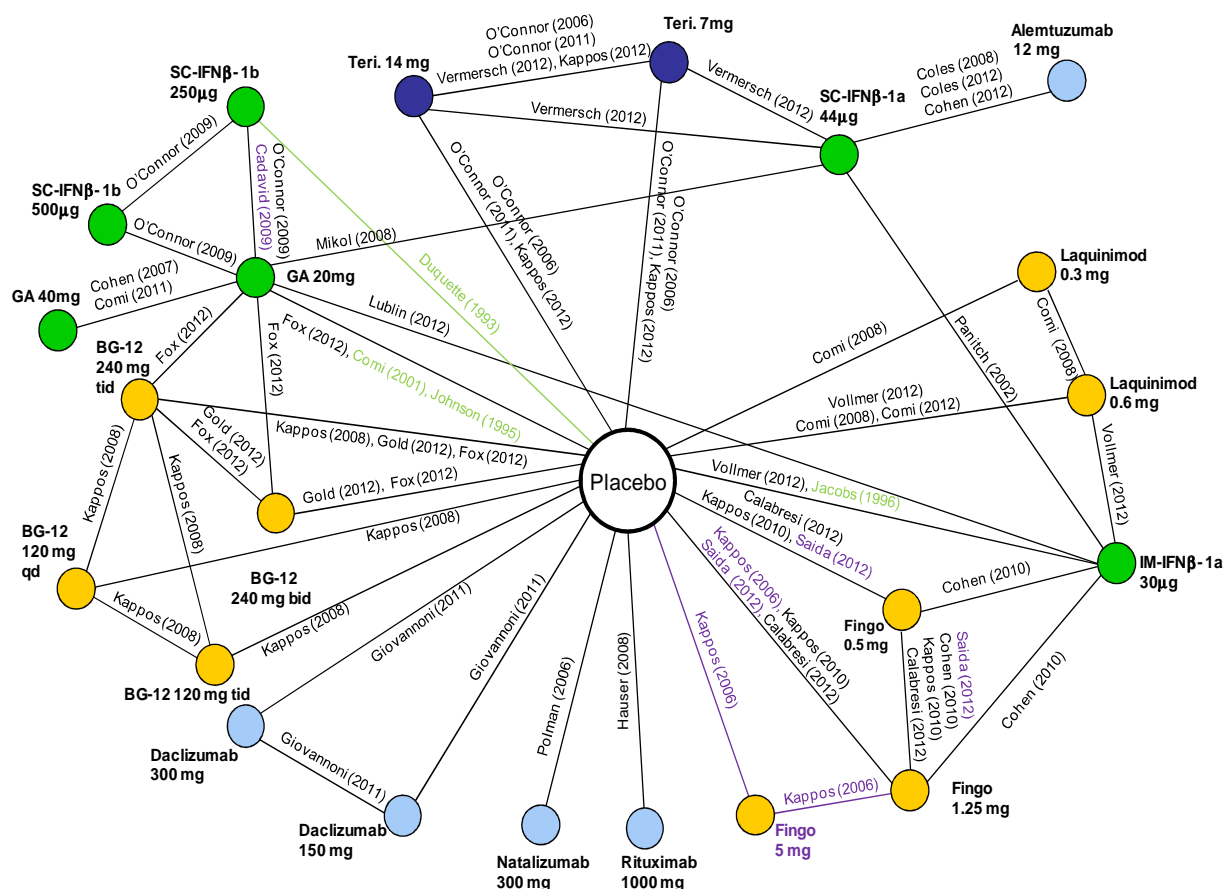


Tableau 1 : Taux annualisé de poussées - Rate ratio [IC 95%]

Traitement de fond	MTC1	MTC2
Fingolimod 0,5 mg	0,64 [0,48 - 0,82]	0,62 [0,45 - 0,83]
Natalizumab 300 mg	0,93 [0,69 - 1,26], NS	0,90 [0,62 - 1,26], NS
IFNβ-1b 250 µg	0,43 [0,32 - 0,55]	0,42 [0,29 - 0,57]
IFNβ-1a 30 µg-IM	0,37 [0,29 - 0,46]	0,36 [0,27 - 0,46]
IFNβ-1a 44 µg-SC	0,45 [0,39 - 0,52]	0,45 [0,37 - 0,53]
Acétate de glatiramère 20 mg	0,44 [0,35 - 0,56]	0,44 [0,33 - 0,57]
Dimethyl fumarate 240 mg 2x/j	0,59 [0,44 - 0,76]	0,57 [0,41 - 0,78]
Dimethyl fumarate 240 mg 3x/j	0,58 [0,43 - 0,75]	0,56 [0,40 - 0,75]
Teriflunomide 7 mg	0,38 [0,29 - 0,50]	0,37 [0,26 - 0,49]
Teriflunomide 14 mg	0,44 [0,34 - 0,57]	0,44 [0,31 - 0,58]

NS : différence non significative

Réseau des études analysées pour la progression du handicap confirmée à 3 mois (MTC1)

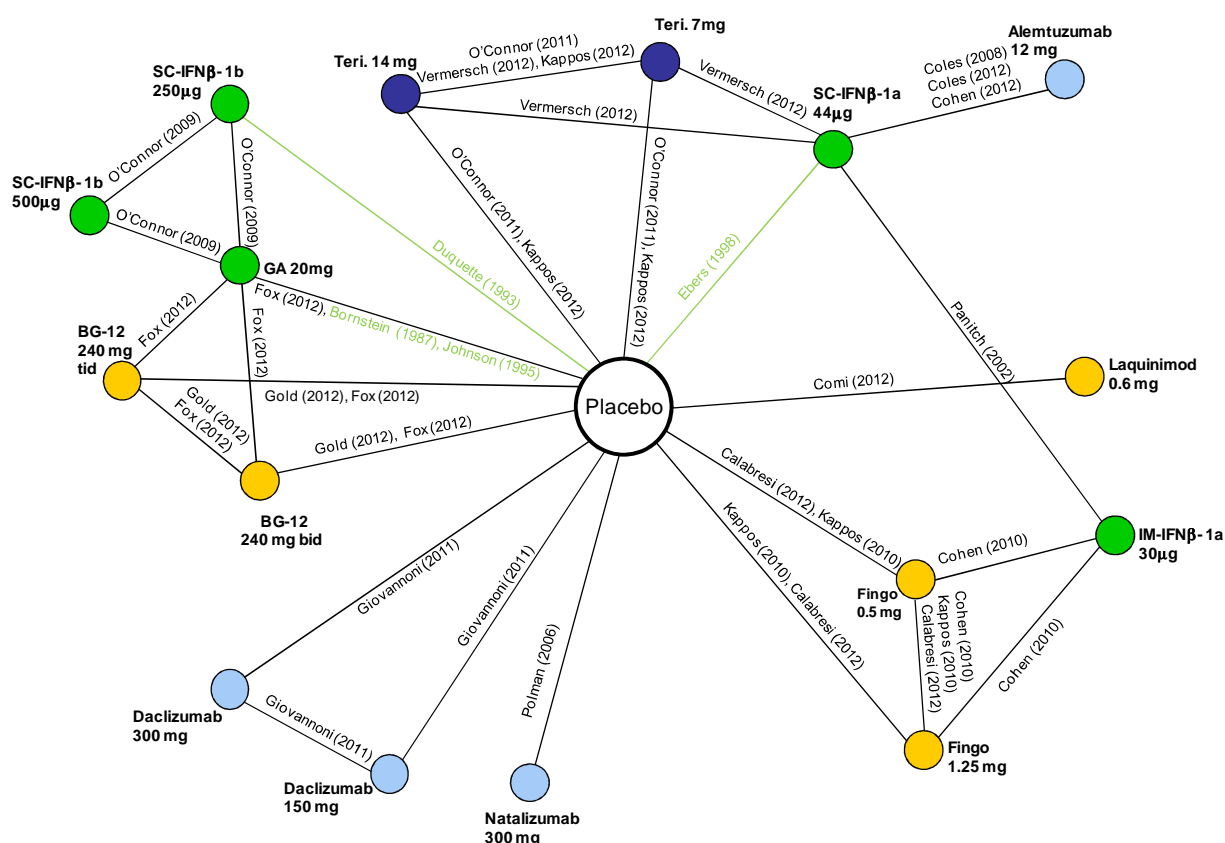


Tableau 2 : Progression du handicap (3 mois) - Hazard ratio [IC95%]

Traitement de fond	MTC1	MTC2
Fingolimod 0,5 mg	0,63 [0,40 - 1,01], NS	0,71 [0,40 - 1,23], NS
Natalizumab 300 mg	0,81 [0,47 - 1,40], NS	0,93 [0,47 - 1,70], NS
IFNβ-1b 250 µg	0,52 [0,30 - 0,90]	0,43 [0,20 - 0,95]
IFNβ-1a 30 µg-IM	0,54 [0,34 - 0,85]	0,58 [0,35 - 0,92]
IFNβ-1a 44 µg-SC	0,66 [0,49 - 0,87]	0,66 [0,48 - 0,88]
Acétate de glatiramère 20 mg	0,61 [0,37 - 1,01], NS	0,58 [0,28 - 1,13], NS
Dimethyl fumarate 240 mg 2x/j	0,68 [0,41 - 1,14], NS	0,79 [0,41 - 1,40], NS
Dimethyl fumarate 240 mg 3x/j	0,67 [0,41 - 1,10], NS	0,77 [0,40 - 1,39], NS
Teriflunomide 7 mg	0,57 [0,35 - 0,90]	0,62 [0,34 - 1,07], NS
Teriflunomide 14 mg	0,68 [0,42 - 1,09], NS	0,76 [0,41 - 1,32], NS

NS : différence non significative

Ces résultats suggèrent une supériorité de l'alemtuzumab sur le taux annualisé des poussées par rapport aux traitements de fond évalués, à l'exception du natalizumab. Aucune conclusion ne peut être portée sur la comparaison avec ce produit.

Les résultats sur la progression du handicap confirmée à 3 mois suggèrent une supériorité de l'alemtuzumab par rapport aux interférons. Aucune conclusion ne peut être portée sur la comparaison avec les autres traitements de fond.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données sont issues des trois rapports périodiques d'évaluation bénéfice/risque : PBRER 1 (12 sept. 2013 - 12 mars 2014), PBRER 2 (13 mars 2014 - 12 sept. 2014), PBRER 3 (13 sept. - 12 mars 2015). Le nombre total de patients exposés en post-autorisation de mise sur le marché (12 septembre 2013) est estimé à 1303 patients (1091 en Europe).

Les données issues de l'étude de phase II et des deux études de phase III avaient été déposées lors de la première demande d'inscription et sont rappelées en annexe 2.

Au total, 1485 patients ayant une SEP ont été exposés au produit dans le cadre d'études cliniques. Des cas graves de thrombocytopenie immune ont été observés chez environ 1% des patients traités au cours des études cliniques réalisées. Les PTI observés ont été diagnostiqués entre 1 et 39 mois après la dernière exposition.

Des troubles thyroïdiens ont été rapportés chez 39% des patients traités par alemtuzumab, pour certains, plus de 3 ans après la première administration.

Une maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire dont une vascularite (syndrome de Goodpasture) a été observée chez 0,3% des patients.

Des analyses biologiques doivent être réalisées avant l'instauration du traitement puis régulièrement, jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion, afin de détecter les premiers signes de maladie auto-immune : numération formule sanguine et plaquettaire (tous les mois) ; créatininémie (tous les mois) ; analyse microscopique des urines (tous les mois) ; bilan thyroïdien avec dosage de TSH (tous les 3 mois).

La plupart des patients traités par alemtuzumab ont rapporté des réactions liées à la perfusion pouvant inclure des symptômes cardiaques pendant l'administration et/ou dans les 24 heures suivant la perfusion, jugées graves chez 3% des patients. Ces réactions nécessitent une prémédication systématique par corticoïdes avant la perfusion et les trois premiers jours qui suivent le cycle de traitement ainsi qu'une surveillance au cours des deux heures qui suivent l'administration.

Des infections sont survenues chez 71% des patients sous alemtuzumab, *versus* 53% des patients sous interféron β -1a. Ces infections ont été graves chez 2,7% des patients traités par alemtuzumab, *versus* 1 % des patients traités par interféron β 1-a.

Avant instauration du traitement, une éventuelle tuberculose active ou non (latente) doit être recherchée chez tous les patients. Une vaccination contre le virus varicelle-zona (VZV) des patients ayant une sérologie négative et un dépistage des patients à haut risque d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou le virus de l'hépatite C (VHC) doivent être faites avant administration du produit. Une attention particulière doit être exercée chez les patients porteurs du VHB et/ou du VHC car ils peuvent développer une atteinte irréversible du foie en cas de réactivation du virus. Une prophylaxie par voie orale contre le virus de l'herpès doit être instaurée dès le premier jour du traitement et poursuivie pendant au moins un mois après chaque cycle de traitement. Il est recommandé de réaliser un test de dépistage annuel du papillomavirus humain (VPH) chez les patientes.

Sept décès ont été rapportés parmi les 1485 patients ayant reçu au moins une dose d'alemtuzumab, dont 3 reliés au traitement.

On ignore actuellement si l'alemtuzumab augmente le risque d'apparition de cancers de la thyroïde, les manifestations auto-immunes thyroïdiennes pouvant constituer un facteur de risque de malignité thyroïdienne.

Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant chaque cycle de traitement.

Le Comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) du 9 septembre 2015 mentionne les risques déjà identifiés de réactions associés à la perfusion, d'affections auto-immunes (troubles thyroïdiens, purpuras thrombopéniques, néphropathies dont la maladie des anticorps anti-

membrane basale glomérulaire), d'infections graves et les risques potentiels d'autres troubles auto-immuns (cytopénies) et de tumeurs malignes. Un cas de LEMP d'issue fatale, déclaré comme non relié au traitement par l'investigateur a été signalé chez un patient antérieurement traité par natalizumab.

L'étude de suivi sur 3 ans des patients ayant participé aux études de phase II (CAMMS 223) et III (CAMMS323, CAMMS 324) est en cours.

Dans le cadre des études CAMMS323 et CAMMS324 et leur extension, les données de 563/729 patients du groupe alemtuzumab suivis 4 ans sont disponibles. Un événement thyroïdien a été rapporté chez 285 patients ; l'événement était grave dans 3,5% des cas. Tous les cas, sauf un, sont survenus dans les 48 mois suivant la dernière administration.

Au cours des études de phase II et III et du suivi des patients inclus dans l'extension jusqu'en avril 2013 (n=1485), il a été observé 12,5% d'événements cardiaques au cours de la perfusion d'alemtuzumab ou dans les 24 heures qui la suivent avec : tachycardie (6,7%), bradycardie (2,8%), palpitations (2,6%). Des événements cardiaques reliés à la perfusion sont survenus dans 0,5% des cas (n=8) : bradycardie (2), bradycardie sinusale (1), fibrillation atriale (3), tachycardie sinusale (2). D'autres réactions sévères comprenant hypotension (3), hypertension (2) et anaphylaxie (1) ont aussi été observées.

09.3 Résumé & discussion

Le dossier déposé ne comporte pas de données nouvelles concernant l'efficacité de LEMTRADA. Pour rappel, les données initialement déposées auprès de la Commission étaient issues de deux études de supériorité randomisées, ouvertes contrôlées *versus* interféron β -1a chez des patients ayant une SEP-RR. L'étude CAMMS323 a été réalisée chez des patients naïfs de traitement de fond ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. Les taux annualisés de poussées à 2 ans ont été de 0,18 (IC 95% [0,13 ; 0,23]) sous alemtuzumab 12 mg et de 0,39 (IC 95% [0,29 ; 0,53]) sous interféron β 1-a (RR 0,45 ; p<0,0001). L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 8,0% (IC 95% [5,7 ; 11,2]) sous alemtuzumab et de 11,1% (IC 95% [7,3 ; 16,7]) sous interféron β 1-a (HR 0,70 ; ns). L'étude CAMMS324 a été réalisée chez des patients pré-traités ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. La majorité des patients recevaient de l'interféron β 1-a ou de l'acétate de glatiramère dans les 3 mois précédant l'inclusion. Les taux annualisés de poussées à 2 ans ont été de 0,26 (IC 95% [0,20 ; 0,33]), sous alemtuzumab 12 mg et de 0,52 (IC 95% [0,41 ; 0,66]) sous interféron β 1-a (RR 0,51 ; p<0,0001). L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 12,7% (IC 95% [9,9 ; 16,3]) sous alemtuzumab et de 21,1% (IC 95% [16,0 ; 27,7]) sous interféron β 1-a (HR 0,58 ; p 0,008).

Des réserves sur la minimisation des biais incitent à la prudence quant à l'interprétation de ces résultats d'efficacité. Concernant les données de tolérance, l'administration du produit induit une immunodépression sévère et expose le patient à des risques identifiés de réactions à la perfusion, d'affections auto-immunes (troubles thyroïdiens, purpuras thrombopéniques immunologiques, néphropathies) et d'infections graves, et à des risques potentiels (cytopénies, tumeurs malignes).

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a fourni des analyses en sous-groupes des données d'efficacité de ces deux études. Les résultats obtenus sont exploratoires en raison du caractère post-hoc des comparaisons. De plus, ces analyses n'ont pas pris en compte la multiplicité des tests statistiques effectués.

Par ailleurs, ces sous-groupes ne correspondent pas nécessairement à la prescription de traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne : le caractère invalidant des poussées des formes sévères d'évolution rapide n'est pas documenté ; la définition utilisée pour qualifier les formes très actives est discutable.

Des données de comparaison indirecte ont aussi été déposées. Leur validité n'est pas assurée compte tenu des réserves méthodologiques sur la revue systématique et l'hypothèse de transitivité de la méta-analyse. Cette méta-analyse en réseau suggère une certaine supériorité de

l'alemtuzumab par rapport à l'interféron mais ne permet pas d'établir l'efficacité relative de l'alemtuzumab par rapport aux traitements de 2^{ème} ou 3^{ème} intention.

Aucune comparaison directe versus un traitement indiqué dans les formes sévères de SEP-RR, très actives ou d'évolution rapide n'a été déposée.

09.4 Programme d'études

Le Plan de Gestion des Risques européen inclut une étude observationnelle prospective sur 5 ans afin de déterminer la tolérance à long terme de l'alemtuzumab et notamment l'incidence des risques identifiés et des risques potentiels du produit.

Il est prévu la mise en place d'un registre des grossesses chez les femmes exposées à l'alemtuzumab.

Un plan d'investigation pédiatrique prévoit une étude chez des patients âgés de 10 ans à 18 ans ayant une SEP-RR active malgré un traitement de première intention.

Une étude de suivi sur 3 ans, en ouvert, est en cours (fin d'étude prévue en 2015). Il s'agit du suivi des patients ayant reçu l'interféron bêta-1a par injection SC ou l'alemtuzumab en perfusion IV au cours d'une des 3 études réalisées dans la SEP (CAMMS223/323/324), et qui n'ont pas reçu d'autre traitement de fond par la suite. Les patients initialement traités par interféron reçoivent deux cycles de traitement par alemtuzumab (2 perfusions à 12 mois d'intervalle). Chez les patients initialement traités par alemtuzumab, la nécessité de réitérer les perfusions d'alemtuzumab est appréciée par le médecin en concertation avec le patient.

L'étude EMERALD incluant 58 patients évalue l'efficacité de traitements préventifs des réactions à la perfusion d'alemtuzumab 12 mg.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire caractérisée, dans sa forme la plus fréquente (85% des patients), par une phase inflammatoire rémittente, définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du système nerveux central et une phase secondairement progressive "neurodégénérative", avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire, qui survient dans un délai médian de 15 à 19 ans après le premier événement neurologique.

Les interférons β ont été les premiers traitements de fond de première intention indiqués dans la SEP récurrente/rémittente (première AMM en novembre 1995). L'acétate de glatiramère a obtenu une AMM dans l'indication en janvier 2002. Le bénéfice de ces traitements au long cours est d'une appréciation délicate. La décision de les interrompre 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.

Une AMM a récemment été attribuée dans la SEP-RR à des médicaments administrés par voie orale : le tériflunomide et le diméthyl fumarate.

Trois immunosuppresseurs par voie parentérale (mitoxantrone, natalizumab) et par voie orale (fingolimod) sont réservés aux formes sévères de SEP-RR, très actives ou d'évolution rapide, compte tenu des effets indésirables identifiés de ces produits.

Des réactions d'hypersensibilité surviennent généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la perfusion de natalizumab ; ces réactions peuvent être systémiques et graves. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter une infection opportuniste et notamment la survenue d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (IRM annuelle) dont

les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP. Il est recommandé de détecter les anticorps anti-virus JC dans le sérum avant d'instaurer le traitement.

La survenue de bradyarythmie (incluant les troubles de la conduction) lors d'une première administration de fingolimod impose une surveillance médicale étroite pendant les 6 premières heures qui suivent son administration. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant le traitement afin de détecter la survenue d'infections, d'œdèmes maculaires et de troubles de la fonction hépatique.

La mitoxantrone est réservée aux formes agressives ou secondairement progressives (au moins deux poussées avec séquelles ou une augmentation du score EDSS de 2 points à l'EDSS et au moins une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à l'IRM). Le risque hématologique à court terme (neutropénies) et à long terme (leucémies) nécessite une surveillance régulière du patient. Le traitement nécessite également une mesure régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Compte tenu des effets indésirables graves survenus au cours du développement du produit avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, le traitement par alemtuzumab est à réserver à des formes sévères de SEP-RR.

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

011.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► LEMTRADA est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap chez des patients ayant une forme sévère de SEP-RR.

► Prenant en considération les données d'efficacité et les effets indésirables graves survenus au cours du développement du produit, avec un effet rémanent important et les risques potentiels de son administration à moyen terme, le rapport efficacité/effets indésirables de LEMTRADA chez des patients ayant une SEP-RR sévère est moyen.

► Le natalizumab, le fingolimod et la mitoxantrone sont également indiqués dans des formes sévères de SEP-RR.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne ou de troisième ligne.

► Intérêt de santé publique :

La sclérose en plaques (SEP) affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants⁷. Débutant en moyenne à l'âge de 30 ans (20-40 ans) avec une prépondérance féminine, elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le poids représenté par les formes rémittentes/récurrentes de la SEP est considéré comme modéré en termes de santé publique.

Réduire les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

L'impact de l'alemtuzumab sur la santé publique ne peut être apprécié en l'absence de comparaison directe par rapport aux alternatives de deuxième ou troisième ligne. Les effets indésirables auto-immuns et infectieux observés avec le produit ne permettent pas d'exclure un impact négatif chez le patient naïf de traitement de fond.

La transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique n'est pas assurée compte tenu des limites méthodologiques des études réalisées et de la tolérance à court et moyen termes de la spécialité.

De par son schéma d'administration en 2 cycles annuels, un impact sur l'organisation des soins pourrait être présumé, toutefois cet impact est difficilement quantifiable compte tenu de

⁷ Guide affection longue durée - HAS - septembre 2006.

la nécessité de la surveillance particulière (clinique et biologique) des patients pendant le traitement et jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion, avec plusieurs jours d'hospitalisations.

La spécialité LEMTRADA ne paraît donc pas en mesure, en l'état des données, d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il ne peut être attendu d'impact de LEMTRADA dans son indication sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de LEMTRADA est :

- **modéré uniquement chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne.**
- **insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres formes de SEP-RR concernées par l'indication.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité chez les autres patients de l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de donnée comparative versus un traitement actif dans les formes sévères de SEP-RR, LEMTRADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

011.3 Population cible

La population cible de LEMTRADA est l'ensemble des patients ayant une SEP-RR de forme sévère d'évolution rapide. Afin d'approcher cette population, une sélection des patients a été effectuée dans la base de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) à partir des critères suivant :

- patients ayant un syndrome cliniquement isolé ou une SEP-RR et ayant débuté un traitement de 2^{ème} ligne ou de 3^{ème} ligne dans les trois dernières années (15/06/2012 - 15/06/2015) ;
- patients ayant eu au moins deux poussées ou une poussée sous traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur dans l'année précédant la mise sous traitement.

D'après ces données, près de 7% des patients de la base ont été mis sous traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne dans les trois dernières années, en raison de l'activité clinique de leur maladie dans l'année précédant la mise sous traitement pour environ 50% d'entre eux.

Près de 50 000 malades sont actuellement pris en charge pour une SEP-RR en France. Compte tenu de l'absence de recueil de la notion de poussée « invalidante » et du recueil non-systématique des IRM dans la base OFSEP à ce jour, la population des patients susceptibles de recevoir LEMTRADA calculée à partir des données des trois dernières années pourrait être estimée au maximum à 1 000 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données (en cours de rédaction)

La Commission souhaite disposer d'une étude d'efficacité comparative versus traitement actif de 2^{ème} ligne ou de 3^{ème} ligne chez des patients ayant une forme sévère de SEP-RR. Le recours à une base de données existante (OFSEP) est encouragé.

Par ailleurs et compte tenu des réserves actuelles, la Commission réévaluera ce médicament prenant en considération toutes les données de tolérance de l'alemtuzumab disponibles.

ANNEXE 1

ETUDES DE PHASE III (CAMMS323 ET CAMMS324)^{8,9}

Etude CAMMS323

Etude	Type d'étude	Traitement/Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation
CAMMS 323 Sept 2007 Mai 2011	Randomisée 2 :1 Contrôlée <i>versus</i> interféron bêta 1a Ouverte Evaluation en aveugle* Durée de traitement : 2 ans	n=581 randomisés n=563 analysés <u>Alemtuzumab 12 mg</u> - M0: 1 perfusion/j pendant 5 j - M12: 1 perfusion /j pendant 3 j + acyclovir 200 mg 2x/j ou équivalent pendant les perfusions et les 28 jours suivants (suite à amendement 3, janvier 2009) n=386 (376 analysés) <u>Interféron bêta-1a SC, 44µg</u> 3x/sem., après une titration de 4 semaines. n=195 (187 analysés) Dans les deux groupes : <u>Méthylprednisolone 1g IV</u> pendant 3 jours (à M0 et M12)	- SEP-RR (critères de McDonald ¹⁰) - Age : 18 à 50 ans - Patients naïfs de traitement - Apparition des symptômes au cours des 5 dernières années - Score EDSS ¹¹ ** ≤ 3.0 - Au moins 2 poussées au cours des deux années précédentes et au moins une poussée dans l'année précédente	Deux critères principaux : Correction du risque α (méthode de Hochberg) - Taux annualisé des poussées [†] à 24 mois et/ou - Progression du handicap ^{††} (augmentation du score EDSS à 2 évaluations consécutives, réalisées à 6 mois d'intervalle) Parmi les critères secondaires et tertiaires : - pourcentage de patients indemnes de poussée - variation moy. EDSS par rapport à l'état initial - IRM : volume des lésions hyperintenses et nombre de lésions nouvelles ou en expansion en T2 ; nombre de lésions réhaussées par le Gadolinium (Gd+) en T1

* La survenue d'une poussée est déterminée par le patient et le médecin responsable du suivi (non aveugles). Ce diagnostic est ensuite validé par un comité d'adjudication (IRM non transmises). En mai 2010, l'amendement 5 supprime l'autorisation de la mesure non aveugle du score EDSS par le médecin responsable du suivi. Le score EDSS initial est possiblement déterminé après randomisation, le patient étant informé du traitement assigné. ** Score de 0 à 10. † Apparition ou réapparition de symptômes neurologiques, en l'absence de fièvre ou d'infection, persistants au moins 48 heures, accompagnés de signes neurologiques à l'examen neurologique. †† Une augmentation de l'EDSS d'au moins 1 point pour un score initial > 0 (d'au moins 1,5 point pour un score initial de 0), augmentation maintenue à 6 mois.

⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.

⁹ <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm374186>.

¹⁰ Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 ;58:840-6.

¹¹ Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

Résultats

Au total, 540/581 patients randomisés (93%) d'âge moyen 33 ans ont été suivis pendant 2 ans. Dans la population des patients analysés (n=563), le délai moyen entre les premiers symptômes et l'inclusion est de 2 ans. Dans l'année précédant l'inclusion, 38% des patients avaient eu une poussée et 47% avaient eu deux poussées. Dans les deux années précédant l'inclusion, 59% avait eu deux poussées et 38% avait eu au moins trois poussées. Le score EDSS initial est entre 1 et 2 chez 57% des patients. L'IRM ne montre pas de lésion rehaussée par le Gadolinium pour 54% des patients du groupe alemtuzumab et 49% des patients du groupe interféron.

Trente-neuf patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 12,3% des patients sous interféron β -1a, 4,3% des patients sous alemtuzumab.

Dix-huit patients randomisés n'ont pas reçu le traitement : 4,1% des patients du groupe interféron β -1a, 2,6% des patients du groupe alemtuzumab 12 mg.

Un traitement concomitant par aciclovir a été administré chez 5% des patients à M0 et 66% des patients à M12. Des corticostéroïdes par voie systémique ont été administrés chez 35% des patients sous alemtuzumab et 36% des patients sous interféron β -1a.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement)

Critères d'évaluation	Alemtuzumab 12 mg n=376	Interféron β -1a n=187	p
Taux annualisé de poussées* (IC 95%)	0,18 (0,13 ; 0,23)	0,39 (0,29 ; 0,53)	
Rate Ratio[†]	0,45 (0,32 ; 0,63)		< 0,0001
Progression du handicap (6 mois) : % pts** (IC 95%)	8,0 (5,7 ; 11,2)	11,1 (7,3 ; 16,7)	
Hazard ratio^{††}	0,70 (0,40 ; 1,23)		ns
Nombre de patients sans poussée (%)**	294 (78)	112 (59)	< 0,0001
Variation moyenne EDSS (IC 95%)	-0,14 (-0,25 ; -0,02)	-0,14 (-0,29 ; 0,01)	ns
Variation vol. lésions hyperintenses en T2 (% médian)	-9,3	-6,5	ns
Pas de lésion nouvelle ou élargie en T2 (% patients) [‡]	52	42	0,03
Nombre moyen de lésions	2,3	3,2	0,03
Pas de nouvelle lésion Gd+ en T1 (% patients) ^{‡‡}	85	73	0,0008
Nombre moyen de lésions	0,6	0,6	ns

* Régression binomiale négative avec comme covariables le groupe de traitement et la région géographique

** Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients

† Modèle d'Anderson-Gill ajusté sur le groupe de traitement et la région géographique (Hyp RR 0,40)

†† Modèle à risques proportionnels de Cox, avec comme covariables le groupe de traitement et la région géographique (Hyp HR 0,40)

‡ Régression logistique ajustée sur le volume initial des lésions

‡‡ Régression logistique ajustée sur le nombre initial de lésions

Etude CAMMS324

Etude	Type d'étude	Traitement/Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation
CAMMS 324	Randomisée <u>2:2:1 puis 2:1</u>	n=840 randomisés n=798 analysés	- SEP-RR (critères de McDonald ¹²) - patients âgés de 18 à 55 ans	Deux critères principaux : Correction du risque α (méthode de Hochberg)
Oct. 2007 Sept. 2011	Contrôlée <i>versus</i> interféron bêta 1a Ouvverte Evaluation en aveugle* Durée de traitement : 2 ans	<u>Alemtuzumab 12 mg</u> n=436 (426 analysés) <u>Alemtuzumab 24 mg</u> (Arrêt des inclusions suite à l'amendement 2 - décembre 2008) n=173 (170 analysés) - M0: 1 perfusion/j pendant 5 j - M12: 1 perfusion /j pendant 3 j [+ acyclovir 200 mg 2x/j ou équivalent pendant les perfusions et les 28 jours suivants (suite à amendement 2, décembre 2008)] <u>Interféron bêta-1a SC 44µg</u> (Rebif [®]) 3x/sem., après une période de titration de 4 semaines n=231 (202 analysés) <u>Methylprednisolone 1g IV</u> pendant 3 jours (à M0 et M12)	- apparition des symptômes au cours des 10 dernières années - score EDSS ¹³ ** ≤ 5 - au moins 2 poussées au cours des deux années précédentes et au moins une poussée dans l'année précédente - au moins une poussée sous traitement par interféron ou acétate de glatiramère (≥ 6 mois) - IRM cérébrale : lésions de la substance blanche attribuables à une SEP et au moins un des critères suivants : au moins 9 lésions hyperintenses en T2 (≥ 3 mm), 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium (≥ 3 mm) et ≥ 1 lésion cérébrale en T2, 1 lésion de la moelle épinière compatible avec une SEP et ≥ 1 lésion cérébrale en T2	- Taux annualisé des poussées [†] à 24 mois et/ou - Progression du handicap ^{††} (augmentation du score EDSS à 2 évaluations consécutives, réalisées à 6 mois d'intervalle) Parmi les critères secondaires et tertiaires : - pourcentage de patients indemnes de poussée - variation moy. EDSS par rapport à l'état initial - IRM : volume des lésions hyperintenses et nombre de lésions nouvelles ou en expansion en T2 ; nombre de lésions rehaussées par le Gadolinium (Gd+) en T1 Les données recueillies dans le groupe alemtuzumab 24 mg ont été considérées comme exploratoires.

* La survenue d'une poussée est déterminée par le patient et le médecin responsable du suivi (non aveugles). Ce diagnostic est ensuite validé par un comité d'adjudication (IRM non transmises). En mai 2010, l'amendement 5 supprime l'autorisation de la mesure non aveugle du score EDSS par le médecin responsable du suivi. Le score EDSS initial est possiblement déterminé après randomisation, le patient étant informé du traitement assigné. ** Score de 0 à 10

[†] Apparition ou réapparition de symptômes neurologiques, en l'absence de fièvre ou d'infection, persistants au moins 48 heures, accompagnés de signes neurologiques à l'examen neurologique. ^{††} Une augmentation de l'EDSS d'au moins 1 point pour un score initial > 0 (d'au moins 1,5 point pour un score initial de 0), augmentation maintenue à 6 mois.

¹² Polman CH, Reingold SC, Edan G, et Al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58:840-6.

¹³ Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52. (score de 0 à 10)

Résultats

Au total, 755/840 patients (90%) d'âge moyen 35 ans ont été suivis pendant 2 ans.

Dans la population des patients analysés (n=628), le délai moyen entre les premiers symptômes et l'inclusion des patients analysés est de 4,5 ans. Dans l'année précédant l'inclusion, 51% des patients avaient eu une poussée et 35% avaient eu deux poussées. Dans les deux années précédant l'inclusion, 52% avaient eu deux poussées et 45% avaient eu au moins trois poussées. Le score EDSS initial est compris entre 1 et 2 chez 37% des patients et entre 1 et 3 chez 62% des patients. L'IRM ne montre pas de lésion rehaussée par le Gadolinium pour 58% des patients du groupe alemtuzumab et 56% des patients du groupe interféron.

Quatre-vingt-trois p. cent des patients avaient antérieurement reçu de l'interféron (en moyenne 33 mois), 34% de l'acétate de glatiramère, 3,5% du natalizumab. Dix-huit p. cent avait antérieurement reçu interféron et acétate de glatiramère.

Soixante-quinze patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 21,8% des patients sous interféron β -1a, 7,1% des patients sous alemtuzumab.

Trente-neuf patients randomisés n'ont pas reçu le traitement : 12,6% des patients du groupe interféron β -1a, 2,3% des patients du groupe alemtuzumab 12 mg.

Un traitement concomitant par aciclovir a été administré chez 43% des patients à M0 et 66% des patients à M12. Des corticostéroïdes par voie systémique ont été administrés chez 50% des patients sous alemtuzumab 12 mg et 53% des patients sous interféron β -1a.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement)

Critères d'évaluation	Alemtuzumab 12 mg n=426	Interféron β -1a n=202	P
Taux annualisé de poussées* (IC 95%) Rate Ratio[†]	0,26 (0,21 ; 0,33) 0,51 (0,39 ; 0,65)	0,52 (0,41 ; 0,66)	< 0,0001
Progression du handicap (6 mois) : % pts** (IC 95%) Hazard ratio^{††}	12,7 (9,9 ; 16,3) 0,58 (0,38 ; 0,87)	21,1 (16,0 ; 27,7)	0,008
Nombre de patients sans poussée (%)**	279 (65)	98 (47)	< 0,0001
EDSS variation moyenne (IC 95%)	-0,17 (-0,29 ; -0,05)	0,24 (0,07 ; 0,41)	< 0,0001
Variation vol. lésions hyperintenses en T2 (% médian)	-1,27	-1,23	ns
Pas de lésion nouvelle ou élargie en T2 (% patients) [‡]	54	32	< 0,0001
Nombre moyen de lésions	3,6	8,4	< 0,0001
Pas de nouvelle lésion Gd+ en T1 (% patients) ^{‡‡}	82	66	< 0,0001
Nombre moyen de lésions	0,97	2,09	ns

* Régression binomiale négative avec comme covariables le groupe de traitement et la région géographique

** Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients

† Modèle d'Anderson-Gill avec comme covariables le groupe de traitement et la région géographique (Hyp RR 0,60)

‡ Modèle à risques proportionnels de Cox, ajusté sur le groupe de traitement et la région géographique (Hyp HR 0,50)

‡ Régression logistique ajustée sur le volume initial des lésions

‡‡ Régression logistique ajustée sur le nombre initial de lésions

Concernant les données IRM de ces deux études¹⁴, les variations de volume des lésions hyperintenses en T2 n'ont pas différencié entre les deux groupes de traitement mais le pourcentage de patients ayant une lésion nouvelle ou élargie en T2 et celui des patients ayant une nouvelle lésion Gd+ en T1 observés sous alemtuzumab 12 mg ont été inférieurs à ceux observés sous interféron.

¹⁴ Montalban et al., Improvement in MRI outcomes across subgroups with alemtuzumab versus interferon beta-1a in treatment naive relapsing-remitting multiple sclerosis,ECTRIMS/ACTRIMS 2014, abstract P039.

ANNEXE 2

RAPPEL DES DONNEES DE TOLERANCE ISSUES DES ETUDES CAMMS223, CAMMS323 ET CAMMS324^{15,16}

Etude CAMMS323

Quatre-vingt-treize p.cent des patients sous alemtuzumab 12 mg ont présenté au moins un événement indésirable jugé par l'investigateur comme étant lié au traitement (73% des patients sous interféron β -1a). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des infections (67% sous alemtuzumab *versus* 46% sous interféron β -1a), des céphalées (51% *versus* 28%), des poussées de SEP (21% *versus* 39%), des éruptions cutanées (46% *versus* 5%), de la fièvre (37% *versus* 10%).

Un événement grave a été observé chez 18% des patients sous alemtuzumab et 14% des patients sous interféron β -1a, relié au traitement par l'investigateur respectivement chez 8% et 1% des patients.

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 90% des patients traités par alemtuzumab (graves dans 3% des cas) : céphalées 43%, éruption cutanée 41%, fièvre 33%, troubles cardiaques 15%, nausées 14%, urticaire 11%, bouffées vasomotrices 11%, frissons 10%.

Etude CAMMS324

Quatre-vingt-quatorze p. cent des patients sous alemtuzumab 12 mg ont présenté au moins un événement indésirable jugé par l'investigateur comme étant lié au traitement (66% des patients sous interféron β -1a). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des infections (77% sous alemtuzumab *versus* 66% sous interféron β -1a), des céphalées (53% *versus* 18%), des poussées de SEP (33% *versus* 49%), des éruptions cutanées (44% *versus* 5%), un syndrome pseudo-grippal (7% *versus* 23%), des nausées (24% *versus* 11%), de la fièvre (22% *versus* 9%).

Un événement grave a été observé chez 19,5% des patients sous alemtuzumab 12 mg et 21,8% des patients sous interféron β -1a, relié au traitement par l'investigateur respectivement chez 7% et 2% des patients.

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 90% des patients traités par alemtuzumab (graves dans 3% des cas) : céphalées 43%, éruption cutanée 39%, fièvre 16%, nausées 17%, urticaire 15%, troubles cardiaques 11%, insomnie 10%, fatigue 9%, bouffées vasomotrices 8%, frissons 7%.

Données groupées des études CAMMS223, CAMMS323, CAMMS324 et du suivi CAMMS3409

Le profil de tolérance du produit a été établi à partir des données des 3 études cliniques de phase II et III réalisées (CAMMS223 ; CAMMS323 ; CAMMS324) et du suivi des patients de la période d'extension CAMMS03409 (1320 patients inclus au 31 décembre 2011). Un total de 1485 patients avaient reçu au moins une dose d'alemtuzumab (12 mg ou 24 mg) soit une estimation de l'exposition de 5874,3 patients-années (au 20 avril 2013).

¹⁵http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf

¹⁶<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm374186.pdf>

Au cours des études contrôlées, 1188 patients ont été exposés à l'alemtuzumab avec un suivi médian de 24 mois (9 à 39) : 919 patients ont été exposés à la dose de 12 mg dont 874 au cours de 2 cycles de traitement. 496 patients ont été traités par interféron β -1a au cours de ce programme. Les principaux effets indésirables ont été des événements de nature auto-immune (purpura thrombopénique immunologique (PTI), troubles thyroïdiens, néphropathies, cytopénies), des réactions associées à la perfusion et des infections.

Événements de nature auto-immune :

Des événements indésirables thyroïdiens ont été rapportés chez 18,3% des patients traités par alemtuzumab 12 mg (hypothyroïdie 5%, hyperthyroïdie 4%, maladie de Basedow 3%) *versus* 5,4% sous interféron. Une anomalie biologique (TSH ou T4 libre) a été observée chez 37,4% *versus* 28,3% des patients. Douze événements thyroïdiens ont été jugés graves (0,9%) dont 4 thyroïdectomies (30/1485 patients dont 19 thyroïdectomies) *versus* 0 sous interféron. 19/1485 ophtalmopathies de Graves ont été rapportées dont 2 traités chirurgicalement.

Cytopénies

- . Une thrombocytopénie immune (clinique et/ou biologique) a été rapportée chez 0,9% (8/919) des patients sous alemtuzumab 12 mg, 2,2% (6/269) sous 24 mg *versus* 1,6% sous interféron, jugée grave respectivement chez 0,7%, 1,5% et 0% des cas. 26/1485 cas ont été rapportés dont une splénectomie et 17 thrombopénies $< 20\ 000/\text{mm}^3$, soit 443/100 000 patients-années.
- . Un cas d'anémie hémolytique auto-immune (3/1485 patients) et deux pancytopenies dont une responsable de décès par sepsis *versus* 0 sous interféron ont été rapportés.

Un cas d'hémophilie A acquise a été observé.

Deux néphropathies ont été rapportées sous alemtuzumab *versus* 0 sous interféron, 6/1485 cas dont 3 graves (2 glomérulonéphrites par anticorps anti-MBG, 1 syndrome de Goodpasture).

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 91% des patients traités par alemtuzumab 12 mg, réactions graves chez 2,8% des patients : céphalées 42%, rash 42%, fièvre 26%, nausées 16%, troubles cardiaques 12,3% dont 7 événements graves (tachycardie 7%). Un cas de réaction anaphylactique de grade IV a été observé chez un patient lors d'un 3^{ème} cycle de traitement.

Les infections suivantes ont été rapportées chez 72% des patients sous alemtuzumab 12 mg (*versus* 54% sous interféron) : infections urinaires 17,6% *versus* 8,1%, infections respiratoires hautes (15,3% *versus* 11,5%), rhinopharyngites (23,5% *versus* 16,5%), infections fongiques non systémiques (12,1% *versus* 3,4%), infections à papillomavirus (2,6% *versus* 1,4%), infections herpétiques (15,7% *versus* 3%). Des gastroentérites, des pneumonies, des zonas, une tuberculose disséminée, une méningite à listeria et une méningite herpétique ont été rapportées parmi les infections graves (grade > 3), survenues chez 3% (37/1188) des patients sous alemtuzumab *versus* 1% des patients sous interféron.

Des troubles cutanés ont été rapportés chez 78% des patients sous alemtuzumab (12 et 24 mg) *versus* 25% sous interféron (rash 48% *versus* 5%, urticaire 17,1% *versus* 1,8%, prurit 16,5% *versus* 2,4%) dont 9 cas graves (0,8%) sous alemtuzumab *versus* 0 sous interféron.

Un trouble cardiaque a été rapporté chez 16% des patients sous alemtuzumab et 4,4% sous interféron, qualifié de grave chez 1,3% des patients sous alemtuzumab (16/1188) *versus* 0,4% des patients sous interféron : infarctus du myocarde, angine de poitrine, fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie.

Neuf tumeurs malignes ont été rapportées chez 1188 patients sous alemtuzumab dont 3 cancers de la thyroïde *versus* 2/496 patients sous interféron (22/1485 patients dont 6 cancers de la thyroïde).

Sept décès sont survenus parmi les 1485 patients ayant reçu au moins une dose d'alemtuzumab dont 3 reliés au traitement (PTI/hémorragie cérébrale, sepsis, trouble cardio-vasculaire). Un décès (non relié au traitement) est survenu sous interféron.

Au cours des études contrôlées, une lymphopénie $< 0,5\ 10^9/\text{L}$ a été observée chez 97% des patients sous alemtuzumab 12 mg *versus* 6% sous interféron. Des anticorps anti-alemtuzumab ont été détectés chez 85% des patients ayant reçu alemtuzumab 12 mg (691/811 patients testés).

ANNEXE 3

Etudes incluses dans la méta-analyse en réseau

Traitement de fond	Comparateurs	Etude	Publication
Alemtuzumab 12 mg	IFN β -1a 44 μ g SC	CARE-MS I*	Cohen et al. 2012
	IFN β -1a 44 μ g SC	CARE-MS II*	Coles 2012
	IFN β -1a 44 μ g SC	CAMMS223*	Coles et al. 2008
Diméthyl fumarate (BG-12) 240 mg 2x/j	BG-12 240 mg 3x/j, AG 20 mg, placebo	CONFIRM*	Fox et al. 2012
	BG-12 240 mg 3x/j, placebo	DEFINE*	Gold et al. 2012
Diméthyl fumarate 240 mg 3x/j	BG-12 120 mg 3x/j, BG-12 120 mg 1x/j	BG-12 Phase IIb Study*	Kappos et al. 2008
Daclizumab 150/300 mg	Placebo	SELECT*	Giovannoni et al. 2011
Fingolimod 0,5 mg et 1,25 mg	Placebo	FREEDOMS*	Kappos et al. 2010
	Placebo	FREEDOMS II*	Calabresi et al. 2012
	IFN β -1a 30 μ g IM	TRANSFORMS*	Cohen et al. 2010
Acétate de glatiramère (AG) 20 mg	IFN β -1a 30 μ g IM	CombiRx*	Lublin 2012
	AG 40 mg	Dose Comparison 9006 Study Group*	Cohen et al. 2007
	AG 40 mg	FORTE Study Group*	Comi et al. 2011
IFN β -1b 250 μ g	IFN β -1b 500 μ g, AG 20 mg	BEYOND*	O'Connor et al. 2009
Laquinimod 0.3 mg et 0.6 mg	Placebo	LAQ/5062*	Comi et al. 2008
	Placebo	ALLEGRO*	Comi et al 2012
Laquinimod 0.6 mg	IFN β -1a 30 μ g IM	BRAVO*	Vollmer et al. 2012
	Placebo		
Natalizumab 300 mg	Placebo	AFFIRM*	Polman et al. 2006
Rituximab 1000 mg	Placebo	HERMES*	Hauser et al. 2008
SC IFN β -1a 44 μ g	GA 20 mg	REGARD*	Mikol et al. 2008
	IFN β -1a 30 μ g IM IFN β -1b 250 μ g	Etemadifar et al.*	Etemadifar et al. 2006
	IM-IFN β -1a 30 μ g	EVIDENCE*	Panitch et al. 2002
Teriflunomide 7 mg et 14 mg	Placebo	TEMPO*	O'Connor et al. 2011
	IFN β -1a 44 μ g SC	TENERE*	Vermersch et al. 2012
	Placebo	Teri in MS*	O'Connor et al. 2006
	Placebo	TOWER*	Kappos et al. 2012
Fingolimod 0.5 mg and 1.25 mg	Placebo	Japanese Phase II study	Saida et al. 2012
Fingolimod 1.25 mg and 5 mg	Placebo	FTY720 D2201 Study Group	Kappos et al. 2006
Acétate de glatiramère 20 mg	IFN β -1b 250 μ g	BECOME	Cadavid et al. 2009
	Placebo	Bornstein (1987)	Bornstein et al. 1987
	Placebo	Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group	Johnson et al. 1995

Traitement de fond	Comparateurs	Etude	Publication
	Placebo	European/Canadian Glatiramer Acetate Study	Comi et al. 2001
IFN β -1b 250 μ g	Placebo	IFNB MS Study Group	Duquette et al. 1993
IFN β -1a 30 μ g IM	Placebo	MSCRG	Jacobs 1996
Laquinimod 0.1 mg et 0.3 mg	Placebo	Laquinimod in Relapsing MS	Polman et al. 2005
IFN β -1a 44 μ g SC	Placebo	PRISMS	Ebers et al. 1998
IFN β -1b 250 μ g	Placebo	IFNB MS Study Group	Duquette et al. 1993
IFN β -1a 30 μ g IM	Placebo	MSCRG	Jacobs 1996
Laquinimod 0.1 mg and 0.3 mg	Placebo	Laquinimod in Relapsing MS	Polman et al. 2005
IFN β -1a 44 μ g SC	Placebo	PRISMS	Ebers et al. 1998