

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 28 novembre 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : ETSS1131168A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la ministre du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat, porte-parole du Gouvernement,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour AVONEX figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 28 novembre 2011.

*Le ministre du travail,
de l'emploi et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice
du financement
du système de soins,*
K. JULIENNE

*La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,*
C. CHOMA

*La ministre du budget, des comptes publics
et de la réforme de l'Etat,
porte-parole du Gouvernement,*
Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice
du financement
du système de soins,*
K. JULIENNE

ANNEXES

ANNEXE I

(1 inscription)

Est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux la spécialité suivante.

Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour la spécialité visée ci-dessous :

- 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 ;

- 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

| CODE CIP | PRÉSENTATION |
|-------------------|---|
| 34009 216 090 8 0 | AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml (interféron bêta-1a), solution injectable en stylo prérempli + aiguille (B/4) (laboratoires BIOGEN IDEC FRANCE) |

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml, solution injectable (Société Biogen Idec France)

I. – Caractéristiques principales

Présentations :

AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie + aiguille, B/4, CIP : 34009 343 232 6 3 ;

AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli + aiguille, B/4, CIP : 34009 216 090 8 0.

Date de l'AMM et rectificatifs : 13 mars 1997, 7 mai 2002 et 3 mars 2008.

Principe actif :

Interféron bêta-1a.

Conditions de prescription :

Liste I.

Médicament d'exception.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

II. – Conditions de prise en charge (1)

Indications prises en charge :

AVONEX est indiqué dans le traitement :

- des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées ;
- des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

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

Médicament d'exception.

Taux de remboursement : 65 %.

III. – Evaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) (2)

SMR : le service médical rendu par cette spécialité est important.

ASMR : compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité AVONEX, l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.

IV. – Evaluation de l'intérêt thérapeutique

Au vu des données des études randomisées contrôlées *versus* placebo réalisées sur deux à trois ans :

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

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

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

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

V. – Place dans la stratégie thérapeutique

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

L'interféron β -1b, l'interféron β -1a IM et l'acétate de glatiramère sont indiqués chez les patients ayant un premier événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques (SEP) cliniquement définie. Les critères prédictifs d'une évolution rapidement péjorative de ces patients restent à déterminer.

L'interféron β -1b est indiqué dans la SEP-SP avec poussées sur la base de données d'efficacité favorables à deux ans. L'interféron β -1a SC a aussi l'indication mais sur la base de données de plus faible niveau de preuve : analyse *a posteriori* des données d'efficacité d'un sous-groupe de patients.

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

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

Cependant, deux phases d'évolution de la SEP pourraient être distinguées : au cours d'une première phase, en deçà d'un seuil irréversible de handicap, l'inflammation focale serait responsable d'un handicap résiduel et influencerait la survenue d'une deuxième phase progressive de la maladie indépendante des marqueurs focaux d'inflammation ; l'effet sur l'évolution du handicap à long terme d'un traitement précoce reste à évaluer chez les patients ayant été traités dès le premier événement démyélinisant.

VI. – Utilisation pratique

1. Conditions de prescription et de mise sous traitement

Le traitement devra être instauré par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie.

L'instauration du traitement est contre-indiquée :

- pendant la grossesse ;
- chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons β naturels ou recombinants ou à l'un des excipients ;

- chez les patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires.

2. Posologie et mode d'administration

Adulte : la posologie recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées est de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine.

A l'instauration du traitement, les patients peuvent commencer avec une dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) ou bien avec approximativement la moitié de la dose une fois par semaine afin de les aider à s'adapter au traitement ; ensuite, la dose sera augmentée jusqu'à obtention de la dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution). Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période d'augmentation initiale. Il existe un dispositif manuel permettant d'administrer environ la moitié de la dose pour les patients débutant le traitement par AVONEX.

Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine.

Population pédiatrique : l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'AVONEX chez les adolescents de douze à seize ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'AVONEX chez les enfants de moins de douze ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé : les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de soixante-cinq ans et plus pour permettre de déterminer si cette population répond différemment au traitement que celle des patients plus jeunes. Toutefois, sur la base du schéma d'élimination du principe actif, il n'existe aucune raison théorique de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par AVONEX, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les vingt-quatre heures suivant chaque injection est conseillée. Ces symptômes sont habituellement présents pendant les premiers mois de traitement.

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

Le médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille de 25 mm de taille 25 G pour les patients chez qui cette aiguille est plus appropriée pour l'injection intramusculaire.

3. Suivi et durée du traitement

AVONEX doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles dépressifs ou des antécédents de dépression, avec ou sans idées suicidaires. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires à leur médecin traitant.

Les patients présentant une dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par AVONEX devra être envisagé.

La prudence s'impose lors de l'administration d'AVONEX chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et/ou sous traitement anti-épileptique, en particulier si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par le traitement anti-épileptique.

Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et des patients présentant une myélosuppression sévère devra être envisagé avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et la prudence est de rigueur lorsque des interférons sont administrés en même temps que d'autres médicaments connus pour provoquer une atteinte hépatique.

Les patients atteints d'une maladie cardiaque, telle que angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler une aggravation éventuelle de leur état clinique durant le traitement par AVONEX. Les symptômes pseudo-grippaux observés lors du traitement par AVONEX peuvent entraîner un risque de décompensation pour les patients atteints de troubles cardiaques sous-jacents.

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés au cours du suivi des patients souffrant de SEP, il est recommandé d'effectuer, durant le traitement par AVONEX, une numération-formule sanguine et plaquettaire ainsi que des tests de la fonction hépatique. Chez les patients immunodéprimés, un contrôle plus fréquent des numérations-formule sanguine et plaquettaire peut éventuellement être nécessaire.

Des patients sont susceptibles de développer des anticorps contre AVONEX. Les anticorps neutralisants peuvent potentiellement être associés à une diminution de l'efficacité clinique.

Les femmes en âge de procréer devront utiliser les moyens contraceptifs appropriés. Si la patiente est enceinte ou projette une grossesse pendant un traitement par AVONEX, elle devra être informée des risques potentiels et l'interruption du traitement devra être envisagée.

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

VII. – *Spécifications économiques et médico-sociales*

Coût du traitement :

| CODE CIP | PRÉSENTATION | PRIX PUBLIC (en euros) |
|-------------------|---|---------------------------|
| 34009 343 232 6 3 | AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml (interféron bêta-1a), solution injectable en seringue préremplie + aiguille (B/4) (laboratoires BIOGEN IDEC FRANCE) | 940,87 |
| 34009 216 090 8 0 | AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml (interféron bêta-1a), solution injectable en stylo prérempli + aiguille (B/4) (laboratoires BIOGEN IDEC FRANCE) | 940,87 |

Conditions de prise en charge :

Taux de remboursement : 65 %.

Pour ouvrir droit à ce remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception et doit être conforme aux indications mentionnées dans la présente fiche.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à la Haute Autorité de santé, DEMESP, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis - La Plaine Cedex.

(1) Avis de la Commission de la transparence du 2 juin 2010.

(2) D'après Polman CH et al., Diagnostic Criteria for multiple Sclerosis : 2005 Revisions to the « McDonald Criteria ». *Ann. neurol.* 2005 ; 58:840-6.