

AVIS DE LA COMMISSION

25 février 2004

**ELSEP 2mg/ml solution à diluer pour perfusion**  
**Flacon de 5ml, 10ml et 12,5ml.**

**Laboratoires WYETH-LEDERLE**

Mitoxantrone

Liste I.

Réserve hospitalière.

Prescription réservée aux neurologues des services spécialisés en neurologie.

Médicament nécessitant préalablement le recueil de l'accord de soins du patient ainsi qu'une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

AMM (nationale) : 29 octobre 2003

Rectificatif 5 janvier 2004 (formulaire d'accord de soins)

Motif de la demande : inscription Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

mitoxantrone

### 1.2. Originalité

Un accord de soin du patient avant de commencer le traitement est requis ainsi qu'un suivi des patients pendant 5 ans après la fin du traitement .

### 1.3. Indication

Ce traitement ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.

ELSEP est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente / rémittente ou de type secondairement progressive.

L'agressivité est définie par :

- 2 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.

ELSEP n'est pas indiqué en traitement de première intention ;

ELSEP n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques.

### 1.4. Posologie

Le traitement ne doit pas être institué chez les patients qui ont été antérieurement traités par mitoxantrone.

La dose recommandée d'ELSEP est de 12 mg/m<sup>2</sup> une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion, sur une période de 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m<sup>2</sup> et à une dose totale cumulée maximale de 120 mg.

Le traitement doit être impérativement limité au maximum à 6 perfusions par patient ; en aucun cas ce médicament ne devra être ré-administré chez un même patient.

Il n'est pas démontré que la poursuite du traitement au delà de 3 perfusions mensuelles chez les patients non répondeurs soit efficace.

Il est donc recommandé de réévaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement après la 3<sup>ème</sup> perfusion.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2004)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Antinéoplasiques
L01D	:	Antibiotiques cytotoxiques et apparentés
L01DB	:	Anthracyclines et apparentés
L01DB07	:	Mitoxantrone

### 2.2. Médicaments de comparaison

#### 2.2.1 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ELSEP est le seul médicament indiqué dans les formes agressives de Sclérose en Plaques (SEP).

#### 2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

Interférons bêta :

- (IFN  $\beta$  1-a) REBIF 22 et 44 $\mu$ g (SC),  
solution injectable pour voie SC en seringue préremplie
- (IFN  $\beta$  1-a) AVONEX 30  $\mu$ g (6 millions d'UI),  
poudre et solvant pour solution injectable (IM)
- (IFN  $\beta$  1-b) BETAFERON 250  $\mu$ g/ml,  
poudre et solvant pour solution injectable (SC)

(Acétate de glatiramère) COPAXONE 20mg/ml  
poudre et solvant pour solution injectable

Autres traitements : corticoïdes, immunosuppresseurs.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Sont présentées dans le dossier :

- 2 études prospectives : coordonateurs G.EDAN (France) et H.P. HARTUNG (Allemagne)
- cohorte 1992-2000 sur 802 patients (G. EDAN)
- cohorte « Afssaps » 2001 –2002 sur 283 patients
- étude rétrospective (MAUCH) 1988-1998 sur 454 patients.

### 3.1. Efficacité

#### 3.1.1 Etude 1 : Méthylprednisolone versus Mitoxantrone/Méthylprednisolone (G.EDAN 1992-1994<sup>1</sup>)

Etude de phase II comparant l'efficacité et la tolérance de l'association Mitoxantrone/méthylprednisolone (n=21) à un traitement par méthylprednisolone seule (n= 21) chez des patients ayant une forme très évolutive de sclérose en plaques.

Méthodologie de l'étude : étude multicentrique randomisée ouverte en groupes parallèles

Traitements :

- Mitoxantrone 20mg/mois IV + méthylprednisolone 1g/mois IV pendant 6 mois
- Méthylprednisolone 1g/mois pendant 6 mois

La poussée de SEP pouvait être traitée par méthylprednisolone (cure de 3 jours, 1g/jour).

Critères d'inclusion des patients :

- SEP évoluant depuis moins de 10 ans
- EDSS 6<sup>2</sup>
- Activité importante de la SEP (type Récurrente Rémittente (RR) ou Secondairement Progressive (SP)) définie par :
  - o Une progression du handicap (2 points sur l'échelle EDSS) ou au moins 2 poussées avec séquelles dans les 12 précédents mois et
  - o La présence à l'IRM d'au moins 1 nouvelle lésion réhaussée par le gadolinium (Gd+) sur les 3 IRM mensuelles effectuées avant l'inclusion du patient

Critères d'efficacité :

- critère principal : pourcentage de patients sans nouvelle lésion Gd+ à 6 mois
- critères secondaires :

IRM :

- nombre moyen par patient de nouvelles lésions Gd+ à l'IRM pendant le traitement
- nombre total de lésions Gd+ à l'IRM (nouvelles et persistantes)
- nombre de nouvelles lésions en T2 entre le début et la fin du traitement ;

Clinique :

- score EDSS
- nombre de poussées

Les critères IRM étaient évalués en aveugle, les critères cliniques non.

---

<sup>1</sup> EDAN.G "therapeutic effect of mitoxantrone combined with méthylprednisolone in multiple sclerosis : a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria." J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62 : 112-118.

<sup>2</sup> Expanded Disability Status Scale allant de 0 à 10 (0= examen neurologique normal ; 10= décès lié à la SEP). Le score de 6 correspond à une aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.

## Résultats :

### Caractéristiques des patients à l'inclusion :

- La majorité des patients avaient une SEP de type rémittente récurrente : 17 patients sur 21 dans le groupe mitoxantrone versus 15 patients sur 21 dans le groupe méthylprednisolone seule. Les autres patients avaient une forme secondairement progressive de SEP.

- Le nombre moyen de poussées par patient, dans les 12 mois précédant l'inclusion, a été de 3,1 dans le groupe mitoxantrone versus 2,4 dans le groupe méthylprednisolone seule.

- La progression du handicap, évaluée sur l'échelle EDSS dans les 12 mois précédant l'inclusion, a été de 2,2 points dans le groupe mitoxantrone versus 2 points dans le groupe méthylprednisolone seule.

### Résultats sur les critères d'efficacité :

	Méthylprednisolone	Méthylprednisolone + Mitoxantrone	
Patients sans nouvelle lésion Gd+ à 6 mois	31,3% (5/16)	90,5% (19/21)	p<0,001
Nombre moyen de nouvelles lésions par patient	2,9	0,1	p<0,001
Nombre moyen cumulé de nouvelles lésions Gd+ de M1 à M6	42,8	7,2	p<0,001
Nombre total de nouvelles lésions en T2	5,5	1,1	p< 0,05
Variation confirmée d'1 point de l'EDSS	N=21	N=21	
aggravation	6	1	p= 0,038
stable	12	8	p=0,217
amélioration	3	12	p=0,004
Patients libre de poussées	33% (7/21)	67% (14/21)	p= 0,03

Le pourcentage de patients sans nouvelle lésion Gd+ à 6 mois a été significativement supérieur dans le groupe traité par mitoxantrone par rapport au groupe traité par méthylprednisolone seule.

### Sorties d'essai :

Dans le groupe méthylprednisolone seule, 5 patients sur 21 sont sortis d'essai à partir du 3<sup>ème</sup> mois en raison d'une aggravation importante de leur SEP. Aucun patient n'est sorti d'essai dans le groupe traité par mitoxantrone. Au total, 37 patients ont donc terminé l'étude.

### Conclusion sur l'étude :

Cette étude clinique présente des faiblesses méthodologiques dans la mesure où il s'agit d'une étude ouverte ayant inclus un nombre limité de patients. Cependant l'étude a inclus des patients ayant une SEP d'évolution rapide avec forte activité inflammatoire. Les résultats d'efficacité clinique et radiologique, évalués à 6 mois, ont été favorables au traitement par mitoxantrone.

### 3.1.2 Etude 2 : Mitoxantrone versus Placebo<sup>3</sup> (H.P. HARTUNG, 1993-1997).

L'étude a comparé 2 dosages de Mitoxantrone versus placebo chez des patients ayant des formes progressives de SEP (secondairement progressive ou rémittente progressive).

Méthodologie de l'étude : étude de phase III randomisée, double aveugle, multicentrique versus placebo

#### Traitements :

- Mitoxantrone 5mg/m<sup>2</sup> administration IV tous les 3 mois pendant 2 ans
- Mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> administration IV tous les 3 mois pendant 2 ans
- Placebo

Les poussées étaient traitées par une administration de méthylprednisolone de 500mg IV durant 5 jours.

#### Critères d'inclusion des patients :

- SEP rémittente progressive ou secondairement progressive (critères de Poser)
- EDSS compris entre 3 et 6
- Progression de 1 point du score EDSS dans les 18 mois précédant l'inclusion

#### Critères d'évaluation :

Le critère principal de jugement a été un critère multivarié incluant :

- variation EDSS inclusion -24 mois
- variation de l'index ambulateur<sup>4</sup> (IA) 0-24 mois
- nombre de poussées nécessitant un traitement
- délai jusqu'à la première poussée traitée
- variation SNS<sup>5</sup> 0-24mois

Si une différence significative était mise en évidence ( $p < 0,05$ ) sur ce critère multivarié (analyse mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> versus placebo) une analyse de chaque sous-critère devait être réalisée.

#### Résultats :

##### Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Parmi les 194 patients inclus dans d'étude, 188 patients ont reçu le traitement, 149 (76%) ont complété l'étude à 24 mois et 138 ont été suivis sur 36 mois.

	PLACEBO (n= 64)	MITOXANTRONE 5mg/m <sup>2</sup> (n=64)	MITOXANTRONE 12mg/m <sup>2</sup> (n=60)
SEP RR	45%	58%	47%
SEP SP	55%	42%	53%
EDSS de base	4,69	4,64	4,45
Détérioration de l'EDSS dans les 18 mois précédant l'inclusion	1,58	1,62	1,5
Nombre de rechutes dans les 12 mois précédant l'inclusion	1,31	1,42	1,27

<sup>3</sup> P.HARTUNG. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis : a placebo-controlled, double-blind randomized multicenter trial. Lancet 2002, 360 : 2018-2025.

<sup>4</sup> Echelle validée en 1983 par HAUSER. Allant de 0 (patient asymptomatique) à 9 (patient en fauteuil roulant incapable de se mouvoir seul)

<sup>5</sup> Standardized Neurological Status Score. Echelle développée et utilisée en Allemagne. Echelle de 0 à 99 à pas de 1.

### Résultats sur les critères d'efficacité :

Critère principal : un effet significatif a été observé sur le critère composite principal de l'étude entre le groupe placebo et le groupe Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup>.

### Critères secondaires

Le nombre de patients avec progression de 1 point sur l'échelle EDSS maintenue 6 mois a été plus faible dans le groupe traité par mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> que dans le groupe placebo (7% versus 19%, p=0,045).

Le nombre de patients sans poussée à 24 mois a été d'environ 56% dans le groupe mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> et de 36% dans le groupe placebo (p= 0,021).

L'analyse des critères IRM a été réalisée sur un sous-groupe de 110 patients et a montré un nombre de patients avec nouvelles lésions Gd+ supérieur dans le groupe placebo par rapport au groupe mitoxantrone (5 versus 0, p=0,022).

### Suivi de l'évaluation à 36 mois :

Un suivi a été réalisé 12 mois après l'arrêt du traitement chez 138 patients. L'analyse de suivi a montré une différence sur le seul critère SNS entre les groupes placebo et mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup>. Pour les autres critères, EDSS, taux de rechutes et Index Ambulatoire, aucune différence n'a été observée en faveur du groupe mitoxantrone par rapport au placebo.

### Conclusion :

La caractérisation des patients inclus dans cette étude apparaît moins précise que dans l'étude 1 et les SEP semblent moins agressives ; une IRM n'a pas été réalisée pour tous les patients.

Les résultats d'efficacité ont été favorables au traitement par mitoxantrone à 24 mois mais le critère principal d'évaluation était un critère composite inhabituel. De plus, les différences observées entre la mitoxantrone et le placebo ne se sont pas maintenues à plus long terme.

La posologie de cette étude n'a pas été celle retenue dans l'AMM.

## **3.2. Données de Tolérance**

La mitoxantrone est un agent antinéoplasique cytostatique intercalant utilisé depuis plus de 20 ans sous le nom NOVANTRONE en cancérologie. La mitoxantrone peut être responsable d'effets indésirables survenant à long terme après arrêt du traitement. Les effets indésirables peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient : risque d'insuffisance cardiaque, toxicité hématologique avec risque leucémogène dose-dépendant.

Les données de tolérance de la mitoxantrone dans le cadre d'un traitement de SEP sont issues des études cliniques réalisées dans cette indication et d'enquêtes rétrospectives (plus de 1 000 patients au total) issues d'une utilisation de la mitoxantrone dans la SEP par les neurologues avant l'octroi de l'AMM.

Lors des essais, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : aménorrhée (parfois persistante), alopecie, nausées et vomissements, infections urinaires.

Ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les sorties d'essai pour effet indésirable ont été peu fréquentes.

Une leuconéutropénie réversible en quelques jours, a été rapportée environ 2 semaines après l'injection.

Ces effets ont été observés pendant le traitement ou à court terme.

Aucun effet cardiaque n'a été rapporté dans l'étude 1 ; une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été observée pour 3 patients sur 123 traités dans l'étude 2 . Des cas d'insuffisance cardiaque ou de diminution de la FEVG ont été rapportés dans les cohortes de suivi.

Concernant le risque de survenue de leucémie à plus long terme, 2 cas ont été rapportés dans l'étude rétrospective de suivi sur 802 patients de 1992 à 2002. En France, 5 cas ont été rapportés à la pharmacovigilance.

### **3.3. Conclusion**

Des données d'efficacité, favorables au traitement par mitoxantrone, ont été rapportées à partir d'études de niveau de preuve intermédiaire. Des résultats favorables ont notamment été rapportés dans une étude, chez des patients ayant une SEP à forte évolutivité pour lesquels aucune alternative n'est disponible.

Aucune donnée permettant d'évaluer l'impact du traitement sur l'évolution à long terme de la maladie n'a été présentée.

La toxicité, à court et long termes de la mitoxantrone est importante. A court terme, les effets indésirables sont nombreux : neutropénie, aménorrhée parfois persistante, alopecie, nausées, vomissements. Des effets indésirables graves engageant le pronostic vital ont été rapportés.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie des patients avec une perte progressive de l'autonomie et au stade tardif, un confinement au fauteuil roulant.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de recours d'une forme « agressive » de SEP.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la mitoxantrone est faible.

Les spécialités ayant une indication dans le traitement de la SEP (Interférons, acétate de glatiramère) ne sont pas indiquées dans le traitement particulier des formes agressives. Il n'y a donc pas d'alternative pour les patients atteints de formes très évolutives de SEP.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

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.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La sclérose en plaques est une affection neurologique d'expression variable dont l'évolution est lente et progressive sur environ 20 ans. La forme d'expression la plus fréquente au début de la maladie est la forme rémittente récurrente associant des poussées et un retour à l'état antérieur avec ou sans séquelles neurologiques. Cette forme évolue dans la moitié des cas vers une forme secondairement progressive, environ 10 ans après le début de la maladie.

D'autres formes sont plus rares : la forme d'emblée progressive (environ 10% des patients) et la forme dite « agressive » se caractérisant par une fréquence plus élevée des poussées, une progression plus rapide du handicap associée à une activité inflammatoire importante.

Les traitements disponibles sont peu nombreux. Dans les formes rémittentes ou secondairement progressives leur effet à court terme reste modeste : réduction d'environ 30% de la fréquence des poussées ou retardement de quelques mois de la progression confirmée du handicap. Leur effet à long terme sur l'évolution de la maladie n'est pas connu.

Pour le traitement des formes d'emblée progressive, il n'existe pas de traitement validé.

Pour la forme agressive, la mitoxantrone est aujourd'hui le seul traitement validé par une AMM. En raison d'une toxicité importante de la mitoxantrone, une surveillance particulière des patients (avant, pendant et 5 ans après l'arrêt du traitement) doit être instaurée lors de son utilisation. Cette surveillance repose notamment sur un suivi échocardiographique (avant la mise sous traitement, 1 mois après la dernière perfusion et tous les ans pendant 5 ans), un suivi hématologique (pendant le traitement et tous les 3 mois pendant 5 ans après la fin du traitement), un suivi et un respect des doses cumulées.

Dans la stratégie thérapeutique du traitement de la SEP, le traitement par mitoxantrone sera réservé et limité au traitement de recours des patients ayant une SEP rémittente ou secondairement progressive évolutive réunissant les critères d'agressivité définis :

- 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM 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 de moins de 3 mois.

La durée du traitement est limitée à 6 mois (1 perfusion mensuelle) et à une dose totale cumulée de 120mg. Le traitement ne doit pas être renouvelé.

#### **4.4. Population cible**

Selon la Conférence de Consensus sur la sclérose en plaques (Juin 2001) 50 000 patients seraient atteints de SEP en France dont 2 000 nouveaux cas/an.

Les formes agressives concerneraient 5% à 10% des patients atteints de SEP (avis d'expert). Parmi ces patients, environ 40% (avis d'expert) ne pourraient pas recevoir de mitoxantrone (patients déjà traités par mitoxantrone, pathologie cardiaque, autres contre-indications...).

En conséquence, le nombre de patients justiciables d'un traitement par ELSEP serait compris entre 1 500 et 3 000 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.