



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30/12/2006 (JO du 29/04/2009)

**REBIF 22 µg, solution injectable en seringue pré-remplie**

**Seringue pré-remplie B/3 (CIP : 347 416-4)**

**Seringue pré-remplie B/12 (CIP : 347 417-0)**

**REBIF 44 µg, solution injectable en seringue pré-remplie**

**Seringue pré-remplie B/3 (CIP : 350 808-7)**

**Seringue pré-remplie B/12 (CIP : 350 809-3)**

**REBIF 8,8 µg/0,2 ml solution injectable en seringue pré-remplie et REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie**

**6 seringues préremplies en verre de 0,2 ml avec aiguilles acier - 6 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles acier (CIP : 375 902-7)**

**REBIF 22 µg/0,5 ml solution injectable en cartouche**

**4 cartouches en verre de 1,5 ml (CIP : 393 146-6)**

**REBIF 44 µg/0,5 ml solution injectable en cartouche**

**4 cartouches en verre de 1,5 ml (CIP : 393 147-2)**

Les cartouches multidoses de REBIF sont administrées avec le dispositif électronique d'injection REBISMART

**Laboratoire MERCK SERONO**

Interféron bêta-1a

Liste I

Médicament d'exception

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Code ATC : L03AB07 (cytokines et immunomodulateurs - interférons)

Date de l'AMM (procédure centralisée) :

REBIF 22 µg, solution injectable en seringue pré-remplie - 4 mai 1998

REBIF 44 µg, solution injectable en seringue pré-remplie - 29 mars 1999

REBIF 8,8 µg/0,2 ml solution injectable en seringue pré-remplie et REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie - 19 janvier 2006

REBIF 22 µg/0,5 ml et REBIF 44 µg/0,5 ml solution injectable en cartouche - 16 janvier 2009

Date des principaux rectificatifs : 16 janvier 2009, 22 avril 2009, 6 août 2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication Thérapeutique :

« Rebif est indiqué dans le 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. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 6 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles

Trois études publiées ont été présentées par le laboratoire :

- la méta-analyse<sup>1</sup> de Nikfar 2010 ayant inclus les études d'efficacité comparatives interféron- $\beta$  versus placebo réalisées dans la sclérose en plaques
- deux études réalisées à partir des données de tolérance recueillies par le département de pharmacovigilance du laboratoire : une étude<sup>2</sup> évaluant la tolérance de l'interféron bêta-1a SC chez des patientes exposées au produit pendant la grossesse et une étude<sup>3</sup> évaluant le risque cancérogène du produit.

Les données de tolérance issues des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance couvrent la période du 4 novembre 2009 au 3 novembre 2010. Des modifications du RCP (rectificatifs du 16/01/2009, 22/04/2009 et 06/08/2010) ont été intégrées aux paragraphes 4.2 et 4.8 (voir en annexe).

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

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu attribué au produit par la Commission de la transparence dans l'avis du 2 juin 2010.

---

<sup>1</sup> Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon  $\beta$  in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clinical Therapeutics* / Volume 32, Number 11, 2010.

<sup>2</sup> Sandberg-Wollheim M, Alteri E. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 0(00) 1-8, 2011.

<sup>3</sup> Sandberg-Wollheim M, Kornmann G. The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings. *Multiple Sclerosis Journal* 17(0) 431-440, 2011.

### Réévaluation du Service Médical Rendu :

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie.

Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

Les spécialités REBIF sont des médicaments à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

L'efficacité de ces spécialités est relativement modeste : la fréquence des poussées est réduite de 30% et la progression du handicap est partiellement freinée à court terme. L'efficacité sur l'évolution à long terme du handicap reste incertaine et les critères d'arrêt de traitement ne sont pas établis mais leur profil de tolérance est acceptable. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

## 4.2 Posologie et Mode d'administration

### **REBIF® 8,8 µg / 22 µg, coffret d'initiation, solution injectable**

Variation 16/01/2009	Variation 06/08/2010
<p>Le traitement doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.</p> <p>Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Au commencement du traitement par Rebif et afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et ainsi réduire les effets indésirables, il est recommandé d'administrer 8,8 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les deux premières semaines de la thérapie, puis 22 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les 3ème et 4ème semaines, et enfin la totalité du dosage à 44 microgrammes à partir de la 5ème semaine. [...]</p>	<p>Le traitement doit être <b>instauré</b> sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.</p> <p>Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Au commencement du traitement par Rebif et afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et ainsi réduire les effets indésirables, il est recommandé d'administrer 8,8 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les deux premières semaines de la thérapie, puis 22 microgrammes par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, durant les 3ème et 4ème semaines, et enfin la totalité du dosage à 44 microgrammes à partir de la 5ème semaine. [...]</p>

### **REBIF® 22 µg et 44 µg, solution injectable en seringue pré-remplie**

Variation 16/01/2009	Variation 06/08/2010
<p>Le traitement doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.</p> <p>REBIF® est disponible en trois dosages : 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes.</p> <p>Pour les patients débutant un traitement par REBIF®, REBIF® 8,8 microgrammes et REBIF® 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.</p> <p>La posologie recommandée de REBIF® est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine.</p> <p>Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.</p> <p>Au commencement du traitement par Rebif, la dose devra être augmentée progressivement afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et, ainsi, réduire les effets indésirables. Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. [...]</p>	<p>Le traitement doit être <b>instauré</b> sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.</p> <p>REBIF® est disponible en trois dosages : 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes.</p> <p>Pour les patients débutant un traitement par REBIF®, REBIF® 8,8 microgrammes et REBIF® 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement.</p> <p>La posologie recommandée de REBIF® est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine.</p> <p>Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.</p> <p>A l'instauration du traitement par Rebif, la dose devra être augmentée progressivement afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et, ainsi, réduire les effets indésirables. Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. [...]</p>

## **REBIF® 22 µg / 0,5 ml et 44 µg / 0,5 ml, solution injectable en cartouche**

### **4.2 Posologie et Mode d'administration**

#### **Variation 06/08/2010**

Le traitement doit être **instauré** sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

La posologie recommandée de REBIF® est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine.

Une dose réduite de 22 microgrammes, également administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, est recommandée aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste), ne peuvent tolérer la dose supérieure.

**A l'instauration** du traitement par Rebif, la dose devra être augmentée progressivement afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et, ainsi, réduire les effets indésirables. Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. [...]

## 4.8 Effets indésirables

**REBIF® 8,8 µg / 22 µg, coffret d'initiation, solution injectable**

**REBIF® 22 µg et 44 µg, solution injectable en seringue pré-remplie**

**REBIF® 22 µg / 0,5 ml et 44 µg / 0,5 ml, solution injectable en cartouche**

Classification par appareil/système	Variation 22/04/2009				Variation 06/08/2010			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)			Abcès au site d'injection	Infections au site d'injection (dont cellulite)
Affections du système nerveux	Maux de tête			Convulsions, troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques	Maux de tête			Convulsions, troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques
Affections hépatobiliaires				hépatite associée ou non à un ictère				Insuffisance hépatique, hépatite associée ou non à un ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, chute de cheveux		Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses		Angi-œdème, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, alopecie
Investigations	Augmentation asymptotique des transaminases	Forte augmentation des transaminases			Augmentation asymptotique des transaminases	Forte augmentation des transaminases		