



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

20 juin 2012

**REBIF 8,8 µg / 22 µg, solution injectable en seringue pré-remplie**

**Boîte de 12 (CIP : 375 902 7)**

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

**Boîte de 12 (CIP : 350 809 3)**

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

**Boîte de 4 (CIP : 393 147 2)**

**MERCK SERONO**

Interféron bêta-1a

Code ATC : L03AB07

Liste I

Médicament d'exception

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date des AMM et dernier rectificatif : 29 mars 1999 (REBIF 44 µg en seringue pré-remplie), 19 janvier 2006 (REBIF 8,8 µg / 22 µg en seringue pré-remplie), 16 janvier 2009 (REBIF 44 µg/0,5 ml en cartouche pré-remplie), 20 janvier 2012 (Extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie"

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Interféron bêta-1a

### 1.2. Indications

« Rebif est indiqué dans le 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 (voir rubrique 5.1)
- des patients atteints de 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 (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1). »

### 1.3. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

« Événement clinique isolé évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Rebif sur 2 ans a été mené chez des patients présentant un événement clinique isolé évocateur d'une démyélinisation due à la sclérose en plaques. Les patients enrôlés dans l'essai présentaient au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2, mesurant au moins 3 mm et dont au moins une était ovoïde ou périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute maladie, autre que la sclérose en plaques, susceptible de mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait avoir été exclue.

[...]

A ce jour, il n'existe aucune définition bien établie d'un patient à haut risque, mais une approche plus conservatrice propose d'accepter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion en T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le Gd sur une IRM de suivi effectuée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés comme étant à haut risque.

[...] »

### 1.4. Posologie

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

Rebif est disponible en trois dosages : 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes.

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.

#### Posologie

Lors de l'initiation du traitement par Rebif et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration Recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

#### *Premier événement démyélinisant*

Chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, la posologie est de 44 microgrammes de Rebif administrés trois fois par semaine par injection sous-cutanée.

#### *Sclérose en plaques récurrente*

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.

#### *Utilisation pédiatrique*

Aucune étude clinique ni pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par Rebif 22 microgrammes 3 fois par semaine par voie sous-cutanée est comparable à celui observé chez l'adulte. Les données concernant l'utilisation de Rebif chez l'enfant de moins de 12 ans sont très limitées ; par conséquent, Rebif ne doit pas être utilisé dans cette population.

#### Mode d'administration

Rebif est administré par injection sous-cutanée. La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et dans les 24 heures suivant l'injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif.

Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients devront être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas. »

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (OMS, 2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L03	Immunostimulants
L03A	Immunostimulants
L03AB	Interférons
L03AB07	Interféron bêta-1a

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Interférons  $\beta$ -1a - AVONEX (Extension d'indication : 07/05/2002)

Interférons  $\beta$ -1b - BETAFERON, EXTAVIA (Extension d'indication : 01/06/2006)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Acétate de glatiramère - COPAXONE (Extension d'indication : 18/10/2010)

### 3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude REFLEX comparative *versus* placebo réalisée chez des patients ayant présenté un premier événement démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques.

##### 3.1.1 Étude REFLEX - interféron $\beta$ 1-a SC *versus* placebo

L'étude REFLEX<sup>1</sup> de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc à celles du placebo chez des patients ayant présenté un premier événement démyélinisant compatible avec une SEP, datant de moins de 60 jours et au moins 2 lésions cérébrales cliniquement silencieuses de diamètre  $\geq$  3 mm à l'IRM en T2 avec au moins une lésion ovoïde, péri-ventriculaire ou infratentorielle.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était le délai d'apparition d'une sclérose en plaque selon les critères de McDonald (2005)<sup>2</sup> à 2 ans. Le délai d'apparition d'une sclérose en plaque cliniquement définie<sup>3</sup> (SEPCD) était un critère secondaire.

Un total de 517 patients, d'âge moyen 31 ans, a été randomisé : interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem (n=171), interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem (n=175) ou placebo (n=171). Trois patients n'ont pas débuté le traitement. Quarante et un p. cent des patients avaient au moins une lésion Gd+ en T1 ; 73% avaient au moins 9 lésions en T2. Le score EDSS médian était de 1,5 (0-4,0). Les corticoïdes avaient été utilisés pour une première poussée chez 71% des patients.

La médiane du délai d'apparition d'une SEP selon les critères de McDonald 2005 a été de 97 jours IC 95% [93;101] dans le groupe placebo, de 310 jours IC 95% [183;488] dans le groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem et de 182 jours IC 95% [107;270] dans le groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem. L'estimation Kaplan-Meier de la probabilité cumulée de conversion à 2 ans en SEP selon les critères de McDonald 2005 a été de 86% sous placebo, de 63% sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem (HR = 0,49, IC 95% [0,38;0,64]) et de 76% sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem (HR = 0,69 IC 95% [0,54;0,87]) ; la réduction du risque absolu de survenue d'une SEP *versus* placebo a été de 23% avec interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem et de 10% avec interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem.

L'estimation de la probabilité cumulée de conversion en SEPCD à 2 ans a été de 38% sous placebo, de 21% sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem et de 22% sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem. D'après les analyses en sous-groupes, l'estimation du risque de développer une SEPCD a été de 23% dans le groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem *versus* 46% dans le groupe placebo chez les patients ayant à l'IRM au moins une lésion réhaussée par le Gadolinium en T1 (n=213) et de 22% *versus* 40% chez les patients ayant au moins 9 lésions en T2 (n=377).

Cinquante-six patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 12% des patients (21/171) sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem, 9% des patients (15/173) sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem et 12% des patients (20/171) sous placebo.

1 Comi G, De Stefano N, Freedman MS. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41.

2 Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840-46.

3 Apparition d'une deuxième poussée ou d'un score EDSS augmenté d'au moins 1,5 points pendant 3 mois.

## Données de tolérance

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des syndromes pseudo-grippaux (54% des patients du groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem, 71% du groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem et 20% du groupe placebo) et des réactions au site d'injection (36% des patients du groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem, 24% du groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem et 7% du groupe placebo).

Parmi les autres événements indésirables rapportés on peut citer : cytopénie (11%, 5% et 2%), troubles hépatiques (11%, 9% et 5%), réactions d'hypersensibilité (9%, 6% et 6%), rash cutané (9%, 5% et 5%), dépression et idée suicidaire (8%, 6% et 8%) et troubles thyroïdiens (6%, 3% et 1%). Un événement indésirable grave a été rapporté chez 26 patients : interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem (n=6), interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem (n=8), placebo (n=12). Trois de ces événements ont été jugés possiblement liés au traitement : interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem (varicelle, avortement spontané), placebo (avortement spontané).

### **3.2. Tolérance - Données de post-commercialisation**

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par interféron  $\beta$  sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus fréquemment rapportés sont des myalgies, de la fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Des réactions au site d'injection surviennent fréquemment en particulier avec les interférons administrés par voie sous-cutanée. Des anomalies hépatiques et hématologiques peuvent être observées. Un suivi biologique numération formule sanguine-plaquettes et une surveillance des enzymes hépatiques à intervalles réguliers sont recommandés.

De rares cas de troubles thyroïdiens et autres pathologies autoimmunes ont été rapportés.

### **3.3. Conclusion**

Une étude randomisée, double-aveugle a comparé l'efficacité de l'interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem et de interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 1x/sem à celle du placebo chez des patients ayant eu un premier événement démyélinisant datant de moins de 60 jours et des lésions cérébrales compatibles avec une SEP.

Le délai d'apparition d'une sclérose en plaque selon les critères de McDonald 2005 a été prolongée sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc par rapport au placebo : avec une médiane du délai d'apparition de 97 jours dans le groupe placebo et de 310 jours dans le groupe interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem ; la réduction du risque absolu de survenue d'une SEP *versus* placebo a été de 23%.

La probabilité cumulée de conversion en SEP cliniquement définie à 2 ans a été estimée à 21% vs 38% sous placebo. Ces pourcentages ont été estimés à 23% vs 46% sous placebo dans le sous-groupe des patients ayant à l'IRM au moins une lésion réhaussée par le Gadolinium en T1 et à 22% vs 40% dans le sous-groupe des patients ayant au moins 9 lésions en T2.

Au cours de cette étude, la fréquence des syndromes pseudo-grippaux a été de 54% sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem vs 20% sous placebo. Les réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36% des patients sous interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc 3x/sem vs 7% sous placebo.

L'interféron  $\beta$ 1-a 44  $\mu$ g sc n'a pas été comparé à un traitement actif dans cette indication. L'impact du traitement précoce par REBIF sur la progression du handicap et l'évolution à long terme de la maladie n'est pas connu.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. 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 manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

REBIF est un traitement à visée préventive des poussées de SEP.

Le rapport efficacité/effets indésirables à court terme de ces spécialités dans l'extension d'indication est modeste. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.

D'autres spécialités sont indiquées chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.

#### Intérêt de santé publique

La SEP constitue un fardeau modéré en termes de santé publique. Celui des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant est faible en raison de leur nombre plus restreint.

L'amélioration de la prise en charge de la SEP constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport au traitement disponible.

Au vu des données disponibles, la taille de l'impact des spécialités REBIF sur la morbidité (délai d'apparition d'une SEPCD) est faible. Les effets à long terme du traitement par REBIF ne sont pas connus. Au total, il n'est pas attendu d'impact populationnel de cette spécialité en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport au traitement disponible.

Les spécialités REBIF ne devraient donc pas être en mesure d'apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

REBIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

On distingue trois principaux types évolutifs de sclérose en plaques: récurrent-rémittent (SEP-RR), secondairement progressif et progressif d'emblée.

Le début de la maladie se fait sous la forme d'une poussée et d'une rémission dans 85% des cas environ (formes à début rémittent) et sur un mode progressif d'emblée avec ou sans poussées surajoutées, mais sans phase récurrente-rémittente dans les autres cas (15%). Dans les formes à début rémittent, la deuxième poussée survient dans les deux premières années chez 50% des patients. La médiane de délai de survenue de la progression secondaire après un début rémittent est estimée entre 15 et 19 ans selon les séries. La forme dite "agressive" désigne la sclérose en plaques qui conduit rapidement à un handicap. Elle peut être caractérisée par une fréquence élevée de poussées (au moins 2 poussées avec séquelles) ou une progression de 2 points d'EDSS, dans les 12 mois précédents.

Le traitement par interféron est le traitement de fond de première intention dans la SEP-RR. L'acétate de glatiramère est aussi indiqué chez ces patients. Ces médicaments n'ont pas démontré qu'ils avaient un effet bénéfique sur la progression du handicap à long terme. Leurs profils de tolérance sont différents.

L'interféron  $\beta$ -1b et l'interféron  $\beta$ -1a sont indiqués chez les patients ayant un premier événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques (SEP) cliniquement définie. L'acétate de glatiramère est une alternative thérapeutique à ces traitements dans cette indication.

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

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

La population cible de REBIF dans cette indication est représentée par les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

Les taux d'incidence de la sclérose en plaques varient entre 4 et 6 pour 100 000 habitants<sup>1,2</sup> dont 80 à 85% présentent une forme rémittente de la maladie. Une estimation de la population susceptible de recevoir REBIF pour un premier événement démyélinisant survenu en cours d'année chez des patients considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie serait comprise entre 2 000 et 3 000 patients.

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

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication à la posologie de l'AMM.

##### **4.5.1 Conditionnements**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 65%**

---

1 Livre blanc de la Sclérose en plaques - Comité de Pilotage des Etats Généraux de la Sclérose en plaques - Avril 2006

2 Epidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Revue de neurologie 2009 ;165 :671-675.