

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 mai 2014

### BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 2,25 ml (CIP : 34009 377 202 2 9)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	interféron bêta-1b
Code ATC (2013)	L03AB08 (interféron)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Bétaféron est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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).</li> <li>- des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.</li> <li>- des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.»</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	30/11/1995 (procédure centralisée) ; Dernier rectificatif le 25/05/2012 : mise à jour de la rubrique effets indésirables (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception. Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament soumis à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie
Classement ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AB Interférons L03AB08 Interféron bêta-1b

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité BETAFERON 250 microgramme/ml réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 09/08/2007 (JO du 29/04/2009).

En date du 21 juillet 2010, dans le cadre de la réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère indiqués dans la sclérose en plaques (SEP), la Commission de la transparence avait confirmé le service médical rendu important de BETAFERON dans les indications AMM.

Cette demande de renouvellement d'inscription est associée à une demande de radiation pour la présentation de BETAFERON 250 microgrammes/ml en boîte de 15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 1,2 ml sans adaptateur pour flacon avec aiguille ni tampons imbibés d'alcool (CIP : 34009 340 409 2 4).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« BETAFERON est indiqué dans le 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).
- des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP.

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté de nouvelles données clinique issues d'une recherche bibliographique notamment :

- une étude prospective avec un suivi à long terme (8 ans)<sup>1</sup>, phase d'extension de l'étude randomisée BENEFIT<sup>2</sup> chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant évocateur de SEP. Les résultats avec un suivi de 5 ans ont déjà été pris en compte lors de la réévaluation de 2010.
- une étude de suivi à long terme (21 ans)<sup>3</sup>, rétrospective, chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente (SEP-RR) inclus dans l'étude pivot randomisé nord-américaine<sup>4</sup>. Les résultats avec un suivi de 16 ans ont déjà été pris en compte lors de la réévaluation de 2010.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité connu des spécialités d'interféron bêta-1b dans le traitement de la sclérose en plaques, réévalué en juillet 2010.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 23 juillet 2007 au 23 juillet 2013). Les rapports des différents PSUR concernent les données relatives aux deux spécialités INF-β 1b actuellement commercialisées (EXTAVIA, Novartis et BETAFERON, Bayer Santé).

Le nombre de patients exposés dans le monde durant la période concernée est estimé à 47 455 patients-années pour EXTAVIA et 543 697 patients-années pour BETAFERON. Cette exposition est estimée en France à 20 467 patients-années au total pour les deux spécialités.

Durant la période analysée, 8 622 cas ont été rapportés dans le monde dont 4 615 cas d'effets indésirables graves. Cent cinquante et un (151) cas d'effets indésirables graves d'évolution fatale ont été rapportés dus principalement à des infections, maladies cardiovasculaires, néoplasies ou évolution de la SEP.

► Depuis la dernière évaluation de BETAFERON par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant la rubrique « Effets indésirables » (cf. annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

---

<sup>1</sup> Edan G, Kappos L, Montalbán X et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Nov 11.

<sup>2</sup> Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2006. 67(7):1242-50.

<sup>3</sup> Goodin DS, Reder AT, Ebers GC et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. Neurology. 2012 ;78(17):1315-22. 12.

<sup>4</sup> The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1993. 43(4):655-61.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2013), BETAFERON fait l'objet de 2 809 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta 1a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta-1b (BETAFERON et EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée (BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, COPAXONE) ou intramusculaire (AVONEX) à des rythmes variés (1 à 7 fois par semaine). Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication restreinte aux formes très actives de SEP-RR.

Deux spécialités administrées par voie orale ont récemment obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-RR : le tériflunomide (AUBAGIO, laboratoire GENZYME) et le diméthyl fumarate (TECFIDERA, laboratoire BIOGEN IDEC).

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 21 juillet 2010, la place de BETAFERON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 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. Les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivé de progression du handicap entre les poussées.

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.

- BETAFERON est un traitement de fond à visée préventive des poussées de SEP.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- Traitement de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BETAFERON 250 microgrammes/ml reste important dans les indications de l'AMM.**

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %.

**ANNEXE 1 : BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable - tableau comparatif de l'anciens et nouveau libellé du RCP.**

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)
<p align="center"><b>Effets indésirables</b></p>	<p align="center"><b>Effets indésirables</b></p>
<p>a) Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie) dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables les plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après administration de Betaferon. Rougeur, gonflement, décoloration, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8 millions d'UI) de Betaferon. Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance au Betaferon (cf. chapitre 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur.</p> <p>b) La liste d'événements indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques (<i>Tableau 1 : événements indésirables cliniques et biologiques</i>) et des rapports de pharmacovigilance (<i>Tableau 2 : fréquence des notifications sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables imputables au produit et classés selon les critères suivants : très fréquents <math>\geq 1/10</math>, fréquents <math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>, peu fréquents <math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>, rares <math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1000</math>, très rares <math>&lt; 1/10\ 000</math>). L'expérience encore limitée de Betaferon chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Tableau 1 : Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence <math>\geq 10\%</math> et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence <math>&lt; 10\%</math> mais statistiquement significatifs.</i></li> <li>▪</li> </ul>	<p>a) Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie) dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables les plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après l'administration de Betaferon. Rougeur, gonflement, <del>décoloration</del> <b>changement de coloration de la peau</b>, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8 millions d'UI) de Betaferon. Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance au Betaferon (cf. chapitre 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur.</p> <p>b) La liste d'événements indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques (<i>Tableau 1 : événements indésirables cliniques et biologiques</i>) et des rapports de pharmacovigilance <b>lors d'un traitement par Betaferon</b> (<i>Tableau 2 : fréquences des notifications sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables imputables au produit et classés selon les critères suivants - lorsque celles-ci sont connues - établies sur la base des essais cliniques poolés [très fréquent <math>\geq 1/10</math>, fréquent <math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>, peu fréquent <math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>, rare <math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>, très rare <math>&lt; 1/10\ 000</math>]). L'expérience encore limitée de Betaferon chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés.</i></p> <p><i>Tableau 1 : Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence <math>\geq 10\%</math> et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence <math>&lt; 10\%</math> mais statistiquement significatifs, rapportés dans les essais cliniques.</i></p>

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)				
Classe de systèmes d'organes	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (BENEFIT)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-américaine)	Sclérose en plaques évoluant par poussées	Classe de systèmes d'organes	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (BENEFIT)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-américaine)	Sclérose en plaques évoluant par poussées
Événements indésirables cliniques et biologiques	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=124 (n=123)	Événements indésirables cliniques et biologiques	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=124 (n=123)
<b>Infections et infestations</b>					<b>Infections et infestations</b>				
Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)	Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Abcès	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)	Abcès	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>					<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Baisse de la numération des lymphocytes (<1500/mm <sup>3</sup> )	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)	Baisse de la numération des lymphocytes (<1500/mm <sup>3</sup> )	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Baisse de la numération des neutrophiles (<1500/mm <sup>3</sup> ) °	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)	Baisse de la numération des neutrophiles (<1500/mm <sup>3</sup> ) °	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Baisse de la numération des leucocytes (<3000/mm <sup>3</sup> )	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)	Baisse de la numération des leucocytes (<3000/mm <sup>3</sup> )	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lymphadénopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)	Lymphadénopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Baisse de la glycémie (<55 mg/dL)	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)	Baisse de la glycémie (<55 mg/dL)	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Affections psychiatriques</b>					<b>Affections psychiatriques</b>				
Dépression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)	Dépression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Anxiété	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)	Anxiété	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Affections du système nerveux</b>					<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalées	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)	Céphalées	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Vertiges	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)	Vertiges	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Insomnie	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)	Insomnie	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migraine	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)	Migraine	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Paresthésie	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)	Paresthésie	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Affections oculaires</b>					<b>Affections oculaires</b>				

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)				
Conjonctivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)	Conjonctivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Vision anormale	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)	Vision anormale	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>					<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Douleurs auriculaires	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)	Douleurs auriculaires	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Affections cardiaques</b>					<b>Affections cardiaques</b>				
Palpitations	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)	Palpitations	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Affections vasculaires</b>					<b>Affections vasculaires</b>				
Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)	Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hypertension °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)	Hypertension °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>					<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	18% (19%)	3% (2%)			Infection des voies respiratoires supérieures	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusite	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)	Sinusite	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Majoration de la toux	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)	Majoration de la toux	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dyspnée	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)	Dyspnée	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>					<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Diarrhée	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)	Diarrhée	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Constipation	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)	Constipation	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nausées	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)	Nausées	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Vomissements	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)	Vomissements	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Douleurs abdominales °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)	Douleurs abdominales °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Affections hépatobiliaires</b>					<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (SGPT > 5 fois la valeur initiale) * Λ	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)	Augmentation de l'alanine aminotransférase (SGPT > 5 fois la valeur initiale) * Λ	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)



Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)				
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (SGOT) > 5 fois la valeur initiale * <sup>o</sup>	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (SGOT) > 5 fois la valeur initiale * <sup>o</sup>	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>					<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Troubles cutanés	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)	Troubles cutanés	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Erythème (rash) <sup>^</sup> <sup>o</sup>	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)	Erythème (rash) <sup>^</sup> <sup>o</sup>	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>					<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				
Hypertonie <sup>o</sup>	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)	Hypertonie <sup>o</sup>	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Myalgie * <sup>o</sup>	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)	Myalgie * <sup>o</sup>	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Fatigue musculaire	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)	Fatigue musculaire	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Lombalgies	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)	Lombalgies	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Douleurs au niveau des extrémités	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)	Douleurs au niveau des extrémités	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>					<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Rétention urinaire	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)		Rétention urinaire	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Protéinurie positive (> 1+) <sup>x</sup>	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)	Protéinurie positive (> 1+) <sup>x</sup>	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Pollakiurie	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)	Pollakiurie	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Incontinence urinaire	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)	Incontinence urinaire	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Miction impérieuse	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)	Miction impérieuse	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>					<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				
Dysménorrhée	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)	Dysménorrhée	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Troubles menstruels *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)	Troubles menstruels *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Métrorragie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)	Métrorragie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impuissance	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)	Impuissance	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>					<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)				
Réaction au site d'injection (de différents types) $\wedge$ * $\circ$ $\S$	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)	Réaction au site d'injection différents types) $\wedge$ * $\circ$ $\S$	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Nécrose au site d'injection * $\circ$	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)	Nécrose au site d'injection * $\circ$	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Syndrome pseudo-grippal $\wedge$ * $\circ$	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)	Syndrome pseudo-grippal $\wedge$ * $\circ$	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fièvre $\wedge$ * $\circ$	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)	Fièvre $\wedge$ * $\circ$	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Douleurs	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)	Douleurs	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Douleurs thoraciques $\circ$	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)	Douleurs thoraciques $\circ$	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Œdèmes périphériques	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)	Œdèmes périphériques	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Asthénie *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)	Asthénie *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Frissons $\wedge$ * $\circ$	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)	Frissons $\wedge$ * $\circ$	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Sueurs *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)	Sueurs *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Malaise général *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)	Malaise général *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ x Modifications biologiques</li> <li>▪ <math>\wedge</math> Relation significative avec le traitement par Betaferon pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>▪ * Relation significative (<math>p &lt; 0,05</math>) avec le traitement par Betaferon pour la SEP évoluant par poussées</li> <li>▪ <math>\circ</math> Relation significative (<math>p &lt; 0,05</math>) avec le traitement par Betaferon pour la SEP secondairement progressive</li> <li>▪ <math>\S</math> Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est à-dire : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, oedème au point d'injection et atrophie au point d'injection.</li> <li>▪ &amp; Le terme « symptômes pseudo-grippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs.</li> <li>▪ # Pendant l'étude de suivi BENEFIT, aucune modification du profil de risque</li> </ul>					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ x Modifications biologiques</li> <li>▪ <math>\wedge</math> Relation significative avec le traitement par Betaferon pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>▪ * Relation significative (<math>p &lt; 0,05</math>) avec le traitement par Betaferon pour la SEP évoluant par poussées</li> <li>▪ <math>\circ</math> Relation significative (<math>p &lt; 0,05</math>) avec le traitement par Betaferon pour la SEP secondairement progressive</li> <li>▪ <math>\S</math> Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est à-dire : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, oedème au point d'injection et atrophie au point d'injection.</li> <li>▪ &amp; Le terme « symptômes pseudo-grippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs.</li> <li>▪ # Pendant l'étude de suivi BENEFIT, aucune modification du profil de risque</li> </ul>				

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010

connu du Betaferon n'a été observée.

- Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.
- Tableau 2 : Fréquence des notifications (très fréquents  $\geq 1/10$ , fréquents  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ , peu fréquents  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ , rares  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ , très rares  $< 1/10\ 000$ ) sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Thrombocytopénie, Leucopénie	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes				Hyperthyroïdie, Hypothyroïdie, Troubles thyroïdiens
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Augmentation de la triglycéridémie, Anorexie
Affections psychiatriques			Dépression (voir aussi la rubrique 4.4)	Confusion, Anxiété, Instabilité émotionnelle, Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4)
Affections du système nerveux				Convulsions
Affections cardiaques				Cardiomyopathie, Tachycardie, Palpitations
Affections vasculaires			Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme, Dyspnée
Affections gastro-intestinales			Vomissements, Nausées	Pancréatite

Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)

connu du Betaferon n'a été observée.

- Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.
- Tableau 2 : ~~Fréquence des notifications (très fréquents  $\geq 1/10$ , fréquents  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ , peu fréquents  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ , rares  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ , très rares  $< 1/10\ 000$ ) sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables.~~ Effets indésirables signalés depuis la commercialisation de Betaferon (fréquences - lorsque celles-ci sont connues - calculées à partir des données des essais cliniques poolés, N = 1 093).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Thrombocytopénie, Leucopénie	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes				Hyperthyroïdie, Hypothyroïdie, Troubles thyroïdiens
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Augmentation de la triglycéridémie, Anorexie
Affections psychiatriques			Dépression (voir aussi la rubrique 4.4)	Confusion, Anxiété, Instabilité émotionnelle, Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4)
Affections du système nerveux				Convulsions
Affections cardiaques				Cardiomyopathie, Tachycardie, Palpitations
Affections vasculaires			Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme, Dyspnée

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)					
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Augmentation de la bilirubinémie, Augmentation de la gamma-glutamyltransférase (γGT), Hépatite	Affections gastro-intestinales			Vomissements, Nausées	Pancréatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire, Erythème (rash), Prurit, Alopecie	Décoloration cutanée	Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Augmentation de la bilirubinémie, Augmentation de la gamma-glutamyltransférase (γGT), Hépatite	
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses			Myalgie, Hypertonie	-	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire, Erythème (rash), Prurit, Alopecie	Décoloration cutanée	
Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles de la menstruation	Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses			Myalgie, Hypertonie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*, Frissons*, Fièvre*, Réaction au site d'injection*, Inflammation au site d'injection*, Douleur au site	Nécrose au site d'injection*		Douleurs thoraciques, Sueurs, Malaise,	Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles de la menstruation	
Investigations				Perte de poids	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*, Frissons*, Fièvre*, Réaction au site d'injection*, Inflammation au site d'injection*, Douleur au site	Nécrose au site d'injection*		Douleurs thoraciques, Malaise, Sueurs	
<ul style="list-style-type: none"> <li>* fréquences enregistrées lors des essais cliniques</li> <li>Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.</li> <li>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</li> </ul>					Investigations				Perte de poids	
					Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10) <sup>1</sup>	Fréquent (≥1/100, < 1/10) <sup>1</sup>	Peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100) <sup>1</sup>	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000) <sup>1</sup>	Fréquence inconnue
					Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Thrombocytopénie		
					Affections cardiaques		Tachycardie		Cardiomyopathie <sup>2</sup>	
					Affections endocriniennes		Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie, Troubles thyroïdiens	

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)				
	Affections gastro-intestinales			Pancréatite	
	Affections hépatobiliaires	Augmentation de la bilirubinémie	Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (γGT), Hépatite	Atteinte hépatique (y compris hépa-tite), Insuffisance hépatique <sup>2</sup>	
	Affections du système immunitaire			Réactions Anaphylactiques	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammopathie monoclonale préexistante <sup>2</sup>
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids, Perte de poids	Augmentation de la triglycéridémie	Anorexie <sup>2</sup>	
	Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses	Arthralgie			
	Affections du système nerveux		Convulsions		
	Affections psychiatriques	Confusion	Tentative de suicide (voir aussi rubrique 4.4), Instabilité émotionnelle		
	Affections des organes de reproduction et du sein	Ménorragie			
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Broncho-spasme <sup>2</sup>	

Libellé de l'AMM au 25 janvier 2010	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012)				
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, Prurit, Alopecie	Changement de coloration de la peau	
<p><sup>1</sup> Fréquences établies sur la base des essais cliniques poolés (très fréquent <math>\geq 1/10</math>, fréquent <math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>, peu fréquent <math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>, rare <math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>, très rare <math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p>					
<p><sup>2</sup> Effets indésirables signalés uniquement depuis la commercialisation de Betaferon</p>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.</li> <li>▪ Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</li> </ul>					