

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

10 octobre 2001

Examen de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans

par arrêté du 23 décembre 1998 - (J.O. du 30 décembre 1998)

**REBIF 22 µg (6 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue
préremplie**

Boîte de 1,3 et 12

Laboratoires SERONO France

Interféron β1-a

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

Date de l'AMM de REBIF 22µg : 04/05/1998 modifiée les 01/02/1999 et 21/01/2001

Motifs de la demande :

- (i) renouvellement de l'inscription
- (ii) modification de la posologie

Renouvellement conjoint de la spécialité :

**REBIF 44 µg (12 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue
préremplie** inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés
sociaux par arrêté du 21 juillet 2000 (JO du 2 août 2000)

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Principe actif : Interféron β 1-a

Indication

REBIF (interféron bêta-1a) est indiqué dans le traitement des patients capables de se déplacer seuls, atteints de sclérose en plaques (SEP) évoluant par poussées (de type récurrente/rémittente) caractérisée par au moins 2 poussées avec atteinte neurologique (rechutes) au cours des deux années précédentes. REBIF diminue la fréquence et la sévérité des poussées sur une période de 4 ans et ralentit la progression du handicap. REBIF n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme progressive de sclérose en plaques, le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive.

Posologie

REBIF est disponible sous deux dosages : 22 microgrammes et 44 microgrammes. La posologie recommandée de REBIF est de 44 μ g administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. REBIF 22 μ g également administré par voie sous-cutanée trois fois par semaine est recommandé aux patients qui, selon l'avis du médecin traitant (spécialiste) ne peuvent tolérer la dose supérieure. Tout traitement doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie.

A l'instauration du traitement par REBIF[®], afin de permettre le développement de la tachyphylaxie et ainsi réduire les effets indésirables, il est recommandé d'administrer 8,8 μ g par injection (0,1 ml du dosage à 44 μ g ou 0,2 ml du dosage à 22 μ g) durant les deux premières semaines de la thérapie, 22 μ g (0,25 ml du dosage à 44 μ g ou la totalité du dosage à 22 μ g) durant les 3^{ème} et 4^{ème} semaines, et la totalité du dosage à 44 μ g à partir de la 5^{ème} semaine.

REBIF ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 16 ans atteint de sclérose en plaque car REBIF n'a pas été évalué chez ce type de patients.

Actuellement on ne sait pas combien de temps les patients doivent 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, le médecin traitant décidant alors, au cas par cas, d'un traitement de plus longue durée.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 3 juin 1998
(Inscription REBIF 22µg)

Par rapport à la stratégie faisant appel aux immunosuppresseurs mal tolérés et d'activité non démontré, la réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées obtenue avec BETAFERON (INF β 1-b) a conduit la Commission de la Transparence à lui reconnaître une amélioration du service médical rendu importante de niveau II alors qu'elle était majeure pour AVONEX (INF β 1-a) qui a été le premier médicament à avoir en outre démontré un ralentissement de la progression du handicap.

REBIF est le second INF β 1-a après AVONEX. Le niveau d'efficacité clinique actuellement démontré seulement sur la prévention des poussées, ainsi que le mode d'administration tri-hebdomadaire, conduisent à situer REBIF sur le même plan que BETAFERON. Cependant, par rapport à BETAFERON, la Commission relève un léger avantage potentiel en terme d'efficacité sur la progression du handicap compte tenu des premiers résultats obtenus dans les essais cliniques, mais dont la pertinence demande à être confirmée.

Avis de la Commission du 7 juillet 1999
(Extension d'indication REBIF 22µg)

La reconnaissance de l'activité de REBIF sur la progression du handicap se fonde sur une nouvelle analyse des données d'efficacité du dossier d'AMM. Celle-ci a permis de conclure que le pourcentage de patients présentant une progression du handicap, définie par l'augmentation d'au moins 1 point sur l'échelle EDSS, confirmée à 3 mois, a été réduit de 39 % (placebo) à 30 % (REBIF 22 µg)

Chez les patients atteints d'une forme rémittente de SEP, REBIF, comme les autres spécialités à base d'IFN β , a donc apporté la preuve de son efficacité dans le ralentissement de la progression du handicap. Ceci conforte le service médical rendu important des IFN β dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. A la différence d'AVONEX qui a démontré un ralentissement de la progression du handicap sur une période de 6 mois mais chez des patients atteints de formes peu sévères à modérées (score EDSS de 1 à 3,5), REBIF, de même que BETAFERON, a démontré une efficacité comparable mais sur une durée plus courte (3 mois) ; en revanche les patients présentaient des formes plus sévères (avec un handicap allant respectivement jusqu'à 5 et 5,5 à l'échelle EDSS).

En conséquence, dans les formes rémittentes de SEP, REBIF 22 µg partage le même service médical rendu que BETAFERON et AVONEX .

Avis de la Commission du 6 août 1999
(Inscription REBIF 44µg)

REBIF 44µg partage l'amélioration du service médical rendu par AVONEX, BETAFERON et REBIF 22µg.

III – MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION
--

Classement dans la classification ATC (2001)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	Immunomodulateurs
A	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines
11	:	Interféron bêta

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux
C20	:	Autres pathologies neurologiques
P1-5	:	Sclérose en plaques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence les interférons β :
 - BETAFERON 8 MUI/ml, (INF β -1b)
poudre et solvant pour injection S.C. B/15
 - AVONEX 30 μ g (6 millions d'UI) (INF β -1a)
poudre et solvant pour solution injectable I.M B/4
- Médicaments à même visée thérapeutique : corticothérapie, immunosuppresseurs.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
AVONEX
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
REBIF 22 μ g
- le dernier inscrit :
REBIF 44 μ g

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2000)
Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

1. Extension de l'étude PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interféron- β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) à 4 ans * :

*The PRISMS study Group (2001). PRISM-4 : Long-term efficacy of interferon- β -1a in relapsing MS. Neurology 56 :1628-1636.

• Schéma de l'extension de l'étude :

Pendant les deux premières années de l'étude, 3 groupes parallèles (n=560) avaient pour objet la comparaison des patients traités par :

- placebo
- REBIF 22 μ g SC 3x par semaine
- REBIF 44 μ g SC 3x par semaine

A 2 ans, la supériorité de REBIF 44 μ g par rapport au REBIF 22 μ g était observée sur les seuls critères IRM.

Au début de la 3^{ème} année, (phase d'extension de 2ans), les patients ont été re-randomisés en 4 bras :

- patients ayant reçu pendant 2 ans un placebo puis randomisés dans le groupe REBIF 22 μ g (PI/R22)
- patients ayant reçu pendant 2 ans un placebo puis randomisés dans le groupe REBIF 44 μ g (PI/R44)
- patients traités par REBIF 22 μ g pendant 4 ans (R22)
- patients traités par REBIF 44 μ g pendant 4 ans (R44)

Au total, 90% des patients (n= 506) ayant été inclus dans l'étude initiale ont participé à la phase d'extension.

Le critère d'évaluation principal était le nombre de nouvelles poussées par patient. Les critères secondaires multiples portaient sur des paramètres cliniques (poussées, handicap) et IRM.

• Résultats à 4 ans :

De nombreuses analyses ont été réalisées, en fonction des groupes comparés et des années observées.

Efficacité :

- sur le critère principal (nombre de poussées par patient et par an) :

Une réduction significative du nombre de poussées par patient pour les 2 dosages versus placebo est conservée à 4ans.

Par contre, il n'apparaît pas de différence significative entre les patients traités par 22 μ g ou 44 μ g pendant 4 ans. La tendance est en faveur du REBIF 44 μ g mais sans atteindre la significativité (0,72 versus 0,80 p= 0,0693 correspondant à une réduction du nombre de poussées de 29% et 22% par rapport au groupe "placebo").

Une supériorité de R44 μ g versus R22 μ g sur le critère principal n'apparaît que si la

comparaison est faite sur les années 3 et 4.

- sur les critères secondaires cliniques :

De nombreux critères secondaires ont été étudiés. Le dosage à 44µg ne donne des résultats supérieurs au dosage 22µg que pour un nombre limité d'entre eux.

. poussées :

Sur le délai d'apparition de la deuxième poussée : supériorité du dosage 44µg versus 22 µg (31.7 mois versus 23.1mois)

. handicap

- La proportion de patients sans progression du handicap à 4 ans n'est pas significative entre les groupes R22, R44 et placebo.
- La variation de l'IDSS (Integrated Disability Scale Symptom) était significative par rapport au placebo dans le groupe R44µg (et non significatif pour R22µg).

- Sur les critères secondaires IRM :

Sur l'ensemble des paramètres IRM (notamment le nombre médian de lésions actives par scanner et la charge lésionnelle), le dosage à 44µg apparaît statistiquement supérieur au dosage 22µg.

Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont ceux attendus des interférons β : syndrome pseudo-grippal, réaction locale au point d'injection, céphalées, fièvre.

Ces effets apparaissent plus fréquents dans les 3 premiers mois de traitement et pour le dosage 44µg par rapport au dosage 22µg sur les 4 années de l'étude. Sur 560 patients, 41 (7,3%) sont sortis d'essai pour effets indésirables.

Comme observé à 2 ans, le pourcentage de patients présentant des anticorps neutralisants à 4 ans a été plus élevé pour les patients traités par REBIF 22µg que pour ceux traités par REBIF 44µg. (23.7% R22 versus 14.3% R44).

2. Etude EVIDENCE (Evidence for Dose-effect : European North American Comparative Efficacy study)

Essai randomisé simple aveugle en groupes parallèles comparant REBIF 44µg (3 injections SC / semaine) à AVONEX (30µg en 1 injection IM / semaine) sur 24 semaines .

Les 677 sujets inclus étaient naï fs de traitement par interféron , avaient un score EDSS compris entre 0 et 5.5 et devaient avoir présenté au moins 2 poussées dans les deux années précédentes.

Le critère d'efficacité primaire était le nombre de patients sans poussées à 24 semaines. Le critère secondaire d'évaluation était l'activité lésionnelle observée à l'IRM.

Efficacité à 24 semaines :

- La proportion de patients sans poussée traités par REBIF a été de 75% versus 63.3%

dans le bras AVONEX (soit en chiffre absolu 241/322 patients sans poussée pour REBIF et 206/326 patients sans poussées pour AVONEX).

- La proportion de patients sans lésions actives à l'IRM est statistiquement plus grande dans le groupe REBIF (48%) versus 33,2% dans le groupe AVONEX.

Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont ceux des interférons β . La fréquence de ces effets indésirables a été comparable dans les deux groupes, sauf pour :

- les réactions inflammatoires au site d'injection : 146/339 (43%) des patients traités par REBIF versus 17/338 (5%) des patients traités par AVONEX.
- les anomalies du bilan hépatique : 48/339 (14%) patients (REBIF) versus 24/338 (7%) (AVONEX)
- les anomalies hématologiques : 24/339 (7%) (REBIF) versus 11/338 (3%) (AVONEX)

Pour ces deux derniers critères, les effets graves semblaient comparables entre les 2 groupes.

Les résultats d'efficacité font apparaître une différence en faveur du REBIF 44 μ g mais la pertinence de cette étude est limitée par sa durée (24 semaines) et par l'absence de double aveugle sur les critères cliniques.

Conditions réelles d'utilisation

Les données sont issues des carnets de suivi des patients traités par REBIF 22 μ g mis en place à partir de janvier 1999.

La cohorte analysée réunit environ 1 300 patients dont environ 271 ont été suivis au moins 12 mois.

Critères d'initiation du traitement :

Selon ces données, 17% des patients semblent avoir été mis sous traitement sans respect des critères d'exclusion mentionnés dans la FIT (âge inférieur à 16ans, traitement immunosuppresseur associé, score EDSS supérieur à 5.5, anomalie biologique...)

Effets indésirables rapportés :

Effets indésirables cliniques :

Chez les patients suivis 12 mois :

- Une réaction au point d'injection générant une nécrose a été observée chez 1,4%
- Un syndrome dépressif a été observé chez 8,4% d'entre eux

Syndrome pseudo-grippal, myalgie, céphalées, fatigue, troubles digestifs, anxiété ont également été observés.

Effets indésirables biologiques :

Les anomalies hépatiques et hématologiques (globules blancs) sont les plus fréquentes (40% et 30% des patients à 12mois)

Une cinétique précoce d'apparition des effets indésirables est retrouvée parallèlement à ce qui avait été observé dans les essais.

Arrêts de traitement liés à un effet indésirable :

Environ 70 patients sur 345 (20%) suivis pendant au moins 1 an ont arrêté définitivement leur traitement. Les effets indésirables généraux et locaux, la perte d'efficacité sont les motifs d'arrêts de traitement les plus fréquents observés.

Réévaluation du service médical rendu

L'affection se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le traitement par interféron est à visée curative.

Le rapport efficacité / effets indésirables est modeste.

REBIF 22µg et 44µg constituent des traitements de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

Stratégie thérapeutique recommandée.

La posologie recommandée de REBIF est de 44µg trois fois par semaine. REBIF 22µg trois fois par semaine est recommandée aux patients qui, selon l'avis du spécialiste en neurologie, ne peuvent tolérer la dose supérieure.

Cf Fiche d'Information Thérapeutique.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement :

Les conditionnements en boîte de 3 et 12 correspondent respectivement à 1 semaine et 3 semaines de traitement.

Taux de remboursement : 65 %

Après 2 ans de traitement, la poursuite du carnet de suivi est souhaitable et a été mise en place en collaboration avec les laboratoires exploitants les interférons β .