

AVIS DE LA COMMISSION

6 mars 2002

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

**REBIF 44 µg (12 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue
préremplie**

Boîte de 1,3 et 12

Laboratoires SERONO France

Interféron β 1-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

AMM et rectificatifs :

- 04/05/1998 : AMM REBIF 22µg
- 01/02/1999 : Modification de l'indication (ralentissement de la progression du handicap)
- 29/03/1999 : AMM REBIF 44µg
- 22/01/2001 : Modification de posologie (44µg trois fois par semaine est la dose recommandée)
- 21/11/2001 : extension d'indication pour REBIF 22 et 44 µg aux formes de sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées.

Motif de la demande : extension d'indication thérapeutique

1 - CARACTERISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1 Principe actif : Interféron β 1-a

1.2 Indication

REBIF est indiqué dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) qui ont eu 2 poussées ou plus 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 poussée associée.

1.3 Posologie

REBIF est disponible sous deux dosages : 22 μ g et 44 μ g.

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 plaques 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.

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC (2001) :

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	Immunomodulateurs
A	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines

11 : Interféron bêta

2.2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicament de comparaison :

Médicament indiqué dans la SEP secondairement progressive :

- BETA FERON 8 MUI/ml, (INF β -1b)
poudre et solvant pour injection S.C. B/15

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
(INF β -1b) BETA FERON
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
(INF β -1a) REBIF 22 μ g
- le dernier inscrit :
(INF β -1a) REBIF 44 μ g

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

- corticothérapie, immunosuppresseurs.
- AVONEX 30 μ g (6 millions d'UI) (INF β -1a) poudre et solvant pour solution injectable
I.M B/4

3 - ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Essai SPECTRIMS (**S**econdary **P**rogressive **E**fficacy **C**linical **T**rial of **R**ecombinant Interferon-beta-1a in **M**ultiple **S**clerosis) :

essai multicentrique comparant chez 618 patients ayant une sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP), 2 doses d'interféron REBIF 22 ((3 x semaine SC) / REBIF 44 μ g (3 x semaine SC) à un PLACEBO pendant 3 ans.

Nombre de patients : Rebif 22 μ g (209) ; Rebif 44 μ g (204) ; Placebo (205)

Efficacité :

Critère primaire : délai de progression du handicap (apprécié par risque relatif)

Critères secondaires :

- poussées : nombre, délai d'apparition, nombre de patients sans poussée
- critères radiologiques : évolution des lésions IRM, charge lésionnelle, lésions actives/non actives
- taux d'hospitalisation,

- recours à des stéroïdes,
- critère composite associant 5 critères principaux : délai de progression / taux de poussées / activité lésionnelle en T2 / charge lésionnelle / IDSS (Integrated Disease Status Score).

Parmi les 618 patients randomisés, 571 ont fait l'objet d'un suivi dont 506 patients (82%) ayant poursuivi le traitement pendant 3 ans.

- Résultats de l'analyse planifiée:

- sur le délai de progression du handicap, le résultat n'est pas significatif, quelque soit le dosage.
- sur les critères secondaires, REBIF 22µg et 44µg sont supérieurs au placebo. REBIF 44µg n'apparaît supérieur au dosage 22µg que pour certains critères secondaires (critères radiologiques, délai médian de première poussée).

- Résultats de l'analyse post-hoc :

Une analyse *a posteriori* a été réalisée dans les 2 sous-groupes de patients ayant eu ou non des poussées dans les 2 ans qui ont précédés leur inclusion dans l'étude. Les résultats des dosages 22µg et 44µg de REBIF ont été combinés de manière à renforcer la puissance de l'analyse.

- sur le délai de progression du handicap, dans le sous-groupe de patients ayant présenté des poussées, il n'est pas mis en évidence de différence par rapport au placebo pour l'une ou l'autre dose de REBIF mais une tendance apparaît lorsque l'on considère l'ensemble des doses (REBIF 22µg + 44µg, $p = 0,055$). Il n'y a pas de différence pour le sous-groupe des patients sans poussée.
- sur le pourcentage de patients ayant une progression du handicap, une différence apparaît par rapport au placebo pour REBIF (22µg + 44µg) ($p = 0,027$) dans le sous-groupe des patients avec poussées, contrairement au sous-groupe sans poussée.

Effets indésirables au cours de l'essai :

Les effets indésirables : réaction au point d'injection, leucopénie, lymphopénie, augmentation des transaminases hépatiques.

Arrêt de traitement pour effet indésirable : 38 patients (15 dans le groupe REBIF 22µg, 18 dans le groupe REBIF 44µg et 5 dans le groupe placebo)

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 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.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Dans l'extension d'indication, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) demeure majeure (niveau I) et REBIF partage la même ASMR que BETAFERON (INFβ- 1b).

4.3 Place dans la Stratégie thérapeutique

		REBIF 22µg	REBIF 44µg	REBIF (22+44)	p
Analyse planifiée	Groupe total	0,88	0,83		Rebif 44µg : NS Rebif 22µg : NS
Analyse post-hoc Délai de progression (Risque Relatif)	Sous-groupe avec poussées		0,76	0,74	Rebif 44µg : NS Rebif 22+44 : NS
	Sous-groupe sans poussées		0,93	1,01	Rebif 44µg : NS Rebif 22+44 : NS
Analyse post-hoc Pourcentage de patients ayant une progression du handicap neurologique (Odds Ratio)	Sous-groupe avec poussées			0,52	<u>Rebif 22+44 : S</u> Rebif 22µg : NS Rebif 44µg : NS
	Sous- groupe sans poussées			1,07	Rebif 22+ 44 : NS

REBIF est le second interféron bêta indiqué dans la sclérose en plaques secondairement progressive. Son efficacité a été démontrée dans une analyse post-hoc chez des patients présentant des poussées surajoutées.

Cf Fiche d'Information Thérapeutique.

4.4 Population cible

La population cible de REBIF est représentée par les patients atteints de sclérose en plaques, de type rémittente ou secondairement progressive avec poussées, ayant eu, au cours des deux années précédentes au moins 2 poussées.

Estimation :

- un nombre de patients souffrant de sclérose en plaques proche de 50 000.
- parmi eux, 60% auraient une forme s'accompagnant de poussées (2/3 forme rémittente, 1/3 forme secondairement progressive)
- parmi eux, 40% à 50% auraient deux poussées ou plus au cours des deux dernières années.

Sur ces bases, la population cible de REBIF serait de l'ordre de 12 000 à 15 000 patients.

Les patients souffrant de la forme secondairement progressive avec poussées représente un tiers de ce chiffre soit 4 000 à 5 000 patients.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'extension d'indication.

4.5.2 Médicament d'exception

Cette spécialité est un médicament d'exception.

4.5.3 Conditionnement :

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

4.5.4 Taux de remboursement : 65 %

Le suivi des patients traités par interférons β (carnet de suivi) est maintenu.