

AVIS DE LA COMMISSION

11 septembre 2002

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans

à compter du 9 août 1999 - (J.O. du 14 octobre 1999)

BETAFERON 250 µg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 15 flacons de lyophilisats + 15 seringues pré-remplies de solvant

Laboratoires SCHERING S.A.

Interféron bêta 1 b

Liste I

Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement

Médicament à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie

Date de l'AMM (centralisée): 30 novembre 1995

Rectificatifs :

- 02/04/1997 : effets indésirables (nécrose aux points d'injection)
- 30/01/1998 : conditions de prescription
- 05/02/1998 : effets indésirables (atteintes hépatiques, thrombocytopénies)
- 26/01/1999 : extension des indications thérapeutiques (SEP-SP)
- 19/11/2001 : modification du libellé de l'indication SEP-SP

Motifs de la demande :

- Modification du libellé de l'indication dans la SEP secondairement progressive
- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Interféron bêta 1 b

1.2. Originalité

Dans le traitement de la Sclérose En Plaques (SEP) secondairement progressive, restriction au traitement des patients avec poussées.

1.3. Indications

BETAFERON est indiqué dans le traitement de la forme rémittente-récurrente de SEP avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

BETAFERON est également indiqué dans le traitement de la forme secondairement progressive de SEP, évoluant par poussées.

1.4. Posologie

Adulte à partir de 18 ans

La dose recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées (forme rémittente-récurrente) ou secondairement progressive est de 250 microgramme (8 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours.

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

Durée du traitement :

En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités. Les données d'efficacité pour un traitement de plus de 2 ans sont encore insuffisantes pour les formes de SEP évoluant par poussées. Pour les formes secondairement progressives de SEP, l'efficacité a été démontrée sur une durée de 2 ans et des données limitées portant sur une période atteignant 3 ans ont été recueillies dans les conditions d'un essai clinique contrôlé.

Une évaluation globale clinique devrait être faite au bout de 2 ans chez tous les patients. La décision d'un traitement à plus long terme sera prise au cas par cas par le neurologue.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 14 février 1996 (*inscription dans SEP récurrente-rémittente*)

« BETAFERON est le premier médicament à avoir fait la preuve d'efficacité dans le traitement de la SEP évoluant par poussées. Par rapport à la stratégie actuelle : recours aux immunosuppresseurs, mal tolérés et d'activité non démontrée, les résultats cliniques obtenus, en terme de réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées, bien qu'il existe des incertitudes sur la progression de la maladie et le handicap constituent une ASMR importante (niveau II)».

Avis de la Commission du 4 mars 1998 (*modifications des conditions de prescription*)

« Tous les neurologues, qu'ils soient hospitaliers ou libéraux, peuvent désormais instaurer un traitement par BETAFERON. La Commission de la Transparence a considéré que ces nouvelles conditions de prescription pourront faciliter l'accès au traitement par interféron , mais ne devraient pas avoir d'influence sur le nombre de patients traités. »

Avis de la Commission du 5 mai 1999
(*extension d'indication aux formes de SEP secondairement progressives*)
« BETAFERON est le premier médicament à avoir démontré qu'il retardait la progression du handicap dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques. Il en résulte une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) »

Avis de la Commission du 16 juin 1999
(*renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables*)
« Compte tenu de la nature de l'indication thérapeutique de BETAFERON, de son rapport bénéfice/risque, le service médical rendu justifie le maintien de sa prise en charge.»

Avis de la Commission du 24 mai 2000
(*rectificatif de la rubrique ASMR de la Fiche d'Information Thérapeutique*)
« BETAFERON a été le premier médicament à avoir fait la preuve d'une efficacité au long cours dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées. Depuis, AVONEX et REBIF, eux-aussi, ont démontré leur efficacité dans les formes rémittentes de SEP.
Ces 3 interférons β possèdent le même niveau d'ASMR (niveau I) »

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2002)

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

3.2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison :

- REBIF 22 µg et 44 µg (6 et 12 M UI/0,5 ml), (INFβ-1a) solution injectable pour voie S.C. en seringue préremplie
- AVONEX* 30 µg (6 millions d'UI) (INFβ-1a) poudre et solvant pour solution injectable I.M B/4

* n'est pas indiqué dans le traitement de la forme secondairement progressive de SEP.

3.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
(INFβ-1b) AVONEX
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
(INFβ-1a) REBIF 22 µg
- le dernier inscrit :
(INFβ-1a) REBIF 44 µg (JO du 02/08/2000)

3.3 Médicaments à même visée thérapeutique

- corticothérapie, immunosuppresseurs.
- acétate de glatiramère (COPAXONE) (ATU depuis 1998, AMM du 25/01/2002)

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1 Données ayant conduit à la modification du libellé dans l'indication sclérose en plaques secondairement progressive

Résultats de l'étude nord-américaine comparant sur 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive, l'efficacité et la tolérance de :

- BETAFERON 8 MUI SC tous les 2 jours (n= 317) versus
- BETAFERON 5 MUI/m² tous les 2 jours (n= 314) versus
- PLACEBO (n= 308)

Critères d'inclusion:

- score EDSS compris entre 3 et 6,5 (gravité croissante de la maladie, score de 0 à 10) avec augmentation de 1 point dans les 2 ans précédents l'inclusion.
- patients ayant une SEP depuis au moins 2 ans, une forme secondairement progressive confirmée depuis 6 mois et une poussée documentée.

Efficacité :

Critère de jugement : délai de progression confirmée du handicap

Critères secondaires : changement moyen score EDSS, taux de poussées annuel, paramètres radiologiques.

	BETAFERON (8 MUI tous les 2 jours)* (n = 317)	PLACEBO (n = 308)	p
Délai de progression du handicap (mois)	30,6	25	NS
Modification score EDSS moyen	0,53	0,62	NS
Taux annuel de poussées	0,16	0,28	S
Activité IRM en T2 (mm ²)	107	637	S

* seuls sont rapportés ici les résultats du groupe traité par BETAFERON respectant la posologie de l'AMM.

Contrairement aux précédentes données issues de l'étude européenne du BETAFERON dans la SEP de forme secondairement progressive (Cf Avis de la Commission du 5 mai 1999), une amélioration sur le ralentissement de la progression du handicap n'est pas démontrée.

Sur les critères secondaires, une réduction de 43% du taux de poussées est observée dans le groupe traité par BETAFERON par rapport au groupe placebo. Les résultats radiologiques (taux annuel de nouvelles lésions actives, changement de l'activité IRM) sont également supérieurs dans le groupe BETAFERON.

Une méta-analyse regroupant les résultats de l'étude européenne et de l'étude nord-américaine, ainsi que des analyses post-hoc en sous groupes, confirment l'efficacité du BETAFERON, notamment quand la maladie est active.

Tolérance :

Le profil de tolérance observé est proche de celui observé lors de l'étude européenne. Les réactions au point d'injection, les troubles d'ordre généraux, les effets indésirables digestifs et neuropsychiques sont les plus fréquemment observés.

4.2 Données issues des carnets de suivi des patients

Les données portent sur le suivi pendant 2 ans de 1159 patients ayant commencé un traitement par BETAFERON.

Données sur les patients inclus :

Le ratio homme/ femme observé est d'environ 1/3.

L'âge moyen des patients à l'inclusion est de 36,8 ans.

Conditions de mises sous traitement :

Les critères d'inclusion sur le nombre de poussées (≥ 2) et le score EDSS ($\leq 5,5$) ont été respectés. Le score EDSS moyen à l'inclusion était de 2,9 et seul 1 patient avait un score supérieur à 5,5. De même, seuls 9 patients avaient un traitement immunosuppresseur lors de la mise sous traitement.

Concernant la nécessité de mesures contraceptives efficaces, 25% des femmes incluses n'avaient pas de contraception (parmi celles-ci 82% avaient moins de moins de 50 ans).

Arrêts de traitement à 2 ans :

Pendant les 24 mois de suivi, 486/1159 (42%) des patients ont arrêté définitivement le traitement. Cet arrêt était décidé par le patient (60%) ou le médecin (40%).

Les raisons de cet arrêt étaient :

- pour effets indésirables : 60 % (mauvaise tolérance locale ou générale)

Pour 35 patients sur 487 (7,2%) un syndrome dépressif était à l'origine, seul ou associé, de l'arrêt du traitement.

- pour absence de réponse clinique : 23,5% dont environ 1/3 pour progression du handicap et 1/3 pour un recours à au moins 3 cures de corticoïdes
- pour changement de traitement : 16% (majoritairement changement pour AVONEX)

Pour 13,5% des patients ayant arrêté le traitement, plusieurs critères étaient combinés.

Effets indésirables :

Les plus fréquents ont été les réactions au point d'injection, les syndromes pseudo-grippaux et les effets d'ordre général (plus d'un patient sur 3). Ces effets apparaissent essentiellement au cours des 6 premiers mois de traitement. Les réactions au point d'injection restent cependant présentes chez 1 patient sur 2 entre le 19^{ème} et le 24^{ème} mois de traitement.

Des troubles digestifs (constipation, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements) et des troubles neuro-psychiatriques (anxiété, confusion, convulsions, syndrome dépressif,...) sont retrouvés chez environ un quart des patients traités.

Une valeur biologique anormale est retrouvée chez 43% des patients à 2 ans. Les anomalies hépatiques et les leucopénies sont les plus fréquentes (18% des patients à 2 ans).

4.3 Publication de l'étude INCOMIN (Indépendant COMparison of INterférons)

(Durelli L, Verdun E and Co. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis : results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). LANCET 2002; 359 :1453-60)

Essai randomisé ouvert prospectif multicentrique sur 188 patients présentant une Sclérose En Plaques (SEP) de type récurrente rémittente comparant BETAFERON 250µg SC 1 jour sur 2 versus AVONEX 30µg IM 1 fois par semaine pendant 2 ans :

Les critères d'inclusion des patients étaient ceux habituellement retenus et les patients devaient avoir présenté au moins 2 poussées dans les années précédentes. Le score EDSS devait être compris entre 1 et 3,5 (moyenne observée de 1,9).

Suivi à 2 ans : on dispose d'informations pour :

- 73/92 patients traités par AVONEX dont 58 (63%) ont poursuivi le traitement
- 85/96 patients traités par BETAFERON dont 76 (79%) ont poursuivi le traitement

4.3.1 Efficacité

Critères de jugement :

- Clinique : patients sans poussées
- Radiologique (lecture aveugle) : patients sans nouvelles lésions en T2 à l'IRM

Résultats cliniques à 24 mois :

	BETAFERON 250µg SC 1j/2 (n= 96)	AVONEX 30µg IM 1 fois/ semaine (n=92)	p
Patients sans nouvelle poussée	49 (51%)	33 (36%)	S
Taux de rechutes moyen annuel par patient	0,5	0,7	S
Patients avec progression confirmée du handicap	13 (13%)	28 (30%)	S

On peut noter que la différence entre les 2 groupes sur le nombre de poussées traitées n'est pas significative.

Résultats radiologiques à 24 mois

	BETAFERON 250µg SC 1j/2 (n= 76*)	AVONEX 30µg IM 1 fois/ semaine (n=73*)	p
Patients sans nouvelle lésion T2	42 (55%)	19 (26%)	S
Patients sans lésion T1 réhaussées (gadolinium)	58 (76%)	36 (49%)	S
Patients sans activité IRM	39 (51%)	18 (25%)	S

*données sur 149 patients, 4 centres n'ayant pas participé aux évaluations des critères IRM.

4.3.2 Tolérance :

Les données observées au cours de cette étude sont comparables à ce qui est décrit dans les autres études. Une différence entre les 2 groupes apparaît pour:

- les réactions locales : plus fréquentes dans le groupe BETAFERON (35/94 dont 1 cas de nécrose ayant conduit à une sortie d'essai) par rapport au groupe AVONEX (7/88).
- le taux d'anticorps neutralisant : plus fréquent dans le groupe BETAFERON (22%) par rapport au groupe AVONEX (6%).

Sorties d'essai :

- 15 patients dans le groupe AVONEX dont 10 pour manque d'activité ou progression de la maladie,
- 9 patients dans le groupe BETAFERON dont 5 pour effets indésirables.

Conclusion :

Il s'agit du premier essai publié comparant 2 interférons dans le traitement de la SEP de type rémittente.

Le traitement en ouvert, éthiquement justifié, atténue la pertinence de l'étude.

Une différence, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur du BETAFERON sur les poussées et la progression du handicap est observée.

Les données, issues de cette étude comparant 2 interférons bêta, sont en faveur d'un effet-dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un interféron sur l'autre.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du Service médical rendu

La sclérose en plaques est une pathologie se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important

5.2 Actualisation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

La modification du libellé d'indication dans la forme secondairement progressive de SEP ne modifie pas le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu par BETAFERON initialement attribué.

5.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement par BETAFERON doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie.

Le traitement n'est pas recommandé en cas de SEP de forme rémittente-récurrente ou secondairement progressive d'activité faible au cours des 2 dernières années (notamment moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes).

5.4 Population cible

La population cible de BETAFERON 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
- parmi eux, 40% à 50% auraient deux poussées ou plus au cours des deux dernières années.

Sur ces bases, la population cible de BETAFERON serait de l'ordre de 12 000 à 15 000 patients (2/3 forme rémittente soit 8 à 10 000, 1/3 forme secondairement progressive soit 4 000 à 5 000 patients).

5.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

5.5.1 Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

5.5.2 Conditionnement : adapté à 1 mois de traitement.

5.5.3 Taux de remboursement : 65%

5.5.4 Médicament d'exception

La procédure de médicament d'exception doit être maintenue et la fiche d'information thérapeutique actualisée, compte tenu des nouvelles données sur le médicament.