

AVIS DE LA COMMISSION

11 septembre 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 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

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 : résultats de suivi à 12 mois des patients inclus dans l'étude EVIDENCE comparant REBIF 44µg à AVONEX 30µg.

Secrétariat de la Commission – AFSSaPS - Unité Transparence

Nouvel avis de la Commission faisant suite aux données de suivi à 48 semaines des patients inclus dans l'étude EVIDENCE. Un premier avis de la Commission portant sur les résultats de cette étude à 24 semaines a été rendu le 10 octobre 2001.

Etude EVIDENCE (EVIDence for Dose-effect : European North american Comparative Efficacy study)

Etude multicentrique randomisée ouverte en groupes parallèles sur 677 patients comparant REBIF (3 injections 44µg SC / semaine) à AVONEX (30µg en 1 injection IM / semaine) sur 24 semaines avec suivi à 48 semaines .

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 0 et 5,5 (moyenne observée de 2,3).

Suivi à 48 semaines, on dispose d'informations pour :

- 325/339 patients dans le groupe REBIF dont 300 ont poursuivi le traitement (88%)
- 323/338 patients dans le groupe AVONEX dont 302 ont poursuivi le traitement (89%)

1. Efficacité

- Critère de jugement : patients sans poussées à la 24ème semaine (évaluateur clinique aveugle)

- Critères secondaires :

- taux de poussées par patient,
- critères radiologiques (lecture aveugle) : lésions IRM T1, lésions IRM T2, lésions actives combinées (T1 et/ou T2);

Résultats à 24 semaines / suivi 48 semaines :

	REBIF 44µg 3 inj SC par semaine (n = 339)	AVONEX 30µg 1 inj IM par semaine (n = 338)	p
<u>Résultats à 24 semaines</u> Patients sans poussée	254 (75%)	214 (63%)	S
Taux de poussées par patient (moyenne)	0,3	0,4	S
Patients sans lésion en T2	196 / 325 (60%)	141/325 (43%)	S
<u>Résultats à 48 semaines</u> Patients sans poussée	209 (62%)	177 (52%)	S
Taux de poussées par patient (moyenne)	0,54	0,64	NS
Patients sans lésion en T2	63%	45%	S

La différence portant sur le nombre de patients sans poussée observée à 24 semaines et 48 semaines entre les 2 groupes est en faveur du groupe traité par REBIF.

Le protocole de l'étude n'incluait pas comme critère de jugement la progression du handicap qui constitue le critère clinique le plus pertinent.

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

Les données de la littérature sont contradictoires quant à l'aspect prédictif de la fréquence des poussées sur le handicap.

2. Tolérance à 48 semaines :

Les effets observés sont habituels. Une différence a été observée pour :

- réactions au site d'injection : 44% (REBIF) versus 4% (AVONEX)
- anomalie hépatique : 18% (REBIF) versus 9% (AVONEX)
- anomalie de la lignée blanche : 11% (REBIF) versus 5% (AVONEX)

Sorties d'essai pour effets indésirables à 48 semaines :

- 18 patients dans le groupe traité par REBIF
- 11 dans le groupe traité par AVONEX.

(syndrome pseudo-grippal, dépression, réaction au point d'injection, anomalie biologique hépatique et anomalie de la lignée blanche).

3. Conclusion

La différence entre les deux groupes observée à 24 semaines, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur de REBIF, est confirmée à 48 semaines et est restée stable entre 24 et 48 semaines.

Les données, issues de cette étude comparant 2 interférons bêta-1a, 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.