

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVONEX et REBIF, BETAFERON et EXTAVIA (interférons bêta) et COPAXONE (acétate de glatiramère), immunomodulateurs

Progrès thérapeutique modéré dans la sclérose en plaques

L'essentiel

- ▶ Deux interférons bêta-1a (AVONEX et REBIF), un interféron bêta-1b (BETAFERON, EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE) sont indiqués dans le traitement de fond de la sclérose en plaques (SEP).
- ▶ Ces spécialités ont une efficacité modeste sur la fréquence des poussées, qui est réduite de 30 % à court terme. Leur efficacité sur l'évolution à long terme du handicap n'est pas démontrée. Ces médicaments représentent un progrès thérapeutique modéré.
- ▶ Les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère (notamment en cas d'intolérance aux interférons) restent le traitement de fond de première intention de la SEP.

Stratégie thérapeutique

- L'évolution du handicap semble liée à l'âge de début de la maladie, mais elle est peu affectée par l'évolution initiale, rémittente ou progressive, de la SEP. La progression de la maladie (neurodégénération chronique diffuse) serait peu influencée par la survenue de poussées (inflammation aiguë multifocale récurrente).
- **Indications des spécialités en fonction de la forme de SEP**
 - Chez les patients ayant un premier événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie :
 - L'interféron β-1b, l'interféron β-1a IM et l'acétate de glatiramère sont indiqués.
 - L'effet d'un traitement précoce sur l'évolution du handicap à long terme d'un traitement précoce reste à évaluer chez les patients ayant été traités dès le premier événement démyélinisant. Cette évaluation est d'autant plus délicate que les critères prédictifs d'une évolution rapidement péjorative de ces patients restent à déterminer.
 - Dans la SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) :
 - L'interféron bêta est le traitement de fond de première intention.
 - L'acétate de glatiramère est aussi indiqué dans cette forme, mais n'a pas démontré d'effet bénéfique sur la progression du handicap. Il est donc principalement prescrit chez les patients intolérants aux interférons.
 - Dans la SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées :
L'interféron β-1b est indiqué, sur la base de données favorables à 2 ans.
L'interféron β-1a SC est aussi indiqué, mais sur la base de données de plus faible niveau de preuve : analyse *a posteriori* des données d'efficacité d'un sous-groupe de patients.
 - Dans les formes primitivement progressives, aucun de ces traitements n'a d'autorisation de mise sur le marché.
- La décision d'interrompre ces traitements doit être prise en fonction de critères cliniques suggérant une perte d'efficacité ou une efficacité limitée (poussées fréquentes, développement d'une SEP secondairement progressive sans poussées), la survenue d'effets indésirables ou un éventuel désir de grossesse.

Données cliniques

- Les études randomisées contrôlées *versus* placebo réalisées sur 2 à 3 ans ont montré que :
 - Chez les patients avec un premier événement neurologique évocateur de SEP, le traitement précoce par interféron β retarde la survenue d'une deuxième poussée. Cet effet semble persister au delà de 2 ans.
 - Chez les patients ayant une sclérose en plaques récurrente-rémittante :
 - L'interféron β réduit la fréquence des poussées d'environ un tiers sur 2 ans.
 - L'acétate de glatiramère réduit la fréquence des poussées.
 - Il n'est pas démontré que ces traitements modifient la progression du handicap à long terme.
- Des réactions au site d'injection surviennent fréquemment lors de l'administration de ces traitements, en particulier avec les injections sous-cutanées.

L'effet indésirable le plus fréquent des interférons est un syndrome pseudo-grippal.

Les interférons peuvent entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés au cours du suivi des patients avec une SEP, il est recommandé d'effectuer une numération-formule sanguine et plaquettaire, ainsi que des tests de la fonction hépatique.

L'acétate de glatiramère entraîne fréquemment des réactions post-injection immédiates.

Intérêt des médicaments

- Le service médical rendu* par les spécialités AVONEX, REBIF, BETAFÉRON et EXTAVIA, ainsi que COPAXONE, reste important.
- Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme de ces spécialités sur le handicap, l'amélioration du service médical rendu** est modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.
- Avis favorable au maintien du remboursement en ville et de la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

