

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 28 mars 2013 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : AFSS1307739A

La ministre des affaires sociales et de la santé et le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 18 décembre 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour REBIF figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à REBIF qui figurait en annexe II de l'arrêté du 18 décembre 2012 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel de la République française*.

Fait le 28 mars 2013.

*La ministre des affaires sociales  
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,*  
K. JULIENNE

*La sous-directrice de la politique  
des produits de santé et de la qualité  
des pratiques et des soins,*  
C. CHOMA

*Le ministre délégué  
auprès du ministre de l'économie et des finances,  
chargé du budget,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,*  
K. JULIENNE

## ANNEXES

## ANNEXE I

## (3 inscriptions)

Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités suivantes. Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous, celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent arrêté.

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 221 911 6 4	REBIF 8,8 microgrammes/REBIF 22 microgrammes (interféron bêta-1a), solutions injectables en stylos préremplis, coffret d'initiation de traitement : 6 stylos préremplis de REBIF 8,8 microgrammes + 6 stylos préremplis de REBIF 22 microgrammes (laboratoires MERCK SERONO)
34009 221 907 9 2	REBIF 22 microgrammes (interféron bêta-1a), solution injectable en stylos préremplis (B/12) (laboratoires MERCK SERONO)
34009 221 909 1 4	REBIF 44 microgrammes (interféron bêta-1a), solution injectable en stylos préremplis (B/12) (laboratoires MERCK SERONO)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

## ANNEXE II

## FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

**REBIF (Interféron bêta-1a)**

Laboratoire MERCK SERONO

*1. Médicament d'exception*

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. art. R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

*2. Indications remboursables (\*)*

Coffret REBIF 8,8 microgrammes et 22 microgrammes, REBIF 44 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en cartouche, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli :

« Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (cf. pharmacodynamie). »

Tous dosages :

« Traitement des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente.

Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (cf. pharmacodynamie).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (cf. pharmacodynamie). »

*3. Conditions de prescription et de délivrance (\*\*)*

Liste I.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

*4. Modalités d'utilisation (\*\*)*

Date de l'AMM initiale : 4 mai 1998.

Date de l'AMM de l'extension d'indication pour un seul événement démyélinisant chez les patients à haut risque de développer une SEP : 20 janvier 2012.

(\*\*) Cf. RCP consultable sur les sites de l'ANSM ou l'EMA :  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

### 5. Stratégie thérapeutique (\*)

On distingue trois principaux types évolutifs de sclérose en plaques : récurrent-rémittent (SEP-RR), secondairement progressif (SEP-SP) et progressif d'emblée.

Le début de la maladie se fait sous la forme d'une poussée et d'une rémission dans 85 % des cas environ (formes à début rémittent) et sur un mode progressif d'emblée avec ou sans poussées surajoutées, mais sans phase récurrente-rémittente dans les autres cas (15 %). Dans les formes à début rémittent, la deuxième poussée survient dans les deux premières années chez 50 % des patients. La médiane de délai de survenue de la progression secondaire après un début rémittent est estimée entre 15 et 19 ans selon les séries.

La forme dite « agressive » désigne la sclérose en plaques qui conduit rapidement à un handicap. Elle peut être caractérisée par une fréquence élevée de poussées (au moins 2 poussées avec séquelles) ou une progression de 2 points d'EDSS, dans les douze mois précédents.

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.

Les profils de tolérance de ces médicaments sont différents.

Chez les patients ayant un premier événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie :

On peut utiliser l'interféron  $\beta$ -1b, l'interféron  $\beta$ -1a IM et SC :

L'acétate de glatiramère en est une alternative thérapeutique.

Aucun de ces médicaments n'a d'autorisation de mise sur le marché dans les formes primitivement progressives.

L'effet d'un traitement précoce sur l'évolution du handicap à long terme 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 secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées :

L'interféron  $\beta$ -1b est indiqué, sur la base de données favorables à 2 ans.

L'interféron  $\beta$ -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.

### 6. SMR/ASMR (\*)

La CT a évalué les spécialités REBIF à plusieurs reprises, notamment le 3 juin 1998 pour leur inscription initiale, le 6 mars 2002 pour l'inscription de l'extension d'indication : SEP secondairement progressive, le 2 juin 2010 à l'occasion de leur renouvellement d'inscription et de la réévaluation de l'acétate de glatiramère et de l'ensemble des interférons  $\beta$  indiqués dans la SEP et le 20 juin 2012 pour l'inscription de l'extension d'indication « traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie ».

Service médical rendu :

La CT s'est prononcée pour un service médical rendu important dans toutes les indications définies par l'AMM des spécialités REBIF.

Amélioration du service médical rendu :

1. Traitement des patients atteints de SEP de type récurrent (évoluant par poussées) dans les formes rémittentes ou secondairement progressives (toutes présentations de REBIF) : Dans le cadre de la réévaluation des interférons  $\beta$  et de l'acétate de glatiramère dans la SEP, la CT a estimé que :

a) Les interférons  $\beta$  ne pouvaient pas être différenciés en termes d'amélioration du service médical rendu, compte tenu des données cliniques disponibles et de l'expérience en vie réelle des interférons  $\beta$  dans la SEP, depuis leur commercialisation ;

b) Les spécialités REBIF apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une SEP compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap ;

2. Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie (coffret REBIF 8,8 microgrammes et 22 microgrammes, REBIF 44 microgrammes/0,5 ml solution injectable en cartouche, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli).

La CT a considéré que les spécialités REBIF n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.

### *7. Prix et remboursement des présentations disponibles*

Coût de traitement :

CODE CIP	PRÉSENTATION	VOIE d'administration	PRIX PUBLIC TTC (en euros)
34009 375 902 7 3	REBIF 8,8 microgrammes/ REBIF 22 microgrammes (interféron bêta-1a), solutions injectables, coffret d'initiation de traitement : 6 seringues préremplies de REBIF 8,8 microgrammes + 6 seringues préremplies de REBIF 22 microgrammes, avec aiguille (laboratoires MERCK SERONO).....	SC	766,49
34009 221 911 6 4	REBIF 8,8 microgrammes/REBIF 22 microgrammes (interféron bêta-1a), solutions injectables en stylos préremplis, coffret d'initiation de traitement: 6 stylos préremplis de Rebif 8,8 microgrammes + 6 stylos préremplis de Rebif 22 microgrammes (laboratoires MERCK SERONO) .....	SC	766,49
34009 393 146 6 2	REBIF 22 microgrammes/0,5 ml (interféron bêta-1a), solution injectable en cartouche préremplie (B/4) (laboratoires MERCK SERONO).....	SC	823,62
34009 347 417 0 8	REBIF 22 microgrammes (6 M UI) (interféron bêta-1a), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/12), avec aiguille (laboratoires MERCK SERONO) .....	SC	823,62
34009 221 907 9 2	REBIF 22 microgrammes (interféron bêta-1a), solution injectable en stylos préremplis (B/12) (laboratoires MERCK SERONO).....	SC	823,62
34009 393 147 2 3	REBIF 44 microgrammes/0,5 ml (interféron bêta-1a), solution injectable en cartouche préremplie (B/4) (laboratoires MERCK SERONO) .....	SC	880,80
34009 350 809 3 6	REBIF 44 microgrammes (12 M UI) (interféron bêta-1a), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/12), avec aiguille (laboratoires MERCK SERONO) .....	SC	880,80
34009 221 909 1 4	REBIF 44 microgrammes (interféron bêta-1a), solution injectable en stylos préremplis (B/12) (laboratoires MERCK SERONO).....	SC	880,80

Taux de remboursement (\*) : 65 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

(\*) Cf. avis de la CT du 3 juin 1998, et celui du 20 juin 2012 consultable sur le site de la HAS : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1277882/rebif?xtmc=&xtcr=2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277882/rebif?xtmc=&xtcr=2)

(\*\*) Cf RCP (<http://www.ansm.sante.fr/> et <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>)

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à la Haute Autorité de santé, DEMESP/SEM, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis - La Plaine Cedex.