



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

### **REBIF (Interféron bêta-1a)**

Laboratoire MERCK SERONO

#### **1. MEDICAMENT D'EXCEPTION**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 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 µg et 22 µg, REBIF 44 µg/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 DELIVRANCE\*\***

Liste I

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

#### **4. MODALITES 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. STRATEGIE THERAPEUTIQUE\***

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 12 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  $\mu$ g et 22  $\mu$ g, REBIF 44  $\mu$ g/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 :

Nom et Dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou CTJ ou cure
REBIF 8,8 µg/0,2 ml, solution injectable en stylo prérempli / REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli	SC	Coffret d'initiation contenant 6 stylos préremplis de 0,2 ml avec aiguille et 6 stylos préremplis de 0,5 ml avec aiguille	3400922191164	
REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli	SC	Boîte de 12 stylos préremplis de 0,5 ml avec aiguille	3400922190792	
REBIF 44 µg/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli	SC	Boîte de 12 stylos préremplis de 0,5 ml avec aiguille	3400922190914	
REBIF 8,8 µg/0,2 ml solution injectable en seringue préremplie et et REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie	SC	Coffret d'initiation contenant 6 doses individuelles de 0,2 ml pour Rebif 8,8 µg en solution injectable dans des seringues de 1 ml et 6 doses individuelles de 0,5 ml pour Rebif 22 µg en solution injectable dans des seringues de 1 ml, avec aiguille	3400937590273	
REBIF 22 µg/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie	SC	Boite de 12 seringues préremplies de 0,5 ml, avec aiguille	3400934741708	
REBIF 44 µg/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie	SC	Boite de 12 seringues préremplies de 0,5 ml, avec aiguille	3400935080936	
REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en cartouche	SC	Boite de 4 cartouches préremplies en verre de 1,5 ml	3400939314662	
REBIF 44 µg/0,5 ml, solution injectable en cartouche	SC	Boite de 4 cartouches préremplies en verre de 1,5 ml	3400939314723	

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 03/06/1998, et celui du 20/06/2012 consultable sur le site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1277882/rebif?xtmc=&xtr=2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277882/rebif?xtmc=&xtr=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 :

Haute Autorité de santé – DEMESP/SEM – 2, avenue du Stade de France

93218 Saint-Denis La Plaine Cedex