

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

11 janvier 2017

*interferon  $\beta$ -1a***REBIF 22 microgrammes, solution injectable en seringue pré-remplie**

B/12 (CIP : 34009 347 417 0 8)

**REBIF 22 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli**

B/12 (CIP : 34009 221 907 9 2)

**REBIF 22 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en cartouche**

B/4 (CIP : 34009 393 146 6 2)

**REBIF 44 microgrammes, solution injectable en seringue pré-remplie**

B/12 (CIP : 34009 350 809 3 6)

**REBIF 44 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli**

B/12 (CIP : 34009 221 909 1 4)

**REBIF 44 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en cartouche**

B/4 (CIP : 34009 393 147 2 3)

**REBIF 8,8 microgrammes, solution injectable en seringue pré-remplie / REBIF 22 microgrammes, solution injectable en seringue pré-remplie**

B/12 (CIP : 34009 375 902 7 3)

**REBIF 8,8 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli /****REBIF 22 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli**

B/12 (CIP : 34009 221 911 6 4)

Laboratoire MERCK SANTE S.A.S.

Code ATC	<b>L03AB07 (immunostimulants)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>

<p>Indications concernées</p>	<p><b><u>REBIF 44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg :</u></b>  « 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.  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.  Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées. »</p> <p><b><u>REBIF 22 µg :</u></b>  « 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.  Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées. »</p>
-------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- REBIF 22 µg solution injectable en seringue pré-remplie : 04/05/1998</li><li>- REBIF 44 µg solution injectable en seringue pré-remplie : 29/03/1999</li><li>- REBIF 8,8 µg/22 µg solution injectable en seringue pré-remplie : 19/01/2006</li><li>- REBIF 22 µg/0,5 ml et REBIF 44 µg/0,5 ml solution injectable en cartouche : 16/01/2009</li><li>- REBIF 44 µg/0,5 ml et REBIF 22 µg/0,5 ml solution injectable en cartouche pré-remplie : 16/01/2009</li><li>- REBIF 22 µg, REBIF 44 µg et REBIF 88,8 µg/22 µg, solution injectable en stylo pré-rempli : 02/06/2010</li></ul> <p>Rectificatifs en juillet 2015 (<i>cf.</i> tableau face/face en annexe).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I. Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament d'exception.</p>
Classification ATC	<p>2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A immunostimulants L03AB Interférons L03AB07 Interféron bêta 1 a</p>

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 19 octobre 2011 et dans son avis d'inscription dans une extension d'indication du 20 juin 2012, la Commission a considéré que le SMR de la gamme REBIF était important dans les indications respectives de leurs AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

REBIF 44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg :

« 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.

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

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

### REBIF 22 µg :

« 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.

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

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

- une étude clinique randomisée, comparative versus teriflunomide déjà évaluée par la Commission dans l'avis d'inscription d'AUBAGIO du 05/03/2014<sup>1</sup> ;
- deux études cliniques randomisées, comparatives versus alemtuzumab, déjà évaluées par la Commission dans l'avis d'inscription de LEMTRADA du 06/01/2015<sup>2 3</sup> ;
- deux méta-analyses de la Cochrane Collaboration dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements de la sclérose en plaques (SEP)<sup>4 5</sup>

▀ Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 04/11/2011 au 03/05/2015).

▀ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant la rubrique « effets indésirables :

- ajout de l'effet indésirable commun aux interférons « hypertension artérielle pulmonaire » (cf. tableau face/face en annexe).

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

---

<sup>1</sup> Vermersh P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705-16

<sup>2</sup> Cohen J et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-26

<sup>3</sup> Coles A et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39

<sup>4</sup> Filippini G et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013

<sup>5</sup> Tramacere I et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

### 4.3.1 Etudes observationnelles

#### ► Données issues du registre Lorrain ReLSEP (non publiées)

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude observationnelle rétrospective réalisée à partir des données du registre Lorrain sur la sclérose en plaques (ReLSEP). Ces données, collectées via l'utilisation du logiciel EDMUS (European Database of Multiple Sclerosis), ont été extraites le 12/04/2012 permettant un suivi moyen des patients de 13,8 ans.

A cette date, 4 129 patients avec une SEP diagnostiquée étaient recensés dans le registre ReLSEP: 3 704 avec une forme rémittente récurrente (RR) et 425 avec une forme d'emblée progressive. Près de 72,6 % des patients étaient des femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 31,9 ans (écart-type=10,4). Le nombre moyen de poussées au cours des 4 premières années était de 2,5 (écart type=1,7) parmi les patients évaluables (n=3 158).

La plupart des patients atteints de SEP-RR ont reçu un traitement de fond (N=2 588, 80,8%). Parmi les patients traités, 68 % ont reçu un interféron, 20,6 % ont reçu de l'acétate de glatiramère, 9,6% ont reçu du natalizumab ou fingolimod, 25,8 % ont reçu un immunosuppresseur et 0,8% ont reçu un traitement oral (teriflunomide ou diméthylfumarate).

REBIF a été prescrit chez 766 patients (21,0 %). Il s'agissait d'une prescription de 1<sup>ère</sup> intention dans 76,5 % des cas, de 2<sup>ème</sup> intention dans 18,8 % des cas et de 3<sup>ème</sup> intention ou plus dans 4,7 % des cas. La durée médiane de la première prescription de REBIF a été de 15,7 mois. Celle-ci a été arrêtée dans 67,1 % des cas. Les raisons principales d'arrêt de la 1<sup>ère</sup> prescription ont été : convenance personnelle (14,4 %), inefficacité (12,5 %), intolérance générale (9,5 %) et intolérance cutanée (3,5 %).

Cette étude observationnelle avait également pour objectif de comparer l'efficacité de REBIF par rapport à l'interféron  $\beta$ 1a (AVONEX), l'interféron  $\beta$ 1b (BETAFERON/EXTAVIA) et à l'acétate de glatiramère (COPAXONE) en termes de risque de poussées et de progression du handicap. En l'absence de données permettant de s'assurer du caractère comparable des groupes, ces résultats ne seront pas détaillés.

#### ► Autres données observationnelles (non publiées)

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données de 11 centres de soins français spécialités dans la SEP collectées via le logiciel EDMUS. L'extraction pour cette analyse a été effectuée en janvier 2015 permettant un suivi moyen des patients de 11,5 ans.

A cette date, 15 039 patients atteints d'une SEP-RR ou une SEP secondairement progressive avec poussées étaient recensés dans cette base de données. Près de 74% des patients étaient des femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 31,6 ans (écart-type=9,8). Environ 96 % des patients (N=14 391) ont eu au moins une poussée pendant la période considérée.

La majorité des patients (71,8%) ont reçu au moins un traitement de fond pendant la période étudiée. Les patients ont reçu en moyenne 2,12 lignes de traitement (43,9 % une seule, 27,3 % deux et 28,8 % trois ou plus). Le délai moyen entre le début de maladie et l'instauration du traitement de 1<sup>ère</sup> intention a été de 4,7 ans en moyenne pour les formes RR. Sur l'ensemble des prescriptions (22 853), les interférons représentaient près de la moitié des traitements prescrits (46,9 % dont 13,7 % pour REBIF uniquement). Environ 14,9 % ont reçu de l'acétate de glatiramère, 13,8 % ont reçu du natalizumab ou fingolimod, 2,2 % ont reçu un traitement oral (teriflunomide ou diméthylfumarate) et 17,6 % ont reçu un autre traitement (alemtuzumab, hors AMM ou médicament à l'essai).

REBIF a été prescrit chez 3 008 patients (27,9%). Il s'agissait d'une prescription de 1<sup>ère</sup> intention dans 65% des cas (N=1 959). La durée moyenne du traitement par REBIF en 1<sup>ère</sup> intention a été de 33,3 mois (écart type=32,2). Les raisons principales d'arrêt de la 1<sup>ère</sup> prescription ont été :

absence d'efficacité (17,4 %), intolérance générale (12,9 %), arrêt programmé (12,0%) et n'ont pas été renseignées dans 34,5% des cas.

Parmi les 1 959 patients traités par REBIF en 1<sup>ère</sup> intention, 55,2% ont reçu au moins une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (N=1 081) par acétate de glatiramère dans 28,2 % des cas, autre interféron dans 25,3 % des cas ou par natalizumab ou fingolimod dans 23,5 % des cas.

### 4.3.2 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), les spécialités REBIF ont fait l'objet de 7 172 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la sclérose en plaques et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19/11/2011, la place de REBIF dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19/11/2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités REBIF reste important dans les indications de leur AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 06 ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques du RCP	AMM d'août 2014	AMM actuelle (variation de Juillet 2015)
4.8 Effets indésirables	<p>[...]</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et</u> <u>médiastinales</u></p> <p>Peu fréquent : Dyspnée*</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></p> <p>Peu fréquent : Dyspnée*</p> <p><b>Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire*</b> <b>(effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire)</b></p> <p>[...]</p> <p><b><u>Hypertension artérielle pulmonaire</u></b></p> <p><b>Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.</b></p> <p>[...]</p>