HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 octobre 2006

BETAFERON 250 microgramme/ml (8MUI), poudre et solvant pour solution injectable
Boite de 15 flacons en verre, code CIP : 340 409-2

Laboratoires SCHERING

Interféron bêta -1b

Liste I – médicament d'exception
Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement
Médicament à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie

Date de l'AMM (centralisée): 30 novembre 1995
Derniers rectificatifs :
- 26/01/1999 : extension des indications thérapeutiques (SEP-SP)
- 19/11/2001 : modification du libellé de l'indication SEP-SP
- 27/04/2006 : extension d'indication chez les patients avec un seul événement démyélinisant (CIS).

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique «Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et, si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Interféron bêta 1 b

1.2. Indications

BETAFERON est indiqué dans le traitement de la forme rémittente-récurrente de SEP avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

BETAFERON est également indiqué dans le traitement de la forme secondairement progressive de SEP, évoluant par poussées.

BETAFERON est également indiqué dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et, si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

1.3. Posologie

Le traitement par BETAFERON doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie.

Adulte à partir de 18 ans
La dose recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées (forme rémittente-récurrente) ou secondairement progressive est de 250 microgrammes (8 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours.
Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début de traitement (Cf. RCP).

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités. On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période de 5 ans chez des patients atteints de SEP rémittente-récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de SEP secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité de BETAFERON a été démontrée pendant les deux premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité de BETAFERON sur l'ensemble de cette période. **Chez les patients présentant un seul événement clinique évocateur d'une SEP, l'efficacité a été démontrée sur une période de deux ans**.

Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs, par exemple dans les situations suivantes : progression constante du score EDSS pendant 6 mois, recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'ACTH en un an de traitement par BETAFERON.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03 : Immunomodulateurs
A : Immunostimulants
B : Interférons
08 : Interféron bêta 1b

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

AVONEX 30 µg (6 MUI), poudre et solvant pour solution injectable IM est le seul autre interféron *bêta* (1a) indiqué dans le traitement des patients à haut risque de développer une SEP rémittente après le premier épisode démyélinisant (avis de la Commission de la Transparence en date du 8 janvier 2003).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une étude réalisée versus placebo.

Etude BENEFIT (BEtaferon in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment)

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de l'injection sous-cutanée de 250 µg (8MUI) de BETAFERON (IFN-1b) chez des patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, monofocal ou multifocal, évocateur de SEP.

Méthodologie : Etude de phase III versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 487 patients pendant 24 mois.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 45 ans, avec un premier événement démyélinisant datant de moins de 60 jours, un niveau compris entre 0 et 5 sur l'échelle de système fonctionnel (FS) et d'étendue du handicap (EDSS) et au moins 2 lésions en T2 de taille ≥ 3mm, avec au moins une lésion, périventriculaire ou sous-tentorielle à l'IRM.

Traitement :
- BETAFERON : injection sous-cutanée de 250 µg (8MUI), un jour sur 2 (n=292)
- Placebo (n=176), selon les mêmes modalités d'administration.

487 patients ont été randomisés et l'analyse en ITT a porté sur 468 patients.

Critères principaux d'évaluation :
- délai d'apparition d'une sclérose en plaque cliniquement définie (SEPCD),
- délai d'apparition d'une SEP confirmée selon les critères de Mac Donald[1]

1 McDonald et al. "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from international Panel for diagnosis of multiple sclerosis". Ann. Neurol 2001 ; 50 : 121-127.

Analyse statistique :
- dans un premier temps, la différence observée sur le délai d'apparition de SEP entre les deux traitements a été testée par log-rank,
- dans un deuxième temps, une analyse de régression a été réalisée pour déterminer les odds ratio et mesurer l'effet du traitement.

3.1.1. Résultats:

- *Test du log-rank :*

Pourcentage de patients chez lesquels une SEP a été diagnostiquée à 2 ans :

	PLACEBO SC 1 jour sur 2 (n=176)	**BETAFERON 250 µg 1 jour sur 2 (n=292)**	**p**
SEPCD	45%	28%	p<0,0001
SEP confirmée par McDonald	85%	69%	p<0,00001

Le délai d'apparition de SEPCD a été prolongé de 363 jours en moyenne sous BETAFERON (618 jours) par rapport au placebo (255 jours).

- *Analyse de régression :*

Après 2 ans de suivi :
- la réduction du risque relatif de survenue de SEPCD sous BETAFERON versus placebo a été de 47% (Hazard ratio = 0,53, IC 95% [0,39 ; 0,73], p<0,0001),
- la réduction du risque relatif de survenue de SEP confirmée par les critères de Mc Donald sous BETAFERON versus placebo a été de 43% (Hazard ratio = 0,57, IC 95% [0,46 ; 0,71], p<0,00001).

3.1.2. Analyse en sous-groupes (post-hoc) :

Une analyse *post-hoc* a été réalisée sur des sous-groupes de patients considérés à risque sévère de développer une SEPCD définie par la présence à l'IRM initiale d'au moins 9 lésions T2 ou au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium (Gd+) ou présentant une SEP multifocale par rapport aux patients à risque faible.

Effet du traitement par BETAFERON par rapport au placebo dans les sous-groupes en fonction des facteurs initiaux indiquant une dissémination ou activité basse ou élevée de la maladie.

	Placebo *RR (n)*	**BETAFERON** *RR (n)*	**Hazard ratio** [IC 95%]	**p**
Classification clinique :				
- Monofocale	46,6% (93)	24,3% (153)	0,45 [0,28-0,71]	0,001
- Multifocale	43,9% (83)	30,7% (139)	0,63 [0,39-0,99]	0,044
Lésions en T2 :				
- <9	39,3% (53)	17,7% (85)	0,40 [0,20-0,79]	0,008
- ≥ 9	47,9% (123)	31,5% (207)	0,57 [0,39-0,83]	0,002
Gd+ :				
- aucune,	40,7% (104)	19,6% (162)	0,43 [0,26-0,70]	<0,001
- ≥ 1	52% (70)	38% (128)	0,62 [0,39-0,96]	0,032

RR : risque relatif estimé

Au cours de cette étude, 15,1% des patients du groupe BETAFERON et 10,2% des patients du groupe placebo ont arrêté prématurément leur traitement (arrêts de traitement toutes causes).

3.2. Effets indésirables

Tolérance clinique (exprimée en pourcentage de patients ayant présenté l'effet indésirable):

	PLACEBO SC 1 jour sur 2 (n=176)	**BETAFERON 250 µg 1 jour sur 2 (n=292)**
Réactions au site d'injection	10,8%	52,1%
Syndrome pseudo-grippal	19,3%	46,2%
Lymphopénie	5,7%	18,2%
Effets indésirables graves	6,8%	6,8%
Arrêt de traitement pour EI	0,6% (1)	8,2% (24)

Des augmentations de grade 3 et 4 des enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) sont apparues plus fréquemment chez les patients du groupe BETAFERON (15,4%, 11%) que chez ceux du groupe placebo (4,5%/, ,8%) mais aucune n'a entraîné d'arrêt de traitement.

Le profil de tolérance observé dans cet essai est en concordance avec celui rapporté dans les études précédentes.
Conformément au RCP, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'améliorer la tolérance BETAFERON.

3.3. Conclusion

Le traitement par BETAFERON des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie, permet de diminuer le risque de survenue d'un second épisode à 2 ans par rapport au placebo.
La réduction du risque relatif d'apparition d'un second épisode démyélinisant cliniquement démontré observée dans la population en intention de traiter a été de 47% (HR = 0,53, IC 95% [0,39 ; 0,73], p<0,0001) au cours des 2 années de suivi.

Les conséquences du traitement précoce par BETAFERON observées à 2 ans sur l'évolution à long terme de la maladie et sur le handicap ne sont pas connues.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu *(dans l'extension d'indication, traitement après un seul événement démyélinisant)*

La sclérose en plaques est une pathologie se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Il existe une alternative médicamenteuse, AVONEX (Interféron béta 1a) indiquée dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et, si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

Intérêt de santé publique :
La SEP constitue un fardeau modéré en termes de santé publique. Celui des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant est faible en raison de leur nombre plus restreint.
L'amélioration de la prise en charge de la SEP constitue un besoin de santé publique. Elle est notamment une des priorités identifiées par le GTNDO*.
Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport au traitement disponible.
La spécialité BETAFERON ne devrait donc pas être en mesure d'apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.
*Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

Le Service Médical Rendu dans cette extension d'indication est *important.*

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans cette extension d'indication, en tenant compte des incertitudes liées aux comparaisons indirectes, la Commission de la Transparence note que la quantité d'effet obtenue dans l'étude « Benefit » pour BETAFERON semble être du même ordre de grandeur que celle obtenue dans l'étude « Champs » pour AVONEX (avis de la Commission de la Transparence en date du 8 janvier 2003).
Par conséquent, la Commission considère que la spécialité BETAFERON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la spécialité AVONEX (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique (dans le cadre de l'extension d'indication)

BETAFERON est le second interféron *bêta* indiqué dans le traitement des patients à haut risque de développer une SEP après un premier épisode démyélinisant.

L'évolution de la maladie est imprévisible et variable en termes de fréquence des poussées, de séquelles, de progression du handicap. L'existence de formes bénignes ou de sévérité modérée de SEP justifie de ne pas traiter tous les patients dès la première poussée.

Seuls les patients considérés à haut risque d'évolution vers une SEP cliniquement confirmée doivent être mis sous traitement. Il n'existe pas de facteur prédictif spécifique d'évolution de la maladie mais la dissémination spatiale et temporelle des lésions à l'IRM est en faveur d'une forme évolutive de SEP. La charge lésionnelle en T2 et la présence de lésions rehaussées par le gadolinium constituent les critères actuellement retenus (Mc Donald[2,3]).

Sont considérés à haut risque les patients qui réunissent les critères IRM suivants :

a) <u>Critères de dissémination dans l'espace</u> :
Mise en évidence à l'IRM (3 des 4 critères suivants) :
- une lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions en T2 en l'absence de lésions réhaussées par le gadolinium,
- au moins trois lésions périventriculaires,
- au moins une lésion sous-tentorielle,
- au moins une lésion juxta-corticale.

Note : une lésion médullaire peut remplacer une lésion encéphalique
Lorsque le premier épisode démyélinisant est polysymptomatique (objectivation sans ambiguïté d'au moins 2 localisations par la clinique), les critères IRM de dissémination dans l'espace précédents ne sont pas requis.

---

2 Critères IRM de Mc DONALD et al, « Conférence de Consensus sur la Sclérose en Plaques » ANAES 7 et 8 juin 2001
3 Polman CH « Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the Mac Donald criteria ». Ann. Neurol, December 2005,58(6):840-6.

b) *Critères de dissémination dans le temps* :
Si la première IRM est réalisée 3 mois ou plus après la survenue de l'épisode neurologique inaugural :
- la présence d'une lésion Gd+ suffit à attester de la dissémination dans le temps, pourvu qu'il s'agisse d'un territoire distinct de celui impliqué dans l'épisode neurologique initial.
- en l'absence de lésion Gd+, une deuxième IRM est requise dans un délai recommandé de trois mois entre les deux imageries : la dissémination temporelle est attestée par la présence d'une lésion nouvelle en T2 ou d'une lésion Gd+.

Si la première IRM est réalisée moins de 3 mois après l'épisode neurologique inaugural,
- la présence d'une lésion Gd+ nouvelle sur une deuxième IRM réalisée au moins trois mois après l'épisode neurologique inaugural atteste de la dissémination dans le temps.
- en l'absence de lésion Gd+ sur cette deuxième IRM, la présence d'une lésion nouvelle en T2 ou d'une lésion Gd+ sur une troisième IRM réalisée au moins trois mois après l'imagerie initiale, atteste de la dissémination temporelle.

Ainsi les patients ayant présenté un seul événement neurologique compatible avec une pathologie démyélinisante, peuvent être traités si cet événement est associé aux critères suivants :
- une symptomatologie (ou une poussée) suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse,
- si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et,
- si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie (tels que définis supra).

La répétition des IRM n'apparaît pas justifiée dans le suivi du patient.

4.4. Population cible

La population cible de BETAFERON dans cette indication est représentée par les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

A partir de cette définition, la population cible peut être estimée de la manière suivante :
L'incidence de la sclérose en plaque est estimée à 2000 nouveaux cas par an[4] dont 80 à 85% présentent une forme rémittente de la maladie soit 1600 à 1700 patients, qui correspondent à la population cible du traitement de la première poussée.
Le traitement par l'interféron étant relativement contraignant pour une maladie qui a un certain degré d'imprévisibilité, il peut être envisagé que 30 % des patients auront un suivi simple, avec des IRM régulières alors que 60 % d'entre eux pourraient être traités soit par l'un soit par l'autre des interférons (avis d'expert).

Ainsi, la population cible de BETAFERON dans cette indication est estimée à 960 à 1020 patients par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : adapté au conditions de prescription
Taux de remboursement : 65%

4 « Sclérose en plaque », DGS/GTNDO, 13/03/2003.