

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

Interféron bêta-1b

BETAFERON

Journal officiel du 24 avril 2007

BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable.

BETAFERON (interféron bêta-1b) appartient à la classe des immunomodulateurs indiqués dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP).

Plusieurs spécialités à base d'interféron bêta sont commercialisées. Chacune a été évaluée avec des critères spécifiques dans des indications données. Les libellés des indications ne sont pas totalement superposables.

Médicament d'exception.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

I. – INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES PRISES EN CHARGE

BETAFERON est indiqué dans le traitement de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années :

- traitement de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, 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.

a) Les patients monosymptomatiques sont considérés à haut risque sur les critères IRM suivants :

Critères de dissémination dans l'espace :

Mise en évidence d'au moins 3 des 4 critères suivants :

- une lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions hyperintenses en T2 (en l'absence de lésion Gd+) ;
- au moins une lésion sous-tentorielle ;
- au moins une lésion juxta-corticale ;
- au moins trois lésions périventriculaires.

Nota. – Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale.

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 dans le temps 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 dans le temps ;

b) Chez les patients polysymptomatiques (au moins deux localisations cliniques), seuls les critères de dissémination dans le temps sont requis.

II. – *POSOLOGIE ET MODE D’ADMINISTRATION*

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

Adulte (≥ 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.

La dose initiale est de 62,5 microgrammes (0,25 ml) en injection sous-cutanée tous les deux jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu’à 250 microgrammes (1,0 ml) administrés tous les deux jours. La période d’augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d’événements indésirables significatifs.

Pour obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 250 microgrammes (1,0 ml) tous les deux jours devra être atteinte.

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.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

BETAFERON ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 18 ans en raison du manque de données suffisantes concernant la sécurité et l’efficacité d’emploi.

III. – *EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE*

1. **Efficacité**

Sclérose en plaques de type rémittente-récurrente

L’efficacité de BETAFERON dans la sclérose en plaques de type rémittente-récurrente a été démontrée lors d’une étude multicentrique, randomisée, en double insu, versus placebo (étude nord-américaine) incluant 372 patients (score EDSS de 0 à 5,5) répartis en 3 groupes parallèles recevant respectivement un

placebo, BETAFFERON 1,6 M UI et BETAFFERON 8 M UI en administration sous-cutanée, un jour sur deux.

Au terme de 2 années, une différence significative en faveur de BETAFFERON à la posologie 8 M UI a été observée pour les deux critères d'évaluation principaux de l'étude. La fréquence des poussées a été réduite d'environ 30 % (0,84 poussée sous BETAFFERON versus 1,27 poussée sous placebo) et la proportion de patients exempts de nouvelle poussée était de 31 % dans le groupe traité contre 16 % dans le groupe placebo.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet de BETAFFERON sur le handicap, la durée des poussées, la symptomatologie persistant entre les poussées et la progression de la maladie. Il n'y a pas de données concernant l'effet de BETAFFERON sur l'accomplissement des activités quotidiennes ou sociales.

Chez 38 % des patients traités, il apparaît une activité neutralisante de l'interféron bêta-1b. Chez la majorité de ces patients développant une telle activité, le nombre de poussées redevient comparable à celui observé dans le groupe placebo au bout de 18 à 24 mois.

L'étude INCOMIN a comparé l'efficacité et la tolérance de BETAFFERON (250 microgrammes en SC tous les 2 jours) à celles d'AVONEX (30 microgrammes en intramusculaire 1 fois par semaine) chez 188 patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente (score EDSS moyen compris entre 1 et 3,5) dans une étude prospective, randomisée, multicentrique, menée en ouvert.

A 2 ans, le pourcentage de patients sans nouvelles poussées est plus important sous BETAFFERON (51 %) que sous AVONEX (36 %).

BETAFFERON s'est avéré également plus efficace qu'AVONEX sur les critères secondaires suivants : taux de poussées moyen annuel par patient (0,5 *versus* 0,7), proportion de patients avec progression confirmée du handicap (13 % *versus* 30 %).

Les réactions locales ont été plus fréquentes dans le groupe traité par BETAFFERON (dont 1 cas de nécrose ayant conduit à une sortie de l'étude), tout comme la présence de taux d'anticorps neutralisants plus fréquente dans le groupe traité par BETAFFERON. Au total, 9 patients sont sortis de l'étude dans le groupe BETAFFERON dont 5 pour effets indésirables et 15 patients dans le groupe AVONEX dont 10 pour manque d'activité ou progression de la maladie.

Le traitement en ouvert, éthiquement justifié, atténue la pertinence de l'étude.

Les données, issues de cette étude comparant 2 interférons bêta, sont en faveur d'un effet-dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un interféron sur l'autre.

Sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées

Deux essais cliniques contrôlés *versus* placebo dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques ont été menés avec un total de 1 657 patients (score EDSS compris entre 3,5 et 6,5 : patients capables de marcher). L'évolution progressive de la maladie était objectivée par une aggravation du handicap sur une période de 6 mois.

Les deux études ont donné des résultats divergents sur le délai de progression du handicap.

La première étude montre un ralentissement de la progression de la maladie chez les patients traités par BETAFFERON dès le 9^e mois, maintenu jusqu'à la fin de la période d'observation (33 mois). Une progression du handicap a été observée chez 38,9 % des patients dans le groupe sous BETAFFERON *versus* 49,7 % sous placebo.

La seconde étude n'a pas mis en évidence de ralentissement de la progression du handicap. Cependant, la maladie était moins active que celle des patients de la première étude. Sur les critères secondaires, le taux annuel de nouvelles poussées est plus faible dans le groupe traité par BETAFFERON (0,16) que dans le groupe placebo (0,28).

La méta-analyse de ces deux études avec analyses rétrospectives en sous-groupes montre l'efficacité de BETAFFERON dans la maladie secondairement progressive avec poussées.

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.

L'étude BENEFIT, randomisée, contrôlée *versus* placebo, double aveugle a évalué, pendant 24 mois, l'efficacité et la tolérance de l'injection sous-cutanée de 250 microgrammes (8 MUI) de BETAFERON (IFN-1b) chez des patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, multifocal ou multifocal, évocateur de SEP

Les patients inclus devaient avoir présenté 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 ≥ 3 mm, avec au moins une lésion, périventriculaire ou sous-tentorielle à l'IRM.

Ainsi, 487 patients ont été randomisés et 468 ont été analysés en intention de traiter (BETAFERON n = 292, placebo n = 176). Les patients ont reçu une injection sous-cutanée de 250 microgrammes (8 MUI), un jour sur deux de BETAFERON ou de placebo selon les mêmes modalités d'administration.

Les critères principaux d'évaluation ont été le délai d'apparition d'une sclérose en plaque cliniquement définie (SEPCD) et le délai d'apparition d'une SEP confirmée selon les critères de Mac Donald.

A 2 ans, cette étude a permis de démontrer que le traitement par BETAFERON des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie, diminue le risque de survenue d'un second épisode 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.

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. Cette analyse a montré une meilleure efficacité de BETAFERON chez les patients les moins sévères.

La méthodologie de l'étude ne permet pas de déterminer les conséquences du traitement précoce par BETAFERON observées à 2 ans sur l'évolution à long terme de la maladie et sur le handicap.

Dans cette étude, un syndrome pseudo-grippal a été rapporté par 46,2 % des patients sous BETAFERON et 19,3 % des patients sous placebo. Une Lymphopénie a été observée chez 18,2 % des patients sous BETAFERON et 5,7 % des patients sous placebo. 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.

2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, céphalées, myalgies, arthralgie, malaise ou sueurs) ;
- réactions au site d'injection (inflammation, douleur, nécrose).

IV. – STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement doit être instauré et suivi par un spécialiste en neurologie.

BETAFERON est indiqué dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années et dans la forme secondairement progressive évoluant par poussées.

Le diagnostic de sclérose en plaques s'appuie sur un faisceau de critères cliniques, biologiques et radiologiques. Une poussée est définie par l'apparition ou l'aggravation d'un symptôme neurologique

durant plus de 24 heures et séparée d'un épisode précédent d'au moins un mois, en l'absence d'épisode intercurrent (fièvre, infection...).

Seuls les patients ambulatoires capables de se déplacer seuls ou avec une aide et ayant eu au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années peuvent être traités par BETAFERON.

Le traitement s'adresse aussi à 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.

Les diagnostics différentiels possibles doivent être exclus.

L'existence de formes bénignes ou de sévérité modérée de SEP et la pénibilité du traitement (administration intramusculaire, effets indésirables) justifient de ne pas traiter tous les patients dès la première poussée. Seuls les patients considérés à haut risque d'évolution vers une SEP cliniquement définie doivent être traités.

Il n'y a pas de facteur prédictif spécifique d'évolution de la maladie mais la dissémination dans l'espace et dans le temps 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 (lésions Gd+) à l'IRM constituent les critères prédictifs actuellement retenus (1) (2).

(1) W. Ian McDonald *et al.*, *Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*. Ann Neurol 2001 ; 50 : 121-127.

(2) Conférence de Consensus, Fédération française de neurologie, ANAES, *La Sclérose en plaques*, 7 et 8 juin 2001.

Mise sous traitement

1. Le neurologue doit s'assurer que le patient répond aux critères suivants (voir annexes II-1, II-2-1, II-2-2) :

Forme rémittente-récurrente ou secondairement progressive évoluant par poussées :

- patient ayant eu au moins 2 poussées récurrentes au cours des 2 années précédentes ;
- patient capable de se déplacer seul (score sur l'échelle de handicap de Kurtzke $\leq 5,5$).

Evénement démyélinisant isolé 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 le patient est considéré à haut risque de développer une SEP cliniquement définie (cf. chapitre I^{er} Indications thérapeutiques prises en charge).

2. L'interféron bêta-1b est contre-indiqué dans les cas suivants :

- grossesse ;
- allaitement ;
- antécédents d'hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, à l'albumine humaine ou à l'un quelconque des excipients ;
- dépression sévère et/ou idées suicidaires ;
- décompensation d'une insuffisance hépatique.

3. L'interféron bêta-1b doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques ou traités par antiépileptiques, ainsi que chez les patients atteints de troubles cardiaques ou d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère et chez les patients immunodéprimés.

4. Il est nécessaire de pratiquer avant la mise sous traitement les examens suivants :

- numération-formule sanguine (NFS) et numération plaquettaire ;

- transaminases : ALAT, ASAT ;
- ECG.

La constatation d'une leucopénie ou d'une thrombopénie sévère, d'une élévation importante des transaminases (> 3 fois la valeur normale), doit conduire à différer le traitement. La constatation de troubles du rythme doit conduire à prendre un avis spécialisé avant la mise en oeuvre du traitement.

5. Il est indispensable d'informer le patient de la survenue éventuelle d'effets indésirables sous traitement. Les réactions générales (syndrome pseudogrippal), fréquentes en début de traitement, peuvent être atténuées par la prise d'antalgiques ou d'AINS antipyrétiques.

6. Les femmes en âge de procréer et traitées par BETAFERON doivent utiliser une méthode contraceptive efficace. En l'absence de données concernant le passage de BETAFERON dans le lait maternel, il faut choisir entre l'arrêt de l'allaitement et l'interruption du traitement.

7. Tout traitement immunosuppresseur doit avoir été interrompu depuis au moins 3 mois avant la mise en route du traitement par l'interféron bêta-1b.

8. Il est souhaitable que le traitement soit instauré à distance d'au moins 1 mois d'une poussée.

Suivi du traitement

Efficacité

Pour un patient donné, il n'y a pas de critère clinique permettant de prévoir la réponse au traitement.

En cas de poussée, il n'y a pas de contre-indication à la mise en oeuvre d'une corticothérapie.

Chez les patients répondeurs, après 2 ans de traitement, une évaluation clinique globale devra être faite. La décision de poursuivre le traitement au-delà devra être prise au cas par cas en fonction des résultats cliniques.

Chez les patients non répondeurs, il est souhaitable de pratiquer la recherche d'une activité neutralisante sérique anti-interféron. L'apparition d'une activité neutralisante est associée à une moindre efficacité clinique, pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus important chez les patients dont l'activité neutralisante est plus élevée. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur l'activité clinique de la maladie plutôt que sur l'activité neutralisante.

Tolérance

Une numération-formule sanguine, une numération plaquettaire et un dosage des enzymes hépatiques (ALAT-ASAT) devront être réalisés régulièrement au cours du traitement (tous les mois les 3 premiers mois puis tous les 3 mois).

Une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et le traitement devra être interrompu si les taux augmentent de façon significative (à plus de 3 fois la valeur normale) ou s'ils sont associés à des symptômes suggérant la survenue d'une hépatite. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié.

Les patients à risques (antécédents de troubles dépressifs ou comitiaux, anémie, leucopénie, thrombopénie [isolées ou associées], troubles cardiaques, insuffisants rénaux sévères ou hépatiques sévères) doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement attentive.

Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de :

- progression du handicap sur une période de 6 mois, malgré le traitement par BETAFERON ;
- recours à au moins trois cures de corticoïdes ou d'ACTH, pendant une année de traitement par BETAFERON.

En cas de réactions graves d'hypersensibilité telles que bronchospasme, réaction anaphylactique, l'administration de BETAFERON doit être interrompue et un traitement médical approprié rapidement instauré.

L'arrêt du traitement par BETAFERON doit être envisagé chez les patients présentant des symptômes de dépression.

La survenue d'effets graves ou inattendus doit être obligatoirement notifiée par les professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance.

V. – SPÉCIFICATIONS ÉCONOMIQUES ET MÉDICO-SOCIALES

Laboratoire titulaire de l'AMM : Schering AG Pharma.

Coût du traitement :

CODE CIP	NOM DE LA SPÉCIALITÉ et conditionnements	PRIX PUBLIC (en euros)
340 409-2	BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable, boîte de 15 flacons en verre.....	1 013,61
377 202-2	BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable, boîte de 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool.....	1 013,61

Conservation

Durée de conservation de 24 mois entre 2 et 8°C.

Il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après sa reconstitution. Toutefois, le produit s'est montré stable, sur le plan physico-chimique, pendant 3 heures à 2-8°C.

Ne pas congeler.

L'utilisateur peut conserver BETAFERON non reconstitué en dehors du réfrigérateur pendant une durée ne dépassant pas trois mois à une température ne dépassant pas 25°C, sans dépasser la date de péremption.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

Conditions de prise en charge

Taux de remboursement : 65 %.

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Elle doit être conforme aux indications mentionnées dans cette fiche.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à HAS, 143-147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis Cedex.