

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrREBIF<sup>MD</sup>**

(Interféron bêta-1a Injectable)

22 mcg/0,5 mL et 44 mcg/0,5 mL  
Solution pour injection dans des seringues préremplies

Multidose 22 mcg × 3 (66 mcg/1,5 mL)  
Multidose 44 mcg × 3 (132 mcg/1,5 mL)  
Solution pour injection dans des cartouches préremplies

Immunomodulateur

**EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada**

2695 North Sheridan Way, Suite 200

Mississauga ON L5K 2N6

EMD Serono est une filiale de Merck KGaA Darmstadt, Allemagne

[www.emdserono.ca](http://www.emdserono.ca)

Date d'approbation:

05 février 1998

Date de révision :06 février  
2020

LIII 29 mars 2021

Numéro de contrôle de soumission : 225158

<sup>MD</sup> est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

## Table des matières

<b>PREMIÈRE PARTIE: INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	3
RÉSUMÉ DE L'INFORMATION PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTION MÉDICAMENTEUSE.....	46
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	47
SURDOSAGE.....	49
MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	49
STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION.....	50
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	50
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	50
<b>DEUXIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	52
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE .....	52
ESSAIS CLINIQUES .....	53
PHARMACOLOGIE .....	77
TOXICOLOGIE .....	79
RÉFÉRENCES .....	81
<b>TROISIÈME PARTIE : INFORMATION POUR LE PATIENT</b> .....	83
<b>TROISIÈME PARTIE : INFORMATION POUR LE PATIENT</b> .....	89

**REBIF<sup>MD</sup>**  
(Interféron bêta-1a Injectable)

**PREMIÈRE PARTIE: INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ  
RÉSUMÉ DE L'INFORMATION PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formats / Concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux à incidence clinique</b>
Injection sous-cutanée	Solution d'interféron bêta-1a pour injection dans une seringue préremplie/ 22 mcg /0,5 mL 44 mcg/0,5 mL	Mannitol, alcool benzylique, poloxamer-188, méthionine, tampon d'acétate de sodium 0,01 M pH 4,2  Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir <i>PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	Solution d'interféron bêta-1a pour injection dans une cartouche préremplie/ 22 mcg × 3 (66 mcg/1,5 mL) 44 mcg × 3 (132 mcg/1,5 mL)	Mannitol, alcool benzylique, poloxamer-188, méthionine, tampon d'acétate de sodium 0,01 M pH 3,9  Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir <i>PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

## DESCRIPTION

REBIF (Interféron bêta-1a Injectable) est un produit de glycoprotéine stérile, purifié, fabriqué selon des techniques d'ADN recombinant et formulé pour être injecté. Le principe actif de REBIF est produit par des cellules ovariennes de hamster chinois ayant fait l'objet d'une recombinaison génétique. L'interféron (IFN) bêta-1a est une glycoprotéine très purifiée qui comprend 166 acides aminés et dont le poids moléculaire approximatif est de 22 500 daltons. Il compte un fragment de glucide à liaison-N fixé à l'Asn-80, semblable à l'interféron bêta humain naturel.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

REBIF est indiqué pour :

- le traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaques,
  - pour réduire le nombre et la gravité des poussées cliniques,
  - ralentir la progression de l'invalidité physique,
  - réduire le besoin de recourir à une corticothérapie,
  - réduire le nombre de séjours à l'hôpital pour le traitement de la sclérose en plaques, et
  - réduire l'activité lésionnelle observée au moyen d'évaluations d'IRM en T1 marquées au Gd et en T2 (fardeau de la maladie).
  
- le traitement des patients qui ont subi un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif et un résultat anormal d'IRM révélant des lésions typiques de la SEP, qui présentent un risque élevé d'évoluer vers une sclérose en plaques cliniquement certain.

Avant de commencer le traitement par REBIF, les autres diagnostics doivent être exclus.

Lors d'un essai clinique de deux ans réalisé sur des patients souffrant d'un syndrome clinique isolé (SCI), il a été prouvé que REBIF retardait l'apparition de la sclérose en plaques (SEP) d'après les critères définis par McDonald (critères de 2005) ainsi que d'autres caractéristiques de la maladie (voir la DEUXIÈME PARTIE, section ESSAI CLINIQUE).

Les formes rémittentes de la sclérose en plaques comprennent les sous-groupes de sclérose en plaques dans lesquels les patients ont toujours des poussées de dysfonction neurologique, incluant la sclérose en plaques rémittente traditionnelle, mais aussi les patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire qui ont toujours des poussées.

Bien que REBIF n'ait pas affecté la progression de l'invalidité chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire, l'étude clinique a démontré que les patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire qui ont toujours des poussées, avaient obtenu une amélioration statistiquement significative du taux de poussées et des évaluations de l'activité de la maladie obtenues par IRM en comparaison avec les patients recevant le placebo.

REBIF n'a pas encore été étudié chez les patients atteints de la forme progressive primaire de sclérose en plaques et ne doit pas être administré à ces patients.

## CONTRE-INDICATIONS

REBIF est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à n'importe quelle autre composante de la formulation (voir COMPOSITION).

REBIF est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une hépatopathie décompensée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lésions au foie).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

REBIF devrait être utilisé sous la surveillance d'un médecin. La première injection devrait être donnée sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant les qualifications requises.

**Les femmes en âge de procréer qui reçoivent REBIF doivent être avisées de prendre des mesures contraceptives adéquates.** Les patientes doivent être avisées de discuter avec leur professionnel de la santé des risques et des bienfaits potentiels qui viennent avec la poursuite du traitement en essayant d'avoir un enfant. Nous ignorons si les interférons altèrent l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

### **Microangiopathie thrombotique**

Les produits à base d'interféron bêta ont été associés à des cas de microangiopathie thrombotique (y compris des cas mortels), qui se sont manifestés sous la forme de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU). Des événements ont été rapportés à divers moments du traitement avec l'interféron bêta et peuvent survenir plusieurs semaines, voire plusieurs années, après son instauration. Les premiers signes cliniques

comprennent les suivants : thrombocytopénie, hypertension non préexistante, fièvre, symptômes du système nerveux central (p. ex. confusion, parésie) et atteinte rénale. Advenant l'apparition de signes cliniques de microangiopathie thrombotique, les tests suivants sont recommandés : mesure du taux de plaquettes sanguines et de lactico-déshydrogénase sérique, recherche de schistocytes (fragments de globules rouges) sur frottis sanguin d'une épreuve de Coombs négative et épreuve de la fonction rénale. Il faut traiter rapidement le PTT ou le SHU et interrompre immédiatement le traitement par REBIF.

### **Dépression**

REBIF doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de dépression ou souffrant actuellement d'une dépression, une pathologie fréquente chez les personnes atteintes d'une sclérose en plaques. On a signalé que la dépression, l'idéation suicidaire et les tentatives de suicide surviennent plus souvent chez les patients traités par l'interféron, y compris le REBIF. Les symptômes de dépression liés à la prise d'interféron bêta pourraient souvent se présenter sous la forme d'un syndrome atypique, qui se rencontre plus fréquemment au début du traitement et qui n'est pas associé à tous les symptômes cliniques habituels de la dépression. Les patients traités avec REBIF devraient être avisés de signaler immédiatement tout symptôme de dépression ou d'idées suicidaires à leur médecin. Les patients qui développent une dépression pendant le traitement avec REBIF devraient être surveillés de près, et l'arrêt du traitement devrait être envisagé.

### **Précautions générales**

Les patients devraient être renseignés sur les réactions indésirables les plus couramment associées à l'administration de l'interféron bêta, y compris les symptômes de type pseudo-grippal (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Ces symptômes ont tendance à être plus prononcés au début du traitement et à diminuer en fréquence et en gravité avec la poursuite du traitement.

### **Appareil endocrinien et métabolisme**

Les patients traités avec REBIF pourraient développer des anomalies laboratoires de la thyroïde, ou encore voir ces anomalies empirer. Il faut faire preuve de prudence lorsque REBIF est administré à des patients qui ont des antécédents médicaux de troubles de la thyroïde. Les patients traités avec REBIF devraient faire l'objet d'un suivi consciencieux afin que tout signe de dysfonctionnement de la thyroïde (en général de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie) et de développement d'autoanticorps antithyroïde soit décelé. Des tests de la fonction thyroïdienne sont recommandés au départ et si une anomalie est détectée, tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. Si les examens sont normaux, une vérification de routine n'est pas nécessaire, mais devrait être faite si les résultats cliniques en viennent à révéler un dysfonctionnement de la thyroïde.

### **Troubles neurologiques (y compris les crises épileptiques)**

Il faut exercer de la prudence lorsque REBIF est administré à des patients qui ont des antécédents médicaux de convulsion. Pour les patients dont les antécédents médicaux n'indiquent pas de convulsion, et qui développent des convulsions pendant le traitement, une étiologie devrait être établie et le traitement avec des anticonvulsivants appropriés devrait être instauré avant de continuer le traitement avec REBIF. L'effet de l'administration de REBIF chez les patients avec des problèmes de convulsions est inconnu.

### **Lésion au foie**

REBIF, à l'instar d'autres interférons bêta, est susceptible de provoquer des lésions graves au foie, y compris une insuffisance hépatique. Des cas isolés, menaçant la vie, d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés avec le traitement par REBIF. Une dysfonction hépatique symptomatique, se présentant principalement sous forme de jaunisse, a été rapportée comme étant une complication rare de l'emploi de REBIF. Plusieurs mécanismes possibles peuvent expliquer l'effet de REBIF sur le foie (y compris la toxicité directe, la toxicité indirecte par la libération de cytokines et/ou l'auto-immunité). Des élévations importantes des transaminases sont fréquentes avec un traitement par interféron, des élévations asymptomatiques des transaminases (particulièrement du SGPT) sont très fréquentes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans les essais cliniques sur le REBIF, la plupart de ces élévations étaient inférieures à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), et de 1 % à 3 % des patients ont développé des élévations supérieures à 5 fois la LSN. En l'absence de symptômes cliniques, le taux du sérum ALT devrait être surveillé au départ, tous les mois pendant les six premiers mois et tous les six mois par la suite. Le traitement avec REBIF devrait être entrepris avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de maladie du foie significative, des évidences cliniques de maladie évolutive du foie, une consommation abusive d'alcool ou une augmentation du sérum ALT (> 2,5 fois la LSN). Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement devrait être envisagé si le niveau d'ALT s'élève à 5 fois au-dessus de la LSN et une fois que les taux d'enzymes se sont normalisés, la dose peut être augmentée de nouveau, de façon progressive. Le traitement avec REBIF devrait être arrêté si un ictère ou d'autres symptômes cliniques de dysfonction hépatique apparaissent.

### **Syndrome néphrotique**

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un oedème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

## **Système immunitaire (y compris l'hypersensibilité, l'auto-immunité et l'immunogénicité)**

L'anaphylaxie a été rapportée comme une complication rare de l'emploi de REBIF. D'autres réactions allergiques ont été l'éruption cutanée, l'œdème de Quincke et l'urticaire. Elles étaient d'intensité légère à grave sans relation évidente avec la dose ou la durée d'exposition au médicament. Plusieurs réactions allergiques, dont certaines étaient graves, se sont produites avec l'utilisation prolongée.

Des anticorps neutralisants (AcN) contre REBIF peuvent se développer au cours des 24 premiers mois du traitement chez une faible proportion de patients, mais la fréquence précise n'a pas été déterminée. Les anticorps neutralisants ont été associés avec une réduction des effets bénéfiques cliniques, comme l'ont démontré les paramètres de l'IRM et le taux de poussées de sclérose en plaques; toutefois, l'importance clinique du développement des AcN chez les individus reste incertaine. Les décisions relatives au traitement devraient être basées sur l'évaluation de l'efficacité clinique par le clinicien étant donné des données disponibles sur les AcN. Une faible évolution clinique associée à la présence persistante d'AcN devrait provoquer la reconsidération du traitement avec REBIF. Les anticorps neutralisants à REBIF entraînent une réaction croisée avec différentes formes d'interféron bêta.

### **Maladie cardiaque**

Les patients souffrant de maladie cardiaque comme l'angor, l'insuffisance cardiaque congestive ou l'arythmie, devraient être surveillés de près au cas où leur maladie s'aggraverait avec l'instauration ou la poursuite du traitement par REBIF. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal associé à REBIF peuvent se révéler stressants pour les patients ayant des problèmes cardiaques.

### **Hypertension artérielle pulmonaire**

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.

### **Populations spéciales**

**Femmes enceintes :** Il n'existe pas d'étude clinique adéquate ni bien contrôlée sur REBIF chez les femmes enceintes. Une personne dont la grossesse est confirmée doit éviter d'utiliser REBIF, sauf si ce dernier est de toute évidence nécessaire.

Une étude de registre européenne a recueilli les données de 948 grossesses prospectives chez des femmes atteintes de sclérose en plaques (SEP) traitées par l'un des cinq médicaments à base d'interféron bêta. Les taux des issues défavorables des grossesses agrégées correspondaient aux intervalles de référence publiés dans la littérature.

Les données d'une étude rétrospective basée sur un registre réalisée en Suède et en Finlande n'ont pas non plus indiqué une augmentation du risque d'anomalies congénitales majeures après une exposition précoce durant la grossesse. Cependant, la durée de l'exposition pendant le premier trimestre était incertaine, car les données ont été recueillies lorsque l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a été interrompu au moment de la détection et/ou confirmation de la grossesse. L'expérience avec l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre était trop limitée pour déterminer si l'exposition entraîne un effet sur la santé de la mère ou du fœtus.

Chez les singes cynomolgus, des doses de REBIF représentant approximativement le double de la dose cumulative hebdomadaire chez l'humain (soit selon le poids corporel ou l'étendue de la surface) ont été associées à des augmentations importantes des effets embryocides ou contragestifs soit durant la période d'organogenèse (jours de gestation 21-89) ou plus tard au cours de la grossesse. Il n'y a eu aucune malformation du fœtus ni autre preuve d'effet tératogène observée dans ces études; toutefois, on ne sait pas si des effets tératogènes existent chez les humains. Ces effets correspondent aux effets contragestifs des autres interférons de type I.

Le risque d'avortements spontanés chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne peut être évalué à partir des données actuellement disponibles.

**Femmes qui allaitent :** Aucune étude n'a évalué REBIF chez les femmes qui allaitent. Le peu de renseignements provenant d'articles publiés dont on dispose sur le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel suggère que la quantité d'interféron bêta-1a excrété dans le lait maternel est faible. On ne peut pas exclure un risque pour le nourrisson allaité.

Il faut sopeser les bienfaits et le risque potentiel de l'allaitement pour l'enfant ainsi que le besoin médical de la patiente d'un traitement par interféron bêta-1a.

**Pédiatrie :** L'expérience avec REBIF est limitée chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques.

**Gériatrie :** Aucune expérience clinique contrôlée avec REBIF chez les patients de plus de 65 ans atteints de la sclérose en plaques.

**Patients atteints de maladies et d'affections particulières :** On devrait faire preuve de prudence et de vigilance lorsqu'on administre REBIF aux patients atteints d'une grave insuffisance rénale, aux patients qui manifestent une myélocytopénie grave et aux patients atteints d'une maladie cardiaque.

### **Analyses de laboratoire**

Les anomalies observées lors d'analyses de laboratoire sont associées à l'utilisation des interférons. Par conséquent, en plus des analyses de laboratoire habituellement demandées pour surveiller les patients atteints de sclérose en plaques, au début du traitement avec REBIF, les enzymes hépatiques devraient être surveillés au tout début, chaque mois pour les 6 premiers mois, puis tous les six mois par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Lésion au foie). La formule sanguine complète comprenant une analyse différentielle des globules blancs et la numération plaquettaire est aussi recommandée au départ, à un, trois et six mois après le début du traitement et tous les six mois par la suite en l'absence de symptômes cliniques. Comme les patients traités avec REBIF peuvent développer de nouvelles anomalies thyroïdiennes ou avoir une aggravation des anomalies thyroïdiennes présentes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil endocrinien et métabolisme), les tests de la fonction thyroïdienne devraient être faits au tout début du traitement et tous les six mois par la suite. Dans le cas de résultats anormaux ou chez les patients ayant des antécédents de dysfonction thyroïdienne, on devra effectuer des analyses plus fréquentes et instaurer tout traitement nécessaire indiqué cliniquement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Renseignements à donner aux patients**



On devrait conseiller aux patients de ne pas interrompre ni modifier leur traitement à moins d'en recevoir la directive de leur médecin.

Les patients devraient être informés du risque possible de lésions hépatiques pendant le traitement avec REBIF, être sensibles aux signes et symptômes de telles lésions, notamment la perte d'appétit accompagnée d'autres symptômes comme les malaises, la fatigue, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale, une urine foncée, la jaunisse ou le prurit, et être informés de la nécessité de se soumettre à des analyses de laboratoire fréquentes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS– Lésion au foie). Ils doivent être avisés de consulter un médecin immédiatement si de tels symptômes se manifestent.

L'effet indésirable se manifestant le plus souvent avec l'instauration du traitement avec REBIF est le syndrome pseudo-grippal (fièvre, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue). On peut prendre de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène pour soulager les symptômes pseudo-grippaux. Les patients devraient communiquer avec leur médecin ou leur pharmacien s'ils éprouvent des effets indésirables.

La dépression est susceptible de se produire chez les patients atteints de sclérose en plaques et pourrait survenir alors que les patients prennent REBIF. Les patients qui prennent REBIF doivent informer leur médecin immédiatement s'ils ressentent un sentiment de tristesse, une fatigue inhabituelle, des troubles de concentration ou s'ils pensent à se suicider.

Les réactions au point d'injection sont communes chez les patients pendant le traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). En général, ils n'ont pas besoin à discontinuer le traitement, mais il importe d'évaluer soigneusement la nature et la gravité de toutes les réactions signalées. Il faudrait réévaluer périodiquement le patient sur sa compréhension et son utilisation des techniques et méthodes aseptiques d'auto-injection.

**Instruction de la technique et des méthodes d'auto-injection :** Les patients qui reçoivent un traitement pour les formes rémittentes de la sclérose en plaques devraient recevoir des instructions sur l'utilisation d'une technique aseptique lors de l'administration de REBIF. Il est nécessaire d'instruire les patients sur l'auto-injection, et de passer attentivement en revue le feuillet d'instructions sur REBIF. La première injection devrait être faite sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant les qualifications requises. Les patients devraient être avisés de l'importance de faire la rotation des points d'injection avec chaque dose pour minimiser la possibilité de réactions graves au point d'injection ou de nécrose, et de ne pas s'auto-injecter dans une région qui semble anormale. Les patients devraient être avisés de consulter leur médecin s'ils ont plusieurs lésions et/ou s'ils ont des plaies pouvant être associées à de l'enflure ou à un écoulement de liquide du point d'injection, puisqu'il pourra être nécessaire de décider d'interrompre l'administration de REBIF jusqu'à ce qu'il y ait cicatrisation. Les patients ayant des lésions uniques peuvent être avisés de continuer à s'auto-injecter pourvu que la nécrose ne soit pas trop répandue. Il faut avertir les patients de ne pas réutiliser les aiguilles et les seringues, et les instruire sur la façon d'éliminer ces instruments en toute sécurité. Un contenant résistant à la ponction servant à la mise au rebut des aiguilles et des seringues utilisées devrait être fourni au patient, avec des instructions sur l'élimination sûre des contenants pleins.

Certains tests de laboratoire peuvent changer. Le nombre des globules blancs ou de plaquettes peut diminuer, mais aucune augmentation du risque d'infection ou de saignement n'a été observée.

Comme la prise de REBIF peut entraîner des changements du fonctionnement de la thyroïde, les patients devraient être informés des symptômes de la dysfonction thyroïdienne, notamment la

difficulté à se concentrer, la sensation anormale de chaleur ou de froideur, la prise ou la perte de poids inattendue, la fatigue ou la nervosité inhabituelle et l'assèchement inhabituel de la peau.

La prise de REBIF peut entraîner des réactions cutanées, notamment des éruptions ou de l'urticaire, des démangeaisons ou un prurit accompagnés de rougeurs, qui peuvent être le signe d'une réaction allergique locale. Rarement (chez moins de 1 % des patients), ces réactions cutanées et/ou allergiques peuvent se généraliser et devenir très graves, et être associées avec de la difficulté à respirer, de la toux, de l'enflure de la bouche ou de la gorge, des évanouissements, des étourdissements, de l'hypotension artérielle, des palpitations, de l'urticaire, des démangeaisons, des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée. Les patients devraient savoir que si l'une de ces réactions se présente, l'usage du REBIF doit être discontinué et des soins médicaux sont immédiatement requis, puisque des réactions allergiques graves peuvent constituer un danger de mort.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les réactions indésirables les plus graves observées avec REBIF sont les suivantes : insuffisance hépatique, hépatite (y compris hépatite auto-immune), tentative de suicide, crise d'épilepsie et nécrose au point d'injection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), ainsi que purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique, lupus érythémateux médicamenteux et troubles du système rétinien vasculaire.

Les réactions indésirables les plus fréquentes observées avec REBIF sont les suivantes : symptômes de type grippal, céphalée, réactions au point d'injection, diminution du nombre de globules blancs, augmentation des enzymes hépatiques et dépression. Il est nécessaire de réduire la dose de REBIF et/ou d'interrompre ou d'abandonner le traitement en fonction de la gravité et de la persistance de ces réactions.

Un dysfonctionnement thyroïdien peut se manifester sous la forme d'une hypothyroïdie et d'une hyperthyroïdie. Celui-ci est en général transitoire et léger, en particulier au cours de la première année de traitement et chez les patients souffrant d'une thyroïdite préexistante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Analyses de laboratoire).

L'anaphylaxie ainsi que d'autres autres réactions allergiques ont été signalées chez des patients prenant REBIF (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## Résumé des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et de la post-commercialisation

*Étant donné qu'on mène les essais cliniques dans des conditions bien particulières, les réactions indésirables observées lors des essais cliniques ne reflètent pas forcément les taux observés en pratique médicale et on ne doit pas les comparer aux taux observés lors d'essais cliniques relatifs à un autre médicament. L'information portant sur les réactions indésirables observées au cours des essais cliniques se montre utile pour identifier les effets indésirables liés au médicament ainsi que le taux approximatif de leur apparition.*

### **Étude 25632 (REBIF – formulation sans sérum-albumine humaine (SAH)) : Effets indésirables du médicament**

L'étude 25632 visait à évaluer l'immunogénicité et l'innocuité de la formulation de l'interféron bêta-1a sans SAH ni SVF (REBIF – formulation sans SAH) administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine, conformément aux indications de l'étiquette actuelle du produit.

Les effets indésirables qui se sont manifestés au cours des quatre-vingt-seize semaines de l'étude 25632 sont énumérés ci-dessous, par classement des systèmes organiques de MedDRA (version 8.0).

Effets indésirables <sup>(a)</sup> enregistrés par au moins 1 % des participants  
à l'étude 25632 jusqu'à quatre-vingt-seize semaines

Classement des systèmes organiques	Terme privilégié	RNF 44 mcg trois fois par semaine Sujets (n=260)
TROUBLES À CARACTÈRE GÉNÉRAL TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER	Maladie de type grippal	176 (67,7)
	Érythème au point d'injection	63 (24,2)
	Hémorragie au point d'injection	25 (9,6)
	Fatigue	24 (9,2)
	Frissons	18 (6,9)
	Pyrexie	18 (6,9)
	Douleur au point d'injection	17 (6,5)
	Asthénie	16 (6,2)
	Prurit au point d'injection	5 (1,9)
	Douleur	5 (1,9)
	Hyperthermie	4 (1,5)
	Éruption au point d'injection	3 (1,2)
Enflure au point d'injection	3 (1,2)	
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	Céphalée	98 (37,7)
	Étourdissement	19 (7,3)
	Hypoesthésie	8 (3,1)
	Migraine	8 (3,1)
	Sensation de brûlure	4 (1,5)
	Paresthésie	4 (1,5)
	Hypertonie	3 (1,2)
	Tremblements	3 (1,2)
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Infection des voies respiratoires supérieures	23 (8,8)
	Rhino-pharyngite	17 (6,5)
	Infection virale des voies respiratoires supérieures	15 (5,8)
	Infection des voies urinaires	14 (5,4)
	Rhinite	12 (4,6)
	Grippe	10 (3,8)
	Sinusite	8 (3,1)
	Amygdalite	8 (3,1)
Herpès simplex	6 (2,3)	

**Effets indésirables <sup>(a)</sup> enregistrés par au moins 1 % des participants  
à l'étude 25632 jusqu'à quatre-vingt-seize semaines**

	Caries dentaires	4 (1,5)
	Infection de l'oreille	4 (1,5)
	Cystite	3 (1,2)
	Pharyngite	3 (1,2)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Nausée	26 (10,0)
	Diarrhée	17 (6,5)
	Vomissements	13 (5,0)
	Dyspepsie	12 (4,6)
	Douleur abdominale	10 (3,8)
	Douleur dans le haut de l'abdomen	10 (3,8)
	Mal de dents	7 (2,7)
	Constipation	6 (2,3)
	Flatulence	5 (1,9)
	Gastrite	3 (1,2)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET TISSUS CONJONCTIFS	Dorsalgie	26 (10,0)
	Arthralgie	21 (8,1)
	Douleur aux extrémités	20 (7,7)
	Myalgie	12 (4,6)
	Spasmes musculaires	9 (3,5)
	Ostéochondrose	4 (1,5)
	Cervicalgie	3 (1,2)
INVESTIGATIONS	Augmentation de l'alanine-aminotransférase	19 (7,3)
	Augmentation de l'aspartate-aminotransférase	15 (5,8)
	Augmentation de créatine kinase	8 (3,1)
	Diminution du nombre de globules blancs	8 (3,1)
	Augmentation d'enzyme hépatique	7 (2,7)
	Augmentation de la température corporelle	5 (1,9)
	Diminution du nombre de neutrophiles	5 (1,9)
	Augmentation des transaminases	4 (1,5)
	Perte de poids	4 (1,5)
	Anticorps antithyroïde positif	3 (1,2)
	Augmentation de l'hormone stimulatrice de la thyroïde	3 (1,2)
	TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Insomnie
Anxiété		12 (4,6)
Dépression		9 (3,5)
Humeur déprimée		5 (1,9)
TROUBLES DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE	Neutropénie	18 (6,9)
	Lymphopénie	9 (3,5)
	Leucopénie	7 (2,7)
	Anémie	4 (1,5)
	Anémie ferriprive	4 (1,5)
TROUBLES CUTANÉS ET SOUS-CUTANÉS	Urticaire	5 (1,9)
	Dermatite	4 (1,5)
	Érythème	4 (1,5)
	Sueurs nocturnes	3 (1,2)
	Prurit	3 (1,2)
BLESSURES, EMPOISONNEMENTS ET COMPLICATIONS PROCÉDURALES	Contusion	7 (2,7)
	Blessure à un membre	4 (1,5)
	Entorse articulaire	3 (1,2)
TROUBLES DU SYSTÈME REPRODUCTIF ET DES SEINS	Douleur au sein	3 (1,2)
	Menstruations irrégulières	3 (1,2)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX	Douleur au pharyngo-larynx	6 (2,3)

**Effets indésirables <sup>(a)</sup> enregistrés par au moins 1 % des participants  
à l'étude 25632 jusqu'à quatre-vingt-seize semaines**

	Épistaxis	5 (1,9)
	Dyspnée	4 (1,5)
TROUBLES OCULAIRES	Douleur oculaire	6 (2,3)
	Vision trouble	5 (1,9)
TROUBLES VASCULAIRES	Hypertension	6 (2,3)
	Hypotension	6 (2,3)
TROUBLES CARDIAQUES	Palpitations	5 (1,9)
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE	Douleur à l'oreille	4 (1,5)
	Vertige	3 (1,2)
TROUBLES ENDOCRINIENS	Hyperthyroïdie	4 (1,5)

<sup>(a)</sup>Événement indésirable découlant d'un traitement.

Aucune nouvelle manifestation ou aucune manifestation imprévue n'a été observée parmi les participants de la cohorte REBIF – formulation sans SAH en comparaison avec la cohorte historique prenant la formulation avec SAH. La cohorte historique était formée de patients provenant des trois essais cliniques de phase III (étude GF6789, étude GF6954 et étude GF21125) ayant reçu une dose identique de la formulation de l'interféron bêta-1a avec SAH et SVF (44 mcg trois fois par semaine) sur une période de 24 mois/96 semaines. Pour les besoins de ces comparaisons, les données sur les effets indésirables apparus avec le traitement de la cohorte historique pendant 24 mois/96 semaines du traitement ont été recodées selon MedDRA, version 8.0 (Rapport de l'étude clinique 25632 : Analyse semaine 96). Dans l'ensemble, la proportion des patients ayant ressenti des effets indésirables apparus avec le traitement était similaire entre la cohorte REBIF –formulation sans SAH (95 %) et la cohorte historique (99,7 %). En ce qui concerne la gravité, la majorité (97 %) des effets indésirables de la cohorte REBIF – formulation sans SAH s'est avérée légère (70 %) ou modérée (27 %). Afin de faciliter la comparaison du profil d'innocuité de la cohorte REBIF – formulation sans SAH avec celui de la cohorte historique, les effets indésirables communs d'interféron bêta-1a ont été préalablement spécifiés en groupes de termes privilégiés MedDRA. Les groupes d'effets indésirables préalablement spécifiés comportaient « cytopénie », « syndrome de type grippal », « troubles hépatiques », « réactions d'hypersensibilité », « réactions au point d'injection », « dépression et idées suicidaires », « éruptions cutanées » et « troubles de la thyroïde ». On a pu observer des différences spécifiques parmi certains de ces huit groupes d'effets indésirables préalablement spécifiés, reconnus comme étant associés à l'interféron bêta-1a. Le profil de manifestations indésirables de la cohorte REBIF – formulation sans SAH était généralement comparable à celui observé dans les essais historiques avec la formulation originale de l'interféron-bêta-1a. On a signalé des manifestations liées au syndrome de type grippal chez 71,5 % des sujets de la cohorte REBIF – formulation sans SAH et chez 69,0 %, 55,4 % et 49,0 % des patients des protocoles 6789, 6954 et 21125 respectivement. 30,8 % des patients de la cohorte REBIF – formulation sans SAH ont présenté des réactions locales au point d'injection par rapport à 85,8 % à 92,4 % dans les essais historiques. On a signalé des manifestations liées à la dépression et aux idées suicidaires chez 6,5 % des sujets de la cohorte REBIF – formulation sans SAH par rapport à 22,7 % à 36,3 % dans les essais historiques.

En plus des manifestations indésirables énumérées ci-dessus, les manifestations ci-dessous ont été signalées moins fréquemment (p. ex. chez moins de un pour cent des participants à l'étude) au cours des 96 semaines du traitement :

**Troubles à caractère général touchant l'organisme entier:** sensation de froid, inflammation au point d'injection, irritation au point d'injection, œdème périphérique, douleur thoracique, kyste, sensation de chaleur, douleur au point de perfusion, desquamation au point d'injection, induration au point d'injection, nécrose au point d'injection, œdème au point d'injection, réaction au point d'injection, malaise, douleur thoracique non cardiaque, soif.

**Troubles du système nerveux:** coordination anormale, hémiparésie, hypertonie spastique, céphalée due à la sinusite, somnolence, syncope, amnésie, déséquilibre du système nerveux autonome, trouble cognitif, dysgueusie, dysgraphie, léthargie, perte de conscience, trouble moteur, névralgie, névrite optique, syndrome des jambes sans repos, syncope vasovagale, céphalée de tension.

**Infections et infestations:** bronchite aiguë, gastroentérite, otite externe, pharyngite streptococcique, pneumonie, pulpite dentaire, salpingite, sinusite aiguë, amygdalite aiguë, empoisonnement alimentaire bactérien, ampoule infectée, bronchite, infection à campylobacter, cervicite, alvéolite, furoncle, gastroentérite escherichia coli, candidose génitale, abcès gingival, orgelet, infection au point d'injection, infection aux reins, laryngite, infection localisée, infection des voies respiratoires inférieures, candida de l'ongle, onychomycose, infection fongique orale, ostéomyélite aiguë, paronychie, parotidite, infection péniennne, infection parodontale, abcès péri-amygdalien, sinus pilonidal, pyélonéphrite, pyélonéphrite aiguë, pyélonéphrite chronique, pityriasis versicolor, infection dentaire, trachéite, candidose vaginale, mycose vaginale.

**Troubles gastro:** maladie cœliaque, malaise abdominal, distension abdominale, aérophagie, hémorragie anale, colite, incontinence fécale, empoisonnement alimentaire, gastrite érosive, gastro-duodénite, hémorragie gingivale, œdème gingival, gingivite, ulcère buccal, odynophagie, pancréatite, parodontite, périproctite, péritonite, malaise à l'estomac, décoloration de la langue, dent incluse.

**Troubles musculosquelettiques et tissus conjonctifs:** douleur à la paroi de la cage thoracique, raideur musculosquelettique, sensation de lourdeur, arthropathie, ostéalgie, bursite, fibromyalgie, douleur à l'aîne, raideur des articulations, fatigue musculaire, tension musculaire, secousses musculaires, douleur musculosquelettique, myosite, crampes nocturnes, ostéoarthrite, ostéopénie, ostéoporose, douleur à l'épaule.

**Investigations:** diminution de la numération lymphocytaire, test du fonctionnement de la thyroïde anormal, prise de poids, augmentation du cholestérol, augmentation de créatine kinase, diminution de l'hormone stimulatrice de la thyroïde, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la fréquence cardiaque, enzyme hépatique anormale, diminution du nombre de globules rouges, augmentation de la ferritine sérique, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine libre.

**Troubles psychiatriques:** dyssomnie, crise de panique, trouble du sommeil, hypomanie, irritabilité, tension.

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique:** lymphadénopathie.

**Troubles cutanés et sous-cutanés:** acné, alopecie, dermatite allergique, éruption cutanée, anhidrose, kyste dermique, dermatite atopique, eczéma, exanthème, hémorragie sous-cutanée, érythème calorique, hypotrichose, livedo réticulaire, trouble de la pigmentation, pityriasis, prurit généralisé, irritation cutanée, ulcère cutané.

**Blessures, empoisonnements et complications procédurales:** chute, douleur postprocédure, morsure d'arthropode, blessure au dos, blessure caustique, commotion cérébrale, toxicité d'un médicament, excoriation, blessure faciale, fracture de l'humérus, blessure, déboîtement, foulure ligamentaire, foulure musculaire, quasi-noyade, fracture du radius.

**Troubles du système reproductif et des seins:** aménorrhée, dysménorrhée, dysérection, ménorragie, kyste de l'ovaire, syndrome prémenstruel, écoulement du sein, polype endocervical, endométriose, mastopathie fibreuse kystique, ménométrorragie, trouble menstruel, rupture du kyste de l'ovaire, érosion cervicale du col utérin.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** toux, hémoptysie, augmentation des sécrétions bronchitiques, congestion pulmonaire, rhinite allergique, rhinite saisonnière, rhinorrhée, apnée du sommeil, congestion des voies respiratoires supérieures.

**Troubles oculaires:** blépharite, irritation oculaire, conjonctivite, diplopie, œil sec, myopie, dégénération de la rétine, luminosité visuelle, trouble du vitré, corps flottant du vitré.

**Troubles vasculaires:** hypertension essentielle, bouffées congestives, hématome, bouffée de chaleur, froideur des extrémités, phénomène de Reynaud.

**Troubles cardiaques:** angine de poitrine, tachycardie, angine instable.

**Troubles rénaux et urinaires:** polyurie nocturne, colique rénale, dysurie, urgence mictionnelle, vessie neurogène, pollakiurie, protéinurie, miction difficile, odeur urinaire anormale.

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe:** inconfort de l'oreille, effusion de l'oreille moyenne.

**Troubles endocriniens:** goitre, syndrome de Cushing, hypothyroïdie, thyroïdite chronique.

**Troubles hépatobiliaires:** cholécystite, cholécystite chronique, fonctionnement hépatique anormal, douleur hépatique, stéatose hépatique, hépatite toxique, hépatotoxicité.

**Troubles métaboliques et nutritionnels:** anorexie, déshydratation, diabète non insulino-dépendant, hyperglycémie, hypokaliémie, intolérance au lactose.

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes):** léiomyome utérin, néoplasme des trompes de Fallope, néoplasme de la trachée.

**Troubles du système immunitaire:** allergie saisonnière.

**Troubles congénitaux, familiaux et génétiques:** déficience du Facteur VIII.

### **Étude 25827 (REBIF – formulation sans sérum-albumine humaine (SAH)) : Effets indésirables du médicament**

L'innocuité et la tolérabilité de la formulation de l'interféron bêta-1a sans SAH ont été étudiées en comparaison avec la formulation de REBIF avec SAH et SVF déjà sur le marché, à titre d'objectif secondaire de l'étude. Les deux formulations ont été bien tolérées après l'administration des doses de 44 mcg par voie sous-cutanée dans le cadre de cette étude. Aucun décès ni événement indésirable grave n'est survenu. Tous les sujets ayant reçu l'une ou l'autre des formulations ont

ressenti des effets indésirables légers qui sont apparus avec le traitement. Parmi les effets indésirables apparus avec le traitement ayant été signalés, 59,3 % et 65,7 % étaient probablement liés à l'administration de la formulation de REBIF déjà sur le marché et de la formulation de l'interféron bêta-1a sans SAH, respectivement. La nature et la gravité des effets indésirables étaient similaires dans le cas des deux formulations faisant l'objet de l'étude, et correspondaient au profil d'innocuité connu de la formulation de REBIF déjà sur le marché. Il semble qu'il y ait une plus forte fréquence des effets indésirables apparus avec le traitement associés à la douleur après l'administration de la formulation de REBIF déjà sur le marché, et davantage d'épisodes de pyrexie et de symptômes associés après l'administration de la formulation de l'interféron bêta-1a sans SAH. Des réactions au point d'injection, particulièrement de la rougeur, ont été observées après l'administration des deux formulations faisant l'objet de l'étude. Toutefois, la douleur au point d'injection et la fréquence des réactions au point d'injection étaient plus faibles après l'injection de la formulation de l'interféron bêta-1a sans SAH en comparaison avec la formulation de REBIF déjà sur le marché.

### Étude GF6789 (PRISMS) : Effets indésirables

Les manifestations indésirables éprouvées durant les deux premières années de l'étude PRISMS sont énumérées ci-dessous d'après les classes de système organique établies l'OMS (TRIOMS ou, en anglais, WHOART). La plus courante des réactions au point d'injection prenait la forme d'une inflammation au point d'injection. La majorité des autres réactions au point d'injection étaient également peu graves dans les deux groupes recevant REBIF. On a fait état de nécrose chez 8 patients traités avec REBIF, dont deux dans le groupe recevant 66 mcg/semaine et les six autres, dans le groupe recevant 132 mcg/semaine. Tous les patients ont terminé la période prévue de traitement, l'un d'entre eux ayant requis uniquement une réduction temporaire de la dose et un autre, l'interruption de son traitement pendant 2 semaines. Ceux qui ont requis un traitement ont reçu une antibiothérapie.

Les données de suivi à long terme (SLT) jusqu'à huit ans pour l'étude PRISMS ont été recueillies dans l'étude rétrospective 22930. 68,2 % des patients de l'étude PRISMS originale ont participé au SLT (382/560 patients). 72,0 % (275/382) recevaient encore IFNbeta-1a s.c., dont 74,3 % (101/136) de ceux randomisés à l'origine pour recevoir la dose de 44 mcg et 70,7 % (87/123) la dose de 22 mcg. Dans l'ensemble, 19,7 % des patients ont progressé à la seconde SEP progressive entre le début de l'étude et la SLT (75/381). Aucune préoccupation liée à la sécurité n'a été déglagée et le traitement a généralement été bien toléré.

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6789 (PRISMS – Année 1 et 2)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=187)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=189)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=184)
TROUBLES AU POINT D'INJECTION	Inflammation au point d'injection	15,0 %	65,6 %	65,8 %
	Réaction au point d'injection	13,4 %	31,2 %	34,8 %
	Douleur au point d'injection	14,4 %	20,1 %	22,8 %
	Ecchymose au point d'injection	11,2 %	3,7 %	5,4 %
	Masse au point d'injection	0,5 %	3,2 %	3,8 %
	Saignement au point d'injection	0,5 %	2,1 %	2,2 %
	Nécrose au point d'injection		1,1 %	3,3 %
TROUBLES À CARACTÈRE GÉNÉRAL TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER	Abcès au point d'injection		1,1 %	2,2 %
	Symptômes de type grippal	51,3 %	56,1 %	58,7 %
	Fatigue	35,8 %	32,8 %	41,3 %
	Fièvre	15,5 %	24,9 %	27,7 %
	Douleurs aux jambes	14,4 %	10,1 %	13,0 %
	État de rigidité	5,3 %	6,3 %	13,0 %
	Augmentation de la transpiration	6,4 %	6,9 %	8,2 %
	Douleur thoracique	5,3 %	5,8 %	7,6 %
	Réaction allergique	5,3 %	4,8 %	6,0 %
	Douleur	6,4 %	2,6 %	2,7 %
	Malaise	1,1 %	4,2 %	5,4 %



Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6789 (PRISMS – Année 1 et 2)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=187)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=189)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=184)
	Asthénie	2,1 %	3,2 %	2,2 %
	Bouffées de chaleur	2,1 %	1,6 %	2,7 %
	Mal de dos	2,7 %	2,1 %	1,1 %
	Sensation de changement de température	1,1 %	0,5 %	0,5 %
	Edème périphérique	1,1 %		0,5 %
	Nécrose ischémique			1,1 %
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES GÉNÉRAUX	Hypotension	3,2 %	1,6 %	1,6 %
	Hypertension	2,7 %	1,1 %	1,6 %
	Souffle cardiaque	0,5 %	1,1 %	0,5 %
	Edème dépendant		2,1 %	
TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE	Céphalée	62,6 %	64,6 %	70,1 %
	Paresthésie	18,7 %	19,6 %	16,3 %
	Étourdissement	17,6 %	14,3 %	16,3 %
	Hypoesthésie	12,8 %	12,2 %	7,6 %
	Migraine	9,1 %	6,3 %	7,6 %
	Hypertonie	5,3 %	7,4 %	6,0 %
	Vertige	7,0 %	5,8 %	5,4 %
	Ataxie	7,5 %	4,2 %	4,9 %
	Contractions musculaires involontaires	7,5 %	4,2 %	3,3 %
	Dysesthésie	4,8 %	3,2 %	4,9 %
	Coordination anormale	2,1 %	5,3 %	3,8 %
	Convulsions	2,1 %	4,8 %	3,8 %
	Démarche anormale	2,7 %	4,2 %	3,8 %
	Trouble sensoriel	4,8 %	3,2 %	1,6 %
	Crampes dans les jambes	3,2 %	2,1 %	2,7 %
	Tremblement	0,5 %	3,2 %	1,6 %
	Trouble de la parole	2,7 %	1,1 %	1,1 %
	Dysphonie	1,1 %	0,5 %	2,2 %
	Névralgie faciale	0,5 %	0,5 %	1,6 %
	Dyskinésie		0,5 %	1,6 %
Incontinence anale		2,1 %		
Convulsions grand mal		1,1 %		
TROUBLES DU COLLAGÈNE	Production d'auto-anticorps	1,1 %	0,5 %	1,1 %
TROUBLES ENDOCRINIENS	Trouble de la thyroïde	3,2 %	4,2 %	6,0 %
	Augmentation des T4	2,1 %	2,6 %	2,2 %
	Diminution du taux de TSH	1,1 %	1,1 %	2,2 %
	Augmentation des T3	0,5 %	2,1 %	1,1 %
	Diminution des T4	1,1 %	2,1 %	0,5 %
	Nausée	23,0 %	24,9 %	24,5 %
TROUBLES DU SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL	Douleur abdominale	17,1 %	22,2 %	19,6 %
	Diarrhée	18,7 %	17,5 %	19,0 %
	Vomissement	12,3 %	12,7 %	12,0 %
	Constipation	10,2 %	10,1 %	7,1 %
	Dyspepsie	9,6 %	5,8 %	8,2 %
	Troubles dentaires	5,9 %	5,8 %	7,6 %
	Douleur aux dents	6,4 %	5,8 %	6,0 %
	Gastroentérite	7,5 %	5,8 %	4,3 %
	Sécheresse de la bouche	1,1 %	0,5 %	4,9 %
	Gastrite	2,7 %	1,1 %	2,2 %
	Flatulence	2,7 %	2,1 %	0,5 %
	Troubles gastro-intestinaux non spécifiés	2,7 %	2,1 %	0,5 %
	Gingivite	2,1 %	0,5 %	2,2 %
	Stomatite ulcéreuse	1,1 %	3,2 %	0,5 %
	Dysphagie	1,6 %	1,1 %	1,1 %
	Hémorroïdes		2,1 %	0,5 %
	Modification des habitudes intestinales		1,1 %	1,1 %
	Hémorragie rectale	1,6 %	0,5 %	
	Appendicite	1,1 %	0,5 %	
	Entérite	0,5 %		1,1 %
	Glossite		1,6 %	
	Mélaena			1,6 %
	Ulcération de la langue		1,6 %	
Éructation		1,1 %		
	Mal d'oreille	7,5 %	3,2 %	4,9 %

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6789 (PRISMS – Année 1 et 2)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=187)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=189)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=184)
TROUBLES AUDITIFS ET VESTIBULAIRES	Acouphène	3,2 %	2,6 %	1,6 %
	Trouble des oreilles	1,1 %	2,1 %	1,1 %
	Trouble vestibulaire	1,1 %		1,1 %
TROUBLES DE LA FRÉQUENCE ET DU RYTHME CARDIAQUES	Palpitation	4,3 %	2,1 %	2,7 %
	Tachycardie	2,1 %	1,1 %	1,6 %
TROUBLES DU SYSTÈME HÉPATO-BILIAIRE	Augmentation SGPT	4,3 %	19,6 %	27,2 %
	Augmentation SGOT	3,7 %	10,1 %	17,4 %
	Fonctionnement hépatique anormal	1,6 %	3,7 %	9,2 %
	Bilirubinémie	0,5 %	2,6 %	2,2 %
	Hépatomégalie			1,1 %
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	Augmentation de la phosphatase alcaline	3,7 %	4,8 %	3,3 %
	Perte de poids	3,2 %	4,8 %	3,8 %
	Hypocalcémie	4,8 %	4,2 %	2,2 %
	Gain pondéral	3,2 %	2,6 %	1,6 %
	Hypoglycémie	1,6 %	1,1 %	1,6 %
	Hypokaliémie	3,2 %		
	Œdème aux jambes	2,1 %	0,5 %	0,5 %
	Diminution du fer sérique	2,1 %	1,1 %	
	Diminution de l'urée sanguine	0,5 %	1,6 %	0,5 %
	Augmentation de l'azote uréique du sang	0,5 %	1,1 %	1,1 %
	Glycosurie	1,1 %	0,5 %	1,1 %
	Hypoprotéïnémie		1,6 %	
	Hypercalcémie			1,1 %
	Augmentation de l'azote total non protéique	1,1 %		
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR	Myalgie	19,8 %	24,9 %	25,0 %
	Mal de dos	19,8 %	23,3 %	24,5 %
	Arthralgie	17,1 %	15,3 %	19,0 %
	Douleur squelettique	10,2 %	14,8 %	9,8 %
	Faiblesse musculaire	13,4 %	8,5 %	8,7 %
	Arthrose	2,1 %	2,1 %	2,7 %
	Tendinite	0,5 %	2,6 %	1,1 %
	Arthrite	0,5 %	2,6 %	
	Bursite	0,5 %	2,1 %	0,5 %
	Arthropathie		1,1 %	0,5 %
	Torticolis		0,5 %	1,1 %
TROUBLES DES PLAQUETTES SANGUINES, SAIGNEMENT, COAGULATION	Thrombocytopénie	1,6 %	1,6 %	8,2 %
	Épistaxis	3,2 %	2,6 %	2,2 %
	Purpura	2,7 %	0,5 %	1,1 %
	Hématome	1,1 %	1,6 %	
	Thrombocytémie		1,1 %	
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Dépression	27,8 %	20,6 %	23,9 %
	Insomnie	21,4 %	19,6 %	23,4 %
	Anxiété	5,9 %	4,8 %	7,6 %
	Nervosité	6,4 %	5,3 %	6,0 %
	Anorexie	3,7 %	4,8 %	3,3 %
	Somnolence	0,5 %	3,7 %	4,9 %
	Trouble du sommeil	2,1 %	3,7 %	2,2 %
	Labilité émotionnelle	3,2 %	2,1 %	1,1 %
	Amnésie	1,6 %	2,1 %	1,1 %
	Tentative de suicide	1,6 %	1,6 %	1,6 %
	Agitation	0,5 %	0,5 %	2,2 %
	Baisse de libido	1,1 %	1,1 %	1,1 %
	Concentration affaiblie	0,5 %	1,6 %	0,5 %
	Confusion	1,6 %		1,1 %
Rêves morbides		0,5 %	1,1 %	
TROUBLES DES GLOBULES ROUGES	Anémie	2,7 %	2,6 %	4,9 %
	Polyglobulie	0,5 %	1,6 %	
TROUBLES DU SYSTÈME REPRODUCTIF FÉMININ	Trouble menstruel	3,7 %	4,8 %	4,3 %
	Vaginite	5,9 %	2,6 %	3,3 %
	Dysménorrhée	4,8 %	2,6 %	1,1 %
	Ménorragie	1,1 %	0,5 %	2,7 %
	Saignement entre menstruations	1,6 %	1,6 %	0,5 %
	Aménorrhée	1,6 %	1,1 %	0,5 %
	Néoplasme du sein chez les femmes	1,6 %	0,5 %	1,1 %

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6789 (PRISMS – Année 1 et 2)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=187)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=189)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=184)
	Leucorrhée			
	Kyste à l'ovaire	0,5 %		1,1 %
	Grossesse involontaire	1,1 %		0,5 %
	Fibrome utérin	0,5 %	1,1 %	
	Néoplasme malin du sein chez les femmes	1,1 %		
	Mastite	1,1 %		
TROUBLES DU SYSTÈME REPRODUCTIF MASCULIN	Impotence	2,1 %	2,1 %	2,7 %
TROUBLES DES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE	Herpès Simplex	8,0 %	4,8 %	5,4 %
	Infection fongique	7,5 %	3,7 %	5,4 %
	Infection	6,4 %	5,8 %	3,3 %
	Otite moyenne	5,3 %	3,2 %	1,6 %
	Candidose	1,6 %	2,6 %	3,3 %
	Infection virale	2,1 %	2,1 %	2,2 %
	Zona	1,1 %	1,1 %	2,2 %
	Abcès	1,1 %	1,1 %	
	Infection parasitique			1,1 %
TROUBLES DU SYSTÈME RESPIRATOIRE	Rhinite	59,9 %	52,4 %	50,5 %
	Pharyngite	38,5 %	34,9 %	28,3 %
	Infection des voies respiratoires supérieures	32,6 %	36,0 %	29,3 %
	Toux	21,4 %	14,8 %	19,0 %
	Sinusite	15,5 %	7,9 %	9,8 %
	Bronchite	9,6 %	10,6 %	9,2 %
	Trachéite	5,9 %	2,6 %	6,5 %
	Laryngite	3,2 %	2,6 %	3,8 %
	Dyspnée	2,1 %	1,6 %	2,2 %
	Serrement de gorge		3,2 %	1,1 %
	Asthme	1,6 %		2,2 %
	Bronchospasme	0,5 %	1,1 %	1,6 %
	Hyperventilation	2,1 %		1,1 %
	Pneumonie	2,7 %	0,5 %	
TERMES SECONDAIRES	Chute	16,0 %	16,9 %	15,8 %
	Morsure	3,2 %	3,2 %	
	Empoisonnement alimentaire		1,6 %	
	Varicelles			1,1 %
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TÉGUMENTS	Prurit	11,8 %	9,0 %	12,5 %
	Éruption cutanée	6,4 %	6,9 %	8,2 %
	Éruption érythémateuse	3,2 %	6,9 %	4,9 %
	Alopécie	5,3 %	4,2 %	3,3 %
	Eczéma	3,7 %	5,3 %	3,3 %
	Peau sèche	3,7 %	3,2 %	5,4 %
	Éruption maculopapuleuse	1,6 %	4,8 %	4,3 %
	Acné	3,7 %	2,1 %	3,3 %
	Troubles cutanés	2,1 %	3,7 %	3,3 %
	Hypertrophie cutanée	3,2 %	1,1 %	4,3 %
	Dyschromies	4,3 %	1,1 %	2,7 %
	Dermatite fongique	2,1 %	2,1 %	0,5 %
	Urticaire	2,7 %	1,1 %	0,5 %
	Trouble des ongles	1,1 %	1,1 %	0,5 %
	Onychomycose	1,1 %	0,5 %	1,1 %
	Folliculite	0,5 %	1,6 %	
	Psoriasis	0,5 %	1,6 %	
	Dermatite		0,5 %	1,1 %
	Furonculose	0,5 %		1,1 %
	Troubles capillaires non spécifiés		1,6 %	
	Photosensibilité	0,5 %	1,1 %	
	Pityriasis rosé de Gibert	0,5 %		1,1 %
	Verrue	1,1 %		0,5 %
	Dermatite lichénoïde	1,1 %		
Éruption pustuleuse	1,1 %			
Vitiligo	1,1 %			
TROUBLES DE L'APPAREIL URINAIRE	Infection des voies urinaires	18,7 %	18,0 %	16,8 %
	Cystite	12,3 %	5,8 %	6,5 %
	Fréquence des mictions	3,7 %	1,6 %	6,5 %
	Hématurie	3,7 %	2,6 %	2,7 %
	Incontinence urinaire	1,6 %	3,7 %	1,6 %

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6789 (PRISMS – Année 1 et 2)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=187)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=189)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=184)
	Protéinurie	1,6 %	3,2 %	1,6 %
	Trouble de miction	1,6 %	2,1 %	2,2 %
	Dysurie	1,1 %	1,6 %	2,2 %
	Douleur rénale	2,1 %		2,2 %
	Rétention urinaire	2,1 %	2,1 %	
	Urine anormale	1,1 %	1,1 %	1,6 %
	Œdème facial	1,6 %		1,6 %
	Mictions urgentes	1,1 %	1,1 %	1,1 %
	Nycturie		0,5 %	1,1 %
TROUBLES VASCULAIRES (EXTRACARDIAQUES)	Bouffées congestives	3,2 %	1,6 %	2,2 %
	Trouble vasculaire		0,5 %	1,1 %
	Ischémie périphérique	1,1 %		
TROUBLES DE LA VISION	Vision anormale	7,0 %	7,4 %	13,0 %
	Douleur oculaire	8,0 %	6,3 %	4,9 %
	Conjonctivite	6,4 %	5,8 %	4,9 %
	Diplopie	3,2 %	1,6 %	2,2 %
	Xérophtalmie		2,6 %	0,5 %
	Infection de l'œil	1,1 %	0,5 %	1,1 %
	Photophobie	0,5 %	1,1 %	1,1 %
	Décoloration conjonctivale	1,1 %		
	Photopsie	1,1 %		
TROUBLES DES LEUCOCYTES ET DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL	Lymphocytopénie	11,2 %	20,1 %	28,8 %
	Leucopénie	3,7 %	12,7 %	22,3 %
	Lymphadénopathie	8,0 %	11,1 %	12,0 %
	Granulocytopénie	3,7 %	11,6 %	15,2 %
	Leucocytose	4,3 %	5,3 %	4,3 %
	Monocytose	2,7 %	4,8 %	4,3 %
	Éosinophilie	2,1 %	3,7 %	1,1 %
	Globules blancs anormaux	0,5 %	3,2 %	2,7 %
	Adénopathie cervicale	1,6 %	1,6 %	1,6 %
Lymphocytose	1,1 %	1,6 %	0,5 %	

<sup>(a)</sup>Événement indésirable découlant d'un traitement.

En plus des manifestations indésirables énumérées ci-dessus, les manifestations ci-dessous ont été signalées moins fréquemment (p. ex. chez moins de un pour cent des participants à l'étude) au cours de l'année un et de l'année deux du traitement :

**Troubles au point d'injection:** atrophie au point d'injection.

**Troubles à caractère général touchant l'organisme entier:** cicatrice, œdème, syncope, élargissement d'abdomen, réaction anaphylactoïde, syndrome du tunnel carpien, polype nasal, œdème génital.

**Troubles cardiovasculaires généraux:** hypotension posturale.

**Troubles des systèmes nerveux central et périphérique:** convulsions locales, trouble extrapyramidal, hypotonie, lésion à la racine nerveuse, névralgie, névrite optique, paralysie, parésie, scotome, champ visuel défectueux.

**Troubles endocriniens:** hypothyroïdie, sialadénite.

**Troubles du fœtus:** hernie congénitale, mort du fœtus.

**Troubles du système gastro-intestinal:** augmentation de l'appétit, accroissement de salive, caries dentaires, colite, maladie de Crohn, reflux gastro-oesophagien, tumeur gastro-intestinale bénigne,

hyperplasie des gencives, hoquet, obstruction intestinale, syndrome du côlon irritable, prolapsus rectal, stomatite, stomatite aphteuse.

**Troubles auditifs et vestibulaires:** diminution de l'ouïe, hyperacousie, cinétose, surdité.

**Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques:** arythmie, bradycardie, arrêt cardiaque, extrasystoles, maladie du sinus.

**Troubles du système hépatobiliaire:** cholécystite, lithiase biliaire, augmentation de gamma GT.

**Troubles métaboliques et nutritionnels:** hypercholestérolémie, soif, hyperlipidémie, hypernatrémie, œdème généralisé.

**Troubles de l'appareil locomoteur:** malformation du pied, ostéoporose.

**Troubles myo, endo, pericardiaques:** angine de poitrine.

**Néoplasmes:** carcinome basocellulaire, carcinome du côlon, lipome.

**Troubles des plaquettes, saignement et coagulation:** coagulation intravasculaire disséminée, embolie artérielle, embolie pulmonaire, thrombose artérielle du bras.

**Troubles psychiatriques:** apathie, rêve anormal, hallucination, psychose maniaco-dépressive, pensée anormale.

**Troubles des globules rouges:** anémie hyper hémoglobine, splénomégalie.

**Troubles du système reproductif féminin:** cervicite, endométriose, lactation non puerpérale, hémorragie vaginale, croissance bactériale génitale asymptomatique, néoplasme bénin du sein chez les femmes, dysplasie cervicale, trouble endométrial, symptômes ménopausiques, trouble ovarien, tension prémenstruelle, prolapsus utérin.

**Troubles du système reproductif masculin:** écoulement du sein, épидидymite, fonction sexuelle anormale, douleur testiculaire, trouble de testicule.

**Troubles des mécanismes de résistance:** infection bactérienne, candidose génitale, sepsie.

**Troubles du système respiratoire:** augmentation des expectorations, atélectasie, pneumonite, stridor.

**Termes secondaires:** kystes (non spécifiés), intolérance à la chaleur, compression moelle épinière, abrasions (non spécifiées), asthme extrinsèque, infection au cytomégalovirus, coup de chaleur, lésion du disque lombaire, paludisme.

**Troubles de la peau et des téguments:** pigmentation anormale, rosacée, dermatose bulleuse, texture capillaire anormale, hyperkératose, hypertrichose, périopyxis, rhagades, séborrhée, réaction cutanée localisée, ulcération cutanée, trouble des glandes sudoripares, éruption vésiculaire.

**Troubles des sens spéciaux:** perversion gustative.

**Troubles du système urinaire:** pyélonéphrite, polyurie.

**Troubles vasculaires (extracardiaques):** thrombophlébite superficielle du bras, veine dilatée, claudication intermittente, thrombophlébite, malformation vasculaire cérébrale.

**Troubles de la vision:** accommodement anormal, hémorragie conjonctivale, cécité, cécité temporaire, cataracte, iritis, kératopathie, meibomiite, trouble rétinale, uvéite.

**Troubles des leucocytes et du système réticulo-endothélial:** augmentation immunoglobuline.

Après deux ans, les patients du groupe placebo ont reçu REBIF, et avec les patients des groupes de traitement avec REBIF ils ont été traités pour deux autres années. Ci-dessous est énumérée d'après les classes de système organique établies par l'OMS (WHOART), la proportion de patients rapportant les manifestations indésirables les plus fréquentes qui sont apparues soit au cours des années 1 et 2 et ont continué pendant l'extension du traitement, ou qui ont débuté au cours des années 3 et 4 du traitement. Les résultats sont semblables à ceux obtenus dans la phase originale de l'étude. Les conclusions indiquent que l'incidence de manifestations indésirables liées à l'interféron diminue quelque peu avec l'exposition continue au médicament.

Les cas de nécrose sont rares et n'ont pas été une raison d'abandon du traitement. Avec l'administration de 66 mcg de REBIF par semaine, il y a eu un seul cas de nécrose cutanée par 92 années d'exposition ou par 14 100 injections. Les chiffres comparables pour l'administration de 132 mcg par semaine ont été un cas de nécrose par 61 années d'exposition ou par 9 300 injections.

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participants à l'étude GF6789 (PRISMS – Continus de l'année 1 ou 2, ou débutant au cours des années 3 et 4)

Système organique	Terme privilégié	Placebo/66 (n=85)	Placebo/132 (n=87)	REBIF 66 mcg par semaine (n=167)	REBIF 132 mcg par semaine (n=167)
TROUBLES AU POINT D'INJECTION	Inflammation au point d'injection	65,9 %	65,5 %	56,9 %	66,5 %
	Réaction au point d'injection	28,2 %	37,9 %	29,9 %	31,7 %
	Douleur au point d'injection	18,8 %	21,8 %	15,0 %	13,8 %
	Ecchymose au point d'injection	5,9 %	6,9 %	2,4 %	6,0 %
	Masse au point d'injection	3,5 %	4,6 %	4,8 %	3,6 %
	Nécrose au point d'injection	2,4 %	1,1 %	1,8 %	3,0 %
	Abcès au point d'injection	1,2 %	2,3 %	1,8 %	1,2 %
	Saignement au point d'injection	2,4 %		0,6 %	1,8 %
	Nodule cutané				1,2 %
TROUBLES À CARACTÈRE GÉNÉRAL TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER	Symptôme de type grippal	42,4 %	60,9 %	50,3 %	42,5 %
	Fatigue	34,1 %	36,8 %	24,6 %	27,5 %
	Fièvre	14,1 %	14,9 %	15,6 %	12,0 %
	Douleurs aux jambes	8,2 %	12,6 %	6,6 %	7,8 %
	Douleur	4,7 %	14,9 %	4,2 %	4,2 %
	État de rigidité	5,9 %	6,9 %	4,2 %	7,8 %
	Augmentation de la transpiration	5,9 %	3,4 %	5,4 %	3,6 %
	Malaise	3,5 %	3,4 %	3,0 %	5,4 %
	Asthénie	1,2 %	2,3 %	4,8 %	3,6 %
	Douleur thoracique	2,4 %	5,7 %	3,6 %	2,4 %
	Réaction allergique	2,4 %	4,6 %	3,0 %	2,4 %
	Bouffées de chaleur	3,5 %	1,1 %	1,8 %	2,4 %
	Cedème périphérique	3,5 %	2,3 %	0,6 %	0,6 %
	Sensation de changement de température	1,2 %		1,2 %	2,4 %
	Cicatrice		2,3 %	1,2 %	1,2 %
	Syndrome du tunnel carpien		1,1 %	0,6 %	
	Choc anaphylactique		1,1 %		
	Suffocation		1,1 %		
	Nécrose ischémique	1,2 %			
	Pâleur	1,2 %			

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participants à l'étude GF6789 (PRISMS – Continus de l'année 1 ou 2, ou débutant au cours des années 3 et 4)

Système organique	Terme privilégié	Placebo/66 (n=85)	Placebo/132 (n=87)	REBIF 66 mcg par semaine (n=167)	REBIF 132 mcg par semaine (n=167)
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES GÉNÉRAUX	Hypertension	3,5 %	5,7 %	4,2 %	4,2 %
	Hypotension	1,2 %	1,1 %	1,8 %	2,4 %
	Œdème dépendant	3,5 %	1,1 %	1,2 %	0,6 %
	Insuffisance cardiaque gauche	1,2 %			
	Hypotension posturale		1,1 %		
TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE	Céphalée	44,7 %	55,2 %	46,7 %	46,7 %
	Étourdissement	4,7 %	11,5 %	13,2 %	12,6 %
	Hypertonie	14,1 %	11,5 %	10,8 %	9,6 %
	Paresthésie	15,3 %	13,8 %	10,2 %	7,8 %
	Hypoesthésie	7,1 %	13,8 %	7,2 %	9,0 %
	Migraine	8,2 %	9,2 %	6,6 %	5,4 %
	Ataxie	2,4 %	8,0 %	5,4 %	7,2 %
	Vertige	7,1 %	8,0 %	3,6 %	3,0 %
	Contractions musculaires involontaires	4,7 %	3,4 %	5,4 %	2,4 %
	Démarche anormale	2,4 %	2,3 %	4,8 %	2,4 %
	Dysesthésie	2,4 %	3,4 %	2,4 %	2,4 %
	Tremblement	2,4 %	2,3 %	3,6 %	1,8 %
	Convulsions	2,4 %	1,1 %	3,0 %	2,4 %
	Coordination anormale	4,7 %		3,6 %	0,6 %
	Crampes dans les jambes	1,2 %	2,3 %	1,2 %	3,0 %
	Trouble sensoriel	4,7 %	1,1 %	1,2 %	1,2 %
	Trouble de la parole		4,6 %	1,8 %	1,2 %
	Incontinence anale			3,0 %	0,6 %
	Parésie		1,1 %	1,2 %	1,2 %
	Trouble extrapyramidal	1,2 %			0,6 %
	Hypercinésie		1,1 %		0,6 %
	Aggravation de la sclérose en plaques	1,2 %			0,6 %
	Paralyse	1,2 %			0,6 %
Ptose				1,2 %	
Aphasie	1,2 %				
Hémiplégie			1,1 %		
Champ visuel défectueux			1,1 %		
TROUBLES DU COLLAGÈNE	Production d'auto-anticorps		1,1 %	1,2 %	1,8 %
	Arthrite rhumatoïde aggravée		1,1 %		
TROUBLES ENDOCRINIENS	Trouble de la thyroïde	4,7 %	8,0 %	4,2 %	6,6 %
	Augmentation des T4	4,7 %	1,1 %	3,0 %	2,4 %
	Diminution du taux de TSH	3,5 %	1,1 %	0,6 %	3,0 %
	Hypothyroïdie	2,4 %		0,6 %	1,8 %
	Augmentation des T3		1,1 %	1,2 %	1,2 %
	Diminution des T4	2,4 %		1,2 %	0,6 %
	Goitre	1,2 %		1,2 %	0,6 %
TROUBLES DU FOETUS	Hyperthyroïdie			1,2 %	1,2 %
	Hernie congénitale		1,1 %	1,2 %	
TROUBLES DU SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL	Nausée	12,9 %	19,5 %	10,8 %	11,4 %
	Douleur abdominale	8,2 %	16,1 %	13,2 %	10,8 %
	Diarrhée	5,9 %	8,0 %	12,0 %	9,0 %
	Constipation	14,1 %	9,2 %	6,0 %	7,2 %
	Vomissement	3,5 %	9,2 %	3,0 %	6,0 %
	Dyspepsie	7,1 %	5,7 %	3,0 %	3,6 %
	Gastroentérite	2,4 %	4,6 %	4,2 %	4,2 %
	Douleur aux dents	2,4 %	4,6 %	3,0 %	4,8 %
	Troubles dentaires	1,2 %	3,4 %	3,0 %	6,0 %
	Hémorroïdes	1,2 %	1,1 %	2,4 %	1,8 %
	Dysphagie	1,2 %	2,3 %	0,6 %	1,2 %
	Gastrite	1,2 %		1,2 %	1,2 %
	Troubles gastro-intestinaux		4,6 %	0,6 %	
	Stomatite ulcéreuse	1,2 %	1,1 %	1,2 %	0,6 %
	Flatulence	2,4 %	1,1 %		0,6 %
	Reflux gastro-oesophagien		2,3 %	0,6 %	0,6 %
	Appendicite	1,2 %		0,6 %	0,6 %
	Mélaena		2,3 %	0,6 %	
	Sécheresse de la bouche				1,8 %
	Colite				1,2 %
	Entérocolite				1,2 %
Éructation	1,2 %		0,6 %		

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participants à l'étude GF6789 (PRISMS – Continus de l'année 1 ou 2, ou débutant au cours des années 3 et 4)

Système organique	Terme privilégié	Placebo/66 (n=85)	Placebo/132 (n=87)	REBIF 66 mcg par semaine (n=167)	REBIF 132 mcg par semaine (n=167)
	Gingivite		1,1 %		0,6 %
	Glossite				1,2 %
	Syndrome du côlon irritable		1,1 %	0,6 %	
	Oesophagite		1,1 %		0,6 %
	Stomatite		1,1 %		0,6 %
	Adhésions abdominales	1,2 %			
	Achalasie		1,1 %		
	Maladie de Crohn	1,2 %			
	Hémorragie gastro-intestinale		1,1 %		
	Ulcère gastroduodénal		1,1 %		
Accroissement de salive		1,1 %			
TROUBLES AUDITIFS ET VESTIBULAIRES	Acouphène	2,4 %	3,4 %	3,6 %	1,8 %
	Mal d'oreille	4,7 %	3,4 %	1,2 %	1,2 %
	Trouble des oreilles (non spécifié)	2,4 %	1,1 %		1,8 %
	Diminution de l'ouïe	1,2 %		0,6 %	1,2 %
	Surdité		2,3 %		0,6 %
	Hyperacousie	1,2 %	1,1 %		
	Nerf de surdité	1,2 %			
Otosclérose	1,2 %				
TROUBLES DE LA FRÉQUENCE ET DU RYTHME CARDIAQUES	Palpitation	2,4 %	2,3 %	3,0 %	2,4 %
	Tachycardie	1,2%	2,3%	1,2%	
TROUBLES DU SYSTÈME HÉPATO-BILIAIRE	Augmentation SGPT	11,8 %	14,9 %	13,8 %	12,6 %
	Augmentation SGOT	4,7 %	9,2 %	6,6 %	6,0 %
	Fonctionnement hépatique anormal	7,1 %	4,6 %	2,4 %	3,0 %
	Bilirubinémie	1,2 %		1,2 %	0,6 %
	Augmentation des enzymes hépatiques	1,2 %	1,1 %		
	Augmentation de gamma GT	1,2 %			
	Hépatite	1,2 %			
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	Jaunisse		1,1 %		
	Gain pondéral	4,7 %	9,2 %	3,6 %	1,8 %
	Augmentation de la phosphatase alcaline	8,2 %	1,1 %	2,4 %	4,8 %
	Perte de poids	3,5 %	4,6 %	3,6 %	3,6 %
	Diminution de l'urée sanguine	3,5 %		2,4 %	1,2 %
	Hypoglycémie	2,4 %	1,1 %	2,4 %	0,6 %
	Cedème aux jambes	2,4 %	1,1 %	2,4 %	0,6 %
	Glycosurie			1,8 %	1,2 %
	Hypercholestérolémie		1,1 %	1,2 %	1,2 %
	Hyperprotéïnémie			0,6 %	1,8 %
	Augmentation de l'azote total non protéique	2,4 %		0,6 %	0,6 %
	Hyperglycémie			1,8 %	
	Hypocalcémie	1,2 %		0,6 %	0,6 %
	Hypoprotéïnémie	2,4 %		0,6 %	
	Diminution du fer sérique	2,4 %	1,1 %		
Hypokaliémie		2,3 %			
Hyperkaliémie		1,1 %			
Hyperlipidémie	1,2 %				
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR	Mal de dos	14,1 %	20,7 %	20,4 %	22,2 %
	Myalgie	21,2 %	23,0 %	15,6 %	14,4 %
	Arthralgie	16,5 %	18,4 %	12,6 %	18,0 %
	Faiblesse musculaire	12,9 %	17,2 %	7,2 %	9,6 %
	Douleur squelettique	8,2 %	11,5 %	7,2 %	6,6 %
	Arthrite		5,7 %	2,4 %	2,4 %
	Arthrose	1,2 %	2,3 %	1,8 %	2,4 %
	Tendinite	2,4 %		1,2 %	1,2 %
	Bursite			1,8 %	0,6 %
	Arthropathie			1,2 %	0,6 %
	Trouble des os		1,1 %		
	Névralgie épine sciatique		1,1 %		
	Malformation du pied	1,2 %			
NÉOPLASMES	Fibroadénome du sein	1,2 %		0,6 %	
TROUBLES DES PLAQUETTES, SAIGNEMENT ET COAGULATION	Thrombocytopénie	3,5 %	1,1 %	1,8 %	3,6 %
	Hématome	3,5 %	1,1 %	1,8 %	1,8 %
	Épistaxis		2,3 %	1,8 %	0,6 %



Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participants à l'étude GF6789 (PRISMS – Continus de l'année 1 ou 2, ou débutant au cours des années 3 et 4)

Système organique	Terme privilégié	Placebo/66 (n=85)	Placebo/132 (n=87)	REBIF 66 mcg par semaine (n=167)	REBIF 132 mcg par semaine (n=167)
	Thrombocytémie	1,2 %		1,2 %	
	Thrombose	1,2 %			
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Dépression	29,4 %	27,6 %	23,4 %	25,1 %
	Insomnie	22,4 %	21,8 %	16,2 %	21,6 %
	Nervosité	7,1 %	8,0 %	6,6 %	4,8 %
	Anxiété	3,5 %	6,9 %	4,8 %	3,0 %
	Labilité émotionnelle	4,7 %	3,4 %	3,0 %	2,4 %
	Trouble du sommeil	1,2 %	5,7 %	3,6 %	1,8 %
	Anorexie	4,7 %	1,1 %	3,0 %	2,4 %
	Somnolence	2,4 %		2,4 %	4,2 %
	Amnésie	1,2 %	2,3 %	3,0 %	0,6 %
	Dépression aggravée			2,4 %	0,6 %
	Concentration affaiblie			1,2 %	1,2 %
	Tentative de suicide	1,2 %			1,8 %
	Agitation			1,8 %	
	Confusion		2,3 %		0,6 %
	Baisse de libido	1,2 %	1,1 %	0,6 %	
	Apathie	1,2 %			
	Cauchemars	1,2 %			
Trouble de la personnalité		1,1 %			
Psychose maniaco-dépressive	1,2 %				
Grincement des dents	1,2 %				
TROUBLES DES GLOBULES ROUGES	Anémie	7,1 %	9,2 %	3,6 %	6,6 %
	Polyglobulie	1,2 %		1,8 %	
	Anémie hypochrome	1,2 %			
	Hyperplasie de la moelle		1,1 %		
TROUBLES DU SYSTÈME REPRODUCTIF FÉMININ	Trouble menstruel	5,9 %	6,9 %	6,6 %	2,4 %
	Aménorrhée	3,5 %		0,6 %	1,8 %
	Néoplasme du sein chez la femme	2,4 %	2,3 %	1,2 %	0,6 %
	Ménorragie	1,2 %	1,1 %	1,8 %	0,6 %
	Vaginite		3,4 %	1,2 %	0,6 %
	Dysménorrhée	1,2 %	2,3 %	1,2 %	
	Saignement entre menstruations		2,3 %	1,8 %	
	Fibrome utérin	1,2 %		1,2 %	1,2 %
	Symptômes ménopausiques	1,2 %		1,8 %	
	Hémorragie vaginale	1,2 %	1,1 %	0,6 %	0,6 %
	Kyste à l'ovaire	1,2 %		0,6 %	0,6 %
	Néoplasme malin du sein chez la femme		2,3 %		
	Endométriose	1,2 %		0,6 %	
	Grossesse involontaire	1,2 %			0,6 %
	Néoplasme bénin du sein chez les femmes	1,2 %			
TROUBLES DU SYSTÈME REPRODUCTIF MASCULIN	Cervicite		1,1 %		
	Inflammation utérine		1,1 %		
	Impotence	7,1 %		3,0 %	2,4 %
TROUBLES DES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE	Épididymite		1,1 %	0,6 %	
	Douleur testiculaire		1,1 %		
	Infection fongique	4,7 %	1,1 %	6,6 %	5,4 %
	Herpès Simplex	2,4 %	6,9 %	5,4 %	1,2 %
	Infection	3,5 %	1,1 %	4,8 %	2,4 %
	Infection virale	4,7 %		3,0 %	3,0 %
	Otite moyenne	4,7 %		1,2 %	2,4 %
	Zona			1,2 %	1,8 %
	Candidose		1,1 %	0,6 %	1,8 %
	Abcès		1,1 %		0,6 %
TROUBLES DU SYSTÈME RESPIRATOIRE	Infection parasitique	1,2 %			0,6 %
	Candidose génitale		1,1 %		
	Sepsie	1,2 %			
	Rhinite	38,8 %	29,9 %	39,5 %	33,5 %
	Infection des voies respiratoires supérieures	18,8 %	14,9 %	22,8 %	20,4 %
	Pharyngite	23,5 %	12,6 %	19,8 %	15,0 %
	Toux	5,9 %	11,5 %	8,4 %	13,8 %
Sinusite	8,2 %	11,5 %	5,4 %	10,2 %	
Bronchite	1,2 %	9,2 %	4,2 %	8,4 %	

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participants à l'étude GF6789 (PRISMS – Continus de l'année 1 ou 2, ou débutant au cours des années 3 et 4)

Système organique	Terme privilégié	Placebo/66 (n=85)	Placebo/132 (n=87)	REBIF 66 mcg par semaine (n=167)	REBIF 132 mcg par semaine (n=167)
	Trachéite	1,2 %		2,4 %	3,0 %
	Laryngite		3,4 %	3,6 %	
	Dyspnée	2,4 %	2,3 %	1,2 %	1,2 %
	Asthme	1,2 %	1,1 %		0,6 %
	Hyperventilation	2,4 %			0,6 %
	Pneumonie			1,2 %	0,6 %
	Bronchospasme			1,2 %	
TERMES SECONDAIRES	Pneumonite	1,2 %			
	Trauma (non spécifié)	15,3 %	5,7 %	14,4 %	11,4 %
	Chute	3,5 %	5,7 %	2,4 %	4,8 %
	Kystes (non spécifiés)	2,4 %	1,1 %	1,2 %	2,4 %
	Morsure	2,4 %	2,3 %	0,6 %	1,8 %
	Infection de plaie postopératoire	1,2 %	2,3 %	1,2 %	
	Douleur postopératoire	1,2 %	1,1 %	0,6 %	0,6 %
	Empoisonnement alimentaire		1,1 %	0,6 %	
	Hémorragie postopératoire	2,4 %			
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TÉGUMENTS	Procédure chirurgicale			1,2 %	
	Métastases (non spécifiées)		1,1 %		
	Prurit	3,5 %	5,7 %	7,8 %	9,6 %
	Rash	3,5 %	8,0 %	6,6 %	6,0 %
	Troubles cutanés	2,4 %	4,6 %	7,2 %	3,0 %
	Eczéma	2,4 %	3,4 %	7,2 %	3,0 %
	Peau sèche	2,4 %	3,4 %	3,0 %	5,4 %
	Acné	4,7 %	1,1 %	3,6 %	3,0 %
	Alopécie	4,7 %	2,3 %	3,6 %	1,8 %
	Éruption érythémateuse	3,5 %	2,3 %	4,8 %	1,2 %
	Dermatite fongique	1,2 %	2,3 %	2,4 %	0,6 %
	Éruption maculopapuleuse	2,4 %	1,1 %	1,2 %	1,8 %
	Hypertrophie cutanée	1,2 %	2,3 %	0,6 %	1,8 %
	Psoriasis	1,2 %	2,3 %	1,8 %	
	Verrue	1,2 %	1,1 %		2,4 %
	Onychomycose		1,1 %	1,2 %	1,2 %
	Folliculite		1,1 %	1,8 %	
	Furunculose		1,1 %		1,8 %
	Trouble des ongles		1,1 %		1,8 %
	Photosensibilité	1,2 %		0,6 %	1,2 %
	Urticaire	1,2 %	1,1 %		1,2 %
	Dermatite	1,2 %			1,2 %
	Rosacée		1,1 %	0,6 %	0,6 %
	Dyschromies			0,6 %	1,2 %
	Troubles capillaires non spécifiés		1,1 %	0,6 %	
	Papillome	1,2 %	1,1 %		
	Sinus pilonidal	1,2 %		0,6 %	
	Dermatose bulleuse	1,2 %			
Dermographisme		1,1 %			
Hyperkératose		1,1 %			
TROUBLES DES SENS SPÉCIAUX	Perversion gustative	1,2 %			1,8 %
TROUBLES DE L'APPAREIL URINAIRE	Infection des voies urinaires	8,2 %	14,9 %	16,2 %	13,8 %
	Cystite	5,9 %	6,9 %	9,6 %	6,6 %
	Hématurie	1,2 %	4,6 %	3,0 %	4,8 %
	Fréquence des mictions	1,2 %	3,4 %	1,8 %	4,8 %
	Incontinence urinaire		5,7 %	3,0 %	1,8 %
	Rétention urinaire	2,4 %	2,3 %	2,4 %	0,6 %
	Urine anormale	4,7 %		1,8 %	1,2 %
	Dysurie	1,2 %		1,8 %	1,8 %
	Trouble de miction	1,2 %	1,1 %	1,2 %	1,8 %
	Albuminurie	1,2 %	1,1 %	1,2 %	1,2 %
	Mictions urgentes	1,2 %	1,1 %	1,2 %	1,2 %
	Calculs rénaux			1,2 %	2,4 %
	Pyélonéphrite			1,2 %	1,2 %
	Douleur rénale	1,2 %	1,1 %		1,2 %
	Créatinine	1,2 %			1,2 %
Œdème facial		1,1 %			
Pyurie	1,2 %				

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participants à l'étude GF6789 (PRISMS – Continus de l'année 1 ou 2, ou débutant au cours des années 3 et 4)

Système organique	Terme privilégié	Placebo/66 (n=85)	Placebo/132 (n=87)	REBIF 66 mcg par semaine (n=167)	REBIF 132 mcg par semaine (n=167)
TROUBLES VASCULAIRES (EXTRACARDIAQUES)	Ischémie périphérique	1,2 %	2,3 %	1,8 %	1,8 %
	Bouffées congestives	1,2 %	2,3 %	1,8 %	
	Télangiectasie			1,8 %	
	Trouble vasculaire			0,6 %	1,2 %
	Varice	1,2 %	1,1 %	0,6 %	
	Thrombophlébite			1,2 %	
	Thrombophlébite profonde		1,1 %		
TROUBLES DE LA VISION	Vision anormale	5,9 %	4,6 %	4,2 %	9,0 %
	Douleur oculaire	1,2 %	4,6 %	5,4 %	5,4 %
	Conjonctivite	1,2 %	3,4 %	3,6 %	3,6 %
	Xérophtalmie		1,1 %	3,0 %	0,6 %
	Diplopie			1,8 %	1,2 %
	Infection de l'œil			0,6 %	1,2 %
	Obstruction du conduit lacrymal	1,2 %		0,6 %	
	Meibomiite	1,2 %	1,1 %		
	Accommodement anormal		1,1 %		
	Décoloration conjonctivale	1,2 %			
	Kératopathie	1,2 %			
Larmoiement anormal	1,2 %				
TROUBLES DES LEUCOCYTES ET DU SYSTÈME RÉTICULO- ENDOTHÉLIAL	Lymphocytopénie	22,4 %	23,0 %	19,8 %	25,7 %
	Leucopénie	16,5 %	14,9 %	12,0 %	13,8 %
	Granulocytopénie	9,4 %	10,3 %	7,8 %	12,0 %
	Lymphadénopathie	2,4 %	14,9 %	8,4 %	10,2 %
	Leucocytose	3,5 %	3,4 %	6,0 %	3,6 %
	Monocytose	4,7 %	1,1 %	1,8 %	2,4 %
	Éosinophilie	3,5 %	1,1 %	1,2 %	2,4 %
	Globules blancs anormaux	1,2 %	1,1 %	2,4 %	1,2 %
Lymphadénopathie cervicale		1,1 %	0,6 %	2,4 %	
	Lymphocytose	1,2 %		1,8 %	0,6 %

En plus des manifestations indésirables énumérées ci-dessus, les effets suivants ont été relevés moins fréquemment (p. ex. chez moins de 1 % des participants à l'étude) au cours des années 1 et 2 ou débutant au cours des années 3 et 4 du traitement:

**Troubles au point d'injection:** atrophie au point d'injection, cellulite, fibrose au point d'injection, nécrose cutanée.

**Troubles à caractère général touchant l'organisme entier:** douleur infrasternale, sarcoïdose.

**Troubles cardiovasculaires généraux:** anévrisme, déficit circulatoire, souffle cardiaque.

**Troubles des systèmes nerveux central et périphérique:** névralgie faciale, dyskinésie, dysphonie, lésion à la racine nerveuse, névralgie, neuropathie, scotome.

**Troubles du collagène:** test positif au facteur antinucléaire.

**Troubles endocriniens:** augmentation des glucocorticostéroïdes.

**Troubles du système gastro-intestinal:** modification des habitudes intestinales, énanthème, hémorragie rectale, hoquet, ulcération de l'œsophage, atrophie parodontale, ulcération de la langue, caries dentaires.

**Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques:** arythmie, extrasystoles.

**Troubles du système hépatobiliaire:** lithiase biliaire, hépatomégalie.

**Troubles métaboliques et nutritionnels:** augmentation de l'azote uréique du sang, diabète sucré, hypercalcémie, œdème généralisé, déficience en vitamine B12.

**Troubles de l'appareil locomoteur:** myopathie, ostéoporose.

**Troubles myo, endo, pericardiques:** infarctus du myocarde.

**Néoplasmes:** carcinome de la vessie, carcinome ovarien, carcinome rénal.

**Troubles des plaquettes, saignement et coagulation:** purpura.

**Troubles psychiatriques:** dépression psychotique, pharmacodépendance.

**Troubles des globules rouges:** anémie hyper hémoglobine, augmentation du volume d'hématocrite.

**Troubles du système reproductif féminin:** polype utérincervical, lésion du col de l'utérus, diminution de la fertilité chez la femme, tension prémenstruelle, malaise vulvaire.

**Troubles du système reproductif masculin:** hernie inguinale, sperme anormal, fonction sexuelle anormale, trouble de testicule.

**Troubles des mécanismes de résistance:** toxoplasmose.

**Troubles du système respiratoire:** pleuralgie, pleurésie, congestion pulmonaire.

**Termes secondaires:** abrasions (non spécifiées), intolérance à la chaleur, lésion du disque lombaire, réaction non spécifiée au médicament, déviation de la cloison nasale.

**Troubles de la peau et des téguments:** dermatite, pigmentation anormale, pityriasis rosé de Gibert, texture capillaire anormale, hypertrichose, livedo réticulaire, réaction allergique de photosensibilité, éruption pustuleuse, rhagades, malformation cutanée, réaction cutanée localisée, éruption vésiculaire, vitiligo.

**Troubles de l'appareil urinaire:** nycturie, cystite hémorragique, polyurie, kyste rénal, trouble urétral.

**Troubles vasculaires (extracardiaque):** claudication intermittente, hémorragie oculaire, malformation vasculaire cérébrale, malformation vasculaire périphérique, veine dilatée.

**Troubles de la vision:** blépharite, ulcération cornéenne, herpès oculaire, trouble de la glande lacrymale, mydriase, trouble rétinale, uvéite.

Des anomalies de laboratoire asymptomatiques ont souvent été rapportées avec l'administration de l'interféron pendant les quatre années. Des anomalies notées, la cytopénie et les anomalies de la fonction hépatique ont montré des différences liées à la dose. La lymphocytopenie s'est produite chez 35 % des patients recevant une dose élevée et chez 27 % de ceux recevant une dose faible. La thrombocytopenie a été observée chez 2,6 % des patients recevant une dose faible et chez 8,2

% des patients recevant une dose élevée. Des différences dans la fréquence des enzymes hépatiques anormaux ont été observées et comprennent une augmentation des ALT (24 % pour la dose faible par rapport à 30 % pour la dose élevée,  $p=0,07$ ) et une augmentation des AST (11 % par rapport à 20 %,  $p=0,03$ ). Une très grande élévation n'est pas fréquente et n'est pas différente entre les groupes posologiques. Ces données laissent entrevoir qu'il existe seulement des preuves minimales des anomalies de laboratoire significatives fonction de la dose avec le traitement avec l'interféron chez les patients atteints de sclérose en plaques.

Après un traitement d'une durée de quatre années, 23,7 % des patients recevant une faible dose et 14,3 % de ceux qui recevaient une dose élevée ont développé des anticorps neutralisants persistants ( $p=0,024$ , 44 mcg par rapport à 22 mcg), la grande majorité de ces patients (91 %) les ayant développés en moins de 24 mois. La fréquence plus faible dans le groupe recevant la dose élevée peut être due au phénomène de zone de tolérance élevée. Tout en poursuivant le traitement avec l'interféron, il y a eu réversion chez 20,0 % des patients recevant la faible dose ayant des anticorps neutralisants et chez 25,7 % de ceux recevant la dose élevée ayant des anticorps neutralisants. Les anticorps neutralisants ont été associés à une diminution de l'efficacité clinique pendant les années 3 et 4 et à une diminution de l'efficacité à l'IRM pendant 4 ans.

### Étude GF6954 (SPECTRIMS) : Effets Indésirables

Le tableau ci-dessous présente les manifestations indésirables rapportées chez au moins 1 % des patients dans n'importe quel groupe de traitement de l'étude GF6954. Les manifestations indésirables sont énumérées ci-dessous d'après les classes de système organique établies par l'OMS (WHOART) et selon le terme privilégié (terme privilégié en ordre de fréquence). La manifestation indésirable la plus souvent rapportée a été l'inflammation au point d'injection, laquelle s'est produite chez 67 % des patients traités par rapport à 16 % chez les patients ayant reçu le placebo. Des incidences plus faibles de réactions au point d'injection étroitement liées mais plus symptomatiques ont été rapportées 3 à 4 fois aussi souvent par les patients traités que par les patients recevant le placebo. La nécrose au point d'injection a été observée chez 3,3 % et 8,8 % des patients recevant 22 mcg et 44 mcg respectivement, mais cette manifestation a presque toujours été unique pour chaque patient. Le taux de nécrose a été de 1 cas par 3 800 injections pour la dose élevée et de 1 cas par 9 600 pour la dose faible. Les anomalies de la fonction hépatique ont également été rapportées 3 à 4 fois plus souvent avec le traitement actif. Le système hématopoïétique a aussi été affecté avec une augmentation des rapports de leucocytopenie, de granulocytopenie et de lymphocytopenie associée avec le traitement actif et surtout avec la dose élevée de médicament. Les anomalies hématopoïétiques sont des effets secondaires habituels du traitement par interféron. Des cas plus nombreux d'anémie et de thrombocytopenie ont été rapportés avec le traitement, mais ces manifestations ne sont survenues que chez moins de 10 % des patients.

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6954 (SPECTRIMS – Année 3)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=205)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=209)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=204)
TROUBLES AU POINT D'INJECTION	Inflammation au point d'injection	15,6 %	66,5 %	67,2 %
	Réaction au point d'injection	7,8 %	21,1 %	31,9 %
	Douleur au point d'injection	18,0 %	17,2 %	22,5 %
	Echymose au point d'injection	16,1 %	8,1 %	9,8 %
	Nécrose au point d'injection		3,3 %	6,9 %
	Masse au point d'injection	1,0 %	1,9 %	2,5 %
	Abcès au point d'injection		2,4 %	2,5 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF	Saignement au point d'injection		2,4 %	1,5 %
	Bouffées congestives	1,5 %	1,9 %	2,9 %
	Céphalée	56,6 %	52,2 %	63,2 %
	Symptôme de type grippal	52,2 %	50,7 %	49,5 %

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6954 (SPECTRIMS – Année 3)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=205)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=209)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=204)
TROUBLES À CARACTÈRE GÉNÉRAL TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER	Fatigue	32,2 %	33,0 %	43,1 %
	Fièvre	11,7 %	14,4 %	19,1 %
	Douleurs aux jambes	9,3 %	11,5 %	12,3 %
	Asthénie	9,8 %	5,7 %	12,3 %
	État de rigidité	5,4 %	7,7 %	7,8 %
	Douleur thoracique	5,9 %	7,2 %	6,4 %
	Augmentation de la transpiration	4,4 %	9,1 %	5,4 %
	Malaise	5,9 %	4,3 %	7,8 %
	Douleur	4,9 %	5,3 %	5,4 %
	Réaction allergique	5,9 %	2,4 %	3,9 %
	Bouffées de chaleur	3,4 %	4,3 %	2,5 %
	Sensation de changement de température	3,4 %	2,4 %	3,9 %
	Syncope	1,0 %	2,4 %	1,5 %
	Cicatrice	1,5 %	0,5 %	1,5 %
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES GÉNÉRAUX	Hypertension	2,9 %	7,7 %	7,8 %
	Œdème dépendant	4,9 %	5,7 %	5,4 %
	Œdème périphérique	4,9 %	5,7 %	3,4 %
	Œdème aux jambes	4,9 %	1,9 %	2,0 %
	Hypotension	1,0 %	1,9 %	1,0 %
TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE	Hypertonie	26,8 %	24,4 %	30,4 %
	Étourdissement	18,0 %	16,3 %	17,2 %
	Paresthésie	13,2 %	8,1 %	9,3 %
	Hypoesthésie	9,3 %	10,0 %	8,3 %
	Dysesthésie	9,8 %	6,2 %	5,9 %
	Ataxie	7,3 %	6,7 %	5,9 %
	Démarche anormale	6,8 %	6,7 %	5,9 %
	Vertige	5,9 %	3,3 %	4,9 %
	Tremblement	5,4 %	3,8 %	4,4 %
	Migraine	3,4 %	4,3 %	4,9 %
	Parésie	3,4 %	3,3 %	3,9 %
	Contractions musculaires involontaires	2,4 %	3,8 %	3,4 %
	Aggravation de la sclérose en plaques	1,5 %	3,3 %	3,4 %
	Trouble de la parole	2,4 %	1,4 %	1,0 %
	Confusion	2,9 %		1,5 %
	Coordination anormale	1,0 %	1,4 %	2,0 %
	Convulsions	1,0 %	2,4 %	0,5 %
	Dysphonie	1,0 %	1,0 %	1,5 %
	Trouble sensoriel	0,5 %	0,5 %	2,5 %
Névralgie faciale	2,4 %	0,5 %	0,5 %	
Hypercinésie	1,0 %	1,4 %	0,5 %	
TROUBLES ENDOCRINIENS	Trouble de la thyroïde	3,4 %	3,3 %	5,4 %
	Augmentation des T4	0,5 %	3,8 %	2,0 %
TROUBLES DU SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL	Nausée	26,3 %	23,9 %	17,6 %
	Douleur abdominale	18,0 %	14,8 %	15,2 %
	Diarrhée	15,6 %	18,7 %	13,7 %
	Constipation	19,0 %	14,8 %	13,2 %
	Vomissement	8,3 %	7,2 %	6,9 %
	Dyspepsie	7,3 %	7,2 %	5,9 %
	Troubles dentaires	4,4 %	5,3 %	6,9 %
	Anorexie	5,4 %	5,3 %	4,9 %
	Gastroentérite	7,3 %	2,9 %	5,4 %
	Douleur aux dents	3,4 %	3,3 %	2,5 %
	Troubles gastro-intestinaux non spécifiés	3,9 %	1,4 %	2,9 %
	Incontinence anale	3,9 %	0,5 %	3,4 %
	Dysphagie	2,4 %	2,4 %	2,5 %
	Sécheresse de la bouche	3,4 %	1,9 %	0,5 %
	Gastrite	1,5 %	1,4 %	1,0 %
	Flatulence	1,5 %		1,5 %
	Augmentation de l'appétit	1,0 %	1,4 %	
	Hoquet	1,0 %		1,5 %
	Oesophagite	1,5 %	0,5 %	0,5 %
	Saignement gingival		1,4 %	
Gingivite	1,5 %			

**Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6954 (SPECTRIMS – Année 3)**

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=205)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=209)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=204)
TROUBLES AUDITIFS ET VESTIBULAIRES	Mal d'oreille	1,0 %	2,4 %	4,9 %
	Acouphène	2,0 %	1,4 %	2,0 %
	Trouble non spécifié des oreilles	2,9 %	1,4 %	
TROUBLES DE LA FRÉQUENCE ET DU RYTHME CARDIAQUES	Palpitation	1,5 %	3,3 %	3,4 %
	Tachycardie	0,5 %	1,4 %	0,5 %
TROUBLES DU SYSTÈME HÉPATO-BILIAIRE	Augmentation SGPT	7,3 %	21,1 %	23,0 %
	Augmentation SGOT	3,4 %	11,5 %	13,2 %
	Augmentation des enzymes hépatiques	1,0 %	5,3 %	6,4 %
	Augmentation de la phosphatase alcaline	1,5 %	3,8 %	2,9 %
	Fonctionnement hépatique anormal	1,5 %	2,4 %	3,4 %
	Lithiase biliaire		0,5 %	1,5 %
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	Perte de poids	6,3 %	4,8 %	8,3 %
	Gain pondéral	3,4 %	3,3 %	2,0 %
	Glycosurie	1,0 %	1,4 %	1,5 %
	Hypercholestérolémie	1,0 %	1,0 %	2,0 %
	Hyperprotéïnémie	1,0 %	1,9 %	0,5 %
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR	Myalgie	23,9 %	24,9 %	27,9 %
	Arthralgie	25,4 %	24,4 %	23,0 %
	Mal de dos	22,4 %	21,5 %	22,1 %
	Faiblesse musculaire	18,0 %	17,2 %	16,7 %
	Douleur squelettique	8,8 %	9,1 %	7,4 %
	Arthropathie	3,4 %	3,8 %	2,9 %
	Tendinite	2,0 %	2,9 %	3,9 %
	Arthrite	2,0 %	1,4 %	2,9 %
	Bursite	2,0 %	2,9 %	1,0 %
Arthrose	0,5 %	3,3 %	1,0 %	
NÉOPLASMES	Test de frottis cervical positif			1,5 %
TROUBLES DES PLAQUETTES SANGUINES, SAIGNEMENT, COAGULATION	Thrombocytopénie	0,5 %	3,3 %	6,4 %
	Thrombocytémie	1,5 %	1,0 %	1,5 %
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Dépression	28,8 %	32,1 %	34,8 %
	Insomnie	22,0 %	20,6 %	23,5 %
	Anxiété	7,3 %	4,3 %	5,4 %
	Dépression aggravée	1,5 %	7,2 %	5,4 %
	Somnolence	4,4 %	4,3 %	4,4 %
	Nervosité	2,4 %	1,9 %	2,0 %
	Labilité émotionnelle	1,5 %	2,4 %	2,0 %
	Amnésie	2,4 %	1,0 %	0,5 %
	Tentative de suicide	1,5 %	1,4 %	1,0 %
	Agitation	1,0 %	0,5 %	2,0 %
	Baisse de libido		2,4 %	
	Réaction cyclothymique			1,5 %
TROUBLES DES GLOBULES ROUGES	Anémie	3,9 %	2,4 %	9,3 %
TROUBLES DU SYSTÈME REPRODUCTIF FÉMININ	Trouble menstruel	5,4 %	2,9 %	3,4 %
	Ménorragie	2,9 %	2,4 %	2,5 %
	Vaginite	2,4 %	1,4 %	2,0 %
	Aménorrhée	0,5 %	2,9 %	0,5 %
	Dysménorrhée	2,4 %	1,0 %	0,5 %
	Symptômes ménopausiques	0,5 %	1,9 %	1,5 %
	Hémorragie vaginale	2,0 %	0,5 %	1,0 %
	Néoplasme bénin du sein chez les femmes	1,5 %	0,5 %	0,5 %
	Leucorrhée		1,4 %	
TROUBLES DU SYSTÈME REPRODUCTIF MASCULIN	Impotence	1,5 %	1,0 %	2,9 %
TROUBLES DES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE	Infection	3,9 %	5,3 %	6,4 %
	Herpès Simplex	4,4 %	6,2 %	3,4 %
	Infection fongique	2,9 %	2,9 %	2,9 %
	Candidose	2,0 %	1,4 %	3,4 %
	Abcès	1,0 %	2,4 %	2,0 %
	Infection virale	1,5 %	1,4 %	2,0 %
	Otite moyenne	1,0 %	0,5 %	2,9 %
	Zona	0,5 %	1,9 %	0,5 %
	Candidose génitale	1,0 %	1,4 %	0,5 %

Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6954 (SPECTRIMS – Année 3)

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=205)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=209)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=204)
TROUBLES DU SYSTÈME RESPIRATOIRE	Rhinite	41,5 %	38,3 %	33,3 %
	Infection des voies respiratoires supérieures	33,2 %	31,1 %	26,0 %
	Pharyngite	20,0 %	19,6 %	17,2 %
	Sinusite	6,8 %	7,2 %	8,8 %
	Toux	6,3 %	6,7 %	5,4 %
	Bronchite	5,9 %	3,8 %	7,8 %
	Trachéite	6,3 %	7,2 %	3,9 %
	Dyspnée	3,9 %	4,3 %	0,5 %
	Pneumonie	1,0 %	2,9 %	2,9 %
	Épistaxis	2,0 %	1,0 %	3,4 %
Laryngite	2,9 %	1,4 %	1,0 %	
TERMES SECONDAIRES	Trauma (non spécifié)	28,3 %	24,9 %	23,0 %
	Chute	7,3 %	5,7 %	6,9 %
	Douleur postopératoire	3,4 %	1,9 %	2,5 %
	Morsure	1,0 %	2,4 %	2,0 %
	Empoisonnement alimentaire	0,5 %	2,4 %	2,0 %
	Abrasions (non spécifiées)	0,5 %	1,4 %	1,5 %
	Kystes (non spécifiés)	0,5 %	1,4 %	0,5 %
	Brûlures oculaires	0,5 %	1,4 %	
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TÉGUMENTS	Éruption cutanée	6,3 %	5,7 %	8,8 %
	Prurit	5,9 %	5,7 %	8,8 %
	Alopécie	4,9 %	8,1 %	4,4 %
	Éruption érythémateuse	2,4 %	8,6 %	6,4 %
	Eczéma	5,9 %	4,3 %	2,9 %
	Peau sèche	1,0 %	5,7 %	4,9 %
	Troubles cutanés	2,0 %	4,3 %	3,9 %
	Dermatite	2,9 %	1,0 %	1,5 %
	Éruption maculopapuleuse	2,0 %	1,9 %	1,5 %
	Acné	1,0 %	2,4 %	1,5 %
	Éruption prurigineuse	1,0 %	1,9 %	1,0 %
	Ulcération cutanée		1,4 %	2,5 %
	Séborrhée	0,5 %	1,4 %	1,5 %
	Dyschromies	1,5 %	0,5 %	1,5 %
	Dermatite fongique	1,0 %		2,0 %
	Furonculose	1,0 %	1,4 %	0,5 %
	Trouble des ongles		1,4 %	1,5 %
	Urticaire	2,4 %	0,5 %	
	Rosacée	0,5 %	0,5 %	1,5 %
	Verrue	0,5 %		1,5 %
TROUBLES DES SENS SPÉCIAUX	Perversion gustative	0,5 %	1,9 %	0,5 %
TROUBLES DE L'APPAREIL URINAIRE	Infection des voies urinaires	26,3 %	34,4 %	27,0 %
	Cystite	12,7 %	17,2 %	10,8 %
	Hématurie	4,4 %	6,2 %	5,4 %
	Fréquence des mictions	2,9 %	5,3 %	3,9 %
	Incontinence urinaire	6,3 %	3,3 %	2,0 %
	Protéinurie	3,4 %	3,3 %	3,4 %
	Rétention urinaire	4,4 %	3,8 %	1,0 %
	Trouble de miction	2,9 %	3,3 %	1,5 %
	Diminution du taux de créatinine	2,4 %	1,4 %	2,5 %
	Dysurie	3,4 %	1,9 %	0,5 %
	Mictions urgentes	2,0 %	0,5 %	0,5 %
	Pyélonéphrite	2,0 %		1,0 %
	Augmentation de l'azote uréique du sang		0,5 %	1,5 %
TROUBLES VASCULAIRES (EXTRACARDIAQUES)	Hématome	6,3 %	1,4 %	3,4 %
	Thrombophlébite profonde		1,4 %	0,5 %
TROUBLES DE LA VISION	Vision anormale	11,7 %	10,5 %	4,9 %
	Douleur oculaire	5,9 %	6,7 %	7,4 %
	Conjonctivite	3,4 %	4,8 %	2,5 %
	Diplopie	2,9 %	1,9 %	2,0 %
	Xérophtalmie	1,0 %	1,9 %	1,0 %
	Infection de l'œil	2,0 %	0,5 %	1,0 %
TROUBLES DES LEUCOCYTES ET DU SYSTÈME RÉTICULO- ENDOTHÉLIAL	Meibomiite		1,4 %	2,0 %
	Lymphocytopénie	15,1 %	21,5 %	26,0 %
	Leucopénie	4,9 %	11,0 %	21,1 %
	Granulocytopénie	2,0 %	9,1 %	13,2 %



**Réactions indésirables enregistrées par au moins 1 % des patients participant à l'étude GF6954 (SPECTRIMS – Année 3)**

Système organique	Terme privilégié	Placebo (n=205)	REBIF 66 mcg Par semaine (n=209)	REBIF 132 mcg Par semaine (n=204)
	Lymphadénopathie	3,9 %	5,3 %	7,8 %
	Leucocytose	4,4 %	0,5 %	2,9 %
	Monocytose	1,5 %	1,4 %	2,0 %
	Éosinophilie	1,0 %	1,4 %	2,0 %

En plus des manifestations indésirables énumérées ci-dessus, les manifestations ci-dessous ont été signalées moins fréquemment (p. ex. chez moins de un pour cent des participants à l'étude) au cours de l'année trois du traitement :

**Troubles au point d'injection:** cellulite, otite externe, nodule cutané.

**Troubles à caractère général touchant l'organisme entier:** allergie, suffocation, œdème facial, syndrome du tunnel carpien, aggravation de l'état, lésion granulomateuse, halitose, nécrose ischémique, œdème, pâleur.

**Troubles cardiovasculaires généraux:** souffle cardiaque, cyanose, œdème périorbitaire.

**Troubles des systèmes nerveux central et périphérique:** anesthésie buccale, crampes dans les jambes, névralgie, coma, dyskinésie, lésion des neurones moteurs inférieurs, neuropathie, paralysie, paraplégie, convulsions grand mal, hémianopsie, hyperesthésie, nystagmus, atrophie optique, scotome, stupeur, champ visuel défectueux.

**Troubles du collagène:** production d'auto-anticorps.

**Troubles endocriniens:** diminution du taux de TSH, hypothyroïdie, augmentation des T3, goitre, hyperthyroïdie, diminution des T4, thyroïdite.

**Troubles du fœtus:** hernie congénitale.

**Troubles du système gastro-intestinal:** stomatite ulcéreuse, appendicite, reflux gastro-oesophagien, hémorroïdes, modification des habitudes intestinales, entérite, élargissement de l'abdomen, colite, ulcère gastrique, hémorragie rectale, mélaena, épreintes, dyschromie de la langue, adhésions abdominales, trouble de l'anus, ulcère duodéal, dischromie des fèces, hémorragie gastro-intestinale, leukoplasie buccale, mucosites (non spécifiées), spasme oesophagique, modification de la salivation, accroissement de la salive, obstruction du canal salivaire, élargissement de la glande salivaire, stomatite, grincement des dents, ulcération de la langue.

**Troubles auditifs et vestibulaires:** diminution de l'ouïe, surdité, cinétose, trouble vestibulaire.

**Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques:** fibrillation auriculaire, arythmie, bradycardie.

**Troubles du système hépato-biliaire:** bilirubinémie, hépatomégalie, angiocholite, trouble de la vésicule biliaire, augmentation de gamma GT.

**Troubles métaboliques et nutritionnels:** diminution de l'urée sanguine, hypercalcémie, hyperkaliémie, soif, déficience en vitamine B12, hypokaliémie, œdème généralisé, déshydratation,

goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypoglycémie, réaction hypoglycémique, lipodystrophie, augmentation de l'azote total non protéique.

**Troubles de l'appareil locomoteur:** ostéoporose, torticolis, nécrose avasculaire de la tête fémorale, myosite, synovite.

**Troubles myo, endo, pericardiaques:** angine de poitrine.

**Néoplasmes:** carcinome basocellulaire, tumeur bénigne au cerveau, néoplasme malin du sein chez les femmes, polype utérin cervical, tumeur gastro-intestinale bénigne, lipome, néoplasme malin de la thyroïde.

**Troubles psychiatriques:** concentration affaiblie, réaction agressive, paroniria, dépersonnalisation, abus de médicaments, euphorie, réaction paranoïaque, trouble du sommeil, ronflement.

**Troubles des globules rouges:** anémie hypochrome, polyglobulie, augmentation du volume d'hématocrite, splénomégalie.

**Troubles du système reproductif féminin:** dysplasie cervicale, saignement entre menstruations, mastite, fibrome utérin, écoulement du sein, hyperplasie endométriale, kyste à l'ovaire, hémorragie utérine, prolapsus utérin, malaise vaginal, tumeur bénigne au vagin.

**Troubles du système reproductif masculin:** trouble de la prostate, sperme anormal, échec d'éjaculation, épидидymite, hernie inguinale, douleur testiculaire.

**Troubles des mécanismes de résistance:** infection bactériale, sepsie.

**Troubles du système respiratoire:** asthme, bronchospasme, pneumonite, obstruction chronique des voies respiratoires, pleurésie, congestion pulmonaire, insuffisance respiratoire, apnée du sommeil, épanchement pleural, poumon éosinophile, œdème du poumon, augmentation des expectorations, serrement de gorge.

**Termes secondaires:** hémorragie postopératoire, infection de plaie postopératoire, procédure chirurgicale, asthme extrinsèque, métastases osseuses, lésion du disque lombaire, déviation de la cloison nasale, varicelle.

**Troubles de la peau et des téguments:** photosensibilité, psoriasis, éruption psoriasiforme, dermatose bulleuse, éruption pustuleuse, hyperkératose, onychomycose, dermatite, hypertrichose, odeur corporelle anormale, éruption vésiculaire, chloasma, érythème induré de Bazin, érythème polymorphe, érythème noueux, folliculite, troubles capillaires (non spécifiés), érythème calorique, livedo réticulaire, mélanose, dyschromie des ongles, réaction allergique photosensibilité, horripilation, sinus pilonidal, prurit génital, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, diminution de la transpiration.

**Troubles des sens spéciaux:** parosmie.

**Troubles de l'appareil urinaire:** polyurie, douleur rénale, nycturie, trouble urétral, urine anormale, malaise au niveau de la vessie, cystite hémorragique, hydronéphrose, calculs rénaux, kyste rénal, fonctionnement hépatique anormal.

**Troubles vasculaires (extracardiaque):** ischémie périphérique, embolie pulmonaire, trouble vasculaire, vascularite, veine dilatée, hémorragie cérébrale, trouble cérébrovasculaire, phlébite, hémorragie sous-arachnoïdienne, thrombophlébite, malformation vasculaire périphérique, varice.

**Troubles de la vision:** blépharite, photophobie, accommodement anormal, cataracte, trouble rétinien, cécité, glaucome, blépharospasme, cécité temporaire, décoloration conjonctivale, hémorragie conjonctivale, dépôts cornéens, opacité cornéenne, exophtalmie, rétraction de la paupière, herpès oculaire, uvéite.

**Troubles des leucocytes et du système réticulo-endothélial:** adénopathie cervicale, globules blancs anormaux, basophilie.

### Étude GF7480 (ETOMS) : Effets indésirables

Dans l'étude GF7480, les manifestations indésirables ont été rapportées plus souvent par les patients qui recevaient REBIF que par ceux du groupe placebo. Ces manifestations comprenaient l'inflammation au point d'injection (60 % vs 12 %), la fièvre (28 % vs 12 %), la myalgie (17 % vs 9 %) et les frissons (11 % vs 5 %). Des manifestations indésirables graves ont été rapportées par cinq patients dans le groupe placebo et par six dans le groupe recevant l'interféron bêta-1a.

### Étude 21125 (EVIDENCE) : Effets indésirables

L'étude 21125 était un essai comparatif direct de l'interféron bêta-1a à 44 mcg trois fois par semaine (REBIF) par rapport à l'interféron bêta-1a à 30 mcg une fois par semaine par voie intramusculaire (AVONEX®) chez les patients atteints de SEP rémittente. Sur les 677 patients sélectionnés au hasard, 339 patients ont reçu le REBIF à 44 mcg trois fois par semaine par voie sous-cutanée et 338 patients sélectionnés au hasard ont reçu le AVONEX à 30 mcg une fois par semaine par voie intramusculaire. Les tableaux qui suivent présentent la fréquence des réactions indésirables pour le groupe traité avec REBIF seulement, conformément au classement proposé par le MedDra version 8.0.

Un total de 2 682 réactions indésirables ont été signalées par les sujets ayant reçu le REBIF, et la majorité d'entre elles étaient de nature bénigne. Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient les problèmes au point d'injection, le syndrome pseudo-grippal (maux de tête, fièvre, frissons, fatigue, malaises, arthralgie et myalgie), les anomalies des globules blancs et les élévations des transaminases hépatiques (AST et ALT), réactions qui étaient connues à l'interféron et qui figurent sur l'étiquette du produit REBIF.

Réactions indésirables<sup>(a)</sup> enregistrées par au moins 1 % des patients traités avec REBIF participant à l'étude 21125 (EVIDENCE) pendant quarante-huit semaines

Système organique	Terme privilégié	Sujets traités avec REBIF à 44 mcg trois fois par semaine (n=339)
Troubles de nature générale et affections au point d'injection	Érythème au point d'injection	45,1 %
	Maladie de type grippal	44,2 %
	Réaction au point d'injection	27,1 %
	Fatigue	17,1 %
	Douleur au point d'injection	14,2 %
	Hémorragie au point d'injection	10,0 %
	Irritation au point d'injection	8,3 %
	Douleur	5,0 %
	Fièvre	5,0 %
	Asthénie	3,5 %
	Douleur thoracique	3,2 %
	Frissons	3,2 %

**Réactions indésirables<sup>(a)</sup> enregistrées par au moins 1 % des patients traités avec REBIF participant à l'étude 21125 (EVIDENCE) pendant quarante-huit semaines**

<b>Système organique</b>	<b>Terme privilégié</b>	<b>Sujets traités avec REBIF à 44 mcg trois fois par semaine (n=339)</b>	
	Inflammation au point d'injection	2,4 %	
	Démarche anormale	1,2 %	
	Masse au point d'injection	1,2 %	
	Prurit au point d'injection	1,2 %	
	Malaise	1,2 %	
Infections et infestations	Rhinite	17,7 %	
	Infection des voies respiratoires supérieures	15,9 %	
	Sinusite	11,2 %	
	Infection virale	8,0 %	
	Infection des voies urinaires	7,4 %	
	Bronchite	5,0 %	
	Gastroentérite virale	4,1 %	
	Infection de l'oreille	2,9 %	
	Herpès simplex	2,1 %	
	Infection localisée	1,8 %	
	Infection des voies respiratoires inférieures	1,8 %	
	Pharyngite	1,8 %	
	Abcès dentaire	1,8 %	
	Candidose vaginale	1,5 %	
	Amygdalite aiguë	1,2 %	
	Infection de l'œil	1,2 %	
	Gastroentérite	1,2 %	
	Otite moyenne	1,2 %	
	Infection vaginale	1,2 %	
	Troubles du système nerveux	Céphalée	37,5 %
Étourdissement		9,1 %	
Hypoesthésie		5,6 %	
Migraine		4,7 %	
Paresthésie		4,7 %	
Hémi-parésie		2,7 %	
Hypertonie spastique		2,7 %	
Trouble d'équilibre		2,1 %	
Céphalée due à la sinusite		1,8 %	
Parésie		1,5 %	
Tremblement		1,5 %	
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		Arthralgie	10,6 %
		Mal de dos	8,8 %
	Myalgie	8,8 %	
	Douleur aux extrémités	3,8 %	
	Raideur musculosquelettique	3,5 %	
	Spasmes musculaires	2,9 %	
	Douleur musculosquelettique	2,4 %	
	Cervicalgie	1,8 %	
	Tendinite	1,5 %	
	Arthrite	1,2 %	
	Troubles psychiatriques	Dépression	15,9 %
Insomnie		14,2 %	
Anxiété		3,5 %	
Saute d'humeur		1,5 %	
Labilité de l'affect		1,2 %	
Humeur dépressive		1,2 %	
Irritabilité		1,2 %	
Nervosité		1,2 %	
Trouble du sommeil	1,2 %		
Investigations	Hausse de glutamate pyruvate transaminase	12,1 %	
	Hausse de sérum glutamo-oxalacétique transaminase	7,7 %	
	Augmentation des enzymes hépatiques	3,8 %	
	Diminution du nombre de globules blancs	3,8 %	

**Réactions indésirables<sup>(a)</sup> enregistrées par au moins 1 % des patients traités avec REBIF participant à l'étude 21125 (EVIDENCE) pendant quarante-huit semaines**

Système organique	Terme privilégié	Sujets traités avec REBIF à 44 mcg trois fois par semaine (n=339)
	Augmentation de créatine kinase	3,2 %
	Diminution de la numération lymphocytaire	2,4 %
	Diminution du nombre de neutrophiles	2,4 %
	Perte de poids	2,4 %
	Augmentation de la tension artérielle	1,5 %
	Augmentation de la thyroxine	1,5 %
	Prise de poids	1,5 %
	Augmentation de la phosphatase alcaline	1,2 %
	Hypocalcémie	1,2 %
	Diminution du nombre de globules rouges	1,2 %
Troubles du système gastro-intestinal	Nausée	10,3 %
	Diarrhée	5,9 %
	Constipation	5,0 %
	Douleur au haut de l'abdomen	4,4 %
	Douleur abdominale	2,7 %
	Vomissement	2,7 %
	Mal de dents	1,8 %
	Dyspepsie	1,5 %
	Incontinence anale	1,2 %
	Reflux gastro-œsophagien	1,2 %
	Malaise de l'estomac	1,2 %
Troubles cutanés et sous-cutanés	Éruption cutanée	4,1 %
	Prurit	3,2 %
	Alopécie	2,4 %
	Peau sèche	1,8 %
	Hyperhidrose	1,2 %
	Sueurs nocturnes	1,2 %
	Éruption pruritique	1,2 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur du pharyngo-larynx	5,0 %
	Toux	4,4 %
	Congestion nasale	2,7 %
	Congestion des sinus	2,7 %
	Dyspnée	2,1 %
	Épistaxis	1,8 %
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	Hématome traumatique	4,4 %
	Entorse articulaire	1,8 %
Troubles du système reproductif et des seins	Lacération	1,2 %
	Dysménorrhée	2,7 %
	Menstruations irrégulières	2,7 %
	Ménorragie	1,5 %
	Aménorrhée	1,2 %
Troubles oculaires	Métrorragie	1,2 %
	Douleur oculaire	2,4 %
	Vision trouble	2,1 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Conjonctivite	1,5 %
	Lymphadénopathie	2,7 %
	Leucopénie	2,4 %
	Anémie	2,1 %
Troubles rénaux et urinaires	Lymphocytopénie	1,5 %
	Mictions urgentes	1,5 %
	Incontinence urinaire	1,5 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Pollakiurie	1,2 %
	Vertige	1,8 %
Troubles vasculaires	Acouphène	1,2 %
	Hypertension	2,7 %
Troubles cardiaques	Bouffées de chaleur	1,5 %
	Palpitations	1,8 %
Troubles métaboliques et nutritionnels	Anorexie	1,2 %

**Réactions indésirables<sup>(a)</sup> enregistrées par au moins 1 % des patients traités avec REBIF participant à l'étude 21125 (EVIDENCE) pendant quarante-huit semaines**

Système organique	Terme privilégié	Sujets traités avec REBIF à 44 mcg trois fois par semaine (n=339)
<sup>(a)</sup> Réactions indésirables survenues au cours du traitement		

En plus des réactions indésirables énumérées ci-dessus, les réactions suivantes ont été signalées moins fréquemment (c.-à-d. chez moins de 1 % des participants à l'étude) au cours des 48 semaines du traitement :

**Troubles de nature générale et affections au point d'injection:** malaise thoracique, décoloration au point d'injection, éruption au point d'injection, enflure au point d'injection, nodule, sensation de chaleur, vésicules au point d'injection, intolérance au changement de température, soif, trouble du sommeil lié au rythme circadien, kyste, difficulté à marcher, syndrome de sevrage de drogue, névralgie faciale, agitation, hernie, induration au point d'injection, nécrose au point d'injection, photosensibilité au point d'injection, ulcère au point d'injection, œdème périphérique.

**Infections et infestations:** infection fongique, onychomycose, mycose vaginale, abcès à un membre, cystite, caries dentaires, rhinopharyngite, périonyxis, pharyngite streptococcique, pneumonie, abcès, infection bactérienne, bactériurie, mycose cutanée, infection fongique gastro-intestinale, zona, infection parasitaire, cellulite au point d'injection, laryngite, paludisme, infection postopératoire, candida de la peau, infection cutanée, teigne à champignons, amygdalite, infection dentaire, infection d'une plaie.

**Troubles du système nerveux:** coordination anormale, dysgueusie, névralgie, syndrome des jambes sans repos, amnésie, syndrome du tunnel carpien, trouble cognitif, trouble de l'attention, hyperesthésie, sclérose en plaques, névralgie sciatique, somnolence, syncope, aphasie, sensation de brûlure, étourdissement lié à la posture, dyskinésie, dystonie, malaise à la tête, léthargie, contractions musculaires involontaires, myoclonie, trouble sensoriel, syncope vasovagale.

**Troubles musculo squelettiques et des tissus conjonctifs:** contraction musculaire, sensation de lourdeur, arthropathie, douleur osseuse, bursite, trouble du disque intervertébral, raideur des articulations, trouble des os, costochondrite, douleur aux flancs, ganglion, épanchement articulaire, ostéoporose, douleur à la mâchoire, périarthrite, arthrose vertébrale, torticolis.

**Troubles psychiatriques:** apathie, confusion, idées suicidaires, trouble anxieux, baisse de libido, cauchemars, tentative de suicide, tension.

**Investigations:** anticorps antithyroïde, hausse de la glycémie, diminution de l'hormone stimulatrice de la thyroïde, hématurie, hausse du sérum albumine, augmentation de l'hormone stimulatrice de la thyroïde, glucose dans l'urine, diminution du taux d'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, nombre de neutrophiles, test du fonctionnement de la thyroïde anormal, augmentation de la triiodothyronine, diminution du taux de fer, diminution du taux de phosphore, augmentation du taux de potassium, numération lymphocytaire anormale, augmentation du nombre de monocytes, augmentation du nombre de neutrophiles, diminution de la numération plaquettaire, augmentation de la numération plaquettaire, augmentation du taux de protéine, diminution de la thyroxine, leucocytémie, augmentation du nombre de globules blancs.

**Troubles du système gastro-intestinal:** sécheresse de la bouche, ulcération buccale, distension abdominale, douleur au bas de l'abdomen, dysphagie, gastrite, sensibilité de l'abdomen, trouble ano-rectal, stomatite aphteuse, changement du transit intestinal, colite, polype colique, diverticule, entérite, flatulence, gingivite, halitose, syndrome du côlon irritable, oesophagite, douleur à la bouche, hypersécrétion salivaire, stomatite, dyschromie de la langue, trouble dentaire.

**Troubles cutanés et sous cutanés:** acné, éruption érythémateuse, dermatite allergique, livedo réticulaire, éruption maculopapuleuse, trouble de la peau, urticaire, alopecie circonscrite, ampoule, sueurs froides, dermatite, dermatose bulleuse, dermatite de contact, eczéma, éphélides, érythème, exanthème, hypotrichose, trouble des ongles, onychorrhexie, érythème palmaire, réaction allergique de photosensibilité, prurit allergique, éruption écailleuse, éruption vésiculaire, rosacée, dyschromie, nodule cutané.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** rhinite allergique, rhinorrhée, asthme, dysphonie, écoulement post-nasal, râles, sifflement, diminution du bruit de la respiration, inconfort nasal, trouble nasopharyngien, pleurésie, toux productive, rhinite saisonnière, râles continus.

**Blessures, empoisonnements et complications procédurales:** morsure d'arthropode, excoriation, chute, douleur traumatique, morsure d'animal, déboîtement, blessure articulaire, douleur postprocédure, blessure dentaire, accident, anémie postopératoire, fracture de la cheville, piqûre d'arthropode, fracture du pied, fracture de la main, blessure, blessure à un membre, blessure musculaire, foulure musculaire, blessure d'un nerf, complication postprocédure, coup de soleil, brûlure thermique.

**Troubles du système reproductif et des seins:** masse au sein, dysfonction sexuelle, douleur au sein, endométriose, troubles génitaux chez la femme, oligoménorrhée, kyste à l'ovaire, douleur pelvienne, prurit génital, douleur scrotale, leucorrhée, prolapsus vaginal, malaise vulvo-vaginal.

**Troubles oculaires:** photopsie, trouble de la vue, diplopie, œil sec, trouble oculaire, corps flottant du vitré, trouble de l'accommodement, conjonctivite allergique, irritation oculaire, hyperémie oculaire, atrophie optique, réduction de l'acuité visuelle.

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique:** neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, aplatissement de la moelle osseuse, lymphadénite, anémie microcytique, monocytose.

**Troubles rénaux et urinaires:** glycosurie, dysurie, nycturie, odeur anormale de l'urine, trouble de la vessie, cétonurie, protéinurie, colique néphrétique, incontinence à l'effort, rétention urinaire, trouble des voies urinaires.

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe:** trouble de l'oreille, mal d'oreille, maladie de Ménière, cinétose, vertige otolithique.

**Troubles vasculaires:** bouffées congestives, hématome, phlébite, varice.

**Troubles cardiaques:** tachycardie, arythmie, bloc de branche droite, tachycardie supraventriculaire.

**Troubles métaboliques et nutritionnels:** hypokaliémie, diabète sucré, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hypocalcémie, hypoglycémie, augmentation de l'appétit, acidocétose.

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incl. kystes et polypes):** néoplasme de la thyroïde, carcinome basocellulaire, cancer du sein, néoplasme du sein, fibroadénome du sein, léiomyome utérin.

**Troubles du système immunitaire:** hypersensibilité, allergie saisonnière.

**Troubles hépatobiliaires:** hépatite, cholécystite, lésion hépatocellulaire.

**Troubles endocriniens:** hypothyroïdie, goitre.

**Troubles congénitaux, familiaux et génétiques:** daltonisme.

**Troubles de la grossesse et affections puerpérales et périnatales:** avortement spontané.



## Étude 27025 (REFLEX) : réactions indésirables

L'étude 27025 était un essai clinique contrôlé de deux ans sur une formule de REBIF sans sérum-albumine humaine menée chez des patients ayant subi un premier épisode clinique de démyélinisation, présentant un risque élevé de se transformer en sclérose en plaques.

Les patients ont été randomisés à double insu pour prendre soit 44 mcg de REBIF trois fois par semaine (n = 171), une fois par semaine (n = 175) ou un placebo (n = 171). Au moment de la conversion en sclérose en plaques cliniquement définie, les patients sont passés à un traitement en ouvert composé de 44 mcg de REBIF trois fois par semaine. Ce groupe comprenait 59 des 171 patients du groupe placebo.

Le tableau ci-dessous répertorie les événements indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients au cours de la période de traitement à double insu de l'étude 27025. Ces événements indésirables sont répertoriés conformément au classement des systèmes organiques de MedDRA (version 13.0).

**Incidence des événements indésirables fréquents (tous les EI dont la fréquence est  $\geq 1$  %) au cours de la période de traitement à double insu sur la population à double insu selon le terme privilégié par le classement de MedDRA chez les patients traités par placebo ou par REBIF trois fois par semaine**

Classement des systèmes organiques Terme privilégié	Placebo Sujets (n = 171) n (%)	REBIF 44 mcg trois fois par semaine Sujets (n = 171) n (%)
<b>Troubles généraux et affections au point d'administration</b>	59 (34,5)	117 (68,4)
Maladie de type grippal	34 (19,9)	93 (54,4)
Érythème au point d'injection	3 (1,8)	50 (29,2)
Fatigue	11 (6,4)	13 (7,6)
Frissons	5 (2,9)	11 (6,4)
Pyrexie	9 (5,3)	6 (3,5)
Asthénie	5 (2,9)	9 (5,3)
Douleur au point d'injection	6 (3,5)	8 (4,7)
Hématome au point d'injection	3 (1,8)	8 (4,7)
Irritabilité	1 (0,6)	3 (1,8)
Douleur thoracique	1 (0,6)	2 (1,2)
Éruption au point d'injection	0 (0,0)	3 (1,8)
Cedème au point d'injection	0 (0,0)	2 (1,2)
Malaise	0 (0,0)	2 (1,2)
<b>Infections et infestations</b>	82 (48,0)	74 (43,3)
Rhino-pharyngite	22 (12,9)	17 (9,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	20 (11,7)	17 (9,9)
Grippe	17 (9,9)	9 (5,3)
Pharyngite	10 (5,8)	9 (5,3)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	8 (4,7)	9 (5,3)
Bronchite	6 (3,5)	7 (4,1)
Sinusite	7 (4,1)	5 (2,9)
Infection des voies urinaires	4 (2,3)	8 (4,7)
Amygdalite	6 (3,5)	2 (1,2)
Gastroentérite	3 (1,8)	3 (1,8)
Rhinite	4 (2,3)	2 (1,2)
Herpès Simplex	4 (2,3)	1 (0,6)
Infection vaginale	5 (2,9)	0 (0,0)
Infection virale	3 (1,8)	2 (1,2)
Pulpite dentaire	3 (1,8)	1 (0,6)
Mycose vulvo-vaginale	2 (1,2)	2 (1,2)
Amygdalite aiguë	2 (1,2)	1 (0,6)

**Incidence des événements indésirables fréquents (tous les EI dont la fréquence est  $\geq 1$  %) au cours de la période de traitement à double insu sur la population à double insu selon le terme privilégié par le classement de MedDRA chez les patients traités par placebo ou par REBIF trois fois par semaine**

<b>Classement des systèmes organiques Terme privilégié</b>	<b>Placebo Sujets (n = 171) n (%)</b>	<b>REBIF 44 meg trois fois par semaine Sujets (n = 171) n (%)</b>
Appendicite	0 (0,0)	3 (1,8)
Otite moyenne	3 (1,8)	0 (0,0)
Infection virale des voies respiratoires	3 (1,8)	0 (0,0)
Infection dentaire	1 (0,6)	2 (1,2)
Gastroentérite virale	0 (0,0)	2 (1,2)
Infection gastro-intestinale	2 (1,2)	0 (0,0)
Infection au point d'injection	0 (0,0)	2 (1,2)
Salpingo-ovarite	0 (0,0)	2 (1,2)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>62 (36,3)</b>	<b>61 (35,7)</b>
Céphalée	46 (26,9)	46 (26,9)
Paresthésie	16 (9,4)	7 (4,1)
Étourdissements	6 (3,5)	2 (1,2)
Tremblements	4 (2,3)	4 (2,3)
Hypo-esthésie	2 (1,2)	5 (2,9)
Migraine	3 (1,8)	1 (0,6)
Céphalée de tension	2 (1,2)	2 (1,2)
Névralgie sciatique	1 (0,6)	2 (1,2)
Syncope	2 (1,2)	1 (0,6)
Perte de connaissance	0 (0,0)	2 (1,2)
Perturbation sensorielle	2 (1,2)	0 (0,0)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>40 (23,4)</b>	<b>38 (22,2)</b>
Myalgie	8 (4,7)	12 (7,0)
Douleur aux extrémités	8 (4,7)	8 (4,7)
Mal de dos	8 (4,7)	7 (4,1)
Arthralgie	8 (4,7)	5 (2,9)
Spasmes musculaires	4 (2,3)	2 (1,2)
Douleur musculosquelettique	1 (0,6)	3 (1,8)
Raideur musculosquelettique	2 (1,2)	2 (1,2)
Faiblesse musculaire	2 (1,2)	1 (0,6)
Douleur thoracique musculosquelettique	3 (1,8)	0 (0,0)
Sensation de lourdeur	1 (0,6)	2 (1,2)
Inconfort au niveau d'un membre	2 (1,2)	0 (0,0)
Cervicalgie	2 (1,2)	0 (0,0)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>36 (21,1)</b>	<b>32 (18,7)</b>
Nausée	7 (4,1)	8 (4,7)
Diarrhée	9 (5,3)	4 (2,3)
Mal de dents	6 (3,5)	6 (3,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	3 (1,8)	4 (2,3)
Gastrite	4 (2,3)	3 (1,8)
Vomissements	2 (1,2)	3 (1,8)
Douleur abdominale	2 (1,2)	1 (0,6)
Gingivite	0 (0,0)	3 (1,8)
Empoisonnement alimentaire	0 (0,0)	2 (1,2)
<b>Troubles psychiatriques</b>	<b>28 (16,4)</b>	<b>32 (18,7)</b>
Anxiété	14 (8,2)	10 (5,8)
Dépression	10 (5,8)	14 (8,2)
Insomnie	3 (1,8)	7 (4,1)
Nervosité	1 (0,6)	2 (1,2)
Humeur déprimée	2 (1,2)	0 (0,0)
<b>Investigations</b>	<b>19 (11,1)</b>	<b>28 (16,4)</b>

**Incidence des événements indésirables fréquents (tous les EI dont la fréquence est  $\geq 1$  %) au cours de la période de traitement à double insu sur la population à double insu selon le terme privilégié par le classement de MedDRA chez les patients traités par placebo ou par REBIF trois fois par semaine**

<b>Classement des systèmes organiques Terme privilégié</b>	<b>Placebo Sujets (n = 171) n (%)</b>	<b>REBIF 44 meg trois fois par semaine Sujets (n = 171) n (%)</b>
Augmentation de l'alanine-aminotransférase	5 (2,9)	14 (8,2)
Augmentation de l'aspartate-aminotransférase	3 (1,8)	10 (5,8)
Augmentation de la créatine kinase dans le sang	3 (1,8)	2 (1,2)
Augmentation des enzymes hépatiques	1 (0,6)	3 (1,8)
Anticorps antithyroïde positif	1 (0,6)	2 (1,2)
Prise de poids	2 (1,2)	1 (0,6)
Hausse de la température corporelle	2 (1,2)	0 (0,0)
Augmentation de la triiodothyronine	0 (0,0)	2 (1,2)
<b>Troubles du tissu cutané et sous-cutané</b>	15 (8,8)	25 (14,6)
Érythème	1 (0,6)	5 (2,9)
Eczéma	2 (1,2)	3 (1,8)
Éruption	3 (1,8)	2 (1,2)
Alopécie	2 (1,2)	2 (1,2)
Dermatite allergique	1 (0,6)	2 (1,2)
Urticaire	1 (0,6)	2 (1,2)
Hyperhidrose	0 (0,0)	2 (1,2)
Hypoesthésie faciale	0 (0,0)	2 (1,2)
Prurit généralisé	0 (0,0)	2 (1,2)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	22 (12,9)	17 (9,9)
Douleur à l'oropharynx	11 (6,4)	6 (3,5)
Toux	7 (4,1)	4 (2,3)
Congestion nasale	2 (1,2)	1 (0,6)
Rhinite allergique	3 (1,8)	0 (0,0)
Rhinite vasomotrice	1 (0,6)	2 (1,2)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>	6 (3,5)	23 (13,5)
Neutropénie	1 (0,6)	13 (7,6)
Leucopénie	2 (1,2)	7 (4,1)
Thrombocytopénie	1 (0,6)	5 (2,9)
Anémie ferriprive	2 (1,2)	2 (1,2)
Lymphocytopénie	1 (0,6)	3 (1,8)
Lymphadénopathie	0 (0,0)	2 (1,2)
<b>Troubles oculaires</b>	15 (8,8)	12 (7,0)
Douleur oculaire	6 (3,5)	5 (2,9)
Conjonctivite	0 (0,0)	5 (2,9)
Vision trouble	4 (2,3)	0 (0,0)
<b>Blessures, empoisonnements et complications procédurales</b>	13 (7,6)	9 (5,3)
Douleur articulaire	0 (0,0)	2 (1,2)
<b>Troubles du système reproductif et des seins</b>	9 (5,3)	12 (7,0)
Dysménorrhée	1 (0,6)	2 (1,2)
Ménorragie	2 (1,2)	1 (0,6)
Dysérection	0 (0,0)	2 (1,2)
Menstruations irrégulières	0 (0,0)	2 (1,2)
Kyste de l'ovaire	2 (1,2)	0 (0,0)
Prostatite	2 (1,2)	0 (0,0)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	5 (2,9)	10 (5,8)

**Incidence des événements indésirables fréquents (tous les EI dont la fréquence est  $\geq 1$  %) au cours de la période de traitement à double insu sur la population à double insu selon le terme privilégié par le classement de MedDRA chez les patients traités par placebo ou par REBIF trois fois par semaine**

<b>Classement des systèmes organiques Terme privilégié</b>	<b>Placebo Sujets (n = 171) n (%)</b>	<b>REBIF 44 meg trois fois par semaine Sujets (n = 171) n (%)</b>
Vertige	4 (2,3)	6 (3,5)
Douleur à l'oreille	1 (0,6)	2 (1,2)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	10 (5,8)	2 (1,2)
Dysurie	3 (1,8)	2 (1,2)
Hématurie	2 (1,2)	0 (0,0)
<b>Troubles vasculaires</b>	7 (4,1)	5 (2,9)
Hypertension	4 (2,3)	2 (1,2)
<b>Troubles endocriniens</b>	1 (0,6)	7 (4,1)
Thyroïdite auto-immune	1 (0,6)	2 (1,2)
Hypothyroïdie	0 (0,0)	3 (1,8)
<b>Troubles du système immunitaire</b>	3 (1,8)	3 (1,8)
Allergie saisonnière	2 (1,2)	2 (1,2)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	4 (2,3)	2 (1,2)
Perte d'appétit	1 (0,6)	2 (1,2)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	2 (1,2)	3 (1,8)
Cholélithiase	2 (1,2)	0 (0,0)

Outre les événements indésirables répertoriés ci-dessus, les événements suivants ont été signalés moins fréquemment (c.-à-d. chez moins de 1 % des patients au cours de la période de traitement à double insu) pendant les 24 mois de traitement:

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique:** anémie ferriprive, monocytopenie, monocytose, pancytopenie.

**Troubles endocriniens:** thyroïdite auto-immune, hyperthyroïdie, trouble de la thyroïde.

**Troubles gastro-intestinaux:** nausée, masse abdominale, diarrhée.

**Troubles généraux et affections au point d'administration:** décoloration au point d'injection, prurit au point d'injection, sensation de froid, hémorragie au point d'injection, induration au point d'injection, masse au point d'injection, papule au point d'injection, tuméfaction au point d'injection, urticaire au point d'injection, chaleur au point d'injection, irritabilité, douleur.

**Troubles hépatobiliaires:** dyskinésie biliaire, trouble hépatique.

**Infections et infestations:** grippe, infection virale des voies respiratoires supérieures, bronchite, furoncle, gastroentérite virale, candidose orale, abcès sous-cutané.

**Investigations:** prise de poids, hausse de la gamma-glutamyltransférase, diminution du taux d'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges, augmentation de la ferritine sérique, test du fonctionnement de la thyroïde anormal, diminution du nombre de globules blancs.

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs:** arthralgie, raideur musculosquelettique.

**Troubles du système nerveux:** déséquilibre du système nerveux autonome, dysesthésie, trouble extrapyramidal, perte de conscience, somnolence.

**Troubles psychiatriques:** anxiété, trouble de l'anxiété, trouble du sommeil.

**Troubles du système reproductif et des seins:** dysérection, trouble menstruel, hémorragie vaginale.

**Troubles du tissu cutané et sous-cutané:** prurit, éruption.

Au cours de la période de traitement à double insu, les effets indésirables les plus fréquents (signalés par 10 % ou plus des sujets) observés dans les groupes de traitement prenant 44 mcg de RNF une et trois fois par semaine étaient des effets indésirables habituels liés à l'interféron bêta tels que les maladies de type grippal (19,9 % pour le groupe placebo, 70,3 % pour le groupe prenant du RNF trois fois par semaine et 70,5 % pour le groupe prenant du RNF une fois par semaine), un érythème au point d'injection (1,8 % pour le groupe placebo, 29,2 % pour le groupe prenant du RNF trois fois par semaine et 19,7 % pour le groupe prenant du RNF une fois par semaine) et de la fièvre (taux supérieur au taux de 5,3 % du groupe placebo uniquement dans le groupe de traitement prenant 44 mcg de RNF une fois par semaine dont le taux s'élevait à 12,7 %). En outre, les céphalées (26,9 % dans le groupe placebo, 26,9 % dans le groupe prenant du RNF trois fois par semaine et 21,4 % dans le groupe prenant du RNF une fois par semaine) et la nasopharyngite (12,9 % dans le groupe placebo, 9,9 % dans le groupe prenant du RNF trois fois par semaine et 13,3 % dans le groupe prenant du RNF une fois par semaine), considérées comme des effets indésirables apparus avec le traitement, ont été fréquemment signalées par les sujets, mais leur incidence était supérieure dans les groupes de traitement actif par rapport au groupe placebo. Un effet fonction de la dose a été observé sur certains effets indésirables prédéterminés : les patients traités avec RNF trois fois par semaine ont souffert d'un nombre supérieur d'événements indésirables concomitants du traitement par rapport aux patients traités une fois par semaine dans les catégories suivantes : réactions au point d'injection (35,7 % pour le traitement trois fois par semaine contre 24,3 % une fois par semaine), cytopénies (11,1 % pour le traitement trois fois par semaine contre 5,2 % une fois par semaine), éruption cutanée (9,4 % pour le traitement trois fois par semaine contre 4,6 % une fois par semaine), problèmes de thyroïde (6,4 % pour le traitement trois fois par semaine contre 2,9 % une fois par semaine), dépression (8,2 % pour le traitement trois fois par semaine contre 6,4 % une fois par semaine), hypersensibilité (9,4 % pour le traitement trois fois par semaine contre 5,8 % une fois par semaine) et effets hépatiques, principalement des élévations des transaminases (11,1 % pour le traitement trois fois par semaine contre 9,2 % une fois par semaine). Toutefois, les symptômes pseudogrippaux ont été plus fréquemment observés chez les patients traités avec du RNF une fois par semaine que chez les patients prenant le traitement trois fois par semaine (70,5 % contre 54,4 %). [Des effets indésirables graves ont été signalés chez quelques sujets : 12 dans le groupe placebo, 8 dans le groupe prenant 44 mcg de RNF une fois par semaine et 6 dans le groupe prenant 44 mcg de RNF trois fois par semaine.]

Au cours de la période de traitement en ouvert, aucune nouvelle réaction indésirable inattendue n'a été observée. Les incidences de maladie de type grippal et d'érythème au point d'injection étaient supérieures chez les sujets nouvellement exposés au traitement actif (c.-à-d. les sujets prenant à l'origine le placebo). Hausse des incidences de leucopénie et d'alanine aminotransférase chez les sujets plus longuement exposés au traitement actif (c.-à-d. les sujets prenant à l'origine 44 mcg de RNF une fois et trois fois par semaine).

## **Pharmacovigilance**

La grande majorité des réactions indésirables de REBIF dans la sclérose en plaques ont été identifiées dans les études cliniques et résumées dans les tableaux des études contrôlées par placebo ci-dessus. Les réactions indésirables rapportées par l'emploi commercialisé de REBIF qui ne sont pas déjà mentionnées dans les tableaux des études cliniques sont énumérées ci-dessous. Ces réactions ont été enregistrées pendant la surveillance après la mise en marché et leur fréquence exacte est inconnue.

**Troubles généraux et conditions au point d'administration:** nécrose au point d'injection, transpiration accrue

**Infections et infestations:** infections au point d'injection, y compris la cellulite qui pourrait être grave et les abcès aux points d'injection

**Troubles du système immunitaire:** réaction immunitaire de type I.

**Troubles psychiatriques:** tentative de suicide

**Troubles du système nerveux:** crises convulsions, symptômes neurologiques transitoires (c.-à-d.: hypoesthésie, spasme musculaire, paresthésie, difficulté à marcher, raideur musculosquelettique) qui pourraient ressembler à des exacerbations de sclérose en plaques

**Troubles vasculaires:** manifestations thromboemboliques

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique:** pancytopénie, microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombocytopénique thrombotique, et syndrome hémolytique et urémique.

**Troubles oculaires:** troubles du système rétinien vasculaire (c.-à-d. rétinopathie, exsudats rétiniens blancs, obstruction de l'artère ou de la veine centrale de la rétine.

**Troubles hépatobiliaires:** insuffisance hépatique, hépatite avec ou sans ictère, hépatite auto-immune, élévation asymptomatique des taux de transaminases.

**Affections du rein et des voies urinaires :** Rare; Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir Mises en Garde et Précautions).

**Troubles cutanés et sous-cutanés:** œdème de Quincke, urticaire, érythème polymorphe, réactions cutanées de type érythème polymorphe, perte de cheveux, syndrome de Stevens-Johnson.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** lupus érythémateux médicamenteux.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions entre REBIF et d'autres médicaments n'ont pas été évaluées dans des études officielles chez les humains. On a rapporté que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dont la synthèse dépend du cytochrome P450 chez les humains et les animaux. On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on administre REBIF en association avec des médicaments à l'index thérapeutique étroit dont la clairance repose largement sur le système hépatique du cytochrome P450, p. ex., les antiépileptiques et certaines classes d'antidépresseurs. L'interaction de REBIF avec les corticostéroïdes ou l'ACTH n'a pas fait l'objet d'une étude systématique. Les études cliniques

indiquent que les patients qui ont la sclérose en plaques peuvent recevoir REBIF et des corticostéroïdes ou de l'ACTH pendant les poussées. REBIF ne devrait pas être mélangé à d'autres médicaments dans une même seringue. Nous ignorons si les interférons altèrent l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

*Avant de commencer un traitement par REBIF, veuillez revoir complètement la section des CONTRE-INDICATIONS de cette monographie de produit.*

### **Dose recommandée et Ajustement de la dose**

#### **Sclérose en plaques rémittente:**

La dose recommandée de REBIF est de 44 mcg administrée trois fois par semaine par injection sous-cutanée. Cette dose peut être réduite à 22 mcg trois fois par semaine si le patient ne peut tolérer la dose plus élevée.

#### **Épisode unique de démyélinisation:**

La dose recommandée pour les patients ayant souffert d'un premier épisode de démyélinisation est de 44 mcg de REBIF trois fois par semaine en injection sous-cutanée.

Le traitement devrait débuter sous la supervision d'un médecin rompu au traitement de cette maladie. Lorsqu'on amorce initialement le traitement avec REBIF, il est recommandé de favoriser la constitution de la tachyphylaxie, pour ainsi réduire les manifestations indésirables, en administrant 20 % de la dose totale pendant les 2 premières semaines de traitement, 50 % de la dose totale pendant les semaines 3 et 4, et la dose entière à partir de la cinquième semaine de l'instauration du traitement par REBIF, selon le calendrier suivant :

	Ajustement posologique recommandé (% de la dose finale)	Dose de REBIF ajustée à 44 mcg trois fois par semaine
Semaines 1-2	20 %	8,8 mcg trois fois par semaine
Semaines 3-4	50 %	22 mcg trois fois par semaine
Semaines 5+	100 %	44 mcg trois fois par semaine

Avant l'injection et dans les 24 heures qui suivent chaque injection, il est conseillé d'administrer un antalgique antipyrétique afin de soulager les symptômes pseudogrippaux liés à l'administration de REBIF.

Veillez revoir également la section « MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS » et assurer une surveillance adéquate des patients souffrant de dépression, ayant une dysfonction hépatique, des antécédents de convulsions, une maladie cardiaque, une dysfonction rénale, une dysfonction thyroïdienne, une myélosuppression et des femmes en âge de procréer.

Actuellement, on n'a pas encore établi quelle devrait être la durée du traitement. On a démontré l'innocuité et l'efficacité de REBIF pendant un traitement de 4 ans. Par conséquent, on recommande d'évaluer les patients après 4 ans de traitement avec REBIF. La décision de poursuivre davantage le traitement devrait être prise en fonction de chaque cas individuel par le médecin traitant.

### **Dose oubliée**

S'il oublie de prendre une dose, le patient doit attendre au jour de la prochaine dose prévue pour s'injecter le médicament. Le patient ne doit pas prendre une double dose pour rattraper la dose oubliée.

### **Administration**

Les patients doivent être avisés des effets secondaires de REBIF et recevoir des instructions sur l'utilisation d'une technique aseptique lors de l'administration de REBIF. Le feuillet de renseignements pour le patient REBIF devrait être revu attentivement avec tous les patients, et les patients devraient être formés sur les soins auto-administrés et avisés de garder le feuillet de renseignement à portée de la main comme référence pendant le traitement par REBIF.

### **Préparation de la solution : formule liquide dans une seringue préremplie**

La formule liquide dans une seringue préremplie est prête à l'administration. Les seringues sont graduées afin que le traitement soit plus facile à entreprendre. Les seringues préremplies contiennent respectivement 22 mcg et 44 mcg de REBIF – Nouvelle formulation sans SAH. Les seringues préremplies doivent servir à l'injection sous-cutanée uniquement.



### **Préparation de la solution : formule liquide dans une cartouche préremplie**

La formule liquide dans une cartouche préremplie est prête à l'administration à l'aide du dispositif d'auto-injection RebiSmart<sup>MD</sup> ou de l'injecteur stylo réutilisable RebiSlide<sup>MD</sup>. Pour l'administration, suivez les directives fournies dans le dépliant contenu dans l'emballage et dans le manuel fourni avec chaque dispositif. La cartouche préremplie qui contient 66 mcg/1,5 mL est conçue pour administrer trois doses de 22 mcg/0,5 mL et la cartouche préremplie qui contient 132 mcg/1,5 mL est conçue pour administrer trois doses de 44 mcg/0,5 mL de REBIF. Les cartouches préremplies doivent servir à l'injection sous-cutanée uniquement.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Un seul cas de surdose liée au REBIF a été confirmé médicalement sur plus de 450 000 patients-années prenant le REBIF, chez un sujet qui s'est injecté le contenu de sept seringues de REBIF à 44 mcg (dose totale de 308 mcg) lors d'une tentative de suicide. Les symptômes incluaient une légère hausse de la température corporelle (jusqu'à 37,5 °C), un érythème diffus des membres et de l'abdomen, et un état de rigidité. Le sujet a été traité avec 500 mg de dl-lysine d'acide acétylsalicylique par voie intraveineuse, et un dépistage hématologique n'a révélé aucune anomalie des fonctions hépatiques et thyroïdiennes, ni de signe d'inflammation. Cette surdose n'a pas été jugée grave. Il n'y a aucun antidote connu pour un surdosage de REBIF. En cas de surdose, le patient devrait être hospitalisé afin qu'on puisse le garder sous observation et lui administrer le traitement de soutien approprié.

### **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

REBIF est un produit de glycoprotéine stérile, purifié, fabriqué selon des techniques d'ADN recombinant et formulé pour être injecté. Le principe actif de REBIF est produit par des cellules ovariennes de hamster chinois ayant fait l'objet d'une recombinaison génétique. L'interféron (IFN) bêta-1a est une glycoprotéine très purifiée qui comprend 166 acides aminés et dont le poids moléculaire approximatif est de 22 500 daltons. Il compte un fragment de glucide à liaison-N fixé à l'Asn-80, semblable à l'interféron bêta humain naturel.

L'activité spécifique de REBIF est d'environ 0,27 million d'unités internationales (MUI)/mcg d'interféron bêta-1a. On obtient la mesure unitaire en comparant l'activité antivirale du produit à un étalon NIH interne d'IFN-β-h naturel obtenu de fibroblastes humains (BILS 11) qui ont été étalonnés par comparaison à l'étalon NIH d'IFN-β-h naturel (GB 23-902-531).

**Généralités** : Les interférons forment une famille de protéines naturelles dont la masse moléculaire varie de 15 000 à 21 000 daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Les activités biologiques respectives de l'interféron bêta, l'interféron alpha et l'interféron gamma se chevauchent, mais demeurent distinctes.

## **Mécanisme d'action**

L'interféron bêta-1a agit par l'intermédiaire de divers mécanismes :

- Immunomodulation par induction de composantes de membranes cellulaires du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), c.-à-d., antigènes de CMH de classe I, accroissement en activité de cellules tueuses naturelles et inhibition de l'expression d'antigènes du CMH de classe II déclenchée par l'IFN- $\gamma$ , ainsi qu'une réduction soutenue du niveau du facteur de nécrose des tumeurs.
- Effet antiviral par induction de protéines comme la synthétase-2'-5'-oligoadénylate et la p78.
- Effet antiprolifératif par activité cytostatique directe et indirecte par la stimulation de la réponse immunitaire antitumorale.

Le mécanisme d'action de REBIF dans les formes rémittentes de la sclérose en plaques rémittente est toujours à l'étude.

## **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION**

Consulter la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette du produit. Conserver REBIF – Nouvelle formulation sans SAH sous forme liquide dans une seringue préremplie ou dans une cartouche préremplie à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Les seringues ou les cartouches préremplies de REBIF – Nouvelle formulation sans SAH peuvent être conservées à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour une période limitée n'excédant pas un mois. Ne pas congeler.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

La formulation liquide en seringues préremplies est prête à l'administration.

Le liquide contenu dans la cartouche préremplie est prêt à l'administration avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart ou l'injecteur stylo réutilisable RebiSlide. Ces deux dispositifs doivent être conservés dans leur boîte de rangement respective et lors de l'insertion d'une cartouche préremplie de REBIF, la boîte doit être entreposée conformément aux conditions de conservation du produit (voir STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION).

## **PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Solution pour injection dans une seringue préremplie**

REBIF – Nouvelle formulation sans SAH est offert sous forme liquide, dans des seringues préremplies prêtes à l'administration. Il est offert en deux concentrations : 22 mcg/0,5 mL et 44 mcg/0,5 mL. Les seringues préremplies sont conditionnées en emballage de trois seringues. Les seringues préremplies ne servent qu'à l'administration sous-cutanée.

### **Solution pour injection dans une cartouche préremplie**

REBIF – Nouvelle formulation sans SAH est offert sous forme liquide, dans des cartouches préremplies. Il est offert en deux concentrations : 66 mcg/1,5 mL et 132 mcg/1,5 mL. La cartouche préremplie qui contient 66 mcg/1,5 mL permet d'administrer trois doses de 22 mcg/0,5 mL et la cartouche préremplie qui contient 132 mcg/1,5 mL permet d'administrer trois doses de 44 mcg/0,5 mL de REBIF. Les cartouches préremplies sont conditionnées en emballages de 4 cartouches.

La cartouche préremplie est prête à l'administration à l'aide du dispositif d'auto-injection RebiSmart ou de l'injecteur stylo réutilisable RebiSlide, tous deux prévus pour une administration sous-cutanée uniquement.

Le dispositif d'auto-injection RebiSmart est programmé pour administrer 20 % de la dose totale au cours des 2 premières semaines de traitement (6 injections au total) et 50 % de la dose totale au cours des semaines 3 et 4 (6 injections au total).

L'injecteur stylo réutilisable RebiSlide est un dispositif manuel sans alimentation électrique interne. Il est conçu pour permettre la sélection et l'injection d'un volume de 0,1 ou de 0,25 ml au cours du titrage (en général au début du traitement) du REBIF ou de 0,5 ml en cours de traitement.

## DEUXIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

**Nom propre ou courant :** BAN : Interféron bêta-1a  
INN : Interféron bêta-1a  
USAN : Interféron bêta-1a

**Appellation chimique :** Ne s'applique pas.

**Formule développée :** Voici la séquence entière en acides aminés :

1 Met-Ser-Tyr-Asn-Leu-Leu-Gly-Phe-Leu-Gln  
11 Arg-Ser-Ser-Asn-Phe-Gln-Cys-Gln-Lys-Leu  
21 Leu-Trp-Gln-Leu-Asn-Gly-Arg-Leu-Glu-Tyr  
31 Cys-Leu-Lys-Asp-Arg-Met-Asn-Phe-Asp-Ile  
41 Pro-Glu-Glu-Ile-Lys-Gln-Leu-Gln-Gln-Phe  
51 Gln-Lys-Glu-Asp-Ala-Ala-Leu-Thr-Ile-Tyr  
61 Glu-Met-Leu-Gln-Asn-Ile-Phe-Ala-Ile-Phe  
71 Arg-Gln-Asp-Ser-Ser-Ser-Thr-Gly-Trp-Asn\*  
81 Glu-Thr-Ile-Val-Glu-Asn-Leu-Leu-Ala-Asn  
91 Val-Tyr-His-Gln-Ile-Asn-His-Lue-Lys-Thr  
101 Val-Leu-Glu-Glu-Lys-Leu-Glu-Lys-Glu-Asp  
111 Phe-Thr-Arg-Gly-Lys-Leu-Met-Ser-Ser-Leu  
121 His-Leu-Lys-Arg-Tyr-Tyr-Gly-Arg-Ile-Leu  
131 His-Tyr-Leu-Lys-Ala-Lys-Glu-Tyr-Ser-His  
141 Cys-Ala-Trp-Thr-Ile-Val-Arg-Val-Glu-Ile  
151 Leu-Arg-Asn-Phe-Tyr-Phe-Ile-Asn-Arg-Leu  
161 Thr-Gly-Tyr-Leu-Arg-Asn

\* Site de la N-glycosylation d'Asn-80.

**Poids moléculaire :** Approximativement 22 500 daltons, identique à l'IFN-bêta humain naturel.

**Description :** L'IFN-bêta-1a est une glycoprotéine de 166 acides aminés qui compte 3 cystéines aux positions 17, 31 et 141, un simple pont disulfure et un fragment de glucide à liaison-N, principalement de type biantennaire complexe, fixé à l'Asn-80.

L'IFN-bêta-1a en volume est une solution transparente et incolore à jaunâtre.

**pH :** 3,5 – 4,5 pour la seringue préremplie / 3,5 - 4,1 pour la cartouche préremplie

## COMPOSITION

### Solution pour injection dans une cartouche préremplie

La formule liquide est fournie dans des cartouches contenant 1,5 mL de solution. Chaque cartouche contient de l'interféron bêta-1a, du mannitol, du poloxamère-188, de la méthionine, de l'alcool benzylique et 0,01 M tampon acétate de sodium, comme l'indique le tableau ci-dessous.

Interféron bêta-1a	Mannitol	Poloxamère-188	Méthionine	Alcool benzylique	0,01M tampon acétate de sodium
66 mcg	83,25 mg	0,93 mg	0,22 mg	9,25 mg	q.s. à 1,5 mL
132 mcg	83,25 mg	0,93 mg	0,22 mg	9,25 mg	q.s. à 1,5 mL

## ESSAIS CLINIQUES

REBIF (Interféron bêta-1a Injectable) a été testé lors de sept vastes études bien contrôlées et réalisées sur 3 256 patients dont 2 296 sous traitement actif.

**Résumé des études sur la sclérose en plaques**

N° de l'étude	Concept	Sujets de l'étude (n = nombre) et sexe	Dose d'IFN-β-1a	Mode d'administration	Durée du traitement	Sexe (%)	Âge moyen (fourchette)	Formule de REBIF
GF 6613 (phase II)	Randomisé, ouvert, comparatif	68 hommes et femmes	11 mcg, 33 mcg 3x / semaine (observation non traitée suivie du traitement)	SC	6 mois. phase d'induction sans traitement suivie de 6 mois de traitement	Femmes : 69,1 Hommes : 30,9	30,5 (de 15 à 44)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
GF 6789 - PRISMS (phase III)	Randomisé, double insu, contrôlé par placebo	560 hommes et femmes	22 mcg, 44 mcg ou placebo 3x / semaine	SC	2 ans + extension de 2 ans (Suivi total en ouvert de 8 ans)	Femmes : 75,6 Hommes : 24,4	36,2 (de 20 à 55)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
GF 6954 - SPECTRIMS (phase III)	Randomisé, double insu, contrôlé par placebo	619 hommes et femmes	22 mcg, 44 mcg ou placebo 3x / semaine	SC	3 ans + extension de 3 ans	Femmes : 63 Hommes : 37	42,8 (de 19 à 56)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
GF 6976 (phase III)	Randomisé, double insu, contrôlé par placebo	371 hommes et femmes	22 mcg ou placebo 1x / semaine	SC	3 ans	Femmes : 59,6 Hommes : 40,4	45,7 (de 21,6 à 65)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
GF 7480 - ETOMS (phase III)	Randomisé, double insu, contrôlé par placebo	309 hommes et femmes randomisés, 308 on reçu un traitement	22 mcg ou placebo 1x / semaine	SC	2 ans + extension de deux fois un an de traitement	Femmes : 64 Hommes : 36	29 (de 18 à 45)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
GF 7999 - OWIMS (phase III)	Randomisé, double insu, contrôlé par placebo	293 hommes et femmes	22 mcg, 44 mcg ou placebo 1x / semaine	SC	1 an + extension de 2 ans	Femmes : 75 Hommes : 25	36 (de 19 à 51)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine

**Résumé des études sur la sclérose en plaques**

N° de l'étude	Concept	Sujets de l'étude (n = nombre) et sexe	Dose d'IFN-bêta-1a	Mode d'administration	Durée du traitement	Sexe (%)	Âge moyen (fourchette)	Formule de REBIF
GF 8000 (prolongement de l'étude GF 6613, phase II)	Randomisé, ouvert, comparatif	67 hommes et femmes	11 mcg ou 33 mcg 3x / semaine	SC	1,5 an	Femmes : 69,1 Hommes : 30,9	30,7 (de 15 à 44)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
IMP 21125 EVIDENCE (phase III)	Randomisé, ouvert, comparatif	677 hommes et femmes	REBIF 44 mcg trois fois par semaine (n=338) ou AVONEX 30 mcg ufs (n=338)	SC contre IM	24 semaines + extension de 24 semaines (suivie d'une extension de REBIF uniquement de 96 semaines)	Femmes : 74,7 Hommes : 25,3	37,9 (de 18 à 55)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
IMP 22930 (Suivi à long terme de l'étude GF 6789, phase IV)	Suivi à long terme non randomisé, rétrospectif et ponctuel	560 patients participant à l'origine à l'étude PRISMS (n° GF 6793); parmi eux, 382 participaient à l'étude de suivi à long terme PRISMS (IMP 22930) et l'on possédait des données EDSS pour 274 d'entre eux.	Aucune (les patients pouvaient continuer sous REBIF ou prendre un autre médicament modificateur de la maladie)	S.O.	2 ans + extension de 2 ans (Suivi total en ouvert de 8 ans)	Femmes : 69,5 Hommes : 30,5	38 (18,1 à 53,4)	REBIF contenant de l'albumine sérique humaine

**Résumé des études sur la sclérose en plaques**

N° de l'étude	Concept	Sujets de l'étude (n = nombre) et sexe	Dose d'IFN-β-1a	Mode d'administration	Durée du traitement	Sexe (%)	Âge moyen (fourchette)	Formule de REBIF
IMP 22982 (phase IIIb)	Randomisé, ouvert, comparatif	1883 hommes et femmes	REBIF 44 mcg trois fois par semaine avec ou sans Rebigect <sup>MC</sup> Mini, un auto-injecteur	SC	Traitement de 12 semaines minimum	Femmes : 1 404 Hommes : 421	42,6 (de 17 à 74)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
IMP 24207 (phase IV)	Non randomisé, ouvert, prospectif	163 hommes et femmes	REBIF 44 mcg trois fois par semaine et vaccin antigrippal (injection unique)	SC	29 jours	Femmes : 80,4 Hommes : 19,6	42,3 (de 25 à 55)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
IMP 24735 (phase IV)	Randomisé, ouvert, comparatif	764 hommes et femmes	REBIF 44 mcg trois fois par semaine ou Copaxone 20 mg chaque jour	SC	96 semaines	Femmes : 69 Hommes : 31	36,8 (de 17 à 61)	REBIF contenant de la sérum-albumine humaine
24810 (phase IV)	Bras unique, ouvert	460 hommes et femmes	REBIF 44 mcg trois fois par semaine (clone 484-39)	SC	48 semaines	Femmes : 73,4 Hommes : 26,6	36 (de 19 à 58)	Nouveau clone pour la production d'interféron β-1a (484-39) avec de la sérum-albumine humaine comme excipient
25632 REBIF Nouvelle formulation sans SAH (phase IIIb):	Bras unique, ouvert	260 hommes et femmes	REBIF 44 mcg trois fois par semaine (clone 484-39 de la formulation sans SAH ni SVF)	SC	96 semaines	Femmes : 71,5 Hommes : 28,5	34,9 (de 18 à 58)	REBIF sans sérum-albumine humaine
27025 REFLEX (phase IIIb)	Randomisé, double insu, contrôlé par placebo, multicentrique	158 hommes et 332 femmes	REBIF 44 mcg trois fois par semaine ou ufs	SC	24 mois, extension en ouvert d'un an	Femmes : 64,2 Hommes : 45,8	29,0 (de 17 à 51)	REBIF sans sérum-albumine humaine



## **Étude GF6789 (PRISMS : Prevention of Relapses and Disability by Interferon $\beta$ -1a Subcutaneously in relapsing-remitting Multiple Sclerosis)**

Un total de 560 patients ayant reçu un diagnostic de sclérose en plaques rémittente, cliniquement ou biologiquement avérée, cotée de 0 à 5 sur l'échelle EDSS et dont les antécédents de la maladie remontaient au moins à un an avant leur entrée dans l'étude et avaient eu au moins deux poussées aiguës au cours des deux années avant leur entrée dans l'étude ont été recrutés et répartis au hasard en trois groupes recevant le placebo, 22 mcg de REBIF, ou 44 mcg de REBIF dans un rapport de 1:1:1. Environ 90 % des patients ont poursuivi leur traitement pendant la durée entière de cette étude de deux ans et ont participé à la phase de prolongation de l'étude : 167 patients du groupe original recevant 44 mcg de REBIF trois fois par semaine, 167 du groupe original recevant 22 mcg de REBIF trois fois par semaine et 172 du groupe placebo original. Avant le début de la phase de prolongation et sans connaître les résultats de l'étude, tous les patients du groupe placebo original ont été répartis au hasard pour recevoir soit 22 ou 44 mcg de REBIF trois fois par semaine (85 patients ont reçu 22 mcg et 87 ont reçu 44 mcg). Les patients des groupes originaux ayant reçu 22 et 44 mcg trois fois par semaine ont continué le même traitement qui leur avait été attribué au départ. Des 560 patients recrutés à l'étude, 445 (79 %) ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin de la quatrième année. Moins de 10 % des patients ayant reçu le traitement actif se sont retirés de l'étude en raison de manifestations indésirables au cours des quatre années de l'étude.

L'administration de 66 mcg de REBIF par semaine (22 mcg, 3 fois par semaine) et de 132 mcg (44 mcg, 3 fois par semaine) a eu un effet significatif sur la mesure des résultats primaires en réduisant le nombre de poussées en comparaison avec le placebo. La réduction de la fréquence des poussées s'est poursuivie au cours de la troisième et de la quatrième année de traitement. Les patients qui sont passés du placebo à REBIF ont eu une réduction de la fréquence des poussées de 52-53 % en comparaison avec leur traitement au placebo pendant les deux premières années. Pendant les deux ans de l'étude, l'administration hebdomadaire de 132 mcg de REBIF s'est avérée supérieure à l'administration hebdomadaire de 66 mcg de REBIF en termes de réduction de la fréquence des poussées, bien que ceci n'ait pas atteint une différence significative ( $p=0,069$ ). Il faut toutefois préciser que les deux études n'avaient pas la puissance pour démontrer une différence significative entre les deux bras actifs du traitement. REBIF, à raison de 132 mcg par semaine, a réduit le temps de la progression de l'état d'invalidité de 18 mois en comparaison au placebo chez les patients qui faisaient partie de la permutation. La dose élevée de REBIF a également permis de réduire le nombre de changements de 1 point à l'échelle EDSS en comparaison avec le placebo et avec 66 mcg de REBIF par semaine. Les deux doses ont grandement diminué le développement de lésions actives observées par IRM et l'accumulation du fardeau imposé par les lésions avec le temps en comparaison avec le placebo. L'administration de 132 mcg de REBIF par semaine a été significativement plus efficace que l'administration de 66 mcg par semaine en termes de résultats observés à l'IRM. Ces données démontrent un avantage continu du traitement par REBIF d'une durée de quatre ans et procurent d'autres preuves de la relation dose-réponse dans la sclérose en plaques. Alors qu'après deux ans de traitement, on semblait favoriser la dose élevée qui était statistiquement significative pour les lésions actives observées à l'IRM, d'autres observations après quatre ans ont démontré que ces tendances se continuent et, pour la majorité des critères, sont devenues statistiquement significatives. Finalement, les patients qui ont été traités au tout début (début de l'étude) ont retiré un plus grand avantage du traitement après quatre ans que ceux qui n'avaient commencé le traitement qu'à la troisième année.

### **Taux de poussées évolutives – Années 1 – 4 : Intention de traiter**

Période	Estimation du taux annuel de poussées évolutives
---------	--

	Placebo/REBIF (n=187)	REBIF 66 mcg/sem. (n=189)	REBIF 132 mcg/sem. (n=184)
Années 1-4	1,02	0,80	0,72
	Comparaison du traitement		Valeur $p^*$
Années 1-4	REBIF 132 mcg vs placebo/REBIF		0,0001
	REBIF 66 mcg vs placebo/REBIF		0,0001
	REBIF 66 mcg vs REBIF 132 mcg		0,069

\*Modèle de régression de Poisson avec des effets pour le traitement et le centre et le traitement par interaction du centre

#### Nombre de poussées évolutives au cours des années 1-2 et années 3-4 (tous les patients traités par placebo au cours des années 1-2 (patients permutés))

Période	Statistiques	Placebo/REBIF 66 mcg/sem.(n=85)	Placebo/REBIF 132 mcg/sem. (n=87)
Années 1-2	Moyenne (ET)	2,60 (2,11)	2,57 (1,99)
	Médiane	2	2
	Écart	(0,00, 10,00)	(0,00, 8,00)
Années 3-4	Moyenne (ET)	1,21 (1,55)	1,23 (1,24)
	Médiane	1	1
	Écart	(0,00, 9,00)	(0,00, 6,00)
Changement des années 1-2 aux années 3-4	Moyenne (ET)	-1,39 (2,47)	-1,34 (1,85)
	Médiane	-1	-1
	Écart	(-10,00, 9,00)	(-6,00, 2,00)
	Valeur $p^*$	0,0001	0,0001

\*valeur  $p$  du test de Wilcoxon pour observations appariées

#### Proportion des patients sans poussées évolutives à la fin de la 4<sup>e</sup> année : intention de traiter

Période	Nombre et proportion de patients sans poussées évolutives		
	Placebo/REBIF n/N* (%)	REBIF 66 mcg/sem. n/N* (%)	REBIF 132 mcg/sem. n/N* (%)
Année 4	12/180 (6,67)	26/181 (14,36)	34/179 (18,99)
	Comparaison du traitement		Valeur $p^{\#}$
Année 4	REBIF 132 mcg vs placebo/REBIF		0,0002
	REBIF 66 mcg vs placebo/REBIF		0,0158
	REBIF 66 mcg vs REBIF 132 mcg		0,0159

\*Exclut les patients a perdus de vue durant le suivi n'ayant pas de poussées évolutives

# la valeur  $p$  est tirée d'un modèle de régression logistique avec des effets pour le traitement et le centre

#### Délai de la première poussée évolutive (de la base de données de 2 ans)

Paramètres d'efficacité	Placebo	REBIF		Valeur $p$	
		66 mcg/sem.	132 mcg/sem.	REBIF 66 mcg/sem. vs placebo	REBIF 132 mcg/sem. vs placebo
Période médiane du délai de la première poussée (mois)	4,5	7,6	9,6	0,0008	<0,0001

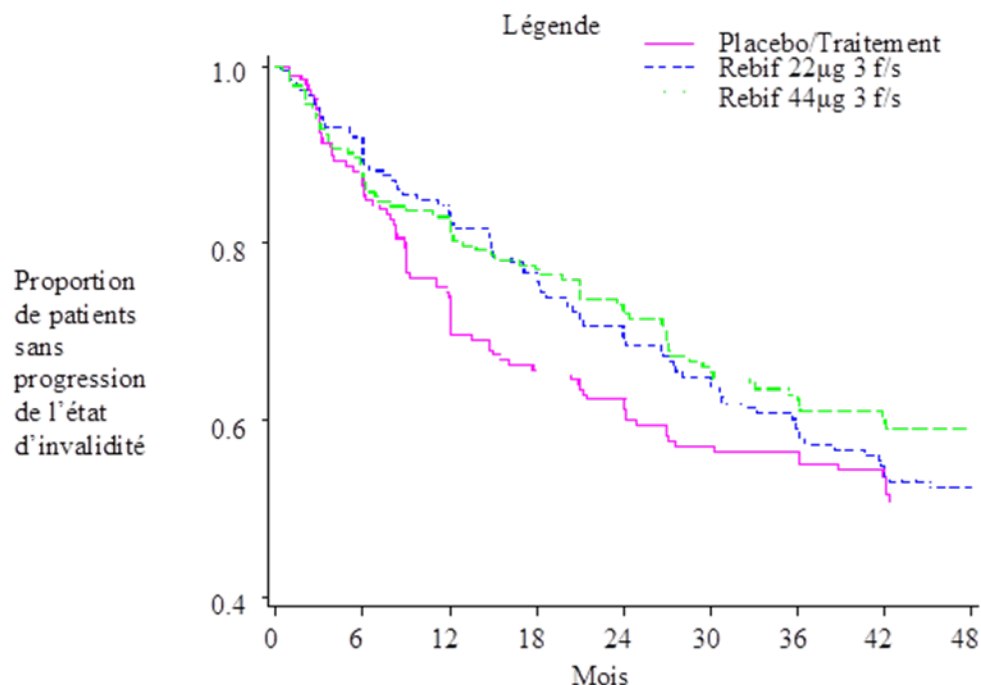
#### Délai de la deuxième poussée évolutive (de la base de données de 4 ans) et proportion de la deuxième poussée : intention de traiter – années 1-4

Période	Délai de la deuxième poussée	Placebo/REBIF n=187	REBIF 66 mcg/sem. n=189	REBIF 132 mcg/sem. n=184
Années 1-4	Premier quartile en jours (mois)	216 (7,1)	329 (10,8)	359 (11,8)
	Médiane en jours (mois)	449 (14,8)	702 (23,1)	965 (31,7)
		Comparaison du traitement		Valeur $p^{\#}$
Années 1-4		REBIF 132 mcg vs placebo		0,0001
		REBIF 66 mcg vs placebo		0,0058
		REBIF 132 mcg vs REBIF 66 mcg		0,0460

Le premier quartile et le délai moyen de la deuxième poussée évolutive sont des estimations selon la méthode Kaplan-Meier.

#La valeur  $p$  est obtenue du modèle de régression des hasards proportionnels de Cox avec les effets pour le traitement et le centre.

#### Temps de la confirmation de la progression de l'état d'invalidité : Courbes de Kaplan-Meier par 3 groupes de traitement



Le délai de la progression pour le groupe IT (intention de traiter) démontre que l'administration hebdomadaire de REBIF à 132 mcg en comparaison au placebo/traitement a une prolongation significative du délai de progression ( $p=0,047$ ). Cette prolongation est de 18 mois pour l'administration hebdomadaire de REBIF à 132 mcg et de 12 mois pour l'administration hebdomadaire de REBIF à 66 mcg. Il n'y a eu aucune différence significative entre la dose de 132 mcg/semaine et celle de 66 mcg/semaine pour le temps de la confirmation de la progression ( $p=0,333$ ). Seulement la dose de 132 mcg/semaine a été efficace à réduire le temps de la confirmation de la progression par EDSS dans l'analyse du groupe IT. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe recevant la dose à 66 mcg/semaine et le groupe placebo IT avec permutation ( $p=0,289$ ) pour ce qui est du temps de la confirmation de la progression.

#### Proportion de patients sans progression de l'invalidité à la fin de la 4<sup>e</sup> année : intention de traiter

Période	Nombre et proportion de patients sans progression de l'invalidité		
	Placebo/REBIF n/N (%)	REBIF 66 mcg/sem. n/N (%)	REBIF 132 mcg/sem. n/N (%)
Année 4	74/161 (46 %)	88/173 (51 %)	92/164 (56 %)
Année 4	Comparaison du traitement		Valeur $p^{\#}$
	REBIF 132 mcg vs placebo/REBIF		0,0702
	REBIF 66 mcg vs placebo/REBIF		0,4101
	REBIF 132 mcg vs REBIF 66 mcg		0,3090

Exclut les patients perdus vue drant le suivi n'accusant aucune progression.

\*La valeur  $p$  est obtenue selon un modèle d'analyse de régression logistique avec des effets pour le traitement et le centre.

### Nombre de changements à l'échelle EDSS confirmés durant les années 1-4 : intention de traiter

Période	Estimation du taux de progression annuel confirmé *		
	Placebo/REBIF n=187	REBIF 66 mcg/ sem. n=189	REBIF 132 mcg/sem n=184
Années 1-4	0,24	0,22	0,17
	Comparaison du traitement		Valeur <i>p</i> <sup>#</sup>
Années 1- 4	REBIF 132 mcg vs placebo/REBIF		0,0048
	REBIF 66 mcg vs placebo/REBIF		0,5227
	REBIF 132 mcg vs REBIF 66 mcg		0,0295

\* obtenue d'un modèle d'analyse de régression de Poisson avec des effets pour le traitement et le centre.

### Effet sur la pathologie de la sclérose en plaques observée par IRM

Les données obtenues par IRM démontrent un effet hautement significatif du traitement par interféron sur les mesures du fardeau imposé par la maladie et de l'activité observée par IRM, une réponse très significative pour ce qui des mesures du fardeau imposé par la maladie et de l'activité observée par IRM pour les patients qui ont reçu 132 mcg par semaine en comparaison avec 66 mcg par semaine après 4 ans ( $p=0,009$  et  $p<0,0001$  respectivement), une réduction nette globale du fardeau imposé par la maladie de 6,2 % au cours des 4 années chez les patients ayant reçu 132 mcg par semaine. Ces données démontrent également que les patients qui avaient reçu au départ la dose élevée de REBIF ont retiré un avantage significatif global quant aux mesures du fardeau imposé par la maladie et de l'activité observée par IRM en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo puis 132 mcg par semaine pendant deux ans ( $p=0,003$ ).

### Changement en pourcentage du fardeau imposé par la maladie pendant les années 1-4 – 4 groupes de traitement

Période	Statistiques	Placebo / REBIF 66 mcg/sem.	Placebo / REBIF 132 mcg/sem.	REBIF 66 mcg/sem.	REBIF 132 mcg/sem.
Années 1-4	N	57	49	117	111
	Moyenne (ÉT)	16,3 (31,0)	13,0 (31,0)	20,4 (71,3)	2,4 (34,5)
	Médiane	9,7	7,2	3,4	-6,2
	Écart	(-24,9, 151,5)	(-31,7, 124,6)	(-64,1, 351,0)	(-53,1, 188,1)
Période	Comparaison du traitement			Valeur <i>p</i> <sup>*</sup>	
Années 1-4	REBIF 132 mcg vs placebo/REBIF 132 mcg			0,0027	
	REBIF 66 mcg vs placebo/REBIF 66 mcg			0,1125	
	REBIF 132 mcg vs REBIF 66 mcg			0,0089	

\*valeur *p* obtenue d'une analyse de variance par rangs avec les effets pour le traitement et le centre et ajustement pour le fardeau imposé par la maladie au départ

**Nombre moyen de lésions T2 actives par patient par imagerie au cours des années 1-4 et 3-4 : 4 groupes de traitement**

Période	Statistiques	Groupes de Traitement			
		Placebo/REBIF 22 mcg 3 fois/sem.	Placebo/ REBIF 44 mcg 3 fois/sem.	REBIF 22 mcg 3 fois/sem.	REBIF 44 mcg 3 fois/sem.
Années 1-4	N	90	92	180	180
	Moy. (ÉT)	4,0 (4,9)	4,0 (4,0)	2,6 (4,0)	1,5 (3,3)
	Médiane	2,0	2,7	1,3	0,5
	Écart	(0,0, 26,5)	(0,0, 19,0)	(0,0, 22,3)	(0,0, 27,5)
Années 3-4	N	80	75	161	150
	Moy. (ÉT)	2,0 (3,3)	1,8 (2,8)	2,1 (3,5)	1,2 (3,3)
	Médiane	0,5	1,0	1,0	0,0
	Écart	(0,0, 19,5)	(0,0, 12,0)	(0,0, 19,0)	(0,0, 23,5)
Période	Comparaison du traitement		Valeur p (a)		
Années 1-4	REBIF 44 mcg trois fois par semaine vs Placebo/ REBIF 44 mcg trois fois par semaine		< 0,0001		
	REBIF 22 mcg trois fois par semaine vs Placebo/ REBIF 22 mcg trois fois par semaine		0,0009		
	REBIF 44 mcg trois fois par semaine vs REBIF 22 mcg trois fois par semaine		<0,0001		
Années 3-4	REBIF 44 mcg trois fois par semaine vs Placebo/ REBIF 44 mcg trois fois par semaine		0,0007		
	REBIF 22 mcg trois fois par semaine vs Placebo/ REBIF 22 mcg trois fois par semaine		0,8006		
	REBIF 44 mcg trois fois par semaine vs REBIF 22 mcg trois fois par semaine		<0,0001		

(a) valeur  $p$  obtenue de l'analyse de covariance par rangs avec les effets pour le traitement et le centre

**Besoin de corticothérapie :**

Au cours des deux premières années, la proportion de patients ayant nécessité une corticothérapie pour le traitement de la sclérose en plaques (indications autres que la SEP exclues) était plus élevée dans le groupe placebo (plus de 50 %) que dans l'un ou l'autre des 2 groupes REBIF (à peu près 40 % dans chaque groupe). Pour les patients traités pendant quatre ans, la majorité (76,4 %) de la corticothérapie a été administrée pour la sclérose en plaques et plus de 90 % dans les cas de poussées évolutives. La comparaison du taux de corticothérapie chez les patients traités activement au cours des années 1-4 indique un taux significativement plus bas dans le groupe recevant 132 mcg par semaine en comparaison avec le groupe recevant 66 mcg par semaine ( $p=0,032$ ), étant donné les preuves corroborant la relation de la dose-réponse du traitement par interféron dans la sclérose en plaques.

**Hospitalisations dues à la sclérose en plaques :**

Au cours des deux premières années, le nombre moyen des hospitalisations imputables à la sclérose en plaques observées dans les groupes de traitement recevant REBIF à raison de 66 ou de 132 mcg/semaine a été réduit de 21 % et de 48 % respectivement, par rapport aux hospitalisations dans le groupe placebo. Le nombre d'hospitalisations par patient était 0,48 pour le placebo, 0,38 pour 22 mcg trois fois par semaine et 0,25 pour 44 mcg trois fois par semaine. Seulement la différence entre le 44 mcg et le placebo était statistiquement significative ( $p=0,038$ ). Après les quatre années de l'étude, la comparaison du taux d'hospitalisation a été faite avec seulement deux groupes recevant le traitement actif pendant les années 1-4. Elle n'a révélé aucune différence significative entre les groupes ayant une valeur moyenne de 0,2 (médiane = 0) et 0,1 (médiane = 0) hospitalisation/patient/année pour les groupes recevant 66 mcg et 132 mcg, respectivement. L'absence de différence significative pourrait, en partie, être due au faible nombre de manifestations en général même si le taux avec la posologie de 66 mcg est le double de celui avec la posologie de 132 mcg.

## **Étude GF7999 (OWIMS : Once Weekly Interferon beta-1a for Multiple Sclerosis)**

Un total de 293 patients ayant reçu un diagnostic de sclérose en plaques rémittente, cliniquement ou biologiquement avérée, cotée de 0 à 5 sur l'échelle EDSS et dont les antécédents de la maladie remontaient à au moins un an et avaient eu une poussée évolutive ou plus au cours des deux années précédentes, trois lésions ou plus observées à l'IRM avant l'étude, ont été recrutés et répartis au hasard en trois groupes recevant du placebo, 22 mcg de REBIF ou 44 mcg de REBIF dans un rapport de 1:1:1. Les patients recevaient une injection sous-cutanée une fois par semaine. Environ 92 % des patients ont poursuivi leur traitement pendant 48 semaines et fort peu de patients se sont retirés de l'étude en raison de manifestations indésirables.

L'imagerie par résonance magnétique comme mesure de l'activité de la sclérose en plaques a été évaluée de deux façons : le nombre de lésions actives pondérées en T<sub>2</sub> et pondérées en T<sub>1</sub> avec marquages des lésions au gadolinium aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24 pendant le traitement (et comparé au début du traitement) et le fardeau imposé par la maladie évalué chez tous les patients utilisant la séquence pondérée en T<sub>2</sub> à la même période de temps. D'autres examens par IRM pondérés en T<sub>2</sub> ont été effectués les semaines 48 et 96.

### **Activité de la maladie observée par IRM :**

Une diminution non significative en comparaison avec le placebo des lésions actives combinées par patient par scintigramme a été notée pour la dose de 22 mcg administrée une fois par semaine (29,6 %), et une réduction modeste mais significative a été apparente avec la dose de 44 mcg administrée une fois par semaine (53,5 %). Une dose-réponse a également été notée dans les autres paramètres de l'IRM : le pourcentage de scintigrammes montrant des lésions actives combinées était de 50 %, 45 % et de 33 % pour le placebo, REBIF à 22 mcg 1 fois/semaine et REBIF à 44 mcg 1 fois/semaine (non statistiquement significatif). Seulement la dose la plus élevée de REBIF a été associée à une réduction significative de la proportion des scintigrammes montrant les lésions actives ( $p=0,02$ ), les lésions actives en T<sub>2</sub> seules et les lésions en T<sub>1</sub> rehaussées au Gd seules ( $p<0,01$ ) en comparaison avec le placebo.

### **Fardeau imposé par la maladie observé par IRM :**

Pendant le traitement d'une durée d'un an, le changement de la valeur initiale du fardeau imposé par la maladie (région des lésions totale PD/T<sub>2</sub>) différait de façon significative entre les groupes de traitement actif et le groupe placebo. La valeur initiale du fardeau imposé par la maladie a augmenté dans les groupes recevant le placebo et a diminué dans les groupes de traitement actif, (diminution de 2,0 % et de 1,4 % pour REBIF à 22 mcg et à 44 mcg administré une fois par semaine respectivement, et aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes).

### **Fréquence des poussées évolutives :**

Aucune réduction n'a été observée avec la dose à 22 mcg administrée une fois par semaine, et une réduction de 19 % a été notée avec la dose à 44 mcg administrée une fois par semaine, une différence qui n'a pas atteint de signification statistique ( $p=0,21$ ), bien que l'étude n'ait pas été assez puissante pour ce résultat.

### **Conclusion :**

Bien qu'un léger effet à l'IRM ait été observé, aucun bienfait clinique significatif n'a été observé au cours de l'étude qui a duré un an. Cette étude laisse entrevoir que l'administration hebdomadaire à des doses de 22 ou 44 mcg ne procure pas de bienfaits significatifs dans la sclérose en plaques rémittente établie.

## **Étude GF6954 (SPECTRIMS : Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon beta-1a [Serono] in Multiple Sclerosis)**

L'étude GF6954 était une étude de grande envergure, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de trois ans, ayant pour but d'examiner les effets de REBIF sur les paramètres clés d'efficacité chez une population de patients atteints de sclérose en plaques en phase avancée.

L'étude SPECTRIMS a été menée dans 22 centres en Europe, au Canada et en Australie. Un total de 618 patients (229 hommes et 389 femmes) âgés entre 18 et 55 ans et atteints de sclérose en plaques progressive secondaire (EDSS 3-6,5) ont été répartis au hasard pour recevoir REBIF 66 mcg par semaine (22 mcg, 3 fois par semaine), 132 mcg par semaine (44 mcg, 3 fois par semaine) ou le placebo assorti, sous forme d'injections sous-cutanées pendant trois ans. Pour réduire la survenue d'effets secondaires anticipés, la dose a été augmentée graduellement : 20 % de la dose assignée a été administrée pendant deux à quatre semaines, puis 50 % pendant deux à quatre semaines, puis la dose complète par la suite.

Le paramètre d'évaluation primaire a été l'effet du traitement sur la détérioration de l'état d'invalidité. La détérioration de l'état d'invalidité a été définie de manière prospective comme le temps de la progression de l'état d'invalidité d'au moins 1,0 point sur l'échelle EDSS ou une détérioration de 0,5 point si la cote sur l'échelle EDSS était de  $\geq 5,5$ , confirmée par deux visites consécutives à trois mois d'intervalle. Les paramètres secondaires incluaient le nombre de poussées, les mesures de l'activité des lésions de SEP obtenues à l'IRM et le changement du fardeau des lésions totales observées par IRM. Plusieurs paramètres tertiaires ont également été évalués.

Un total de 571 patients (92,4 %) ont terminé l'étude de trois ans, avec 96,5 % de toutes les données possibles recueillies. Les proportions de patients ayant terminé l'étude étaient semblables à celles du groupe placebo (90,7 %), REBIF 66 mcg (93,3 %), et REBIF 132 mcg (93,1 %). Des 112 patients ayant abandonné prématurément l'étude, seulement 47 (7,6 % de la population totale) ont été perdus de vue au cours du suivi. Toutes les analyses sont basées sur les principes «intention de traiter».

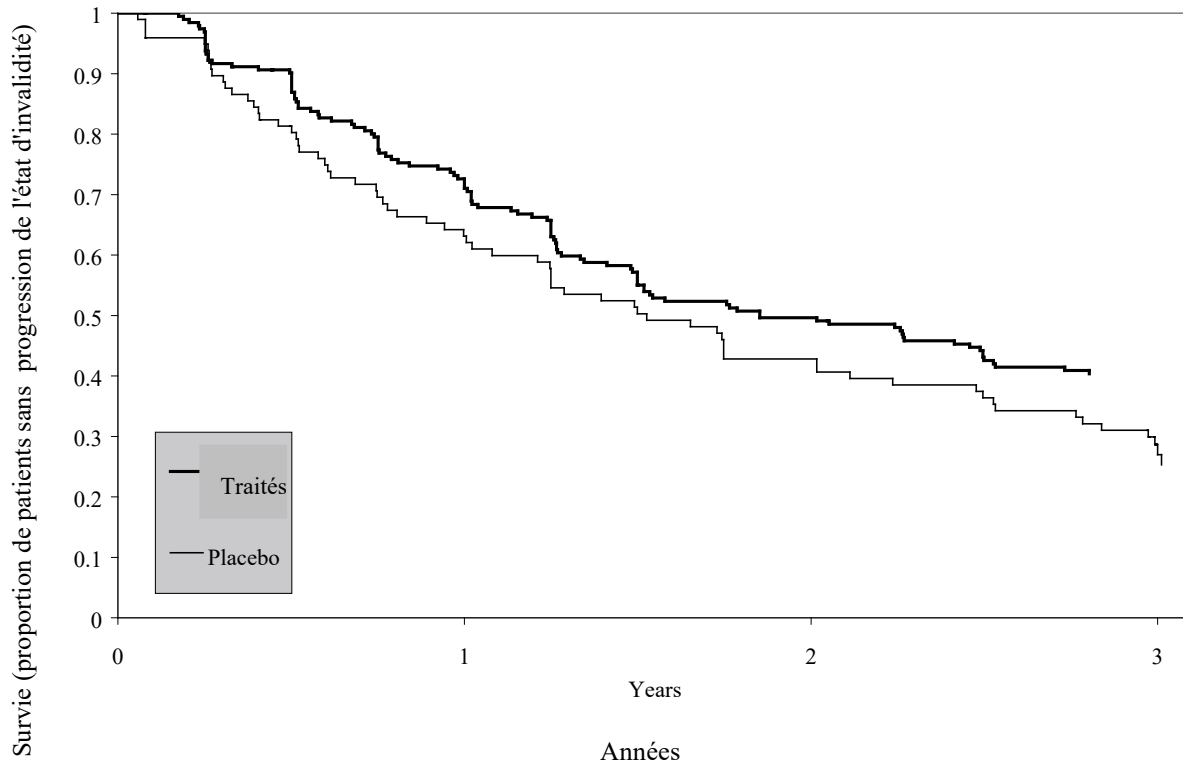
### **Résultats cliniques :**

Le paramètre d'évaluation primaire était l'intervalle de la progression confirmée de l'état d'invalidité, la principale comparaison étant entre REBIF à 132 mcg trois fois par semaine et le placebo. Bien qu'une tendance en faveur du traitement ait été notée pour le paramètre primaire, cette différence n'a pas été statistiquement significative ( $p=0,146$ ). Un effet inattendu du traitement dû au sexe des patients a été noté ( $p=0,035$ ), ce qui vient brouiller l'interprétation.

L'effet différentiel du traitement, basé selon l'apparition de poussées ou non au cours des deux années précédant l'admission à l'étude, a été examiné. Après que l'interaction du traitement dû au sexe a été identifiée, Serono a examiné d'autres facteurs de base possibles qui auraient pu être reliés à cette interaction. Comme faisant partie de cette investigation, un certain nombre de facteurs démographiques et morbides pertinents du point de vue clinique ont été examinés afin de vérifier si l'interaction du traitement dû au sexe demeurait en présence de ces facteurs. Faisant partie de ce processus, on a noté que le nombre de poussées au cours des deux années précédant l'étude démontrait aussi une interaction avec le traitement. L'effet du traitement (dans les deux groupes combinés) sur le délai de la progression a été analysé séparément chez les patients atteints de la forme «rémittente» et «non rémittente». Cette analyse a indiqué que le bienfait pour le groupe de traitement combiné était plus grand pour les patients ayant la forme rémittente ( $n=293$ ) que pour ceux ayant la forme non rémittente ( $n=325$ ). Le rapport de risque pour la progression était de 0,74

chez les patients ayant la forme rémittente ( $p=0,055$ ), alors que le rapport de risque était de 1,01 chez les patients ayant la forme non rémittente ( $p=0,934$ ). Les risques relatifs approchés (odds ratios) correspondants pour la proportion ayant une progression dans le groupe traité ayant la forme rémittente était de 0,52 ( $p=0,027$ ) et de 1,07 ( $p=0,802$ ) dans le groupe traité ayant la forme non rémittente.

### Proportion de patients progressant dans la cohorte de SEP progressive secondaire : groupes de traitement combinés par rapport au placebo





## Paramètres secondaires

Les trois paramètres d'évaluation secondaires ont été le nombre de poussées évolutives par patient, l'activité de la maladie observée par IRM et le fardeau imposé par la maladie.

Paramètres d'évaluation secondaires					
	Placebo	REBIF 66 mcg	REBIF 132 mcg	Valeur <i>p</i> 66 mcg vs placebo	Valeur <i>p</i> 132 mcg vs placebo
Nombre de poussées par patient après 3 ans	2,05 ± 2,14	1,44 ± 1,63	1,46 ± 1,68	<0,001	<0,001
Fréquence des poussées (nombre par année)	0,71	0,50	0,50	<0,001	<0,001
Nombre de lésions T2 actives par scintigramme (médiane)	0,67	0,20	0,17	<0,0001	<0,0001
Nombre de nouvelles lésions T2 actives par patient par scintigramme (médiane)	0,33	0,17	0,00	<0,0001	<0,0001
Nombre de lésions T2 actives élargies par patient par scintigramme (médiane)	0,17	0,00	0,00	<0,0001	<0,0001
% moyen de lésions T2 actives	46 %	28 %	24 %	<0,001	<0,001
% de patients sans lésions T2 actives pendant le traitement	24 %	36 %	41 %	<0,001	<0,001
% du changement du fardeau imposé par la maladie (médiane)	+10,0	-0,5	-1,3	<0,001	<0,001

Les deux doses de REBIF ont procuré des bienfaits significatifs en réduisant la fréquence des poussées d'environ 30 % ( $p < 0,001$ ), en réduisant l'activité des lésions T2 de 70-75 % ( $p < 0,001$ ), et le changement en pourcentage du fardeau imposé par la maladie a augmenté de 10 % dans le groupe placebo tandis qu'il accusait une diminution de 1,3 % et de 0,5 % dans les groupes recevant la dose faible et la dose élevée respectivement ( $p < 0,001$  pour les deux doses par rapport au placebo).

De concert avec le nombre de lésions actives T2, on a observé des effets significatifs du traitement sur la proportion des scintigrammes de lésions actives (réduction de 66 %,  $p < 0,001$ ) et la proportion de patients qui n'avaient pas de lésions actives sur leur scintigramme pendant l'étude (augmentation de 71 %,  $p < 0,001$ ). La comparaison entre les patients avec poussées et sans poussées a révélé des différences à la fois dans les caractéristiques initiales à l'IRM et le comportement en poursuite d'étude et la réponse au traitement.

Pour le groupe de patients qui avaient des poussées avant l'étude, le traitement a été plus efficace en ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires que pour le sous-groupe de patients qui n'avaient pas de poussées, comme ce fut le cas pour le paramètre d'évaluation primaire.

<b>Sommaire du comportement en poursuite d'étude des patients avec poussées et des patients sans poussées</b>						
	<b>Poussées avant l'étude</b>			<b>Sans poussée avant l'étude</b>		
Dose de REBIF	132 mcg	66 mcg	Placebo	132 mcg	66 mcg	Placebo
Nombre total de patients par groupe	98	97	98	106	112	107
% de progression à la fin de l'étude	59	56	70	58	63	61
Fréquence des poussées (nombre par année)	0,67***	0,57***	1,08	0,36	0,43	0,39
Activité des lésions T2 (médiane)	0,17***	0,17***	1,17	0,17*	0,20	0,33
% du changement du fardeau imposé par la maladie (médiane)	-1,3***	-1,5***	11,8	-1,4***	1,2	8,4

\*\*\*: p<0,001, \*\*: p<0,01, \*: p<0,05 en comparaison avec le placebo

### **Paramètres d'évaluation tertiaires :**

D'autres résultats liés aux poussées comprennent le délai de la première poussée (p=0,032), le délai entre la première et la deuxième poussée (p=0,002), la gravité de la poussée (p=0,049), le besoin de corticothérapie (p=0,005) et le besoin d'hospitalisation (p=0,005), ont tous été affectés favorablement par le traitement par REBIF à 132 mcg. Le seul résultat lié à la poussée n'ayant pas été affecté de manière significative par le traitement avec 132 mcg a été la durée de la poussée.

### **Résultat combiné :**

Dans une maladie telle que la sclérose en plaques, il y a souvent des résultats multiples qui peuvent mesurer des répercussions différentes de la maladie. Ces mesures peuvent être indépendantes l'une de l'autre, mais chacune peut également comporter un avantage global pour le patient. Il existe une méthode statistique pour combiner ces mesures afin d'obtenir un résultat combiné. La valeur de cette mesure est telle que si tous les résultats sont affectés favorablement, on obtient un bon résultat s'il y a certains résultats avec un bon effet et d'autres sans effet, le résultat combiné ne donnera pas un effet thérapeutique. Dans cette étude, les cinq résultats qui ont été combinés étaient : la progression de la maladie, le nombre de poussées, l'activité des lésions T2, le changement du fardeau imposé par la maladie et l'IDSS (Integrated Disability Status Score). Le résultat combiné de ces résultats donne un résultat hautement significatif (p<0,001) en faveur de REBIF aux deux doses.

### **Étude GF7480 ( ETOMS: Early Treatment of Multiple Sclerosis)**

Un total de 309 patients ayant reçu un diagnostic de sclérose en plaques probable cliniquement ou biologiquement avérée, ont été répartis au hasard pour recevoir soit 22 mcg de REBIF une fois par semaine par injection sous-cutanée ou le placebo assorti pendant deux ans. Les antécédents de la maladie devaient remonter à trois mois avant le recrutement dans l'étude et la sclérose en plaques devait être confirmée par IRM. Environ 78 % de ces patients ont reçu le traitement pendant la durée entière de cette étude de deux ans et 90 % ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin des deux ans. Plus de 85 % des patients ayant abandonné le traitement à l'insu l'ont fait après avoir eu leur deuxième poussée de sclérose en plaques pendant leur participation à l'étude. Fort peu de patients se sont retirés de l'étude en raison de manifestations indésirables.

L'efficacité du traitement a été déterminée en comparant le taux de patients qui sont passés au diagnostic de sclérose en plaques définie cliniquement dans le groupe de traitement actif par rapport au placebo. L'IRM comme mesure de l'activité de la maladie a été évaluée par le nombre de nouvelles lésions T2 et la proportion de patients sans lésions actives à l'IRM.

### **Passage à la sclérose en plaques définie cliniquement:**

Une réduction significative de la proportion de patients passés au diagnostic de sclérose en plaques définie cliniquement a été observée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (34 % comparé à 45 % respectivement;  $p=0,047$ ). Le délai de la deuxième poussée a augmenté de manière significative et est passé de 252 jours pour les patients recevant le placebo à 569 jours pour les patients recevant REBIF ( $p=0,034$ ). Le taux annuel de poussées a été significativement plus bas dans le groupe REBIF (0,33) en comparaison avec le groupe placebo (0,43) avec une valeur  $p$  de 0,045.

### **Mesures de l'activité de la maladie par IRM:**

Une diminution significative en comparaison avec le placebo du nombre de nouvelles lésions T2 a été observée chez les patients recevant REBIF à 22 mcg une fois par semaine (médiane 2,0 comparée à 3,0 respectivement;  $p<0,001$ ). La proportion de patients n'ayant pas de lésions actives à l'IRM était significativement plus élevée dans le groupe REBIF (16 %) que dans le groupe placebo (6 %) avec une différence statistique significative ( $p=0,005$ ). Aucune différence entre les groupes d'études n'a été observée pour les lésions actives T1. Le volume total de lésions T2 en comparaison avec la valeur initiale a augmenté de 8,8 % dans le groupe placebo alors qu'on a observé une diminution de 13 % chez les patients recevant REBIF à 22 mcg une fois par semaine; la différence étant statistiquement significative ( $p=0,002$ ).

### **Conclusion:**

Cette étude a démontré que 22 mcg de REBIF en injection une fois par semaine a réduit de manière significative le risque d'une seconde poussée menant au diagnostic de la sclérose en plaques définie cliniquement chez les patients dont la première poussée était très caractéristique de la sclérose en plaques. L'avantage clinique a été confirmé par une répercussion significative sur l'activité des lésions observée à l'IRM et l'accumulation du fardeau imposé par la maladie.

### **Étude 21125 (EVIDENCE : Evidence for Interferon Dose Effect: European-North American Comparative Efficacy Study)**

Il s'agissait d'une étude ouverte, randomisée, multicentrique, en contrôle parallèle. Les patients admissibles à l'étude étaient atteints de sclérose en plaques rémittente, cliniquement ou biologiquement avérée, cotée de 0 à 5,5 sur l'échelle EDSS, dont la maladie était active et qui avaient connu au moins deux poussées au cours des deux dernières années et n'avaient jamais été traités avec l'interféron. Les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement, soit l'IFN bêta-1a à raison de 44 mcg trois fois par semaine par injection sous-cutanée (REBIF), soit l'IFN bêta-1a à raison de 30 mcg une fois par semaine par injection intramusculaire (AVONEX) pendant 48 semaines. Des neurologues ont fait les évaluations cliniques en aveugle au traitement et des évaluateurs en aveugle au traitement ont procédé à des évaluations IRM. Le principal critère d'efficacité a été la proportion de patients restés sans poussée à 24 semaines. Le deuxième principal critère a été le nombre moyen de lésions actives combinées montrées à l'IRM par patient par scintigramme définies comme actives T1 ou T2.

### **Population à l'étude :**

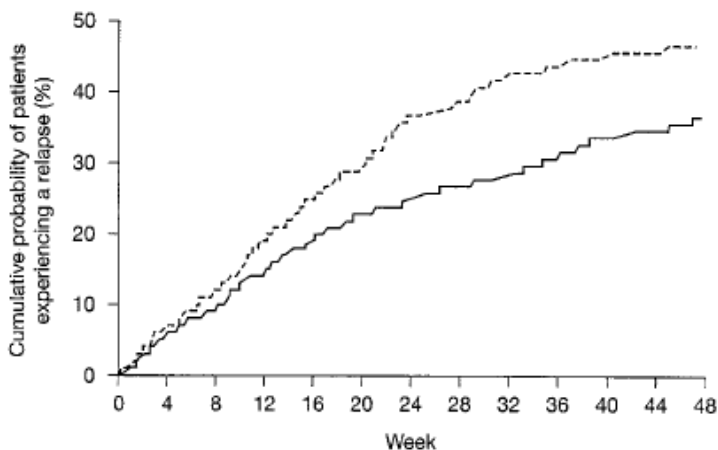
Sur les 677 patients répartis aléatoirement, 339 patients ont reçu REBIF à raison de 44 mcg s.-c. trois fois par semaine (tfs) et 338 patients ont été affectés au groupe AVONEX à raison de 30 mcg IM une fois par semaine (ufs). Un patient affecté au groupe AVONEX n'a pas reçu de traitement. Aucun écart significatif sur le plan statistique n'a été noté dans les données démographiques entre les groupes randomisés. Un pourcentage élevé, à la fois des patients REBIF et AVONEX, a terminé

24 semaines (95,0 % et 96,4 % respectivement) et 48 semaines (92,6 % et 93,7 % respectivement) de traitement.

### Résultats d'efficacité :

Les patients traités avec REBIF ont été considérablement moins sujets à de nouvelles poussées après 24 semaines que les patients traités avec AVONEX (74,9 % contre 63,3 % respectivement). Le rapport d'incidence approché ajusté par centre a été de  $=1,9$ ,  $p < 0,001$ . Trente-deux pour cent moins de patients prenant REBIF comparativement à AVONEX ont eu une nouvelle poussée au cours de la période de 24 semaines. Après 48 semaines, une proportion significativement plus élevée de patients traités avec REBIF n'ont connu aucune poussée comparativement aux patients traités avec AVONEX (62 % contre 52 %, respectivement,  $p = 0,009$ ; rapport d'incidence approché ajusté  $= 1,5$ ,  $p = 0,009$ ).

Le laps de temps avant la première poussée a été prolongé sur la durée de l'étude de 48 semaines pour les patients traités avec REBIF, HR=0,7, 95 % CI 0,55-0,88,  $p = 0,003$ .



Hazard ratio = 0.70 ( $p = 0.003$ ). Solid line = interferon (IFN)  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g tiw; dotted line = IFN $\beta$ -1a 30  $\mu$ g once weekly.

Le compte absolu de poussées en fonction de la gravité a été inférieur chez les patients traités au REBIF comparativement aux patients traités avec AVONEX pour chaque niveau de gravité. Le taux de recours aux stéroïdes pour traiter les poussées chez les patients traités au REBIF a été d'environ la moitié de celui des patients traités avec AVONEX au cours de la période de 24 semaines ( $p = 0,004$ ).

Les résultats mesurés à l'IRM ont largement appuyé les résultats cliniques. Il y a eu une réduction relative d'environ un tiers dans l'activité lésionnelle combinée unique (CU) constatée par IRM pour REBIF comparativement à AVONEX au cours de la période de traitement de 24 semaines (0,8 contre 1,2 respectivement,  $p < 0,001$ ). L'autre activité mesurée à l'IRM a révélé des bienfaits similaires en faveur de REBIF au cours des périodes de traitement de 24 et 48 semaines ( $p < 0,001$ ). Le nombre moyen de lésions actives T1 marquées et T2 par patient par scintigramme a été réduit de façon significative dans le groupe REBIF ( $p < 0,001$ ). De plus, la proportion moyenne de patients sans scintigramme actif dans le groupe traité au REBIF a été considérablement plus élevée pour les évaluations de lésions CU, T2 et T1 au cours des périodes de traitement de 24 et 48 semaines (CU, T2 et T1,  $p < 0,001$ ).

### Résultats d'innocuité :

Le traitement a été en général bien toléré chez les deux groupes à l'étude, la majorité des effets indésirables survenus dans les deux groupes étant considérés comme légers. Les effets indésirables les plus courants survenus pendant cette étude ont été des conséquences déjà bien décrites de l'administration de l'interféron. Ils incluent notamment les symptômes pseudo-grippaux (42 % pour REBIF et 49 % pour AVONEX;  $p = 0,089$ ), les problèmes au site d'injection (83 % pour REBIF et 28 % pour AVONEX;  $p < 0,001$ ), une dysfonction hépatique (18 % pour REBIF et 10 % pour AVONEX;  $p = 0,002$ ) et la leucopénie (6 % pour REBIF et  $< 1$  % pour AVONEX;  $p < 0,05$ ).

Vingt et un patients ont subi des effets indésirables graves dans le groupe REBIF (6 %) et 18 dans le groupe AVONEX (5 %); neuf de ces événements étaient liés au traitement. Seize patients dans le groupe REBIF (4,7 %) et 14 dans le groupe AVONEX (4,2 %) ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables.

### **Conclusion :**

Cette étude randomisée contrôlée a démontré une efficacité plus grande de REBIF comparativement à AVONEX à la fois pour ce qui est des poussées et des résultats IRM sur une période de 48 semaines. En dépit des écarts considérables dans le régime posologique, les profils d'innocuité généraux des traitements ont été similaires, des écarts étant notés seulement dans le cas d'événements d'innocuité spécifiques et il n'y a pas eu de toxicité limitant la posologie.

### **Étude 25632 (REBIF formulation sans SAH)**

Il s'agissait d'une étude ouverte de 96 semaines, multinationale, à bras unique portant sur des patients traités avec la préparation sans SAH de REBIF trois fois par semaine. L'objectif principal de l'étude était de comparer l'immunogénicité de la préparation d'interféron-bêta-1a (REBIF) sans SAH ni SVF (sérum de veau fœtal) (RNF) à des données historiques. Des patients atteints d'une forme rémittente de SEP selon le critère McDonald, une cote  $< 6,0$  à l'échelle EDSS et n'ayant jamais subi de traitement à l'interféron bêta auparavant ont été admis.

Les données de l'étude 25632 (« Cohorte REBIF formulation sans SAH ») sont comparées aux données historiques des bras de traitement 44 mcg trois fois par semaine des études 6789 (PRISMS), 6954 (SPECTRIMS) et 21125 (EVIDENCE) (collectivement appelées « cohorte historique »). Ces études ont été sélectionnées parce qu'elles étaient des études contrôlées de base chez des patients atteints de SEP et qu'elles comportaient un bras de traitement avec dosage et mode d'administration identiques. Dans l'étude 21125, REBIF a aussi été fourni dans un format identique, en seringues préremplies. Les études 6789 et 21125 ont été faites uniquement chez une population de patients atteints de SEP rémittente et l'étude 6954 a été réalisée chez une population atteinte de sclérose en plaques progressive secondaire (avec ou sans poussées surajoutées).

### **Répartition des sujets :**

Un total de 282 sujets ont été examinés pour participer aux essais, desquels 260 ont été admis du 25 janvier 2005 au 6 juin 2005. Les 260 sujets admis ont reçu le médicament de l'essai et ont été inclus aux patients de la cohorte traitée REBIF – formulation sans SAH; un sujet n'avait pas de données AcN après le début de l'étude et a, par conséquent, été exclu de la population ITT. En tenant compte des patients de la cohorte traitée REBIF – formulation sans SAH, 207 sujets (79,6 %) ont complété le traitement et 224 sujets (86,2 %) ont complété les essais. Les effets indésirables ont été la raison la plus fréquente d'abandon précoce.

### **Données démographiques et caractéristiques de référence :**

L'âge moyen des 260 sujets inscrits dans la cohorte REBIF formulation sans SAH était de 34 ans (plage : 18 à 58) et la majorité des sujets (71,5 %) étaient des femmes, ce qui correspond au profil de la population atteinte de SEP. Presque tous les patients étaient de race blanche (253/260 [97,3 %]). La plupart des sujets étaient atteints de sclérose en plaques rémittente (97,3 %) et 6 sujets de sclérose en plaques progressive secondaire avec poussées surajoutées et 1 sujet était atteint de sclérose en plaques progressive primaire. La durée d'atteinte de la SEP variait d'un sujet à l'autre, avec une moyenne de 5,45 ans (plage : 0,2 à 33,2).

Sept cent vingt-sept (727) sujets traités avec l'interféron bêta-1a à raison de 44 mcg tfs ont été inclus dans la cohorte historique (études 6789, 6954 et 21125). L'âge moyen des sujets dans la cohorte REBIF formulation sans SAH était similaire comparativement à celui de l'étude 6789 et moins élevé que celui de l'étude 6954 (ce qui est normal étant donné qu'il s'agissait de la population atteinte de sclérose en plaques progressive secondaire) et de l'étude 21125. Le sexe et la race étaient similaires pour les cohortes REBIF formulation sans SAH et historique. Les études 6789 (n=184) et 21125 (n=339) incluaient des sujets atteints de sclérose en plaques rémittente (cotes EDSS moyennes : 2,48 et 2,34, respectivement). L'étude 6954 (n=204) incluait des sujets atteints de sclérose en plaques progressive secondaire (cote EDSS moyenne : 5,35).

### **Analyse des paramètres principaux :**

Lors de la semaine 96 ou de la dernière évaluation, 45 sujets (17,4 %) affichaient des AcN.

Les résultats de l'immunogénicité étaient comparables à ceux des études REBIF historiques; la proportion des sujets sans AcN à la semaine 96 était semblable ou supérieure à celle observée lors des essais précédents.

### **Résultats d'innocuité :**

Aucune manifestation nouvelle ou imprévue n'a été identifiée au cours des 96 semaines de l'étude 25632. Les effets indésirables signalés pendant 96 semaines correspondaient à ceux qui avaient été signalés avec la cohorte historique.

Dans l'ensemble, 247 des 260 sujets (95,0 %) de la cohorte REBIF formulation sans SAH ont signalé un total de 1 979 effets indésirables. Les classes touchées par la plus grande proportion d'effets indésirables attribuables au traitement ont été les « troubles généraux et problèmes au point d'injection » (223 sujets, 611 manifestations) et les « troubles du système nerveux » (123 sujets, 316 manifestations). La majorité des effets indésirables avec la cohorte REBIF formulation sans SAH ont été de gravité légère (86,5 %) ou modérée (60,8 %) et la plupart de ces ÉI ont été répertoriés comme possiblement (70,8 %) ou probablement liés au traitement (52,7 %).

Quinze des 260 sujets (15/260 [5,8 %]) dans la cohorte REBIF formulation sans SAH ont manifesté 20 effets indésirables graves. Une manifestation signalée comme étant grave chez plus

d'un sujet était la dépression (3 sujets, 3 manifestations). Les classes les plus touchées par les effets indésirables graves ont été les suivants : « blessures, empoisonnements et complications à la suite de procédures » (5 sujets, 5 manifestations), « troubles psychiatriques » (4 sujets, 4 manifestations), « système reproducteur et les seins » (3 sujets, 3 manifestations) et « troubles gastrointestinaux » (2 sujets, 2 manifestations); pour les autres classes, des manifestations graves ont été signalées chez un sujet au maximum. Cinq des 20 effets indésirables graves survenus chez la cohorte REBIF formulation sans SAH ont été considérés comme étant possiblement ou probablement liés au traitement, et pour quinze autres événements, le lien avec le traitement a été jugé peu probable ou complètement écarté. Aucun décès n'a été signalé pendant ce traitement.

Trente et un sujets (11,9 %) ont abandonné le traitement de façon permanente en raison d'effets indésirables, mentionnant un total de 52 manifestations comme raisons pour abandonner le traitement. Trois autres patientes sont tombées enceintes pendant le traitement et, par conséquent, ont cessé le traitement (une patiente a eu recours à un avortement provoqué et les deux autres ont donné naissance à des enfants en santé). Les symptômes de type grippal et les anormalités laboratoires associés au traitement à l'interféron-bêta (augmentation des tests de la fonction hépatique et de la cytopénie) figuraient parmi les raisons principales de l'abandon. Deux sujets ont abandonné le traitement en raison de symptômes locaux liés au point d'injection.

Pour faciliter l'analyse des données d'innocuité, les effets indésirables habituellement associés avec l'IFN- $\beta$  ont été répertoriés prospectivement dans une série de groupes d'effets secondaires pré-spécifiés selon les paramètres du MedDRA afin de mieux exprimer les effets indésirables d'intérêt. Ces groupes d'effets indésirables pré-spécifiés ont été définis comme suit : « réactions au site d'injection », « symptômes pseudo-grippaux », « cytopénies », « troubles hépatiques », « troubles thyroïdiens », « dépression et idées suicidaires », « éruptions cutanées » et « réactions d'hypersensibilité ». Pour les troubles hépatiques, l'outil de recherche MedDRA standard a été utilisé, adapté à la population à l'étude. Le groupe d'effets indésirables pré-spécifié « symptômes pseudo-grippaux » contenait toutes les affections pseudo-grippales, de même qu'au moins deux termes pré-spécifiés représentant des symptômes pseudo-grippaux types survenant de façon concomitante, c.-à-d. à l'intérieur d'un intervalle de 48 heures. La fréquence de ces groupes d'effets indésirables pré-spécifiés pour la cohorte REBIF formulation sans SAH a été comparée à celle qui a été signalée chez la cohorte historique au cours des 96 semaines de traitement.

## Effets indésirables pré-spécifiés découlant du traitement signalés au cours des 96 semaines ou 24 mois à la fois chez la cohorte REBIF formulation sans SAH et la cohorte historique

Groupe pré-spécifié	25632 REBIF sans SAH 44 mcg trois fois par semaine Sujets (n=260) n (%)	6789 REBIF 44 mcg trois fois par semaine Sujets (n=184) n (%)	6954 REBIF 44 mcg trois fois par semaine Sujets (n=204) n (%)	21125 REBIF 44 mcg trois fois par semaine Sujets (n=339) n (%)
Cytopénie	35 (13.5)	71 (38.6)	81 (39.7)	44 (13.0)
Dépression et idées suicidaires	17 (6.5)	55 (29.9)	74 (36.3)	77 (22.7)
Symptômes pseudo-grippaux	186 (71.5)	127 (69.0)	113 (55.4)	166 (49.0)
Troubles hépatiques	37 (14.2)	70(38.0)	67 (32.8)	63 (18.6)
Réactions d'hypersensibilité	15 (5.8)	22 (12.0)	19 (9.3)	19 (5.6)
Réactions au site d'injection	80 (30.8)	170 (92.4)	176 (86.3)	291 (85.8)
Éruptions cutanées	16 (6.2)	44(23.9)	52 (25.5)	56 (16.5)
Troubles thyroïdiens	11 (4.2)	16 (8.7)	10 (4.9)	25 (7.4)

La tolérabilité de l'injection est un facteur clé dans la conformité au traitement, surtout pour un produit qui doit être administré de façon permanente et avec lequel des réactions au site d'injection sont fréquemment à l'origine d'une interruption du traitement. L'élaboration du REBIF formulation sans SAH a mis l'accent sur l'amélioration de la tolérance au site d'injection grâce à des améliorations ciblées de la préparation. Après l'administration de la nouvelle préparation, on a observé une amélioration de près de trois fois supérieure de la tolérabilité locale comparativement aux données historiques. Après 96 semaines de traitement, la cohorte REBIF formulation sans SAH a manifesté un taux beaucoup plus bas d'effets indésirables pour la classe pré-spécifiée des « réactions au point d'injection » (30,8 %) que la cohorte historique (85,8 % à 92,4 %).

Dans l'ensemble, 226 sujets (86,9 %) de la cohorte REBIF formulation sans SAH ont manifesté au moins un effet indésirable « pré-spécifié ». On a signalé des manifestations liées au syndrome de type grippal chez 71,5 % des sujets de la cohorte REBIF formulation sans SAH et chez 69,0 %, 55,4 % et 49,0 % des patients des protocoles 6789, 6954 et 21125 respectivement. Les réactions locales au point d'injection se manifestaient chez 30,8 % des sujets de la cohorte REBIF par rapport à 85,8 % à 92,4 % dans les essais historiques. On a signalé des manifestations liées à la dépression et aux idées suicidaires chez 6,5 % des sujets de la cohorte REBIF formulation sans SAH par rapport à 22,7 % à 36,3 % dans les essais historiques. Les taux de cytopénie et de troubles hépatiques chez la cohorte REBIF formulation sans SAH étaient de 13,5 % pour REBIF formulation sans SAH, 13,0 % pour 21125, 38,6 % pour 6789 et 39,7 % pour 6954; troubles hépatiques : 14,2 % pour REBIF formulation sans SAH, 18,6 % pour 21125, 38,0 % pour 6789 et 32,8 % pour 6954. Les éruptions cutanées se manifestaient chez 6,2 % de la cohorte REBIF formulation sans SAH et chez 16,5 % à 25,5 % des cohortes historiques. Les taux des réactions d'hypersensibilité et des troubles de la thyroïde observés dans la cohorte REBIF formulation sans SAH étaient semblables à ceux observés lors des essais précédents (réactions d'hypersensibilité : 5,8 % pour REBIF formulation sans SAH et 5,6 % à 12,0 % dans les cohortes historiques; troubles de la thyroïde : 4.2 % pour REBIF formulation sans SAH et 4,9 % à 8,7 % dans les essais historiques).

La majorité des paramètres de laboratoire sont demeurés constants et dans le cadre des limites normales au cours des 96 semaines de traitement. La répartition des variations de cotes de critères



terminologiques courants d'hématologie et de biochimie en matière d'effets indésirables les pires du départ de l'étude à 96 semaines ont été similaires pour la cohorte REBIF formulation sans SAH et la cohorte historique. La majorité des pires cotes d'effets indésirables après le début de l'étude pour les paramètres d'hématologie et de biochimie ont été de 0 ou 1, mais une faible fréquence des cotes 2 à 4 quant à la toxicité hématologique, principalement la neutropénie, et de la hausse de la transaminase hépatique a été observée, comparable à celle de la cohorte historique.

### **Conclusions :**

Les données d'innocuité générées pendant les 96 semaines de traitement dans le cadre de l'étude 25632 indiquent que la nouvelle préparation sans SAH d'IFN- $\beta$ -1a possède un profil d'innocuité qualitativement similaire à celui de l'ancienne préparation de REBIF avec SAH, représentée par la cohorte historique.

### **Étude 27025 (REFLEX : dosage flexible du REBIF dans le cas d'une sclérose en plaques à un stade précoce)**

Un essai clinique randomisé à double insu contrôlé par placebo sur une formule de REBIF sans sérum-albumine humaine a été réalisé pendant 24 mois chez des patients ayant souffert d'un épisode clinique unique de démyélinisation présentant un risque élevé de conversion en sclérose en plaques. Les sujets admissibles à l'essai étaient âgés de 18 à 50 ans, leur score d'incapacité de Kurtzke (EDSS) était  $\leq 5$  et ils avaient souffert d'un premier événement clinique unique évoquant une sclérose en plaques sous 60 jours après son apparition et d'au moins deux lésions cliniques silencieuses apparaissant sur l'examen par IRM pondéré en T2, dont la taille était au minimum de 3 mm et dont l'une au moins était ovoïde, périventriculaire ou sous-tentorielle. Toute autre maladie autre qu'une sclérose en plaques pouvant mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait être écartée. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour prendre soit 44 mcg de REBIF par voie sous-cutanée trois fois par semaine (n = 171), 44 mcg de REBIF une fois par semaine (n = 175), ou un placebo (n = 171). Au moment de la conversion en sclérose en plaques cliniquement définie, les patients ont pris la dose recommandée du traitement en ouvert de 44 mcg de REBIF trois fois par semaine tout en maintenant l'insu conformément à la randomisation initiale.

### **Résultats d'efficacité:**

Le principal critère d'efficacité (durée jusqu'à la conversion en sclérose en plaques d'après les critères de McDonald), le principal critère clinique secondaire (durée jusqu'à la conversion en sclérose en plaques cliniquement définie) et le critère d'efficacité basé sur l'IRM (nombre moyen de lésions actives uniques combinées) ont été testés au moyen d'analyses principales à l'aide d'un test de Mantel-Haenzel avec variables binaires au niveau de signification de 0,05 stratifié par les facteurs de stratification de la randomisation (groupe d'âge, prise de stéroïdes, présence/absence de lésions marquées au Gd et classification du premier épisode clinique de démyélinisation). Une approche hiérarchique s'appuyant sur l'importance du test de confirmation pertinent a été appliquée pour la comparaison entre le traitement de 44 mcg de RNF trois fois par semaine et le placebo concernant:

- 1) la durée jusqu'à la conversion en sclérose en plaques d'après les critères de McDonald;
- 2) la durée de la conversion en sclérose en plaques cliniquement définie;
- 3) le nombre moyen de lésions actives uniques combinées visibles par IRM par sujet et par examen.

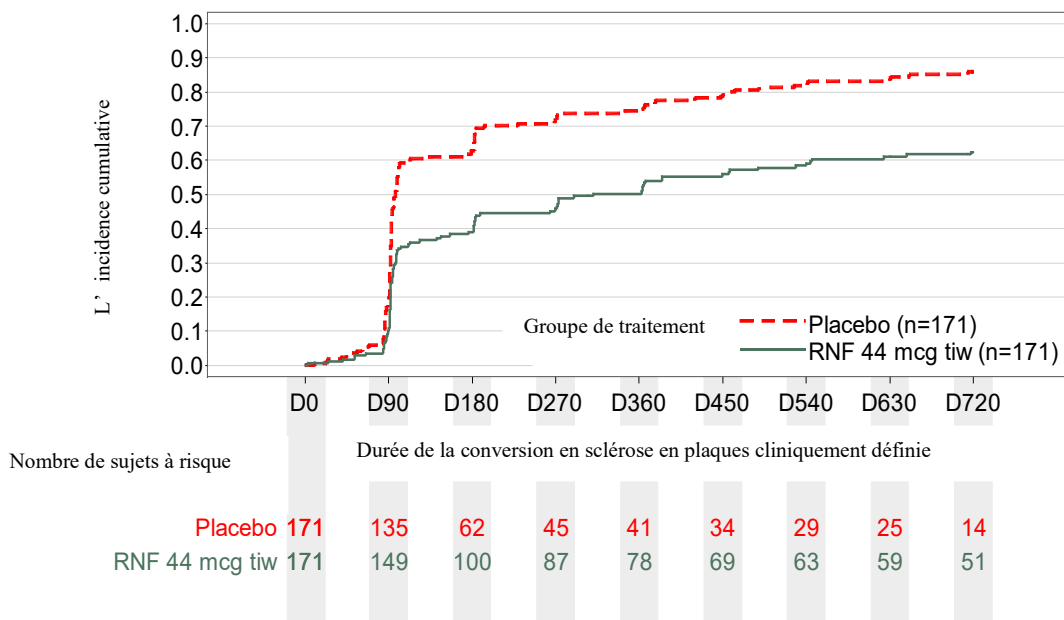
L'analyse secondaire pour les deux critères consistait en une estimation de l'effet du traitement réalisée à l'aide de ratios de risque à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox ajusté comprenant les facteurs du traitement et de stratification de la randomisation comme covariables. Le principal critère secondaire basé sur une IRM était le nombre moyen de lésions actives uniques combinées visibles par IRM par sujet par examen à l'aide d'une analyse non paramétrique de la variance sur un modèle de rangs comprenant les facteurs du traitement et de stratification de la randomisation comme covariables.

### **Principal critère d'efficacité: durée jusqu'à la conversion en sclérose en plaques d'après les critères de McDonald (critères de 2005)**

On a considéré que la maladie d'un sujet se transformait en sclérose en plaques conformément aux critères de McDonald de 2005 si, après le premier épisode clinique de démyélinisation, il y avait des preuves de dissémination dans l'espace et le temps étayées par un épisode ou des données cliniques et une IRM.

Pendant 24 mois, le traitement de 44 mcg de RNF trois fois par semaine a retardé la progression vers la maladie définie selon les critères de McDonald à partir du premier épisode clinique par rapport au placebo. La réduction du risque était de 51 % (ratio de risque = 0,49, IC de 95 % [0,38; 0,64] pour le traitement de 44 mcg de RNF trois fois par semaine, comparé au placebo (test de Mantel-Haenzel  $p < 0,001$ ).

D'après les estimations de Kaplan-Meier, la probabilité cumulative de la conversion en sclérose en plaques d'après les critères de McDonald sur 24 mois était de 85,8 % dans le groupe placebo contre 62,5 % dans le groupe prenant 44 mcg de RNF trois fois par semaine. Le délai médian de conversion était de 97 jours dans le groupe placebo et de 310 jours dans le groupe prenant 44 mcg de RNF trois fois par semaine.



### Principal critère d'efficacité clinique secondaire: durée de la conversion en sclérose en plaques cliniquement définie

La durée de la conversion en sclérose en plaques cliniquement définie a été déterminée soit par un second épisode, soit par une augmentation soutenue pendant trois mois ( $\geq 1,5$  point du score de l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke [EDSS]).

Sur 24 mois, le traitement de 44 mcg de RNF trois fois par semaine a retardé la progression de la sclérose en plaques cliniquement définie par rapport au placebo. La réduction du risque était de 52 % (ratio de risque = 0,48, IC de 95 % [0,31; 0,73] pour le traitement de 44 mcg de RNF trois fois par semaine comparé au placebo.

D'après les estimations de Kaplan-Meier, la probabilité de survenue d'une sclérose en plaques cliniquement définie au cours des deux ans était de 37,5 % dans le groupe placebo contre 20,6 % dans le groupe prenant 44 mcg de RNF trois fois par semaine. Le délai médian n'a pas été atteint.

### Principal critère d'efficacité basé sur une IRM: nombre moyen de lésions actives uniques combinées par sujet par examen

Le nombre de lésions actives uniques combinées par sujet par examen fournit les renseignements les plus exhaustifs sur l'activité des lésions dans le cerveau des patients atteints d'une sclérose en plaques en intégrant à la fois les renseignements sur les clichés pondérés en T2 et en T1 après pondération au Gd. À la fin de la période à double insu, le nombre moyen (critère secondaire) de lésions actives uniques combinées était de  $0,50 \pm 0,06$  et de  $2,59 \pm 0,30$  respectivement dans le groupe prenant la dose de 44 mcg de RNF trois fois par semaine et dans le groupe placebo. Le ratio des taux et le CI de 95 % était de 0,19 (0,14; 0,26) ( $p < 0,001$ , analyse de variance non paramétrique).

Résultats d'efficacité de l'étude 27025 sur une durée maximale de 24 mois			
Paramètres statistiques	Traitement		Comparaison des traitements
	Placebo (n = 171)	RNF 44 mcg trois fois par semaine** (n = 171)	RNF 44 mcg trois fois par semaine par rapport au placebo
<b>Conversion d'après les critères de McDonald</b>			
Nombre d'événements	144	106	
Estimation de Kaplan-Meier <sup>(a)</sup>	85,8 %	62,5 %	
Délai médian (jours)	97	310	
Réduction du risque			51 %
Ratio de risque [IC de 95 %] <sup>(b)</sup>			0,49 [0,38; 0,64]
Valeur p du test de Mantel-Haenzel <sup>(c)</sup>			< 0,001

<sup>(a)</sup> Estimation de Kaplan-Meier de la probabilité cumulative de développer une sclérose en plaques d'après les critères de McDonald sur deux ans

<sup>(b)</sup> Modèle multivarié à risques proportionnels de Cox comprenant les facteurs du traitement et de stratification de la randomisation comme covariables

<sup>(c)</sup> Contrôle du test de Mantel-Haenzel stratifié à l'aide du chi carré pour les facteurs de stratification de la randomisation

\*\* trois fois par semaine

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale

#### **Pharmacodynamie animale :**

On a mené une étude sur les effets de REBIF sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire dans un modèle classique anesthésié et instrumenté chez le rat. Des doses bolus i.v. allant jusqu'à 11 mcg/kg n'ont pas eu d'effets sur la fonction cardiaque, l'ECG, la tension artérielle ou la respiration.

REBIF a été testé au cours d'études de toxicologie durant trois mois chez les rats et durant six mois chez les singes. Aucune toxicité sauf une pyrexie passagère a été observée.

Des études menées sur la toxicité aiguë et la toxicité de doses répétées chez le rat et le singe *Cynomolgus* ont fourni des données importantes mettant en évidence que des doses allant jusqu'à 3 mcg/kg administrées par voie i.v. ou i.m. n'ont pas produit de signes cliniques de dysfonctionnement du système nerveux, du tractus gastro-intestinal et de la musculature lisse, ou de dysfonctionnement de leur maîtrise physiologique. Ces études sur la toxicité aiguë ont également démontré que REBIF, à raison de 73 mcg/kg par voie i.v. et i.m., a provoqué de la pyrexie transitoire (chez les singes, cet effet s'est également produit pendant l'étude de 13 semaines sur REBIF à des doses comprises entre 0,25 et 3,67 mcg/kg administrées par voie i.v.).

#### **Pharmacocinétique animale :**

On a examiné la cinétique d'une dose unique de REBIF chez le rat et le singe pour valider leur utilisation dans des études menées sur la toxicité aiguë afin qu'ils servent de modèle pour l'humain. L'issue de ces études est confirmée par le fait que ces constatations sont comparables aux résultats obtenus lors d'études sur des doses uniques d'autres IFN- $\beta$ -h, ainsi que par les renseignements que l'on a recueillis à partir d'elles sur la cinétique après l'administration de doses multiples. L'absorption à partir d'un point d'injection s.c. ou i.m. est rapide, la biodisponibilité est d'environ 30 à 40 %, et l'IFN- $\beta$  en circulation persiste 24 heures après l'administration d'une dose par voie s.c. chez les singes *Cynomolgus*. Il s'est produit une légère accumulation après l'administration quotidienne de deux doses s.c. ou i.m.

### Pharmacologie humaine

Les études suivantes sont fondées sur la préparation originale de REBIF (formule avec sérum-albumine humaine). Cette préparation est en voie d'être remplacée par le REBIF formule sans sérum-albumine humaine (sans SAH) décrite ci-dessous (voir Programme de pharmacologie clinique avec la préparation sans sérum-albumine humaine d'interféron  $\beta$ -1a).

#### **Pharmacocinétique humaine :**

Dans une étude croisée, aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, 12 volontaires en santé furent injectés d'une dose unique de 22 mcg de REBIF par voie i.v., i.m. ou s.c. L'analyse pharmacocinétique a démontré que 22 mcg de REBIF administrés par voie i.v. suivent un modèle bicompartemental avec une demi-vie de distribution d'une courte durée d'environ 5 minutes et une demi-vie d'élimination d'environ 5 heures (des résultats semblables ont également été rapportés pour l'IFN- $\beta$ -1b). Après l'administration i.m. ou s.c., REBIF a affiché une courbe de concentration plasmatique/temps plutôt

plane (semblable aux données obtenues avec les rats et les singes), avec une biodisponibilité absolue d'environ 15 %.

La biodisponibilité de l'interféron bêta humain à la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée et intramusculaire d'interféron bêta-1a humain recombinant a été comparée. Les paramètres pharmacocinétiques ont démontré une grande variabilité entre les sujets, mais les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée ont démontré une biodisponibilité équivalente.

### **Pharmacodynamique humaine :**

La synthétase 2'-5'-oligoadénylate est un enzyme produit en réponse à l'exposition à l'IFN *in vitro* et *in vivo*. On a constaté que sa concentration augmentait après l'administration de REBIF, mais l'élévation du pic moyen était indépendante de la voie d'administration. L'augmentation des concentrations de la synthétase-(2-5A) était maximale à 24 h (on n'a pas prélevé d'échantillons avant ce délai) et les niveaux étaient encore considérablement élevés 72 h après l'injection de REBIF.

Les travaux précédents ont démontré que ces biomarqueurs ont servi à évaluer la pharmacodynamie des interférons, mais la relation entre la concentration sérique de l'interféron bêta, la réponse pharmacodynamique mesurable et le mécanisme ou les mécanismes par lequel ou lesquels REBIF exerce ses effets thérapeutiques dans le cas de la sclérose n plaques demeure essentiellement inconnue.

D'autres études ont examiné l'importance de la fréquence accrue d'administration. Les résultats ont confirmé qu'une administration plus fréquente (c.-à-d. trois fois par semaine par rapport à une fois par semaine) donnait la réponse pharmacologique optimale.

### **Programme de pharmacologie clinique avec la préparation sans sérum-albumine humaine d'interféron bêta-1a :**

#### **Pharmacocinétique humaine :**

Le programme de pharmacologie clinique a comparé le REBIF formulation sans SAH à la préparation de REBIF avec SAH mise en marché précédemment à une dose de 44 mcg d'interféron bêta-1a. L'évaluation de biocomparabilité, faite en tant qu'objectif secondaire de l'étude, a été influencée par la grande variabilité des paramètres de pyruvate kinase. Les critères de bioéquivalence standard n'ont pas été satisfaits pour  $C_{max}$  (pic de concentration) ni  $ASC_{last}$  (aire sous la courbe).

Le tableau ci-dessous résume les résultats d'une analyse non compartimentale de la préparation de REBIF précédemment sur le marché et de la préparation de REBIF actuelle sans SAH, fondée sur les études 25394 et 25827.

**Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour l'analyse non compartimentale des préparations de REBIF chez la population évaluable - Dose de 44 mcg/kg**

PARAMÈTRES MÉTRIQUES	ANCIEN REBIF AVEC SAH	REBIF ACTUEL SANS SAH
<b><math>T_{max}</math> (h) (n=38)</b>		
<b>Médiane</b>	0,33	0,25
<b>Plage</b>	0,033 - 168,00	0,167 - 0,50
<b><math>C_{max}</math> (UI/ml) (n=38)</b>		

<b>Moyenne ± ÉT</b>	11,8 ± 8,41	19,8 ± 12,26
<b>Moyenne géométrique</b>	10,22	17,10
<b>Médiane</b>	10,25	17,15
<b>Plage médiane</b>	3,8 – 53,0	6,6 – 71,0
ASCT (UI/ml*h) (n=38)		
<b>Moyenne ± ÉT</b>	107,6 ± 248,1	109,0 ± 137,0
<b>Moyenne géométrique</b>	31,9	54,0
<b>Médiane</b>	31,35	47,2
<b>Plage médiane</b>	2,1 - 1300	2,63 – 676
Demi-vie (h) (n=12)		
<b>Moyenne ± ÉT</b>	12,78 ± 6,66	13,32 ± 11,32
<b>Moyenne géométrique</b>	10,85	9,80
<b>Coefficient CV géométrique (%)</b>	72,8	104,46
<b>Plage</b>	2,91 – 25,56	1,49 – 38,59

**Études de tolérabilité spéciales chez les humains :** Dans le cadre d'une étude ouverte portant sur des patients atteints d'affections malignes réfractaires aux traitements standard, REBIF a été administré sous forme d'injection bolus intraveineuse le jour 1, suivie une semaine plus tard d'injections sous-cutanées quotidiennes pendant 28 jours consécutifs aux dosages suivants : 5,5, 11, 22, 44, 66 ou 88 mcg/m<sup>2</sup>. Les résultats préliminaires indiquent que la dose maximale tolérée est probablement de 44 mcg/m<sup>2</sup>.

## TOXICOLOGIE

Les études suivantes sont fondées sur la préparation originale de REBIF (formule avec SAH).

### Toxicité aiguë

Lors des essais formels à dose unique chez la souris et le rat, l'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire de doses de 37 mcg/kg et de 73 mcg/kg de REBIF n'a mis en évidence aucun effet toxique ni du vivant des animaux ni à l'autopsie.

Dans une expérience semblable chez des singes *Cynomolgus*, REBIF à des doses de 73 mcg/kg administrées par voie i.v. ou i.m. n'a produit qu'une augmentation de 1 ou 2 °C de la température rectale entre les heures 2 et 7. On n'a observé aucun autre effet dans les études sur la toxicité aiguë.

### Toxicité de doses répétées

Toutes ces expériences ont été affectées par le développement d'anticorps neutralisants contre l'interféron bêta-1a (et la protéine porteuse d'albumine humaine dans la formulation).

Chez le rat, les découvertes principales furent des lésions locales aux points d'injections répétées et des titres plus élevés d'anticorps dirigés contre l'albumine humaine que contre l'interféron bêta-1a à la semaine 4, dont la fréquence était à la hausse à la semaine 13. L'essai portant sur l'administration du médicament par voie i.v. fut gâché par un certain nombre de morts accidentelles attribuables, pour la plupart, à une infection respiratoire probablement associée à des lésions de la queue (site de l'injection). Les lésions du point d'injection se sont produites dans tous les groupes, y compris le groupe témoin, et pourraient être attribuables à plusieurs facteurs, y compris les lésions produites par

l'aiguille et une réaction allergique locale aux protéines hétérologues (interféron bêta-1a et/ou albumine humaine) qui prédisposaient les sujets aux infections locales en raison de la ponction veineuse quotidienne. Les infections se sont ensuite propagées aux poumons (embolie bactérienne). Les études chez les singes Cynomolgus ont indiqué une brève pyrexie le jour 1 après toutes les doses i.v. (0,917 mcg -3,67 mcg/kg), qui n'était pas présente par la suite. On a aussi constaté que des anticorps anti-albumine humaine et anti-interféron bêta-1a apparaissaient avant la semaine 4, et que des lésions locales survenaient aux points d'injection dans tous les groupes, y compris les groupes témoins. Aucune autre observation n'a été rapportée.

### **Épreuves sur la toxicité génétique**

Il a été démontré que REBIF n'était ni mutagène ni clastogène.

### **Épreuves sur la toxicité reproductive**

Une étude de toxicité foeto-embryonnaire réalisée chez le singe n'a pas mis en évidence d'anomalie de la fonction de reproduction. Sur la base d'observations avec d'autres interférons (interféron alpha et interféron bêta-1b), un risque accru d'avortement ne peut pas être exclu. Aucune information sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

De plus, une étude sur la toxicité d'une dose unique chez des singes cynomolgus et une étude sur la tolérabilité locale chez les lapins ont été faites avec la nouvelle préparation (substance pharmaceutique sans SAH et produit pharmaceutique sans SAH, respectivement). Ces études n'ont pas révélé de préoccupations supplémentaires à l'égard de la toxicité.



## RÉFÉRENCES

Abdul-Ahad AK, Galazka AR, et al. Incidence of antibodies of interferon- in patients treated with recombinant human interferon-beta-1a from mammalian cells. *Cytokines, Cellular & Molecular Therapy* 1997; 3: 27-32.

EVIDENCE Trial. Panitch H., Goodin D.S., Francis G., Chang P., Coyle P.K., O'Connor P. et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS. *Neurology*. 2002; 59: 1496-1506.

Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna J-P, Forrestal F, Jongen P, Pollard, J. Sandberg-Wollheim, M. Sindic, C. Stubinski, B. Uitdehaag B et Li D.. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-953,

Khoury SJ, Goottman CRG, Oral EJ, et al. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlations between disability and lesion burden. *Neurology* 1994; 44: 2120-2124

Lesaux J., Jadback, G. et al, Improving the convenience of home-based interferon beta-1a therapy for multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing* 1999, 31: 174-179

Liberati AM, Horisberger MA, Palmisano L, et al. Double-blind randomized phase I study on the clinical tolerance and biological effects of natural and recombinant interferon-beta. *J Interferon Res* 1992; 12: 329-336

McFarland HF, Frank JA, Albert PS, et al. Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1992; 32: 758-766

Monsonogo I., Trincharde-Lugan I., Roy S. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-comparative study of recombinant human interferon-beta administered by the intralesional route in the treatment of condyloma acuminatum. 11th Papillomavirus Workshop, Edinburgh, Écosse, 5 au 11 septembre 1992, résumé 214.

Munafò A., Trincharde-Lugan I. et al, Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human interferon beta-1a after intramuscular and subcutaneous administration. *European Journal of Neurology* 1998, 5: 187-193

Oger J, and Freedman Mark, Consensus Statement of the Canadian MS Clinics Network on: the use of disease modifying agents in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1999, 26, 274

OWIMS Study Group: Ebers G, Lee D., et al. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999, 53: 679-686

Patten, S.B. and Metz, L.M. Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISM clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 243-248.

Patten, S.B and Metz, L.M. Interferon beta-1a and depression in secondary progression MS: Data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002; 59: 774-746.

Paty DW, Li DKB, Oger JJ-F, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: S95-S96

Paty DW, Hartung HP, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *European Journal of Neurology*, 6 (S1), 1999, pp S1-S35

PRISMS Study Group; University of British Columbia MS/MRI Analysis Group PRISMS-4: Long-Term Efficacy of Interferon beta-1a in Relapsing MS. *Neurology* 2001, 56, 1628-1636.

REFLEX Study Group; Kappos L, Freedman M.S., Comi G., De Stefano N., REbif FLEXible Dosing in Early Multiple Sclerosis (REFLEX). *Lancet Neurology* 2012; 11:33-41.

Rothuizen, LA, Buclin, T. et al, Influence of interferon beta-1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. *Journal of Neuroimmunology* 1999, 131-141

SPECTRIMS Study Group; Hughes, R. A. C. Randomized Controlled Trial of Interferon-Beta-1a in Secondary Progressive MS: Clinical Results. *Neurology* 2001, 56, 1496-1504.

Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37/1: 7-15

## TROISIÈME PARTIE : INFORMATION POUR LE PATIENT

### REBIF<sup>MD</sup> (Interféron bêta-1a Injectable)

#### Solution pour injection dans des seringues préremplies

Ce livret représente la troisième partie de la « Monographie de produit » en trois parties publiée lorsque REBIF a été approuvé aux fins de vente au Canada, et s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Ce livret n'est qu'un résumé qui ne contient pas toute l'information disponible sur REBIF. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur REBIF.

#### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

##### **Dans quels cas utilise-t-on REBIF ?**

REBIF est utilisé comme traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaques (SEP) afin de réduire le nombre et la gravité des exacerbations cliniques et de ralentir la progression de l'invalidité (prolongement du maintien de la capacité physique).

REBIF est également approuvé pour une utilisation chez des patients présentant des symptômes susceptibles d'être les signes avant-coureurs d'une sclérose en plaques (événement clinique unique évoquant une sclérose en plaques). Tout autre motif pouvant expliquer les symptômes doit être écarté. Votre médecin réalisera un test à l'aide d'un appareil d'imagerie (imagerie par résonance magnétique ou IRM). Ce test doit indiquer au minimum deux signes d'inflammation dans le système nerveux central évoquant une sclérose en plaques.

##### **Sa fonction :**

La sclérose en plaques est une maladie à vie qui touche votre système nerveux (c.-à-d. votre cerveau et votre moelle épinière) en détruisant la substance protectrice (myéline) entourant vos fibres nerveuses. On pense qu'une réponse anormale du système immunitaire de l'organisme joue un rôle important dans le processus altérant le système nerveux.

REBIF est une forme de protéine appelée interféron bêta produite naturellement par l'organisme. Il a été démontré que l'interféron bêta modifiait la réponse du système immunitaire. Toutefois, on ignore la façon exacte dont REBIF agit sur la sclérose en plaques. REBIF ne guérira pas la sclérose en plaques, mais il a été prouvé qu'il réduisait le nombre de poussées actives et qu'il ralentissait l'occurrence de certaines invalidités physiques fréquentes chez les personnes atteintes d'une sclérose en plaques.

##### **Quelles sont les contre-indications ?**

REBIF ne devrait pas être utilisé si :

- Vous avez une hypersensibilité connue à n'importe quelle composante de la formulation.

- Vous souffrez d'une maladie hépatique grave.

##### **Ingrédient médicamenteux :**

L'ingrédient médicamenteux est l'interféron bêta-1a.

##### **Ingrédients non médicamenteux :**

Mannitol, alcool benzylique, poloxamer-188, méthionine

*Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicamenteux, veuillez vous référer à la première partie de la monographie de produit.*

##### **Quels formats de REBIF sont offerts ?**

REBIF est une solution (liquide) fournie dans des seringues préremplies, pour injection sous-cutanée.

REBIF en seringues préremplies est offert dans les formats suivants :

- 22 mcg/0,5 mL (emballage vert pâle, contient 3 seringues)
- 44 mcg/0,5 mL (emballage vert foncé, contient 3 seringues)

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser REBIF, parlez à votre médecin ou pharmacien si :

- vous êtes enceinte, vous pensez que vous pourriez l'être, ou encore vous prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, d'insuffisance rénale grave, ou présentez une diminution importante du développement des cellules sanguines
- vous avez des antécédents d'épilepsie
- vous souffrez de dépression ou vous avez des pensées suicidaires
- vous souffrez de problèmes hépatiques ou des problèmes rénaux
- vous avez des problèmes de thyroïde

##### **Femmes en âge de procréer :**

Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous prenez REBIF, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces, à moins que vous vouliez devenir enceinte et que vous ayez discuté avec votre médecin des risques et des bienfaits potentiels de continuer le traitement par REBIF. Nous ignorons si les interférons interfèrent avec les contraceptifs hormonaux.

##### **Problèmes hépatiques :**

REBIF peut nuire à votre foie; un petit nombre de patients ont souffert de lésions hépatiques graves. Votre professionnel de la santé peut vous demander d'effectuer régulièrement des analyses de sang afin de s'assurer que votre foie fonctionne correctement. Si votre peau ou le blanc de vos yeux deviennent jaunes ou si vous

vous faites facilement des ecchymoses, vous devez immédiatement appeler votre médecin.

#### Dépression :

Certains patients traités par interférons, y compris REBIF, sont devenus très dépressifs (sensation de tristesse). Certains patients ont songé à se suicider et certains l'ont fait. La dépression (baisse de morale ou tristesse) n'est pas rare chez les personnes atteintes d'une sclérose en plaques. Toutefois, si vous vous sentez sensiblement plus triste ou désemparé, ou si vous avez envie de vous faire du mal ou d'en faire à d'autres, vous devez en parler immédiatement à un membre de votre famille ou à un ami et appeler votre médecin dès que possible. Votre médecin peut vous demander d'interrompre la prise de REBIF. Vous devez également indiquer à votre médecin si vous avez déjà souffert d'une maladie mentale, notamment de dépression, et si vous prenez des médicaments contre la dépression.

#### Problèmes cardiaques :

Les symptômes de type pseudogrippal associés à REBIF peuvent s'avérer stressants pour les patients souffrant de problèmes cardiaques, tels qu'une angine, une insuffisance cardiaque congestive ou une arythmie. Si vous souffrez de symptômes tels que des battements de cœur irréguliers, de la rétention d'eau (gonflement) dans les parties inférieures de votre corps (p. ex., chevilles, jambes) ou des essoufflements, appelez immédiatement votre médecin.

#### Ictus:

Certains patients peuvent souffrir de crises d'épilepsie lors de leur traitement par interférons. On ignore si les crises d'épilepsie sont liées aux effets de la sclérose en plaques, aux interférons ou à une association des deux. Si vous souffrez d'une crise d'épilepsie alors que vous prenez REBIF, vous devez immédiatement consulter votre médecin.

#### Problèmes de thyroïde :

La prise de REBIF peut altérer la fonction thyroïdienne chez certaines personnes. Les symptômes qui se manifestent lors de cette altération sont les suivants : difficulté à se concentrer, sensation anormale de chaleur ou de froid, prise ou perte de poids sans modification de votre alimentation ou de votre activité physique, fatigue ou nervosité inhabituelles et assèchement inhabituel de la peau. Si vous éprouvez ces symptômes, vous devez immédiatement appeler votre médecin.

#### Problèmes de reins :

Dans de rares cas, comme il peut arriver avec tout produit à base d'interféron, des caillots sanguins peuvent se former dans les petits vaisseaux sanguins durant le traitement. Ces caillots sanguins pourraient nuire à vos reins (purpura thrombocytopénique thrombotique ou syndrome hémolytique et urémique). La formation de caillots peut se produire plusieurs semaines, voire plusieurs années, après avoir commencé le traitement, et elle peut causer la mort. Informez-en votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : tendance aux ecchymoses, saignements, faiblesse extrême, maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère.

associations avec d'autres substances modifiant la réponse du système immunitaire, à l'exception des stéroïdes ou des corticotrophines (médicaments anti-inflammatoires) que les patients atteints d'une sclérose en plaques peuvent prendre en cas de rechute. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'interférons en association avec d'autres médicaments nécessitant un système enzymatique hépatique particulier (le système cytochrome P450) pour leur métabolisme. Ces médicaments incluent certains médicaments fréquemment administrés contre la fièvre et la douleur. Vous devez indiquer à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre, y compris des suppléments vitaminiques et minéraux ainsi que des produits à base d'herbes médicinales.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle :

##### **Patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente :**

La dose recommandée est de 44 mcg administrée trois fois par semaine par injection sous-cutanée. Le médecin peut réduire cette dose à 22 mcg trois fois par semaine si le patient ne peut tolérer la dose plus élevée.

##### **Patients ayant souffert d'un épisode clinique unique :**

La dose recommandée est de 44 mcg trois fois par semaine par injection sous-cutanée.

#### Début du traitement :

Le traitement débute par une augmentation progressive de la dose afin de réduire certains des effets secondaires.

##### **Patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente :**

- Au cours de la première et de la seconde semaine, une dose de 8,8 mcg (20 % de 44 mcg/0,5 mL) doit être injectée trois fois par semaine.
- Au cours de la troisième et de la quatrième semaine, une dose de 22 mcg/0,5 ml doit être injectée trois fois par semaine.
- À partir de la cinquième semaine, veuillez vous reporter à la section intitulée « Posologie habituelle : patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente ».

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise de REBIF n'a pas fait l'objet d'études portant sur des

### Patients ayant souffert d'un épisode clinique unique :

- Au cours de la première et de la seconde semaine, une dose de 8,8 mcg (20 % de 44 mcg/0,5 mL) doit être injectée trois fois par semaine, conformément aux recommandations de votre médecin.
- Au cours de la troisième et de la quatrième semaine, une dose de 22 mcg/0,5 ml doit être injectée trois fois par semaine, conformément aux recommandations de votre médecin. À partir de la cinquième semaine, veuillez vous reporter à la section intitulée « Posologie habituelle : patients ayant souffert d'un épisode clinique unique ».

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de REBIF, vous devez attendre au jour de la prochaine dose prévue pour vous injecter le médicament. Vous ne devez pas prendre une double dose pour rattraper la dose oubliée.

### Surdosage :

Si vous vous êtes accidentellement injecté trop de REBIF, ne paniquez pas. Vous n'avez qu'à communiquer avec votre médecin ou professionnel de la santé afin de connaître la marche à suivre.

### Administration :

Avec REBIF, suivez toujours les principes de base de l'injection :

- Respectez les normes de stérilité
- Vérifiez l'état du médicament
- Vérifiez la date de péremption
- Vérifiez la posologie et les instructions
- Faites les injections à des endroits différents

**Les six étapes de l'injection sous-cutanée avec REBIF en seringue préremplie**

**Important :** Conserver tout le matériel d'injection ainsi que REBIF hors de la portée des enfants en tout temps.

### ÉTAPE 1 : Hygiène

Avant de commencer, lavez-vous les mains soigneusement avec de l'eau et du savon. Il est essentiel que vos mains ainsi que tous les articles que vous utiliserez soient aussi propres que possible. Les aiguilles ne doivent entrer en contact avec aucun objet, autre que la peau préalablement nettoyée avec un tampon d'alcool. Laissez aux aiguilles leur capuchon jusqu'au moment de vous en servir. Afin de prévenir la contamination, utilisez une nouvelle seringue à chaque injection. Après usage, jetez les aiguilles dans un contenant non perforable prévu à cette fin.

### ÉTAPE 2 : Rassemblez tout ce dont vous avez besoin

Sur une surface propre, rassemblez tout ce qu'il vous faut (tampons imbibés d'alcool, seringue préremplie, contenant non perforable). Vous pourrez faire l'injection dans un lieu où vous serez à l'aise. Si vous choisissez la cuisine, veillez à garder la nourriture loin du médicament et des aiguilles.

### ÉTAPE 3 : Sélection et préparation du site d'injection

REBIF s'injecte sous la peau, soit dans la couche de tissus sous-cutanés. Pour votre confort, évitez d'effectuer les injections trop souvent dans la même région. Vous pouvez effectuer les injections à plusieurs endroits de votre corps (p. ex., les bras, les cuisses, les fesses, l'abdomen) reportez-vous au diagramme suivant ces instructions ou dans votre journal du patient. Comme il est difficile de s'auto-injecter dans l'arrière du bras, vous aurez probablement besoin d'assistance si vous choisissez ce site. Il est bon de préparer un plan d'administration des injections alternant les sites de piqûres et d'en prendre note dans un journal quotidien.

Remarque : N'effectuez pas les injections dans une région où vous sentiriez des bosses, une masse ferme ou de la douleur. Signalez toute anomalie de ce genre à votre médecin ou à un professionnel de la santé.

Utilisez un tampon d'alcool pour nettoyer la peau au point d'injection choisi. Laissez sécher la peau complètement (15 à 20 secondes) pour éviter toute sensation de brûlure, puis jetez le tampon d'alcool.

### Facultatif : Auto-injecteur

Si vous disposez d'un auto-injecteur, suivez le mode d'utilisation détaillé fourni avec le dispositif.

Il est conseillé d'utiliser la seringue de REBIF avec l'auto-injecteur. De nombreux patients trouvent que l'utilisation d'un auto-injecteur facilite l'administration du traitement.

### ÉTAPE 4 : Préparation pour l'injection de REBIF

Retirez la seringue REBIF de l'emballage alvéolé en enlevant l'enveloppe de papier pelable à partir de l'extrémité fléchée et en retirant la seringue par le cylindre. **N'ESSAYEZ PAS DE POUSSER LA SERINGUE À TRAVERS L'ENVELOPPE DE PAPIER :** vous pourriez endommager l'aiguille. Gardez le capuchon de l'aiguille en place.

Inspectez avec soin le contenu de la seringue. Le liquide devrait être clair à légèrement jaune. **Ne pas utiliser si le liquide n'est pas limpide, s'il est décoloré ou s'il contient des particules.** Ne vous inquiétez pas s'il y a de petites bulles qui restent dans la solution, car elles ne représentent aucun danger pour les injections par voie sous-cutanée (sous la surface de la peau).

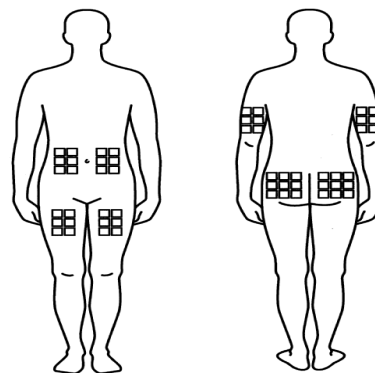
### ÉTAPE 5 : Injection de REBIF par voie sous-cutanée

Votre médecin ou l'infirmière vous ont sans doute indiqué les régions corporelles où il convient d'effectuer les injections (p. ex., l'abdomen, le dessus de la cuisse, l'arrière du bras, les fesses). Reportez-vous au diagramme des sites d'injection (on recommande d'inscrire dans un carnet ou un journal quotidien le site corporel où l'on effectue chaque injection). Suivez les instructions détaillées données ci-dessous chaque fois que vous utilisez REBIF en seringue préremplie pour effectuer vos injections. Si vous avez des questions sur le mode d'injection avec REBIF, adressez-vous à un professionnel de la santé ou appelez adveva<sup>MC</sup> au 1 888 677-3243.

Remarque : Vous devriez effectuer votre première injection de REBIF sous la supervision de votre médecin ou d'un autre professionnel de la santé ayant les compétences requises.

Avec soin, enlevez le capuchon protecteur de l'aiguille comme suit :

- Tenez la seringue à la verticale avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Tenez la seringue avec les 4 doigts de la main dominante (celle avec laquelle vous écrivez) entourant le cylindre et utilisez l'ongle du pouce pour libérer le capuchon protecteur de l'aiguille en levant sous le rebord du capuchon protecteur de l'aiguille
- Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille avec un mouvement vertical continu pour ne pas plier l'aiguille ni toucher la pointe.



Remarque : Si vous voyez que l'aiguille est courbée lorsque vous enlevez le capuchon, N'ESSAYEZ PAS DE LA REDRESSER, car en agissant ainsi, il y a possibilité de contamination, ou ceci pourrait rendre l'injection douloureuse. Si l'aiguille est courbée, jetez-la et utilisez une nouvelle seringue préremplie pour votre injection.

- Tenez la seringue comme un crayon ou une fléchette.
- Avec l'autre main, saisissez un repli de peau au site d'injection entre le pouce et l'index.
- Le poignet reposant sur la peau à proximité du site d'injection, d'un coup sec, enfoncez l'aiguille verticalement (angle de 90 degrés) dans la peau.
- Injectez REBIF en appuyant doucement sur le piston jusqu'au fond. Prenez tout le temps nécessaire pour vous assurer de bien injecter toute la solution.
- Retirez l'aiguille et à l'aide d'un tampon d'ouate sec ou de gaze, massez délicatement le site d'injection.
- Jetez la seringue utilisée, le capuchon et le tampon d'ouate ou gaze (s'il y a lieu) dans l'unité spéciale de mise au rebut.

#### ÉTAPE 6 : Mise au rebut des articles utilisés

Une fois l'injection terminée, jetez immédiatement l'aiguille dans le contenant spécial fourni à cette fin. Lorsque ce contenant sera rempli, communiquez avec votre clinique pour obtenir des renseignements sur l'élimination appropriée des articles comportant des risques biologiques. On ne devrait pas les jeter avec les ordures ménagères.

#### Sites d'injection possibles de REBIF

#### Voici d'autres conseils :

Il est important de vous familiariser avec la bonne technique d'injection décrite dans ces instructions avant d'entreprendre votre traitement avec REBIF.

En cas de suintement au niveau du point d'injection immédiatement après en avoir retiré l'aiguille, appliquez-y un tampon d'ouate ou de gaze en exerçant une légère pression. Cela a pour effet habituellement d'empêcher le saignement.

Il ne se produira probablement aucune réaction cutanée locale si vous alternez les points d'injection et si de telles réactions surviennent, elles disparaîtront en quelques jours. L'application de glace peut aider à réduire l'irritation. On peut également réduire l'enflure et l'irritation au point d'injection en massant délicatement pendant cinq minutes le site d'injection. Si une éruption cutanée apparaît, vous devriez toujours le signaler au médecin ou à l'infirmière. Des ecchymoses (bleus) peuvent parfois se manifester au point d'injection et ce, même si l'injection a été effectuée correctement, mais elles disparaîtront.

Enfin, n'oubliez pas que chaque traitement est individualisé. REBIF a été sélectionné spécialement pour vous par votre médecin en fonction de vos besoins spécifiques. Il est très important que vous ne manquiez aucun rendez-vous et que vous suiviez les instructions de votre médecin, particulièrement pour la quantité de médicament à prendre et la fréquence des injections.

#### EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tous les médicaments, REBIF peut provoquer des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont le syndrome pseudo-grippal (céphalée, fièvre, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue et nausée) et les réactions au point d'injection (rougeur, tuméfaction, décoloration, inflammation, douleur et lésion cutanée). Ces symptômes sont habituellement légers et plus fréquents au début du traitement, et ils diminuent avec l'usage continu. Si l'un de ces effets indésirables est grave ou s'il persiste, vous devriez communiquer avec vos professionnels de la santé.

Dans certains cas, votre médecin pourrait vous prescrire un analgésique (acétaminophène ou ibuprofène) ou changer temporairement votre dose. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament ni modifier sa dose sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez des lésions multiples et/ou des plaies, pouvant être associées avec de l'enflure ou un écoulement de liquide du point

d'injection, vous devriez consulter votre médecin, puisqu'il pourra être nécessaire de décider d'interrompre le traitement par REBIF jusqu'à ce qu'il y ait cicatrisation.

D'autres manifestations indésirables moins fréquentes rapportées en association avec l'interféron bêta comprennent la diarrhée, la perte d'appétit, les vomissements, l'inflammation du foie, les troubles du sommeil, les étourdissements, la nervosité, les démangeaisons, l'éruption cutanée, l'urticaire, la perte des cheveux, la dilatation des vaisseaux sanguins et les palpitations.

Certains tests de laboratoire peuvent changer : le nombre de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer et les tests de la fonction hépatique peuvent être instables. En général, le patient ne remarque pas ces changements (aucun symptôme) qui sont habituellement réversibles et légers et le plus souvent, n'exigent pas de traitement particulier. Les symptômes potentiels dus à ces changements peuvent comprendre : fatigue, capacité réduite à combattre l'infection, ecchymose ou saignement inexplicé.

Les interférons peuvent faire fonctionner votre glande thyroïde soit de manière excessive, soit de manière insuffisante. Ces changements de l'activité de la thyroïde ne sont presque jamais ressentis par les patients comme des symptômes. Toutefois, votre médecin peut recommander des tests.

Les patients devraient être informés du risque possible de lésions hépatiques, bien qu'il soit faible. À titre préventif, vos médecins surveilleront vos fonctions hépatiques au moyen d'analyses de laboratoire régulières. Si vous remarquez des symptômes de telles lésions, notamment la perte d'appétit accompagnée d'autres symptômes comme les malaises, la fatigue, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale et une urine foncée, veuillez communiquer avec votre médecin.

Comme pour tous les interférons, il est recommandé que les patientes utilisent un moyen de contraception adéquat, sauf si elles veulent devenir enceintes. Nous ignorons si les interférons interfèrent avec les contraceptifs hormonaux. Veuillez en parler à votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.

La dépression, les pensées suicidaires ou les tentatives de suicide peuvent survenir chez les patients atteints de sclérose en plaques. Si vous éprouvez ces sentiments, veuillez communiquer avec votre médecin immédiatement. Si vous remarquez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce feuillet de conditionnement, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Il est possible que vous ressentiez des symptômes semblables à ceux d'une rechute de la sclérose en plaques lorsque vous commencez à prendre REBIF. Vos muscles peuvent, par exemple, sembler très contractés ou très faibles, vous empêchant ainsi de vous mouvoir comme vous le souhaitez. Dans certains cas, de tels symptômes sont accompagnés de fièvre ou des symptômes pseudogrippaux décrits ci-dessus. Si vous ressentez l'un de ces effets secondaires, parlez-en à votre médecin.

Symptôme/effet		Parlez avec votre médecin ou pharmacien		Arrêtez de prendre votre médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement si la réaction est grave	Dans tous les cas	
Commun	Symptôme de type grippal (mal de tête, fièvre, frissons, douleur musculaire, fatigue, nausée)	X		
	Réactions au point d'injection : [rougeur, enflure, décoloration, inflammation, douleur, lésion cutanée, destruction du tissu (nécrose)]	X		
Peu commun	Trouble du foie (symptômes : perte d'appétit, nausée, vomissement, fatigue, douleur abdominale, urine foncée)		X	
	Dépression		X	

*Il ne s'agit pas d'une liste complète de tous les effets secondaires. Si vous avez des effets secondaires inattendus, veuillez contacter votre médecin ou pharmacien.*

## **EFFETS SECONDAIRES, LEURS FRÉQUENCES, ET LA PROCÉDURE À SUIVRE**

Les seringues de REBIF devraient être réfrigérées à 2-8 °C. Les seringues de REBIF peuvent être conservées à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour une période limitée n'excédant pas un mois. Ne pas congeler.

### **SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**

Vous pouvez signaler tout événement indésirable présumé lié à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance à l'aide d'un des 3 moyens suivants :

- Signaler en ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appeler sans frais au 1 866 234-2345
- Remplir un formulaire de rapport Canada Vigilance et :
  - Envoyer une télécopie sans frais au : 1 866 678-6789 ou
  - Poster à :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal : 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport Canada Vigilance et les lignes directrices de signalisation d'événements indésirables se trouvent sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada au : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux*

### **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Ce document en plus de la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus sur la page Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou en communiquant avec le commanditaire, EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada.

EMD Serono est une filiale de Merck KGaA Darmstadt, Allemagne

Ce livret a été préparé par EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada (Mississauga, Ontario, Canada, L5K 2N6)

Si vous avez des questions, contactez adveva<sup>MC</sup> au 1 888 677-3243.

adveva<sup>MC</sup> est une marque de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Dernière révision en date: février 2020

LIII mars 2021



## TROISIÈME PARTIE : INFORMATION POUR LE PATIENT

### REBIF<sup>MD</sup> (Interféron bêta-1a Injectable)

#### Solution pour injection dans des cartouches préremplies

Ce livret représente la troisième partie de la « Monographie de produit » en trois parties publiée lorsque REBIF a été approuvé aux fins de vente au Canada, et s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Ce livret n'est qu'un résumé qui ne contient pas toute l'information disponible sur REBIF. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur REBIF.

### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

#### **Dans quels cas utilise-t-on REBIF ?**

REBIF est utilisé comme traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaques (SEP) afin de réduire le nombre et la gravité des exacerbations cliniques et de ralentir la progression de l'invalidité (prolongement du maintien de la capacité physique).

REBIF est également approuvé pour une utilisation chez des patients présentant des symptômes susceptibles d'être les signes avant-coureurs d'une sclérose en plaques (événement clinique unique évoquant une sclérose en plaques). Tout autre motif pouvant expliquer les symptômes doit être écarté. Votre médecin réalisera un test à l'aide d'un appareil d'imagerie (imagerie par résonance magnétique ou IRM). Ce test doit indiquer au minimum deux signes d'inflammation dans le système nerveux central évoquant une sclérose en plaques.

#### **Sa fonction :**

La sclérose en plaques est une maladie à vie qui touche votre système nerveux (c.-à-d. votre cerveau et votre moelle épinière) en détruisant la substance protectrice (myéline) entourant vos fibres nerveuses. On pense qu'une réponse anormale du système immunitaire de l'organisme joue un rôle important dans le processus altérant le système nerveux.

REBIF est une forme de protéine appelée interféron bêta produite naturellement par l'organisme. Il a été démontré que l'interféron bêta modifiait la réponse du système immunitaire. Toutefois, on ignore la façon exacte dont REBIF agit sur la sclérose en plaques. REBIF ne guérira pas la sclérose en plaques, mais il a été prouvé qu'il réduisait le nombre de poussées actives et qu'il ralentissait l'occurrence de certaines invalidités physiques fréquentes chez les personnes atteintes d'une sclérose en plaques.

#### **Quelles sont les contre-indications ?**

REBIF ne devrait pas être utilisé si :

- Vous avez une hypersensibilité connue à n'importe quelle composante de la formulation
- Vous souffrez d'une maladie hépatique grave

#### **Ingrédient médicamenteux :**

L'ingrédient médicamenteux est l'interféron bêta-1a.

#### **Ingrédients non médicamenteux :**

Mannitol, alcool benzylique, poloxamer-188, méthionine

*Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicamenteux, veuillez vous référer à la première partie de la monographie de produit.*

#### **Quels formats de REBIF sont offerts ?**

REBIF est une solution (liquide) fournie dans une cartouche multidose préremplie, pour injection sous-cutanée.

REBIF en cartouche préremplie est offert dans les formats suivants :

- 3 doses de 22 mcg/0,5 ml dans une cartouche (66 mcg/1,5 ml). Une boîte, emballage vert pâle, contient 4 cartouches)
- 3 doses de 44 mcg/0,5 mL dans une cartouche (132 mcg/1,5mL) Une boîte, emballage vert foncé, contient 4 cartouches)

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser REBIF, parlez à votre médecin ou pharmacien si :

- vous êtes enceinte, vous pensez que vous pourriez l'être, ou encore vous prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, d'insuffisance rénale grave, ou présentez une diminution importante du développement des cellules sanguines
- vous avez des antécédents d'épilepsie
- vous souffrez de dépression ou avez des pensées suicidaires
- vous souffrez de problèmes hépatiques ou des problèmes rénaux
- vous avez des problèmes de thyroïde

#### Femmes en âge de procréer :

Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous prenez REBIF, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces, à moins que vous vouliez devenir enceinte et que vous ayez discuté avec votre médecin des risques et des bienfaits potentiels de continuer le traitement par REBIF. Nous ignorons si les interférons interfèrent avec les contraceptifs hormonaux.

#### Problèmes hépatiques :

REBIF peut nuire à votre foie; un petit nombre de patients ont souffert de lésions hépatiques graves. Votre professionnel de la santé peut vous demander d'effectuer régulièrement des analyses de sang afin de s'assurer que votre foie fonctionne correctement. Si votre peau ou le blanc de vos yeux deviennent jaunes ou si vous faites facilement des ecchymoses, vous devez immédiatement appeler votre médecin.

#### Dépression :

Certains patients traités par interférons, y compris REBIF, sont devenus très dépressifs (sensation de tristesse). Certains patients ont songé à se suicider et certains l'ont fait. La dépression (baisse de morale ou tristesse) n'est pas rare chez les personnes atteintes d'une sclérose en plaques. Toutefois, si vous vous sentez sensiblement plus triste ou désemparé, ou si vous avez envie de vous faire du mal ou d'en faire à d'autres, vous devez en parler immédiatement à un membre de votre famille ou à un ami et appeler votre médecin dès que possible. Votre médecin peut vous

demander d'interrompre la prise de REBIF. Vous devez également indiquer à votre médecin si vous avez déjà souffert d'une maladie mentale, notamment de dépression, et si vous prenez des médicaments contre la dépression.

#### Problèmes cardiaques :

Les symptômes de type pseudogrippal associés à REBIF peuvent s'avérer stressants pour les patients souffrant de problèmes cardiaques, tels qu'une angine, une insuffisance cardiaque congestive ou une arythmie. Si vous souffrez de symptômes tels que des battements de cœur irréguliers, de la rétention d'eau (gonflement) dans les parties inférieures de votre corps (p. ex., chevilles, jambes) ou des essoufflements, appelez immédiatement votre médecin.

#### Ictus :

Certains patients peuvent souffrir de crises d'épilepsie lors de leur traitement par interférons. On ignore si les crises d'épilepsie sont liées aux effets de la sclérose en plaques, aux interférons ou à une association des deux. Si vous souffrez d'une crise d'épilepsie alors que vous prenez REBIF, vous devez immédiatement consulter votre médecin.

#### Problèmes de thyroïde :

La prise de REBIF peut altérer la fonction thyroïdienne chez certaines personnes. Les symptômes qui se manifestent lors de cette altération sont les suivants : difficulté à se concentrer, sensation anormale de chaleur ou de froid, prise ou perte de poids sans modification de votre alimentation ou de votre activité physique, fatigue ou nervosité inhabituelles et assèchement inhabituel de la peau. Si vous éprouvez ces symptômes, vous devez immédiatement appeler votre médecin.

#### Problèmes de reins :

Dans de rares cas, comme il peut arriver avec tout produit à base d'interféron, des caillots sanguins peuvent se former dans les petits vaisseaux sanguins durant le traitement. Ces caillots sanguins pourraient nuire à vos reins (purpura thrombocytopenique thrombotique ou syndrome hémolytique et urémique). La formation de caillots peut se produire plusieurs semaines, voire plusieurs années, après avoir commencé le traitement, et elle peut causer la mort. Informez-en votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : tendance aux ecchymoses, saignements, faiblesse extrême, maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise de REBIF n'a pas fait l'objet d'études portant sur des associations avec d'autres substances modifiant la réponse du système immunitaire, à l'exception des stéroïdes ou des corticotrophines (médicaments anti-inflammatoires) que les patients atteints d'une sclérose en plaques peuvent prendre en cas de rechute. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'interférons en association avec d'autres médicaments nécessitant un système enzymatique hépatique particulier (le système cytochrome P450) pour leur métabolisme. Ces médicaments incluent certains médicaments fréquemment administrés contre la fièvre et la douleur. Vous devez indiquer à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre, y compris des suppléments vitaminiques et minéraux ainsi que des

produits à base d'herbes médicinales.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle :

#### **Patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente :**

La dose recommandée est de 44 mcg administrée trois fois par semaine par injection sous-cutanée. Le médecin peut réduire cette dose à 22 mcg trois fois par semaine si le patient ne peut tolérer la dose plus élevée.

#### **Patients ayant souffert d'un épisode clinique unique :**

La dose recommandée est de 44 mcg trois fois par semaine par injection sous-cutanée.

### Début du traitement :

Le traitement débute par une augmentation progressive de la dose afin de réduire certains des effets secondaires.

#### **Patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente :**

- Au cours de la première et de la seconde semaine, une dose de 8,8 mcg (20 % de 44 mcg/0,5 mL) doit être injectée trois fois par semaine.
- Au cours de la troisième et de la quatrième semaine, une dose de 22 mcg/0,5 ml doit être injectée trois fois par semaine.
- À partir de la cinquième semaine, veuillez vous reporter à la section intitulée « Posologie habituelle : patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente ».

#### **Patients ayant souffert d'un épisode clinique unique :**

- Au cours de la première et de la seconde semaine, une dose de 8,8 mcg (20 % de 44 mcg/0,5 mL) doit être injectée trois fois par semaine, conformément aux recommandations de votre médecin.
- Au cours de la troisième et de la quatrième semaine, une dose de 22 mcg/0,5 ml doit être injectée trois fois par semaine, conformément aux recommandations de votre médecin. À partir de la cinquième semaine, veuillez vous reporter à la section intitulée « Posologie habituelle : patients ayant souffert d'un épisode clinique unique ».

Deux autres dispositifs, le dispositif d'auto-injection RebiSmart<sup>MD</sup> et l'injecteur stylo réutilisable RebiSlide<sup>MD</sup> sont disponibles pour l'administration de REBIF.

Le dispositif électronique d'auto-injection RebiSmart est programmé pour une fréquence posologique de trois fois par semaine. L'injecteur stylo manuel réutilisable RebiSlide peut servir à l'administration trois ou une fois par semaine. Veuillez consulter votre médecin pour savoir quel dispositif est le plus adapté pour vous.

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de REBIF, vous devez attendre au jour de la prochaine dose prévue pour vous injecter le médicament. Vous ne devez pas prendre une double dose pour rattraper la dose oubliée.

### Surdosage :

Si vous vous êtes accidentellement injecté trop de REBIF, ne

paniquez pas. Vous n'avez qu'à communiquer avec votre médecin ou professionnel de la santé afin de connaître la marche à suivre.

#### Administration :

Avec REBIF, suivez toujours les principes de base de l'injection :

- Respectez les normes de stérilité
- Vérifiez l'état du médicament
- Vérifiez la date de péremption
- Vérifiez la posologie et les instructions
- Faites les injections à des endroits différents

**Important :** Conserver tout le matériel d'injection ainsi que REBIF hors de la portée des enfants en tout temps

#### **ÉTAPE 1 : Nettoyage.**

Avant de commencer, lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau. Il est important que vos mains et les articles que vous utilisez soient aussi propres que possible. Les aiguilles ne doivent toucher aucune surface, excepté la peau nettoyée à l'alcool; gardez leur capuchon jusqu'à leur utilisation.

#### **ÉTAPE 2 : Montage des articles d'injection**

Trouvez un endroit propre et disposez tout ce dont vous aurez besoin (tampons d'alcool, cartouche préremplie, dispositif d'auto-injection RebiSmart ou injecteur stylo réutilisable RebiSlide, contenant pour aiguilles souillées). Vous pouvez donner l'injection à l'endroit qui vous convient. Si vous êtes dans votre cuisine, assurez-vous que tous les médicaments et les aiguilles se trouvent à une certaine distance de la nourriture.

**La cartouche préremplie de REBIF est prête à être utilisée avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart et l'injecteur stylo réutilisable RebiSlide. Pour des directives sur la façon de charger la cartouche dans le dispositif d'auto-injection RebiSmart ou injecteur stylo réutilisable RebiSlide, veuillez lire les directives fournies avec chaque dispositif.**

#### **ÉTAPE 3 : Sélection et préparation du site d'injection**

REBIF s'injecte sous la peau, soit dans la couche de tissus sous-cutanés. Pour votre confort, évitez d'effectuer les injections trop souvent dans la même région. Vous pouvez effectuer les injections à plusieurs endroits de votre corps (p. ex., les bras, les cuisses, les fesses, l'abdomen) — reportez-vous au diagramme suivant ces instructions ou dans votre journal du patient. Comme il est difficile de s'auto-injecter dans l'arrière du bras, vous aurez probablement besoin d'assistance si vous choisissez ce site. Il est bon de préparer un plan d'administration des injections alternant les sites de piqûres et d'en prendre note dans un journal quotidien.

Remarque : N'effectuez pas les injections dans une région où vous sentiriez des bosses, une masse ferme ou de la douleur. Signalez toute anomalie de ce genre à votre médecin ou à un professionnel de la santé.

Utilisez un tampon d'alcool pour nettoyer la peau au point d'injection choisi. Laissez sécher la peau complètement (15 à 20 secondes) pour éviter toute sensation de brûlure, puis jetez le tampon d'alcool.

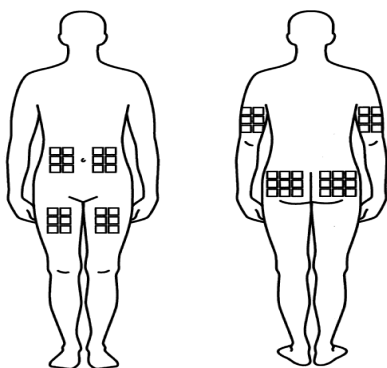
Inspectez avec soin le contenu de la cartouche. Le liquide devrait être clair à légèrement jaune. **Ne pas utiliser si le liquide n'est pas limpide, s'il est décoloré ou s'il contient des particules.** Ne vous inquiétez pas s'il y a de petites bulles qui restent dans la solution, car elles ne représentent aucun danger pour les injections par voie sous-cutanée (sous la surface de la peau).

#### **ÉTAPE 4 : Injection du REBIF sous la peau**

Votre médecin ou votre infirmière vous aura déjà informé où faire l'injection (p. ex. : sur l'abdomen, à l'avant de la cuisse, à l'arrière du bras, sur une fesse). Consultez le schéma des points d'injection (on recommande de tenir un journal des points d'injection où l'on effectue chaque injection). Suivez les directives détaillées ci-dessous chaque fois que vous utilisez REBIF en seringue préremplie pour effectuer vos injections. Si vous avez des questions sur le mode d'injection avec REBIF, adressez-vous à un professionnel de la santé ou appelez adveva<sup>MC</sup> au 1-888-677-3243.

Remarque : Vous devriez effectuer votre première injection de REBIF sous la supervision de votre médecin ou d'un autre professionnel de la santé ayant les compétences requises. Après avoir reçu une formation adéquate, vous, un membre de la famille, un ami ou un soignant pouvez utiliser les cartouches REBIF avec le dispositif d'auto-injection RebiSmart ou injecteur stylo réutilisable RebiSlide afin d'administrer le médicament à la maison.

## Points d'injection possibles de REBIF



- Choisissez un point d'injection. Votre médecin vous indiquera les points d'injection possible (les bons endroits comprennent le dessus des cuisses et le bas de l'abdomen). On recommande de faire le suivi et la rotation de vos points d'injection, de sorte qu'une région ne soit pas injectée trop souvent afin de minimiser le risque de nécrose du point d'injection.

**REMARQUE :** n'effectuez pas les injections dans une région où vous sentiriez des bosses, une masse ferme ou de la douleur. Signalez toute anomalie de ce genre à votre médecin ou à un professionnel de la santé.

- Lavez vos mains à fond avec du savon et de l'eau.
- Retirez la cartouche REBIF de l'emballage alvéolé en retirant l'emballage en plastique.
- Placez la cartouche dans le dispositif et effectuez l'injection en suivant les directives du guide d'instructions fourni avec votre RebiSmart ou RebiSlide. Vous devez suivre attentivement les directives du fabricant pour utiliser le dispositif afin de charger la cartouche, fixer l'aiguille d'injection et administrer le REBIF.
- Assurez-vous que les paramètres d'injection correspondent toujours à la dose de la cartouche insérée dans le dispositif d'auto-injection RebiSmart.
- Le dispositif d'auto-injection RebiSmart et l'injecteur stylo réutilisable RebiSlide sont fournis avec un mode d'emploi détaillé.

### ÉTAPE 5 : Élimination des articles utilisés

Lorsque vous avez terminé votre injection, jetez immédiatement l'aiguille dans le contenant pour aiguilles souillées fourni. Lorsque le contenant pour aiguilles souillées est plein, consultez votre clinique pour jeter son contenu de façon sécuritaire. Son contenu ne doit pas être jeté dans les ordures ménagères.

### Voici d'autres conseils :

Il est important de vous familiariser avec la bonne technique d'injection décrite dans ces instructions avant d'entreprendre votre traitement avec REBIF.

En cas de suintement au niveau du point d'injection immédiatement après en avoir retiré l'aiguille, appliquez-y un tampon d'ouate ou de gaze en exerçant une légère pression. Cela a pour effet habituellement d'empêcher le saignement.

Il ne se produira probablement aucune réaction cutanée locale si vous alternez les points d'injection et si de telles réactions surviennent, elles disparaîtront en quelques jours. L'application de glace peut aider à réduire l'irritation. On peut également réduire l'enflure et l'irritation au point d'injection en massant délicatement pendant cinq minutes le site d'injection. Si une éruption cutanée apparaît, vous devriez toujours le signaler au médecin ou à l'infirmière. Des ecchymoses (bleus) peuvent parfois se manifester au point d'injection et ce, même si l'injection a été effectuée correctement, mais elles disparaîtront.

Enfin, n'oubliez pas que chaque traitement est individualisé. REBIF a été sélectionné spécialement pour vous par votre médecin en fonction de vos besoins spécifiques. Il est très important que vous ne manquiez aucun rendez-vous et que vous suiviez les instructions de votre médecin, particulièrement pour la quantité de médicament à prendre et la fréquence des injections.

## EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tous les médicaments, REBIF peut provoquer des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont le syndrome pseudo-grippal (céphalée, fièvre, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue et nausée) et les réactions au point d'injection (rougeur, tuméfaction, décoloration, inflammation, douleur et lésion cutanée). Ces symptômes sont habituellement légers et plus fréquents au début du traitement, et ils diminuent avec l'usage continu. Si l'un de ces effets indésirables est grave ou s'il persiste, vous devriez communiquer avec vos professionnels de la santé.

Dans certains cas, votre médecin pourrait vous prescrire un analgésique (acétaminophène ou ibuprofène) ou changer temporairement votre dose. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament ni modifier sa dose sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez des lésions multiples et/ou des plaies, pouvant être associées avec de l'enflure ou un écoulement de liquide du point d'injection, vous devriez consulter votre médecin, puisqu'il pourra être nécessaire de décider d'interrompre le traitement par REBIF jusqu'à ce qu'il y ait cicatrisation.

D'autres manifestations indésirables moins fréquentes rapportées en association avec l'interféron bêta comprennent la diarrhée, la perte d'appétit, les vomissements, l'inflammation du foie, les troubles du sommeil, les étourdissements, la nervosité, les démangeaisons, l'éruption cutanée, l'urticaire, la perte des cheveux, la dilatation des vaisseaux sanguins et les palpitations.

Certains tests de laboratoire peuvent changer : le nombre de globules blancs ou de plaquettes peut diminuer et les tests de la fonction hépatique peuvent être instables. En général, le patient ne remarque pas ces changements (aucun symptôme) qui sont habituellement réversibles et légers et le plus souvent, n'exigent pas de traitement particulier. Les symptômes potentiels dus à ces changements peuvent comprendre : fatigue, capacité réduite à combattre l'infection, ecchymose ou saignement inexplicable.

Les interférons peuvent faire fonctionner votre glande thyroïde soit de manière excessive, soit de manière insuffisante. Ces changements de l'activité de la thyroïde ne sont presque jamais ressentis par les

patients comme des symptômes. Toutefois, votre médecin peut recommander des tests.

Les patients devraient être informés du risque possible de lésions hépatiques, bien qu'il soit faible. À titre préventif, vos médecins surveilleront vos fonctions hépatiques au moyen d'analyses de laboratoire régulières. Si vous remarquez des symptômes de telles lésions, notamment la perte d'appétit accompagnée d'autres symptômes comme les malaises, la fatigue, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale et une urine foncée, veuillez communiquer avec votre médecin.

Comme pour tous les interférons, il est recommandé que les patientes utilisent un moyen de contraception adéquat, sauf si elles veulent devenir enceintes. Nous ignorons si les interférons interfèrent avec les contraceptifs hormonaux. Veuillez en parler à votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.

La dépression, les pensées suicidaires ou les tentatives de suicide peuvent survenir chez les patients atteints de sclérose en plaques. Si vous éprouvez ces sentiments, veuillez communiquer avec votre médecin immédiatement. Si vous remarquez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce feuillet de conditionnement, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Il est possible que vous ressentiez des symptômes semblables à ceux d'une rechute de la sclérose en plaques lorsque vous commencez à prendre REBIF. Vos muscles peuvent, par exemple, sembler très contractés ou très faibles, vous empêchant ainsi de vous mouvoir comme vous le souhaitez. Dans certains cas, de tels symptômes sont accompagnés de fièvre ou des symptômes pseudogrippaux décrits ci-dessus. Si vous ressentez l'un de ces effets secondaires, parlez-en à votre médecin.

## EFFETS SECONDAIRES, LEURS FRÉQUENCES, ET LA PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet		Parlez avec votre médecin ou pharmacien		Arrêtez de prendre votre médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement si la réaction est grave	Dans tous les cas	
Commun	Symptôme de type grippal (mal de tête, fièvre, frissons, douleur musculaire, fatigue, nausée)	X		
	Réactions au point d'injection : [rougeur, enflure, décoloration, inflammation, douleur, lésion cutanée, destruction du tissu (nécrose)]	X		
Peu commun	Trouble du foie (symptômes : perte d'appétit, nausée, vomissements, fatigue, douleur abdominale, urine foncée)		X	
	Dépression		X	

*Il ne s'agit pas d'une liste complète de tous les effets secondaires. Si vous avez des effets secondaires inattendus, veuillez contacter votre médecin ou pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER REBIF

Les cartouches de REBIF devraient être réfrigérées à 2-8 °C. Les cartouches de REBIF peuvent être conservées à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour une période limitée n'excédant pas un mois. Ne pas congeler.

### Conservation du RebiSmart :

Reportez-vous aux renseignements relatifs à la conservation des cartouches de REBIF. En effet, le RebiSmart peut être entreposé avec une cartouche de REBIF à l'intérieur. Conservez toujours le RebiSmart dans sa boîte de rangement. Ne le congélez pas.

### Conservation du RebiSlide :

Reportez-vous aux renseignements relatifs à la conservation des cartouches de REBIF. En effet, le RebiSlide peut être entreposé avec une cartouche de REBIF à l'intérieur. Conservez toujours le RebiSlide dans la boîte de rangement fournie à cet effet. Tenez le dispositif à l'écart de sources directes de lumière et de chaleur. Ne le congelez pas.

### **SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**

Vous pouvez signaler tout événement indésirable présumé lié à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance à l'aide d'un des 3 moyens suivants :

- Signaler en ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appeler sans frais au 1 866 234-2345
- Remplir un formulaire de rapport Canada Vigilance et :
  - Envoyer une télécopie sans frais au :  
1 866 678-6789 ou
  - Poster à :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal : 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport Canada Vigilance et les lignes directrices de signalisation d'événements indésirables se trouvent sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada au : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux*

### **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Ce document en plus de la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus sur la page Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou en communiquant avec le commanditaire, EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada.

EMD Serono est une filiale de Merck KGaA Darmstadt, Allemagne

Ce livret a été préparé par EMD Serono, Une Division d'EMD Inc., Canada (Mississauga, Ontario, Canada, L5K 2N6)

**Si vous avez des questions, contactez adveva<sup>MC</sup> au 1 888 677-3243.**

adveva<sup>MC</sup> est une marque de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Dernière révision en date: février 2020  
LIII mars 2021