

AVIS DE LA COMMISSION

21 février 2001

ROFERON-A 3 MUI/0,5 ml solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 et boîte de 12

ROFERON-A 4.5 MUI/0,5 ml solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 et boîte de 12

ROFERON-A 6 MUI/0,5 ml solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 et boîte de 12

ROFERON-A 9 MUI/0,5 ml solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 et boîte de 12

ROFERON-A 18 MUI/1 ml solution injectable (IM et SC), 1 ml de solution en flacon + seringue + 2 aiguilles

Boîte de 1 et boîte de 12

ROFERON-A 18 MUI/3 ml solution injectable (IM et SC), 3 ml de solution en flacon + 6 seringues + 12 aiguilles

Boîte de 1 et boîte de 2

Laboratoires PRODUITS ROCHE

Interféron alfa-2a

Liste I

Prescription initiale hospitalière : 1 an (depuis le 18 novembre 1998).

Date de des A.M.M. : 22 novembre 1999 : ROFERON 3 MUI/0,5 ml, 4.5 MUI/0,5 ml, 6 MUI/0,5 ml, 9MUI/0,5 ml, 18 MUI/1 ml)

22 juin 1996 : ROFERON 18 MUI/3 ml)

Spécialités inscrites sur les listes sécurité sociale et collectivités.

Motif de la demande : Extension d'indication thérapeutique (18 octobre 2000) dans le traitement de l'hépatite chronique C, en association avec la ribavirine.

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Interféron alfa-2a

Originalité :

Ces spécialités ont obtenu une extension d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique en association à la ribavirine.

Indications :

ROFERON-A est indiqué dans le traitement :

- de la leucémie à tricholeucocytes.
- des patients atteints de SIDA, ayant un taux de CD4 < 250/mm³ et présentant un sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif. Les patients atteints de SIDA, ayant un taux de CD4 < 250 mm³ ou des antécédents d'infections opportunistes ou de signes constitutionnels sont peu susceptibles de répondre au traitement par Roféron-A et ne doivent donc pas être traités par Roféron-A.
- de la leucémie Myéloïde Chronique (LMC) en phase chronique avec présence de chromosome Philadelphie. Roféron-A n'est pas une alternative thérapeutique pour les patients atteints de LMC qui ont un donneur HLA compatible dans leur famille et pour lesquels une greffe de moëlle osseuse allogénique est planifiée ou possible dans un futur proche. L'efficacité curative potentielle de Roféron-A n'a pas encore été démontrée dans cette indication.
- du lymphome cutané à cellules T. L'interféron alfa-2a (Roféron-A) peut être efficace chez des patients en phase évolutive, réfractaires aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci,
- de l'hépatite chronique B de l'adulte histologiquement prouvée, avec présence de marqueurs de la réplication virale, c'est-à-dire ADN du VHB ou antigène HBe,
- du lymphome folliculaire non-hodgkinien,
- du cancer du rein à un stade avancé,
- des patients atteints d'un mélanome malin de stade II selon la classification AJCC (index de Breslow > 15 mm, sans atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.
- de l'hépatite chronique C de l'adulte, histologiquement prouvée, avec anticorps anti-VHC ou ARN-VHC positifs et élévation de l'alanine amino-transférase sérique (ALAT) en l'absence de décompensation hépatique.

L'efficacité de l'interféron alfa-2a dans le traitement de l'hépatite C est augmentée quand il est associé à la ribavirine. Roféron-A doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Posologie (dans l'extension d'indication) :

Roféron-A en association avec la ribavirine.

Patients rechuteurs

Roféron-A est donné en association avec la ribavirine aux patients adultes atteints d'hépatite chronique C ayant préalablement répondu à un traitement par interféron alpha en monothérapie, mais ayant rechuté après l'arrêt du traitement.

Posologie

Roféron-A : 4,5 MUI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée ou intramusculaire pendant 6 mois.

Posologie de la ribavirine

Dose de ribavirine : 1000 mg à 1200 mg/jour en deux prises (une le matin avec le petit déjeuner et une le soir avec le repas).

Patients naïfs

L'efficacité de l'interféron alfa-2a est augmentée quand il est associé à la ribavirine. Roféron-A doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Posologie

Roféron-A : 3 à 4,5 MUI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée ou intramusculaire pendant au moins 6 mois. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois supplémentaires chez les patients infectés par un génotype I avec une charge virale élevée avant le traitement et ayant un ARN-VHC négatif au 6^{ème} mois.

Posologie de la ribavirine : voir ci-dessus.

Les autres facteurs prédictifs de mauvaise réponse (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose en pont) doivent être pris en compte quant à la poursuite du traitement jusqu'à 12 mois.

Les patients n'ayant pas de réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont généralement pas de réponse virologique prolongée (ARN-VHC en dessous de la limite de détection six mois après l'arrêt du traitement).

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

L	:	Antinéoplasiques et Immunomodulateurs
03	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines et Immunomodulateurs
B	:	Interféron
04	:	Interféron alpha-2a

Classement dans la nomenclature ACP

L	:	Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2	:	Tumeurs malignes
P5	:	Immunomodulateurs/Immunorégulateurs

et

J	:	Antiinfectieux
C3	:	Infections virales
P2	:	Immunomodulateurs/Immunosuppresseurs

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique

VIRAFERON 3 MUI et 18 MUI

INTRONA (examiné par la commission de la Transparence le 20 septembre 2000, spécialité non inscrite sur la liste des médicaments remboursables)

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité et la tolérance de l'association interféron alfa 2a – ribavirine versus interféron alfa 2a seul ont été évaluées au cours de 3 études.

Critères d'évaluation :

- absence de détection du virus dans le sang
- normalisation des ALAT

Ces 2 critères doivent persister pendant au moins 6 mois après arrêt du traitement.

Durée de traitement : 6 mois

PATIENTS RECHUTEURS

	ROFERON-A (4,5 MUI/3 fois par semaine)+ placebo	ROFERON-A (4,5MUI/3 fois par semaine) + ribavirine (1000 mg/j)
Nombre de patients	50	49
Réponse complète et soutenue 24 semaines après arrêt du traitement	2	21

Durée de traitement : 6 mois

PATIENTS NAIFS

	ROFERON-A (3 MUI/3 fois par semaine)+ placebo	ROFERON-A (3MUI/3 fois par semaine) + ribavirine (1200 mg/j)
Nombre de patients	19	21
Réponse complète et soutenue 96 semaines après arrêt du traitement	1	9

Durée de traitement : 6 mois

PATIENTS NON REPONDEURS et RECHUTEURS

	ROFERON-A+ placebo	ROFERON-A + ribavirine (1000/1200 mg/j)
Nombre de patients rechuteurs	13	14
Non répondeurs	13	13
Réponse complète et soutenue rechuteurs	5	4
Non répondeurs	1	2
24 semaines après arrêt du traitement		

Les résultats obtenus sont du même ordre que ceux obtenus dans les essais avec l'interféron alfa-2b associé à la ribavirine.

Service médical rendu

La gravité de l'hépatite C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications à long terme : cirrloses, carcinomes hépatocellulaire

Il s'agit d'un traitement curatif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} intention en bithérapie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans cette indication.

Il existe des alternatives médicamenteuses

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important

Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de l'hépatite C chronique, en association à la ribavirine, ROFERON partage l'amélioration du service médical rendu par INTRONA (ASMR majeure de niveau I, avis de la Commission du 27 septembre 2000).

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement de première intention de l'hépatite C chronique, est la bithérapie associant ribavirine à l'interféron alpha-2a ou l'interféron alpha-2 b en l'absence de contre-indication à cette association.

GENOTYPE	CHARGE VIRALE	TYPE ET DUREE DE TRAITEMENT
1	Faible	Bithérapie / 6 mois
1	Elevée	Bithérapie / 12 mois (arrêt à 6 mois si absence de réponse)
2 ou 3	Faible ou élevée	Bithérapie / 6 mois

Estimation de la population cible

La population cible correspondant à l'extension d'indication thérapeutique peut être estimée à partir des données suivantes :

l'actualisation des données épidémiologiques conduit à estimer que 400 000 à 700 000 patients ont des anticorps anti-VHC. Sur cette base on considère que 40% des cas évolueront vers une hépatite chronique active, ce qui conduit à un nombre de 160 000 à 276 000 personnes.

Seuls 70 à 75% de ces patients auront à la biopsie un score supérieur à A1F1 soit de 112 000 à 207 000 patients qui auront l'ensemble des critères pour être traités. L'ensemble de ces données utilisées depuis quelques années mériteraient une mise à jour pour en garantir la pertinence. A ce jour environ 7 000 malades sont traités annuellement et on estime (à partir des données de l'enquête « une semaine donnée ») à 14 000 – 16 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an en France.

Dans l'attente de données plus fiables, on peut faire l'hypothèse que le nombre de patients traités par bithérapie sera au maximum de 20 000 (16 000 nouveaux cas plus 4 000 transferts de l'interféron seul).

Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Taux de remboursement : 65 %