



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

15 février 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 9 octobre 2000 (J.O du 14 octobre 2000).

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

Boîte de 1 (CIP 352 573.7) et boîte de 12 (CIP 352 577.2)

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

Boîte de 1 (CIP 352 557.1) et boîte de 12 (CIP 352 560.2)

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

Boîte de 1 (CIP 352 562.5) et boîte de 12 (CIP 352 565.4)

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

Boîte de 1 (CIP 352 567.7) et boîte de 12 (CIP 352 571.4)

ROFERON–A 18 MUI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 (CIP 360 770.2) et boîte de 12 (CIP 360 773.1)

Laboratoires ROCHE

Interféron alfa-2a

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle

Renouvellement non restreint

Dates des A.M.M. :

- 22 novembre 1999 : ROFERON 3 - 4,5 – 6 – 9 MUI seringue pré-remplie B/1 et B/12
- 19 mai 2003 : ROFERON 18 MUI seringue pré-remplie B/1 et B/12

Dates des rectificatifs d' AMM : 18 octobre 2000, 28 février 2002, 13 août 2003, 23 juillet 2004

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1.1. Principe actif

Interferon alfa-2a

1.2. Indications

Roféron-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,
- 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 moelle 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,
- 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,
- 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 > 1,5 mm, sans atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.

1.3. Posologie

- Leucémie à tricholeucocytes : 3 MUI/jour puis 3 MUI 3 fois par semaine en entretien, par voie SC ou IM ;
- Leucémie myéloïde chronique (LMC) : 3 à 9 MUI/jour par voie SC ou IM ;
- Lymphome folliculaire non hodgkinien : 6 MUI/m² par voie SC ou IM ;
- Sarcome de Kaposi associé au SIDA : 3 à 36 MUI/jour par voie SC ou IM ;
ROFERON-A ne doit pas être utilisé avec les inhibiteurs de protéases.
- Hépatite B chronique : entre 2,5 MUI/m² et 5 MUI/m² par voie SC ou IM, 3 fois par semaine ;
- Hépatite C chronique :
 - en bithérapie : 3 à 4,5 MUI par voie SC ou IM, 3 fois par semaine + 1000 à 1200 mg/jour de ribavirine (Cf. RCP ribavirine) ;
 - en monothérapie : 3 à 6 MUI par voie SC ou IM, 3 fois par semaine ;
- Cancer du rein à un stade avancé : 3 à 18 MUI par voie SC ou IM, 3 fois par semaine ;
- Lymphome cutané à cellules T : 3 à 18 MUI/jour puis 3 fois par semaine en entretien, par voie SC ou IM ;
- Mélanome malin après résection chirurgicale : 3 MUI par voie SC ou IM, 3 fois par semaine.

(Ces posologies sont données à titre indicatif ; pour plus de précisions, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit)

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

AVIS DE LA COMMISSION DU 12 AVRIL ET 29 MARS 2000

Avant la mise à disposition en ville, l'amélioration du service médical rendu de l'interféron alfa-2a n'avait pas été quantifiée.

L'interféron apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique du traitement des pathologies hépatiques, cancérologiques et hématologiques correspondant aux indications.

AVIS DE LA COMMISSION DU 21 FEVRIER 2001

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

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).

AVIS DE LA COMMISSION DU 15 OCTOBRE 2003

Inscription Sécurité sociale et Collectivités de ROFERON-A 18 M UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, Boîte de 1 et boîte de 12, en remplacement des deux présentations suivantes :

- ROFERON 18 MUI/1 ml, solution injectable (IM et SC), 1 ml de solution en flacon + seringue + 2 aiguilles, boîte de 1
- ROFERON 18 MUI/3 ml, solution injectable (IM et SC), 3 ml de solution en flacon + 6 seringues + 12 aiguilles, boîte de 1

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L03	: IMMUNOSTIMULANTS
L03A	: CYTOKINES ET IMMUNOMODULATEURS
L03AB	: INTERFERONS
L03AB04	: Interferon alfa-2a

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

- En cancérologie/hématologie :
 - interféron alfa-2 b : INTRONA, VIRAFERON (traitement du lymphome folliculaire non-hodgkinien et traitement de la leucémie myéloïde chronique)
- En hépatologie : Il s'agit des interférons alfa (non pégylés) :
 - interféron alfa-2 b : INTRONA, VIRAFERON (traitement des hépatites chroniques C et B)
 - Interféron alfacon-1 : INFERGEN (traitement de l'hépatite chronique C)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- En cancérologie/hématologie : les anticancéreux ayant les mêmes indications.
- En hépatologie : Il s'agit des interférons alfa pégylés :
 - peginterféron alfa 2a – PEGASYS (traitement des hépatites chroniques C et B)
 - peginterféron alfa-2 b – VIRAFERONPEG (traitement de l'hépatite chronique C)

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée clinique nouvelle susceptible de modifier le précédent avis n'a été présentée par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Les conditions de prescription et de distribution ne permettent pas de disposer des données concernant l'utilisation de la spécialité ROFERON-A sur le panel EPPM.

La firme indique que ROFERON-A est utilisé majoritairement dans ses indications en cancérologie.

La Commission ne dispose pas d'autres données sur les conditions réelles d'utilisation.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

HEPATITE CHRONIQUE C

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

HEPATITE CHRONIQUE B

L'hépatite B est une maladie virale, fréquente pouvant engager le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

ONCOLOGIE - HEMATOLOGIE

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient ;

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans toutes les indications ;

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C

Le traitement de référence est l'association interféron alfa pegylé plus ribavirine.

L'interféron alfa (non pégylé) est utilisé :

- en monothérapie chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la ribavirine et à l'interféron alfa pégylé.
- en bithérapie chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance à l'interféron alfa pégylé.

TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE B

L'interféron alfa est recommandé en première intention (Conférence de Consensus européenne-2002), chez les patients Ag HBe positif et Ag HBe négatif atteints d'une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation.

TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (L.M.C)

Les traitements médicamenteux de la L.M.C sont à visée palliative.

En 1^{ère} ligne, quand une greffe de moelle osseuse n'est pas réalisable, l'imatinib représente un traitement de choix de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+).

L'interféron alfa seul ou habituellement associé à la cytarabine entraîne une réponse cytogénétique majeure pour 10 à 38% des sujets. Son utilisation durant la phase chronique permet de prolonger la médiane de survie. Environ 20 à 30% des sujets interrompent le traitement par interféron alfa en raison de ses effets indésirables.

TRAITEMENT DU LYMPHOME FOLLICULAIRE NON-HODGKINIEN

Les lymphomes folliculaires sont souvent d'évolution lente et peuvent être compatibles avec une vie normale même sans traitement pendant plusieurs mois ou années. La médiane de survie est aujourd'hui d'environ 9 à 10 ans.

Aucun traitement y compris les intensifications avec autogreffe ne permet d'espérer une éradication définitive.

Les critères amenant à débiter un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performans status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante.

Le traitement comprend alors une chimiothérapie adaptée à l'âge et à l'importance de la masse tumorale.

Classiquement une chimiothérapie de type CHVP est utilisée. L'adjonction du rituximab à celle-ci a permis une amélioration des résultats d'efficacité en termes d'allongement du temps jusqu'à progression et de taux de réponse.

L'interféron alfa en association avec une chimiothérapie de type CHVP (proche du CHOP, mais à doses réduites) a amélioré les taux de réponse et la survie sans rechute des LNH folliculaires, et même la survie globale (résultat toutefois non confirmé par d'autres travaux), mais ce traitement est souvent mal toléré, et certains malades doivent l'interrompre prématurément.

TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES

La mise en route d'un traitement concerne les formes symptomatiques de leucémie à tricholeucocytes (environ 85% des patients atteints).

L'interféron induit des réponses partielles dans la majorité des cas avec un taux de réponses complètes faible.

La pentostatine et la cladribine constituent un traitement de choix de première ligne. Leur efficacité est plus importante que l'interféron en termes de rémissions complètes et de durée de réponses observées.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE KAPOSI ASSOCIE AU SIDA

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la maladie de Kaposi avec, à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades. Cette réponse peut être longue à s'établir (3 à 6 mois)¹.

Les traitements varient en fonction de l'évolution et vont du traitement local jusqu'aux polychimiothérapies intenses.

L'interféron alfa injectable à des doses variant de 10 à 20 millions d'unités par jour n'est efficace que dans les formes à bon pronostic².

TRAITEMENT DU LYMPHOME CUTANE A CELLULES T (LCCT)

Dans les formes plus avancées, les tumeurs peuvent bénéficier d'une radiothérapie conventionnelle, si elles sont peu nombreuses. Dans les formes avec atteinte extracutanée, les polychimiothérapies sont proposées, associées pour certaines à une électrothérapie corporelle totale. L'interféron alfa est aussi une bonne indication dans les formes début résistant aux traitements classiques et dans les formes tumorales³.

Dans les formes réfractaires, la PUVAthérapie associée à l'interféron alfa-2a est une des premières thérapeutiques⁴.

TRAITEMENT DU CANCER DU REIN A UN STADE AVANCE

Quand les métastases apparaissent réséquables et isolées, la chirurgie semble être la meilleure approche thérapeutique.

En cas d'atteinte métastatique diffuse, l'immunothérapie par Interféron et Interleukine reste le protocole actuel standard attendant les nouvelles thérapeutiques (cellules dendritiques, greffe de moëlle, facteurs anti-angiogéniques, ...)⁵. Le bevacizumab, un anti-angiogénique, a déjà fait preuve d'une certaine efficacité dans cette pathologie⁶.

¹ Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS SOUS LA DIRECTION DU PROFESSEUR JEAN-FRANCOIS DELFRAISSY. Rapport 2004. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004. (www.sante.gouv.fr).

² Rozenbaum W. Manifestations cliniques de l'infection par le VIH. *IN*: PIERRE GODEAU : TRAITE DE MEDECINE. . Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 1897-1904.

³ Laroche L. Lymphomes cutanés. *IN*: PIERRE GODEAU : TRAITE DE MEDECINE. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 849-853.

⁴ Kuzel TM, Roenigk HH, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 13(1): 257-263, 1995.

⁵ Mejean A, Coulange C, Doublet J.D, Fendler J.P, de Fromont M, Helenon O, et al. Tumeurs du Rein. *Progrès en Urologie* (2002), 12, N°5, Supp.2

⁶ Yang JC et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.)

TRAITEMENT DU MELANOME APRES RESECTION CHIRURGICALE

Chez les patients porteurs d'un mélanome avec un Breslow > 1,5 mm et/ou N+ histologique, trois options thérapeutiques peuvent être envisagées⁷:

- l'absence de traitement adjuvant,
- l'interféron alfa à faible dose (3 MUI) pendant 18 mois pour les patients sans envahissement ganglionnaire histologique,
- l'interféron alfa à haute dose (20 MUI/m²/jour IV pendant 1 mois, puis 10 MUI/m² sc 3 fois/semaine pendant 48 semaines) pendant 1 an pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire histologique.

Cependant, ce schéma thérapeutique s'accompagne d'une toxicité non négligeable obligeant à une sélection stricte des patients et à une surveillance rapprochée du traitement.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Dans l'attente d'une réévaluation nécessitée par l'évolution des connaissances médicales, avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et aux posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%

⁷ Negrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Dore JF, et al. Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO. Actualisation de la Conférence de Consensus de 1995 et des SOR de 1998. ANNALE DE DERMATOLOGIE ET DE VÉNÉRÉOLOGIE 2005, 132, N°12 cahier 2, p.10S1•1 0S85