

AVIS DE LA COMMISSION

12 avril 2000

Nouvel examen de la spécialité

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

Boîte de 1 et 12

ROFERON-A 4,5 MUI/0, 5 ml, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 et 12

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

Boîte de 1 et 12

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

Boîte de 1 et 12

ROFERON-A 18 MUI/1 ml, solution injectable en flacon + seringue + 2aiguilles

Boîte de 1 et 12

ROFERON-A 18 MUI/3 ml, solution injectable en flacon + 6 seringues + 12aiguilles

Boîte de 1 et 2

Lab. PRODUITS ROCHE

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission du 29 mars 2000 est modifié selon le texte ci-après

AVIS DE LA COMMISSION

12 avril 2000

29 mars 2000

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

Boîte de 1 et 12

ROFERON-A 4,5 MUI/0, 5 ml, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 et 12

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

Boîte de 1 et 12

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

Boîte de 1 et 12

ROFERON-A 18 MUI/1 ml, solution injectable en flacon + seringue + 2aiguilles

Boîte de 1 et 12

ROFERON-A 18 MUI/3 ml, solution injectable en flacon + 6 seringues + 12aiguilles

Boîte de 1 et 2

Lab. PRODUITS ROCHE

Interféron alfa-2a

Liste I

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

Date des AMM :

Pour les nouvelles formes en seringue préremplie et pour les 18 MUI/1 ml, solution injectable en flacon + seringue + 2aiguilles : 22 novembre 1999

Pour les 18 MUI/3 ml, solution injectable en flacon + seringue + 2aiguilles : 22 juin 1996

Caractéristiques de la demande :

- formes 18 MUI/3 ml : inscription Sécurité Sociale (levée de la réserve hospitalière)
- pour les autres formes : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

Les formes ROFERON-A 3, 4.5, 6, 9 MUI présentées ici en seringue pré-remplie se substituent aux ROFERON-A 3, 4.5, 6, 9 MUI flacons de 1 ml déjà inscrits sur la liste Collectivités.

Les formes 18 MUI/1 ml présentées ici en solution injectable se substituent aux 18 MUI/1 ml flacons de poudre et de solvant déjà inscrits sur la liste Collectivités.

Le Laboratoire sollicite pour ces nouvelles formes dont le statut est « Prescription initiale hospitalière : 1 an » une inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités.

Les formes 18 MUI/3 ml en solution injectable déjà inscrites sur la liste Collectivités ont le statut « Prescription initiale hospitalière : 1 an » depuis le 18 novembre 1999 (l'ancien statut étant « réserve hospitalière »). Le Laboratoire sollicite donc pour cette dernière forme une inscription sur la liste Sécurité Sociale.

Il est à noter que les formes VIRAFERON 3 MUI (interféron alfa-2b) et LAROFERON 3 MUI (interféron alfa-2a) sont déjà inscrites sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités :

- dans l'indication hépatite chronique C de l'adulte histologiquement prouvée, chez les patients n'ayant jamais été traités par interféron alfa et présentant des transaminases hépatiques élevées, en l'absence de cirrhose décompensée
- à une posologie de 3 MUI/jour 3 fois par semaine
- avec une prescription initiale hospitalière réservé aux spécialistes ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, maladie de l'appareil digestif, médecine interne.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

L	:	Antineoplastic and Immunomodulating agents
03	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines and immunomodulators
B	:	Interferons
04	:	Interferon alfa

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, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique

- En cancérologie/hématologie : il n'y a pas de médicaments directement comparable.
- En hépatologie :

VIRAFERON 3 MUI
LAROFERON 3 MUI

VIRA MP

Médicaments à même visée thérapeutique :

- En cancérologie/hématologie : les anticancéreux ayant les mêmes indications.
- En hépatologie :

VIRAFERON 3 MUI
LAROFERON 3 MUI

VIRA MP

Indications

- Leucémie à tricholeucocytes, ;
- Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique avec présence de chromosome de Philadelphie ;
- Lymphome folliculaire non hodgkinien,
- Sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif associé au SIDA ;
- Hépatite B chronique de l'adulte ;
- Hépatite C chronique de l'adulte ;
- Cancer du rein à un stade avancé,
- Lymphome cutané à cellules T, chez des patients en phase évolutive, réfractaires aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci ;
- **Mélanome malin de stade II selon la classification AJCC** (index de Breslow supérieur à 1,5 mm, sans atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelables après exérèse chirurgicale.) (*Extension d'indication du 16 juin 1999. Il est à noter que l'indication mélanome malin disséminé avait été obtenue en 1986 et supprimée en 1997*)

(Pour plus de précisions, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit)

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 : 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)

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

ROFERON-A a fait la preuve de son intérêt dans ses indications. Des données plus récentes concernent l'hépatite B chronique et l'hépatite C chronique.

- Hépatite chronique B de l'adulte

Le taux de réponse observé sous interféron dans les groupes contrôles a été de 30 à 40 % de disparition des marqueurs de réplication virale. Ce taux, comparé au taux de séroconversion spontané de l'Ag HBe qui est de 10 % , montre donc un gain de 20 à 30 %.

Il existe un traitement alternatif par la vidarabine administrée pendant 1 mois avec des effets secondaires peu fréquents mais parfois plus graves qu'avec l'interféron.

- Hépatite chronique C de l'adulte

Si l'on prend comme critère de jugement la charge virale, l'interféron alfa en monothérapie entraîne 40 à 50 % en réponses au 12^{ème} mois de traitement. Le taux de patients qui maintiennent leur réponse 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement n'est plus que de 10 à 20 %. La persistance d'une réponse virémique pendant plusieurs mois s'accompagne d'une amélioration histologique. On ne dispose cependant pas de données permettant d'apprécier le retentissement du traitement sur la fréquence de survenue des cirrhoses et des hépatocarcinomes.

Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à long terme, sur les plans cliniques et histologique .

- Les effets indésirables sont des symptômes généraux : syndrome pseudo-grippal avec fatigue, fièvre, frissons, perte d'appétit, myalgies, céphalées, arthralgies et sueurs.

Les autres effets indésirables sont :

- Troubles digestifs
- Altérations de la fonction hépatique
- Troubles du système nerveux central
- Troubles du système nerveux périphérique
- Troubles cardio-vasculaires et pulmonaires
- Troubles cutané-muqueux et des phanères
- Troubles rénaux et urinaires
- Troubles du système hématopoïétique
- Troubles endocriniens
- Anticorps anti-interféron

- Il n'y a pas eu aucun essai versus l'interféron alfa-2b

Service médical rendu

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

L'efficacité de ces spécialités est variable selon les indications.

La tolérance est moyenne.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Le niveau de service médical rendu est important.

Amélioration du service médical rendu

Avant la mise à disposition en ville, l'ASMR 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.

Stratégie thérapeutique recommandée

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer de façon satisfaisante la population cible de ROFERON telle que définie par le libellé d'A.M.M. Si la taille de cette population est dépendante de l'évolution de l'épidémiologie de l'hépatite C et de celle des cancers concernés, la sortie de la réserve hospitalière, en revanche, ne devrait pas entraîner d'augmentation significative du nombre de patients traités et donc du volume global des ventes.

Selon les données du GERS, le volume des ventes d'interféron α à l'hôpital était d'environ 4,9 millions de MUI en 1998 et de 4,4 millions de MUI en 1999 soit une baisse de 11,1 %. Le volume global de ventes d'interféron α –en ville et à l'hôpital– était toutefois en hausse d'environ 5 % par rapport à l'année précédente passant ainsi de 7,2 à 7,6 millions de MUI entre 1998 et 1999.

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 toutes les indications et posologies de l'AMM.

Du fait du passage en ville de ces spécialités, la Commission considère qu'il est indispensable d'harmoniser pour l'ensemble des interférons indiqués dans le traitement de l'hépatite C :

- **Le libellé de l'indication de l'hépatite C,**
- **La posologie pour cette indication,**
- **Les conditions de prescription et de délivrance pour cette indication**

Taux de remboursement : 65 %