



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 janvier 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 29 mars 2006 (J.O du 28 décembre 2007).

INTRONA 10 millions d'UI/ml, solution injectable ou pour perfusion

1 flacon en verre de 1 ml avec 1 seringue avec 1 aiguille avec 1 tampon nettoyant : 349 562-8

INTRONA 18 millions d'UI/3ml, solution injectable ou pour perfusion

1 flacon en verre de 3 ml : 349 749-0

INTRONA 18 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose

1 cartouche en verre dans stylo avec 12 aiguilles avec 12 tampons nettoyants : 359 654-2

INTRONA 30 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose

1 cartouche en verre dans stylo avec 12 aiguilles avec 12 tampons nettoyants : 359 657-1

INTRONA 60 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose

1 cartouche en verre dans stylo avec 12 aiguilles avec 12 tampons nettoyants : 359 660-2

Laboratoire SCHERING PLOUGH

Interferon alfa 2b

Code ATC : L03AB05

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 09 mars 2000

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

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

Indications thérapeutiques

« Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients adultes :

INTRONA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif (voir rubrique 4.4 du RCP).

La meilleure façon d'utiliser INTRONA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants de 3 ans et plus et adolescents

IntronA est indiqué, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC positif.

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance, dont la réversibilité n'est pas certaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4 du RCP).

Leucémie à tricholeucocytes : Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

Leucémie myéloïde chronique :

Monothérapie : Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive.

L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph+ < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph+ dans la moelle ≥ 34 % mais < 90 %.

Traitement combiné : Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement le taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans après comparaison avec interféron alfa-2b en monothérapie.

Myélome multiple : Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.

L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.

Lymphomes folliculaires : Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale à l'origine (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), présence de symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de

compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.

Tumeurs carcinoïdes : Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un "syndrome carcinoïde".

Mélanome malin : Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques (clinique ou pathologique). »

Posologie : cf. RCP

Données d'utilisation

Données de prescription

Du fait de ses conditions de prescription et de distribution, la spécialité INTRONA n'apparaît pas sur le panel IMS. INTRONA est utilisé majoritairement dans ses indications en cancérologie.

Les données de ventes d'INTRONA en officine sont les suivantes :

Année	2005	2006	2007	2008	2009
Total des unités vendues (CMA*)	25 062	19 477	16 812	15 746	13 463

*CMA : Cumul mobile annuel

Réévaluation du Service Médical Rendu

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques dans les indications « Lymphomes folliculaires¹ » et « Mélanome malin^{2,3} ». Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence (avis du 24/10/2007).

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6,7,8,9}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence :

¹ Baldo et al. Interferon-alfa for maintenance of follicular lymphoma (review). Cochrane database of systematic reviews 2010, Issue 1

² Kim et al. A randomized phase III trial of biochemotherapy versus interferon alpha-2b for adjuvant therapy in patients at high risk for melanoma recurrence. Melanoma Research 2009, 19:42-49

³ Mocellin.S. Interferon Alpha Adjuvant therapy in Patients With High-risk Melanoma : A Systematic review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2010;102:493-501

⁴ EASL Jury. Recommandations de pratiques cliniques de l'EASL; Prise en charge de l'hépatite chronique B : Gastroenterologie clinique et biologique ; 2009, 33 : 359-354

⁵ Baccarani M. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 2009, 27:6041-6051

⁶ Harousseau J.L. et Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2009, 20 : 97-99

⁷ Référentiel société française d'hématologie 2009. http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.

⁸ Dummer R. et al. Clinical recommendations: cutaneous malignant melanoma :ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2009, 20 : 129-131

⁹ Garbe C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of cancer 2010, 46 : 270-283

Place dans la stratégie thérapeutique

L'interféron alfa-2b n'est plus un traitement de choix en première ligne dans la majorité de ses indications en raison de l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments. Cependant, il reste utile pour des populations ciblées.

Indications	Traitements de choix en première ligne
Hépatite B	Interféron pégylé (ou non pégylé) et analogues nucléotidiques/nucléosidiques
Hépatite C	Interféron pégylé /ribavirine
Leucémie à tricholeucocytes	Analogues de purines (cladribine, pentostatine)
Leucémie myéloïde chronique	Inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, nilotinib, dasatinib)
Myélome multiple	Chimiothérapie (thalidomide)
Lymphome folliculaire	Biochimiothérapie (avec rituximab)
Tumeurs carcinoïdes	Analogues de la somatostatine
Mélanome malin	Pas de traitement recommandé Traitement adjuvant à base d'interféron : pas de consensus

EN CONCLUSION

HEPATITE CHRONIQUE C

La gravité de l'hépatite C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications engageant le pronostic vital à long terme : cirrhoses, 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 reste 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 reste important.

ONCOLOGIE - HEMATOLOGIE

Les affections concernées (cf. indications) 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 reste important.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%