



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 14/10/2010 par tacite reconduction.

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)

Laboratoire ROCHE

interféron alfa-2a

ATC : L03AB04 (Agents antinéoplasiques et immunomodulants, *Interférons*)

Liste I.

Prescription initiale hospitalière : 1 an.

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 22/11/1999

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

Caractéristiques du médicament

Indications thérapeutiques

« 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,
- 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 ROFERON-A n'a pas encore été démontrée dans cette indication,
- du lymphome cutané à cellules T. L'interféron alfa-2a (ROFERON-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. ROFERON-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 ».

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription

Du fait de ses conditions de prescription et de distribution, les spécialités ROFERON-A n'apparaissent pas sur le panel IMS. ROFERON-A est utilisé majoritairement dans ses indications en cancérologie.

A titre indicatif, données GERS des spécialités de la gamme ROFERON-A pour l'année 2011 :

Spécialités	Nombre d'unités vendues en 2011 (CMA décembre 2011)	
	Ville	Hôpital
ROFERON-A 3 MUI B/1	3 199	1023
ROFERON-A 3 MUI B/12	5 024	
ROFERON-A 4,5 MUI B/1	171	-
ROFERON-A 4,5 MUI B/12	200	
ROFERON-A 6 MUI B/1	471	114
ROFERON-A 6 MUI B/12	423	
ROFERON-A 9 MUI B/1	422	176
ROFERON-A 9 MUI B/12	375	
Total	10 285	1 313

Actualisation des données cliniques

Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques dans les indications :

- cancer du rein à un stade avancé : résultats de l'étude AVOREN (BO17705) dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association de ROFERON-A-bevacizumab (AVASTIN)¹ à ROFERON-A-placebo, dans le traitement de première ligne du cancer du rein métastatique. Cette étude a été intégrée dans le RCP de ROFERON-A².
- lymphome folliculaire non-hodgkinien : résultats de l'étude GELA-GOELAMS FL2000³, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de MABTHERA (rituximab) associé au protocole CHVP-ROFERON-A versus CHVP-ROFERON-A seul, chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade 1, 2 ou 3a, et n'ayant jamais été prétraités.
- hépatite chronique B : données de suivi long terme (suivi médian de 14 ans)⁴ de patients traités par des interférons standards.

Tolérance

Les données présentées (PSUR couvrant la période du 01/01/2005 au 31/12/2009) ne modifient pas le profil de tolérance connu des spécialités ROFERON-A. Pendant la période considérée les modifications suivantes ont été apportées au Résumé des Caractéristiques du Produit pour des raisons de tolérance (effet classe) : rajout du « risque d'infections et de pancytopenie » incluant l'anémie aplasique et « augmentation du risque d'acidose lactique chez les patients co-infectés ».

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6,7,8,9,10,11,12}. 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 (avis du 15 février 2006).

¹ Cf avis de la Commission de la transparence du 3/09/2008 et 25/06/2008 relatif à la spécialité AVASTIN.

² Cf avis de la Commission de la transparence du 11 avril 2012 (Modification du RCP de ROFERON-A).

³ Salles G. et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients : results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. Blood 2008; 112 : 4824-4831.

⁴ Moucari R. et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBsAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon : A long-term follow-up study. Journal of Hepatology 2009 ; 50 : 1084-1092.

⁵ 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

⁶ 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

⁷ Harousseau J.L. et Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2009, 20 : 97-99

⁸ Référentiel société française d'hématologie 2009. http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.

⁹ 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

¹⁰ Garbe C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of cancer 2010, 46 : 270-283

¹¹ Cf. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010 : Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Professeur Yéni P. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr>

¹² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Multiple Myeloma. Version 1.2012. NCCN.org

Place dans la stratégie thérapeutique

L'interféron alfa-2a 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 considéré comme une option pour des populations ciblées selon des recommandations internationales.

Indications	Traitements de choix en première ligne
Hépatite B	Interféron pégylé (ou non pégylé) et analogues nucléotidiques/nucléosidiques
Hépatite C	Interféron pégylé /ribavirine
Sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif	Chimiothérapie (anthracyclines : doxorubicine liposomiale ou daunorubicine liposomale)
Leucémie à tricholeucocytes	Analogues de purines (cladribine, pentostatine)
Leucémie myéloïde chronique	Inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, dasatinib)
Myélome multiple	Chimiothérapie (thalidomide, bortézomib, dexaméthasone)
Lymphome folliculaire	Biochimiothérapie à base de rituximab
Lymphome cutané à cellules T	Radiothérapie, interféron α , méthotrexate
Cancer du rein stade avancé	Sunitinib ou bevacizumab + interféron α
Mélanome malin	Traitement adjuvant à base d'interféron α

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 engageant le pronostic vital à long terme : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires ; Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

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

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 ;

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

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

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

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 première ou seconde 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 dans des indications ciblées.

Au total, le Service Médical Rendu par les spécialités ROFERON-A reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%