

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 16 novembre 1998 - (J.O. du 22 novembre 1998)

VIRAFERON 3.10⁶ U.I./0,5 ml, solution injectable (S.C.)

Boîte de 1 nécessaire

Boîte de 12 nécessaires

VIRAFERON 18.10⁶ U.I./1,2 ml, solution injectable (S.C.) en stylo prérempli

Boîte de 1 (6 doses)

Laboratoires SCHERING-PLOUGH

interféron alfa-2b recombinant

Liste I

Prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes ou services spécialisés en gastro-entérologie, maladies de l'appareil digestif, médecine interne.
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 15 avril 1998 – Rectificatif : 17 mai 2000

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

1 B CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1-1 Principe actif

interféron alfa-2b recombinant

1-2 Indications

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-VHB et d'Ag-HBe), des ALAT élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique : traitement des patients adultes atteints d'une hépatite C chronique histologiquement prouvée possédant des marqueurs sériques de réplication du virus C, c'est-à-dire ceux qui ont des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et qui ont un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs.

L'efficacité de l'interféron alfa-2b dans le traitement de l'hépatite C est augmentée lorsqu'il est associé à la ribavirine.

1-3 Posologie

Les présentations multidoses doivent être uniquement à usage individuel.

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : la posologie recommandée se situe entre 5 millions et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocytes $< 1\,000/\text{mm}^3$, plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$).

Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ($< 1\,200/\text{mm}^3$), de neutropénie sévère ($< 750/\text{mm}^3$) ou de thrombopénie sévère ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique :

Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'U.I. 3 fois par semaine (tous les 2 jours), soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine (voir le RCP de la ribavirine pour la dose de la ribavirine en gélule et les recommandations en matière de modification de la posologie du traitement combiné).

Patients rechuteurs :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine.

Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association à la ribavirine :

En fonction des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après six mois de traitement, n'ont pas maintenu une réponse virologique six mois après l'arrêt du traitement.

(réponse virologique : ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection)

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement de Viraferon seul n'est pas complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

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

Avis de la commission du 3 juin 1998

Dans ses avis des 8 et 22 mars et 5 avril 1995, la Commission de la Transparence a retenu pour l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite C chronique active une amélioration du service médical rendu majeure de niveau I, compte tenu de la gravité de la maladie, de l'efficacité reconnue de l'interféron alpha et de l'absence d'alternative thérapeutique.

De même que l'interféron alpha-2a disponible, ces nouvelles présentations sont dépourvues de sérum albumine humaine et ont une commodité d'emploi globalement du même ordre.

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'indication thérapeutique : Traitement des patients atteints d'une hépatite chronique histologiquement prouvée possédant des marqueurs de la réplication du virus C.

3- MEDICAMENTS COMPARABLES

3-1 Classement dans la classification ATC 2001

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines et immunomodulateurs
B	:	Interférons
05	:	Interféron alfa-2b

3-2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

3-2-1 Médicaments de comparaison :

- interféron alpha-2a
interféron alpha 2a, 3 MUI - 4,5 MUI - 6 MUI - 9 MUI - 18 MUI – ROFERON-A
3 MUI- 4,5 MUI - 6 MUI - 9 MUI - 18 MUI (plusieurs indications dont l'hépatite C
en mono ou bithérapie)

- interféron alpha-2b
interféron alpha 2b, 3 MUI/ml solution injectable – INTRONA 3 MUI/ml (plusieurs
indications dont l'hépatite C en mono ou bithérapie)
interféron alpha 2b, 18 MUI/1,2 ml solution injectable en stylo pré-rempli –
INTRONA 18 MUI/1,2 ml (plusieurs indications dont l'hépatite C en mono ou
bithérapie)

- interféron alphacon-1 9µg – INFERGEN 9 µg (hépatite C et en monothérapie)

- peginterferon alfa-2b 50 µg - 80 µg – 100 µg - 120 µg - 150 µg poudre et
solvant pour solution injectable – VIRAFERONPEG 50 µg - 80 µg - 100µg - 120
µg - 150 µg (spécialité non encore inscrite sur la liste des médicaments
remboursables)

3-2-2 Evaluation concurrentielle

le premier en nombre de journées de traitement :
interféron alfa-2b recombinant – VIRAFERON 18.10⁶ U.I./1,2 ml, solution
injectable (S.C.) en stylo prérempli B/1

le plus économique en coût de traitement :
interféron alphacon-1 9µg – INFERGEN 9 µg B/12

les derniers inscrits :
interféron alpha 2b, 3 MUI/ml solution injectable – INTRONA 3 MUI/ml
(29/03/2001)
interféron alpha 2b, 18 MUI/1,2 ml solution injectable en stylo pré-rempli –
INTRONA 18 MUI/1,2 ml (29/03/2001)

4- REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS
--

Aucune étude susceptible de modifier l'avis de la Commission.

5 – DONNEES CONSTATEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Le niveau de ventes ne permet pas de disposer des données relatives aux conditions de prescription de la spécialité.

6 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6-1 Réévaluation du service médical rendu

La gravité de l'hépatite C est liée au passage fréquent de la chronicité qui peut entraîner des complications à long terme : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans l'indication de l'hépatite C chronique est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ou non médicamenteuse à ces spécialités.

Le niveau de service médical rendu pour ces spécialités est important.

6-2 Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des taux de réponse virologiques obtenus, l'interféron pégylé devrait remplacer à terme l'interféron non pégylé dans les stratégies thérapeutiques de l'hépatite C en monothérapie et en bithérapie (avec une adaptation de la dose pour l'interféron et la ribavirine en fonction de la tolérance et du poids corporel).

6-3 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication suivante : Traitement des patients atteints d'une hépatite chronique histologiquement prouvée possédant des marqueurs de la réplication du virus C.

6-3-1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6-3-2 Taux de remboursement : 65%