

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
14 décembre 2016

### *interféron alfa-2a*

#### ROFERON-A 3 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie

Boite de 1 (CIP : 34009 352 573 7 6)

Boite de 12 (CIP : 34009 352 577 2 7)

#### ROFERON-A 4,5 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie

Boite de 1 (CIP : 34009 352 557 1 6)

Boite de 12 (CIP : 34009 352 560 2 7)

#### ROFERON-A 6 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie

Boite de 1 (CIP : 34009 352 562 5 6)

Boite de 12 (CIP : 34009 352 565 4 6)

#### ROFERON-A 9 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie

Boite de 1 (CIP : 34009 352 567 7 5)

Boite de 12 (CIP : 34009 352 571 4 7)

#### Laboratoire ROCHE

Code ATC	<b>L03AB04 (Agents antinéoplasiques et immunomodulants, Interférons)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>Ensemble des indications de l'AMM</b>

## **01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES**

---

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 22/ 11/1999	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle	
Classification ATC	L L03 L03A L03AB L03AB04	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunostimulants Immunostimulants Interférons interféron alpha-2a

## **02 CONTEXTE**

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/10/2010 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 18 juillet 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités ROFERON-A était important dans les indications de l'AMM.

## **03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

---

### **03.1 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/mm<sup>3</sup> et présentant un sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif,
- de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) en phase chronique avec présence de chromosome Philadelphie. ROFERON-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 lalanine 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. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

## 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- Une étude clinique de phase III<sup>1</sup> ayant comparé le taux de survie sans rechute entre deux durées de traitement par interféron alpha-2a (18 mois versus 60 mois) chez 850 patients atteint d'un mélanome primitif intermédiaire ou à haut risque (épaisseur de la tumeur ≥ 1,5mm sans atteinte ganglionnaire clinique) après résection.
- Une étude clinique de phase II<sup>2</sup>, ouverte, à un seul bras de traitement ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association bevacizumab + interféron alpha-2a chez 147 patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2010 au 31/12/2014). Trois signaux valides ont été détectés et clos durant cette période : les signaux « mania » et « colite ischémique » ont été classés comme risques importants non identifiés et le signal « perte d'audition soudaine » a été classé comme risque potentiel non important.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. « Annexe ») et ont principalement concerné la rubrique « 4.8 Effets indésirables » : ajout des effets indésirables « neutropénie », « rejet de greffe », « colite ischémique », « colite ulcéратive », « manie » et « hypertension artérielle pulmonaire »(effet classe).

► Variation commune à tous les interférons à la demande du PRAC, modifiant la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP avec l'ajout du risque d'hypertension artérielle pulmonaire, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque.

<sup>1</sup> Hauschild A et al. Efficacy of Low-Dose Interferon 2a Versus 60 Months of Treatment in Patients With Primary Melanoma of ≥ 1.5 mm Tumor Thickness: Results of a Randomized Phase III DeCOG Trial. . J Clin Oncol 2010;28:841-6

<sup>2</sup> Melichar B et al. On behalf of BEVLiN Investigators. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon-α2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma : BEVLiN. Annals of Oncology.2013;24:2396–2402.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), ROFERON-A a fait l'objet de 813 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

A titre indicatif, les données de vente GERS de 2015 ont été les suivantes :

Spécialités	Nombre d'unités vendues (boîtes) en 2015	
	Ville	Hôpital
ROFERON-A 3 millions d'unités internationales	5849	436
ROFERON-A 4,5 millions d'unités internationales	211	-
ROFERON-A 6 millions d'unités internationales	539	36
ROFERON-A 9 MUI B/1	304	53
<b>Total</b>	<b>6 903</b>	<b>525</b>

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/07/2012, la place de ROFERON-A dans la stratégie thérapeutique a été modifiée. L'interféron alfa n'est plus un traitement de choix dans la majorité de ses indications. L'arrivée récente de nouvelles classes thérapeutiques a modifié la prise en charge de l'hépatite C chronique, du lymphome myéloïde chronique ainsi que celle du lymphome folliculaire non-hodgkinien, conduisant à une absence de place des interférons non pégyrés dans la stratégie thérapeutique de ces indications. Néanmoins, l'interféron alpha reste une alternative thérapeutique dans ses autres indications de l'AMM.

### 4.4.1 Hépatite B chronique<sup>3,4</sup>

Les interférons pégyrés (ou non pégyrés) et les analogues nucléotidiques/nucléosidiques (ténofovir, entécavir) constituent actuellement le traitement de référence dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

### 4.4.2 Hépatite C chronique<sup>5,6,7,8</sup>

Les antiviraux d'action directe constituent le traitement de référence de l'hépatite C chronique. L'interféron pégylé n'est plus une option de choix dans le traitement de l'hépatite C chronique mais peut garder un intérêt chez certains patients, notamment en association aux antiviraux d'action directe et à la ribavirine, en cas de résistances.

Les interférons non pégyrés n'ont plus de place dans le traitement de l'hépatite C chronique.

<sup>3</sup> Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF

<sup>4</sup> EASL Clinical Practice Guidelines. Management of Chronic Hepatitis B virus infection.2012

<sup>5</sup> AFEF. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Juin 2015

<sup>6</sup> AFEF. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandation 2016

<sup>7</sup> EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C.2016

<sup>8</sup> Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C. Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

#### **4.4.3 Leucémie à tricholeucocytes<sup>9,10</sup>**

Les analogues de la purine (cladribine et pentostatine) constituent le traitement de référence dans la prise en charge des leucémies symptomatiques à tricholeucocytes. En cas de rechute précoce ou en l'absence d'obtention d'une réponse complète, les alternatives comprennent l'administration de l'autre analogue de purine ou l'interféron alpha. En cas de rechute tardive (plus de 12 mois après le traitement initial), un retraitement peut être envisagé par l'analogue de purine administrée initialement ou par l'autre. Chez les patients réfractaires, l'association rituximab + analogue de la purine peut être une alternative thérapeutique.

L'utilisation des interférons alpha est actuellement limitée aux patients présentant une neutropénie sévère avec un taux de neutrophiles < 0,2 x 10<sup>9</sup>/L et/ou un syndrome infectieux actif ainsi qu'en cas de grossesse.

La splénectomie est devenue et demeure une indication d'exception, réservée notamment aux patients réfractaires aux analogues de la purine et aux interférons alpha, très pancytopéniques ou ayant une splénomégalie volumineuse et symptomatique.

La transplantation de cellules souches allogéniques peut être utilisée chez les patients jeunes et fortement prétraités qui ont eu de multiples rechutes et qui sont réfractaires aux analogues de la purine et au rituximab.

#### **4.4.4 Lymphome cutané à cellules T<sup>11,12</sup>**

Le choix du traitement dépend du stade de la maladie. Chez les patients atteints de mycosis fongoïde de stades T2/Ib-IIa (plaques infiltrées ou non), en cas d'échappement aux traitements dits « à visée cutanée » (chlorméthine, photothérapie UV), l'interféron alpha en monothérapie ou en association à un rétinoïde ou à la photothérapie UV est le traitement de choix. Selon les antécédents du patient, son âge et le type de lésions, d'autres traitements peuvent être proposés :

- rétinoïdes (dont le bexarothène) seul ou en association à la puvathérapie ;
- électrothérapie.

Au stade du mycosis fongoïde tumoral, l'interféron alpha seul ou en association à la puvathérapie ou à un rétinoïde peut être utilisé en première ligne.

Dans les lymphomes T érythrodermiques, dont le syndrome de Sézary, lorsque la photophérèse extra-corporelle n'est pas disponible, l'interféron alpha, le bexarotène et le méthotrexate sont des options thérapeutiques de première ligne.

L'interféron alpha est une option thérapeutique de première ligne en cas de phase évolutive ou réfractaire au traitement conventionnel.

#### **4.4.5 Cancer du rein stade avancé<sup>13,14,15,16</sup>**

La prise en charge du cancer du rein métastatique repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la pathologie. Elle permet de définir trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire ou mauvais) en fonction de critères cliniques et biologiques.

Lorsque le cancer est à un stade localement avancé (T3-T4), la chirurgie est le traitement standard. Il n'y a pas de thérapie adjuvante recommandée.

<sup>9</sup> Maevis V, Mey U, Schmidt-Wolf G et al. Hairy cell leukemia: short review, today's recommendations and outlook. Blood Cancer J 2014;4:e184.

<sup>10</sup> Robak T, Matutes E, Catovsky D et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;suppl 5: v100-v107

<sup>11</sup> Willemze R, Hodak E, Zinzani PL et al. Primary Cutaneous Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6:vi149-54

<sup>12</sup> Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandation du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2010;137, 611-21

<sup>13</sup> NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney cancer. 2016

<sup>14</sup> Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23(suppl 7):65-71

<sup>15</sup> Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein. Prog Urol 2013; (suppl 2): S177-S204

<sup>16</sup> Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2014

Chez les patients en situation de pronostic favorable ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont :

- sunitinib ;
- bevacizumab + interféron alpha ;
- pazopanib.

Les cytokines en monothérapie demeurent une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus, inhibiteur de mTOR.

D'après les recommandations internationales et nationales actualisées, l'association bevacizumab + interféron alfa est une option de traitement dans la prise en charge du cancer du rein avancé et/ou métastatique en première ligne et en situation de pronostic bon ou intermédiaire. Ces recommandations s'appliquent principalement aux cancers du rein à cellules claires.

#### 4.4.6 Leucémie myéloïde chronique (LMC)<sup>17,18,19</sup>

D'après les recommandations internationales, les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, nilotinib, dasatinib) sont le traitement de première intention de la LMC. En cas d'échec à l'ITK, le changement d'ITK est recommandé.

En troisième ligne et plus, en cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements, le bosutinib, la cytarabine, l'hydroxycarbamide et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) peuvent être envisagés.

De ce fait, et en accord avec les recommandations en vigueur, l'interféron alpha n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la LMC.

#### 4.4.7 Lymphome folliculaire non-hodgkinien<sup>20,21</sup>

Les modalités de prise en charge du lymphome folliculaire sont décidées en fonction de la masse tumorale, du retentissement clinique et biologique du lymphome ainsi que de l'état général du patient. Les options thérapeutiques actuellement proposées sont principalement l'immunochimiothérapie, l'immuno-radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, utilisées seules, en association et/ou en séquentiel.

Lorsque la maladie est diagnostiquée de façon précoce et/ou si elle présente peu de risque d'évolution, il peut être proposé une simple surveillance dans un premier temps.

En première ligne de traitement, les recommandations préconisent une immunochimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP<sup>22</sup> , R-CVP<sup>23</sup> ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement de maintenance à base de rituximab.

D'après les recommandations de l'ESMO, une monothérapie d'anticorps (rituximab), une radio-immunothérapie ou l'association de chlorambucil au rituximab constituent des alternatives thérapeutiques chez des patients présentant un profil à faible risque ou des contre-indications à une chimiothérapie intensive.

Les traitements de deuxième ligne reposent sur :

- une immunochimiothérapie
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une greffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce.

<sup>17</sup> NCCN Guideline. Chronic Myelogenous Leukemia.2016

<sup>18</sup> Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii72-7

<sup>19</sup> Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122(6):872-84

<sup>20</sup> Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii76-82

<sup>21</sup> HAS. Guide ALD : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. 2012

<sup>22</sup> Rituximab + cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

<sup>23</sup> Rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone

L'interféron alpha n'a plus de place dans la prise en charge du lymphome folliculaire non-hodgkinien.

#### 4.4.8 Mélanome malin<sup>24,25,26,27</sup>

D'après les recommandations nationales et internationales, les modalités de prise en charge des mélanomes cutanés sont définies en fonction notamment de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général du patient.

La chirurgie est le traitement de référence du mélanome cutané non métastatique et de stade I. Chez les patients atteints d'un mélanome de stade II avec un indice de Breslow > 1,5 mm ou atteints d'un mélanome réséqué de stade III, une immunothérapie par interféron alfa peut-être proposée en traitement adjuvant.

#### 4.4.9 Sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif<sup>28</sup>

La stratégie de prise en charge de la maladie de Kaposi associée au SIDA repose sur l'instauration d'une thérapie anti rétrovirale optimale (adaptée au profil de résistance virologique) en première intention.

Dans les formes cutanées invalidantes, des traitements locaux adjutants (radiothérapie, cryochirurgie et rétinoïdes topiques) peuvent être proposés afin de traiter les lésions entraînant une gêne fonctionnelle ou esthétique.

Une chimiothérapie systémique (bléomycine, alcaloïdes de la pervenche, vélpéside, anthracyclines et taxanes) peut être proposée :

- pour limiter la progression des lésions dans un contexte de l'IRIS ;
- en cas de forme évoluée (lésions viscérales, syndrome de restauration immunitaire sous ARV), parallèlement au traitement antirétroviral ;
- chez des patients réfractaires aux antirétroviraux.

L'interféron à forte dose est de moins en moins utilisé en raison de sa toxicité et est réservé aux malades ayant un taux de CD4 >250/mm<sup>3</sup> et n'ayant pas d'antécédents de maladies opportunistes.

---

<sup>24</sup> Société Française de Dermatologie. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. 2016

<sup>25</sup> HAS. Guide ALD : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Mélanome cutané. 2012

<sup>26</sup> Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N et al. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015; Suppl 5:v126-132

<sup>27</sup> NCCN Guideline. Melanoma.2016

<sup>28</sup> Morlat P et al Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013.

## **05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **05.1 Service Médical Rendu**

#### **5.1.1 Hépatite B chronique**

- 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.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (interférons pégylés et analogues nucléotidiques/nucléosidiques).
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

**Compte-tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROFERON-A reste important dans le traitement de l'hépatite B chronique.**

#### **5.1.2 Hépatite C chronique**

- 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, insuffisance hépatocellulaire, carcinomes hépatocellulaires.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (antiviraux d'action directe).
- Les interférons alpha non pégylés n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique en raison de la mise sur le marché de nouvelles alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROFERON-A est insuffisant dans le traitement de l'hépatite C chronique.**

#### **5.1.3 Leucémie myéloïde chronique (LMC)**

- La leucémie myéloïde chronique engage le pronostic vital.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (inhibiteurs de la tyrosine kinases) et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).
- Les interférons alpha n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de la LMC.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROFERON-A est insuffisant dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.**

#### **5.1.4 Lymphome folliculaire non-hodgkinien**

- Le lymphome folliculaire est le type de lymphomes non-hodgkiniens indolents le plus fréquent, qui est caractérisé par une évolution lente.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (immunochimiothérapie) et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).

- Les interférons alpha n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique du lymphome folliculaire.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROFERON-A est insuffisant dans le traitement du lymphome folliculaire.**

#### **5.1.5 Autres indications d'oncologie – hématologie : leucémie à tricholeucocytes, mélanome malin, lymphome cutané à cellules T, cancer du rein stade avancé et Sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif**

- Les autres indications de ROFERON-A sont des affections engagent le pronostic vital du patient.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen dans toutes les indications.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- L'interféron alpha reste une alternative thérapeutique dans toutes les indications..
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

**Compte-tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROFERON-A reste important dans les indications concernées de l'AMM.**

## **05.2 Recommandations de la Commission**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :**

- « Hépatite B chronique ;
- Leucémie à tricholeucocytes ;
- Lymphome cutané à cellules T ;
- Cancer du rein à un stade avancé ;
- Sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif ;
- Mélanome malin ».

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :**

- « Hépatite C chronique ;
- Leucémie myéloïde chronique ;
- Lymphome folliculaire non hodgkinien ».

### **► Taux de remboursement proposé : 65 %**

### **► Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### **► Portée de l'avis :**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ;
- Aux présentations :
  - o ROFERON-A 3 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie en emballage multiple de 12 seringues préremplies (CIP : 34009 300 382 0 8) ;
  - o ROFERON-A 4,5 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie en emballage multiple de 12 seringues préremplies (CIP : 34009 300 382 2 2) ;
  - o ROFERON-A 6 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie en emballage multiple de 12 seringues préremplies

- (CIP : 34009 300 382 4 6) ;**
- **ROFERON-A 9 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie en emballage multiple de 12 seringues préremplies (CIP : 34009 300 382 7 7).**

## ANNEXE

Tableau comparatif du RCP des spécialités ROFERON-A (rectificatifs du 28/07/2014 et du 18/10/2015).

<u>ANCIEN RCP</u>	<u>NOUVEAU RCP suite aux Variations II-49, II-57, IB-62, II-58, II-65 , II-66</u>
<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b> ROFERON-A 3 millions d'unités internationales (MUI), solution injectable en seringue préremplie</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Interféron alfa-2a* 3 millions UI** (3-MUI) pour 0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie*** * produit dans <i>Escherichia coli</i> par la technique de l'ADN recombinant ** Unités internationales *** Contenant un volume excédentaire [...]</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b> [...] <b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> Tous les dosages de ROFERON-A disponibles ne peuvent pas être utilisés pour toutes les indications mentionnées dans la rubrique 4.1 Indications thérapeutiques. Le dosage prescrit doit correspondre à la posologie recommandée pour chaque indication.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES <b>Posologie initiale</b> 3 Millions UI (MUI) administrés quotidiennement en injection sous-cutanée pendant 16 à 24 semaines. En cas d'intolérance, soit la dose journalière sera réduite à 1,5 MUI, soit la fréquence d'administration sera diminuée à trois injections par semaine, soit la dose et la fréquence d'administration seront toutes les deux réduites.</li> </ul> <b>Posologie d'entretien</b> 3 MUI administrés 3 fois par semaine en injection sous-cutanée. En cas d'intolérance, la dose journalière sera diminuée à 1,5 MUI 3 fois par semaine. [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>• SARCOME DE KAPOSI ASSOCIE AU SIDA [...]</li> </ul> <b>Posologie initiale</b> ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée. La posologie de départ doit être augmentée progressivement jusqu'à 18 millions UI/jour minimum et, si possible, 36 millions UI/jour. La durée du</p>	<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b> ROFERON-A 3 millions d'unités internationales (UI), solution injectable en seringue préremplie</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Interféron alfa-2a* 3 millions d'unités internationales Pour 0,5 ml** de solution injectable en seringue préremplie*** (3 millions UI/0,5 ml). * produit dans <i>Escherichia coli</i> par la technique de l'ADN recombinant *** Contenant un volume excédentaire [...]</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b> [...] <b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> Tous les dosages de ROFERON-A disponibles ne peuvent pas être utilisés pour toutes les indications mentionnées dans la rubrique 4.1. Le dosage prescrit doit correspondre à la posologie recommandée pour chaque indication. <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES <b>Posologie initiale</b> 3 millions UI administrés quotidiennement en injection sous-cutanée pendant 16 à 24 semaines. En cas d'intolérance, soit la dose journalière sera réduite à 1,5 millions UI, soit la fréquence d'administration sera diminuée à trois injections par semaine, soit la dose et la fréquence d'administration seront toutes les deux réduites.</li> </ul> <b>Posologie d'entretien</b> 3 millions UI administrés 3 fois par semaine en injection sous-cutanée. En cas d'intolérance, la dose journalière sera diminuée à 1,5 millions UI 3 fois par semaine. [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>• SARCOME DE KAPOSI ASSOCIE AU SIDA [...]</li> </ul> <b>Posologie initiale</b> ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée. La posologie de départ doit être augmentée progressivement jusqu'à 18 millions UI/jour minimum et, si possible, 36 millions UI/jour. La durée du traitement est de dix à douze semaines pour les patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma</p>

traitement est de dix à douze semaines pour les patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma recommandé d'augmentation des doses est le suivant :

Jours 1 à 3 :	3 MUI/jour
Jours 4 à 6 :	9 MUI/jour
Jours 7 à 9 :	18 MUI/jour et, si cette dose est bien tolérée, augmenter à :
Jours 10 à 84 :	36 MUI/jour

#### Posologie d'entretien

ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée 3 fois par semaine à la dose maximale tolérée par le patient, sans dépasser 36 MUI.

Le taux de réponse obtenu lors d'un traitement à la dose de 3 MUI/jour de ROFERON-A chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi associé au SIDA est inférieur à celui observé chez les patients traités selon la posologie recommandée.

[...]

- LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

[...]

#### Posologie

Il est conseillé d'administrer ROFERON-A en injection sous-cutanée pendant 8 à 12 semaines à des patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

Jours 1 à 3 :	3 MUI/jour
Jours 4 à 6 :	6 MUI/jour
Jours 7 à 84 :	9 MUI/jour

#### Durée du traitement

Les patients doivent être traités au minimum huit semaines, et même de préférence, pendant au moins douze semaines, avant que le médecin ne décide de la poursuite du traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêt du traitement chez les patients dont les paramètres hématologiques n'ont pas été modifiés.

Les patients répondeurs doivent être traités jusqu'à rémission hématologique complète ou pendant 18 mois au maximum. Tous les patients en rémission hématologique complète doivent poursuivre le traitement à la posologie de 9 MUI/jour (posologie optimale) ou de 9 MUI 3 fois par semaine (posologie minimale) afin d'obtenir une réponse cytogénétique le plus rapidement possible.

[...]

- LYMPHOME CUTANE A CELLULES T (LCCT)

[...]

#### Posologie initiale

ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée par paliers jusqu'à la dose de 18 MUI par jour, pendant 12 semaines, chez les patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma recommandé pour l'augmentation des doses est le suivant :

Jours 1 à 3 :	3 MUI/jour
Jours 4 à 6 :	9 MUI/jour
Jours 7 à 84 :	18 MUI/jour

#### Posologie d'entretien

recommandé d'augmentation des doses est le suivant :

Jours 1 à 3 :	3 millions UI/jour
Jours 4 à 6 :	9 millions UI/jour
Jours 7 à 9 :	18 millions UI/jour et, si cette dose est bien tolérée, augmenter à :
Jours 10 à 84 :	36 millions UI/jour

#### Posologie d'entretien

ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée 3 fois par semaine à la dose maximale tolérée par le patient, sans dépasser 36 millions UI.

Le taux de réponse obtenu lors d'un traitement à la dose de 3 millions UI/jour de ROFERON-A chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi associé au SIDA est inférieur à celui observé chez les patients traités selon la posologie recommandée.

[...]

- LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

[...]

#### Posologie

Il est conseillé d'administrer ROFERON-A en injection sous-cutanée pendant 8 à 12 semaines à des patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

Jours 1 à 3 :	3 millions UI/jour
Jours 4 à 6 :	6 millions UI/jour
Jours 7 à 84 :	9 millions UI/jour

#### Durée du traitement

Les patients doivent être traités au minimum huit semaines, et même de préférence, pendant au moins douze semaines, avant que le médecin ne décide de la poursuite du traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêt du traitement chez les patients dont les paramètres hématologiques n'ont pas été modifiés.

Les patients répondeurs doivent être traités jusqu'à rémission hématologique complète ou pendant 18 mois au maximum. Tous les patients en rémission hématologique complète doivent poursuivre le traitement à la posologie de 9 millions UI/jour (posologie optimale) ou de 9 millions UI 3 fois par semaine (posologie minimale) afin d'obtenir une réponse cytogénétique le plus rapidement possible.

[...]

- LYMPHOME CUTANE A CELLULES T (LCCT)

[...]

#### Posologie initiale

ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée par paliers jusqu'à la dose de 18 millions UI par jour, pendant 12 semaines, chez les patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma recommandé pour l'augmentation des doses est le suivant :

Jours 1 à 3 :	3 millions UI/jour
Jours 4 à 6 :	9 millions UI/jour
Jours 7 à 84 :	18 millions UI/jour

#### Posologie d'entretien

ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée 3 fois par semaine à la dose maximale tolérée par le patient, sans excéder 18 millions UI.

ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée 3 fois par semaine à la dose maximale tolérée par le patient, sans excéder 18 MUI.

[...]

- HEPATITE CHRONIQUE B

[...]

**Posologie recommandée**

Le schéma de traitement optimal n'a pas encore été établi. La dose se situe généralement entre 2,5 MUI/m<sup>2</sup> et 5 MUI/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois.

La posologie peut être adaptée en fonction de la tolérance du patient au médicament.

Si aucune amélioration n'a été observée après 3 ou 4 mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Enfants : Des doses allant jusqu'à 10 MUI/m<sup>2</sup> ont été administrées sans incident aux enfants ayant une hépatite chronique B. L'efficacité du traitement n'a cependant pas été démontrée.

- HEPATITE CHRONIQUE C

ROFERON-A EN ASSOCIATION AVEC LA RIBAVIRINE

**PATIENTS EN RECHUTE**

[...]

**Posologie**

ROFERON-A : 4,5 MUI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 6 mois.

[...]

**PATIENTS NAIFS**

[...]

**Posologie**

ROFERON-A : 3 à 4,5 MUI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant au moins 6 mois. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois supplémentaires chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale élevée avant le traitement et ayant un ARN-VHC négatif au 6ème mois.

[...]

ROFERON-A EN MONOTHÉRAPIE

[...]

**Posologie initiale**

En traitement d'attaque, ROFERON-A doit être administré à la posologie de 3 à 6 MUI par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine pendant 6 mois si la tolérance du patient le permet. Chez les patients non-répondeurs après 3 à 4 mois de traitement, l'arrêt de ROFERON-A doit être envisagé.

**Posologie d'entretien**

Les patients dont les ALAT sériques se sont normalisées et/ou l'ARN-VHC est devenu indétectable, nécessitent un traitement d'entretien à la dose de 3 MUI de ROFERON-A, 3 fois par semaine, pendant 6 mois supplémentaires ou plus afin de consolider la réponse complète. La durée optimale du traitement n'a pas encore été déterminée mais un traitement d'au moins 12 mois est recommandé.

[...]

- HEPATITE CHRONIQUE B

[...]

**Posologie recommandée**

Le schéma de traitement optimal n'a pas encore été établi. La dose se situe généralement entre 2,5 millions UI/m<sup>2</sup> et 5 millions UI/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois.

La posologie peut être adaptée en fonction de la tolérance du patient au médicament.

Si aucune amélioration n'a été observée après 3 ou 4 mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Enfants : Des doses allant jusqu'à 10 millions UI/m<sup>2</sup> ont été administrées sans incident aux enfants ayant une hépatite chronique B. L'efficacité du traitement n'a cependant pas été démontrée.

- HEPATITE CHRONIQUE C

ROFERON-A EN ASSOCIATION AVEC LA RIBAVIRINE

**PATIENTS EN RECHUTE**

[...]

**Posologie**

ROFERON-A : 4,5 millions UI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 6 mois.

[...]

**PATIENTS NAIFS**

[...]

**Posologie**

ROFERON-A : 3 à 4,5 millions UI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant au moins 6 mois. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois supplémentaires chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale élevée avant le traitement et ayant un ARN-VHC négatif au 6ème mois.

[...]

ROFERON-A EN MONOTHÉRAPIE

[...]

**Posologie initiale**

En traitement d'attaque, ROFERON-A doit être administré à la posologie de 3 à 6 millions UI par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine pendant 6 mois si la tolérance du patient le permet. Chez les patients non-répondeurs après 3 à 4 mois de traitement, l'arrêt de ROFERON-A doit être envisagé.

**Posologie d'entretien**

Les patients dont les ALAT sériques se sont normalisées et/ou l'ARN-VHC est devenu indétectable, nécessitent un traitement d'entretien à la dose de 3 millions UI de ROFERON-A, 3 fois par semaine, pendant 6 mois supplémentaires ou plus afin de consolider la réponse complète. La durée optimale du traitement n'a pas encore été déterminée mais un traitement d'au moins 12 mois est recommandé.

[...]

[...]

## ASSOCIATION AU BEVACIZUMAB (AVASTIN)

### Posologie recommandée

9 MU<sub>I</sub> par voie sous-cutanée 3 fois par semaine jusqu'à progression de la maladie ou au maximum pendant 12 mois. La tolérance et l'efficacité du traitement par ROFERON-A après 12 mois n'ont pas été étudiées.

Le traitement par ROFERON-A peut être initié à une dose plus faible (3 ou 6 MU<sub>I</sub>). Cependant, la dose recommandée de 9 MU<sub>I</sub> doit être atteinte dans les 2 premières semaines de traitement.

Si ROFERON-A à la dose de 9 MU<sub>I</sub> 3 fois par semaine n'est pas toléré, la posologie peut être réduite à une dose minimum de 3 MU<sub>I</sub> 3 fois par semaine.

### 4.3 Contre-indications

ROFERON-A est contre-indiqué en cas de :

Antécédents d'hypersensibilité à l'interféron alfa-2a recombinant ou à l'un des excipients,

[...]

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Chez les patients transplantés (greffe de rein ou de moelle osseuse par exemple), l'efficacité de la thérapeutique immunosuppressive peut être diminuée en raison de l'activité immunostimulante des interférons.

[...]

### 4.8 Effets indésirables

[...]

Système/organe	[...]	Très rare (<1/10 000)
Infections et infestations	[...]	
Affections hématologiques et du système lymphatique <sup>2</sup>	[...]	- Purpura thrombocytopénique idiopathique
Affections du système immunitaire	[...]	- Sarcoïdose
Affections endocriniennes	[...]	

## ASSOCIATION AU BEVACIZUMAB (AVASTIN)

### Posologie recommandée

9 millions UI par voie sous-cutanée 3 fois par semaine jusqu'à progression de la maladie ou au maximum pendant 12 mois. La tolérance et l'efficacité du traitement par ROFERON-A après 12 mois n'ont pas été étudiées.

Le traitement par ROFERON-A peut être initié à une dose plus faible (3 ou 6 millions UI). Cependant, la dose recommandée de 9 millions UI doit être atteinte dans les 2 premières semaines de traitement. Si ROFERON-A à la dose de 9 millions UI 3 fois par semaine n'est pas toléré, la posologie peut être réduite à une dose minimum de 3 millions UI 3 fois par semaine.

### 4.3. Contre-indications

ROFERON-A est contre-indiqué en cas de :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'interféron alfa-2a recombinant ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

[...]

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom du médicament administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

[...]

Chez les patients transplantés (greffe de rein ou de moelle osseuse par exemple), l'efficacité de la thérapeutique immunosuppressive peut être diminuée en raison de l'activité immunostimulante des interférons. Comme avec les autres interférons alpha, des rejets de greffe ont été rapportés chez des patients prenant ROFERON-A.

[...]

Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances : Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc.) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

[...]

### 4.8 Effets indésirables

[...]

Système/organe	[...]	Rare (≥1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	[...]			
Affections	[...]	- Purpura	Neutropénie	

Troubles du métabolisme et de la nutrition	[...]	- Hyper-triglycéridémie - Hyperlipidémie
Affections psychiatriques	[...]	
Affections du système nerveux	[...]	-Encéphalopathie
Affections oculaires	[...]	- Thrombose de l'artère rétinienne - Neuropathie optique - Hémorragie rétinienne - Thrombose de la veine rétinienne - Exsudats rétiniens - Rétinopathie - œdème papillaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	[...]	
Affections cardiaques	[...]	
Affections vasculaires	[...]	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	[...]	
Affections gastro-intestinales	[...]	- Réactivation d'un ulcère peptique - Saignement gastro-intestinal (ne mettant pas en jeu le pronostic vital)
Affections hépatobiliaires	[...]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	[...]	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	[...]	
Affections du rein et des voies urinaires	[...]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	[...]	-Nécrose au point d'injection -Réaction au point d'injection
Investigations	[...]	

hématologiques et du système lymphatique <sup>2</sup>			thrombocytopénique idiopathique	
Affections du système immunitaire	[...]	[...]	- Sarcoïdose	Rejets de greffe †
Affections endocriniennes	[...]	[...]		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	[...]	[...]	- Hyper-triglycéridémie - Hyperlipidémie	
Affections psychiatriques	[...]	- Suicide - Tentative de suicide - Idées suicidaires - Manie		
Affections du système nerveux	[...]	[...]	-Encéphalopathie	
Affections oculaires	[...]	[...]	- Thrombose de l'artère rétinienne - Neuropathie optique - Hémorragie rétinienne - Thrombose de la veine rétinienne - Exsudats rétiniens - Rétinopathie - œdème papillaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	[...]	[...]		
Affections cardiaques	[...]	[...]		
Affections vasculaires	[...]	[...]		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	[...]	[...]		
Affections gastro-intestinales	[...]	[...]	- Réactivation d'un ulcère peptique - Saignement gastro-intestinal (ne mettant pas en jeu le pronostic vital)	- Colite ischémique - Colite ulcérvative
Affections hépatobiliaires	[...]	[...]		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	[...]	[...]		
Affections	[...]	[...]		

[...]

musculo-squelettiques et systémiques				
Affections du rein et des voies urinaires	[...]	[...]		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	[...]	[...]	-Nécrose au point d'injection -Réaction au point d'injection	
Investigations	[...]	[...]		

[...]

† Identifiés après la commercialisation

[...]

#### Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

[...]

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

#### Efficacité et sécurité clinique

Tableau 1 : Résultats d'efficacité pour l'étude BO17705

Paramètre (valeur médiane)	Placebo + IFN n = 322	Bv + IFN n = 327	Hazard Ratio <sup>a</sup>	Valeur du p
Survie globale	21,3 mois	23,3 mois	0,91 (0,76 – 1,10)	p = 0,3360 <sup>b</sup>
Survie sans progression	5,5 mois	10,2 mois	0,75 (0,64 – 0,88)	p < 0,0004 <sup>b</sup>
Taux de réponse globale <sup>c</sup>	12,5 %	32,4 %	19,9	p < 0,0001 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> - déterminé avec un intervalle de confiance à 95 %.

<sup>b</sup> - la valeur du p a été obtenue en utilisant un test Log-Rank

<sup>c</sup> - les populations de référence correspondent aux patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude [ITT n = 289 / 306]

<sup>d</sup> - la valeur du p a été obtenue en utilisant un test  $\chi^2$

[...]

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

[...]

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

[...]

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

A usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La diffusion des médicaments dans l'environnement doit être limitée. Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ni être éliminés avec les ordures ménagères.

Les points suivants doivent être scrupuleusement respectés en ce qui concerne l'utilisation et l'élimination des seringues et autres médicaments coupants :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées
- Placez toutes les aiguilles et les seringues usagées dans un collecteur d'aiguilles et de déchets (réceptacle résistant à la perforation)
- Tenir ce réceptacle hors de la portée des enfants
- Ne pas éliminer les collecteurs d'aiguilles et de déchets avec les ordures ménagères
- Lorsque le collecteur d'aiguilles et de déchets est plein, l'éliminer selon les exigences locales ou selon instructions de votre pharmacien.

### **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

ROCHE

52 boulevard du Parc  
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

France

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

3400935257376 : 3 MUI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 1

3400935257437 : 3 MUI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 5

3400935257666 : 3 MUI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 6

3400935257727 : 3 MUI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 12

3400935257895 : 3 MUI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 30

[...]

A usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet, incluant les aiguilles et les seringues, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

ROCHE

30, cours de l'Ile Seguin  
92650 Boulogne-Billancourt cedex

FRANCE

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

352 573-7 ou 34009 352 573 7 6 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 1.

352 574-3 ou 34009 352 574 3 7 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 5.

352 576-6 ou 34009 352 576 6 6 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 6.

352577-2 ou 34009 352 577 2 7 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 12.

352578-9 ou 34009 352 578 9 5 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, boîte de 30.

[...]