

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2013

PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP 34009 359 958 1 0)

Boîte de 4 (CIP 34009 359 959 8 8)

PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en sylo prérempli

Boîte de 1 (CIP 34009 217 168 0 1)

Boîte de 4 (CIP 34009 217 169 7 9)

PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 359 960 6 0)

Boîte de 4 (CIP : 34009 359 961 2 1)

PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en sylo prérempli

Boîte de 1 (CIP : 34009 217 173 4 1)

Boîte de 4 (CIP : 34009 217 181 7 1)

Laboratoire ROCHE

DCI	peginterféron alfa-2a
Code ATC (2012)	L03AB11 (interféron alpha)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Hépatite chronique B</p> <p>PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une réplication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.</p> <p>Hépatite chronique C</p> <p>PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable) (voir rubrique 4.4 du RCP).</p> <p>La meilleure façon d'utiliser PEGASYS chez les patients atteints d'hépatite chronique C est de l'associer à la ribavirine. L'association de PEGASYS et de la ribavirine est indiquée chez les patients naïfs et les patients en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine.</p> <p>La monothérapie est principalement indiquée en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine ».</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 20 juin 2002
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie. Renouvellement non restreint. Double circuit de dispensation ville et hôpital Inscrit sur la liste des médicaments rétrocedés

Classement ATC	2012 L : antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 : immunostimulants L03A : cytokines et immunomodulateurs L03AB : interférons L03AB11 : peginterféron alpha-2a
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 16/04/2008 par arrêté du (JO du 15/04/2009).

L'AMM initiale de PEGASYS était limitée au traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C histologiquement prouvée chez des adultes avec des transaminases élevées (avis de la CT du 20 novembre 2002). Ses indications ont été par la suite élargies aux patients adultes atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases normales (avis de la CT du 25 mai et 6 juillet 2005), aux patients adultes atteints d'hépatite chronique C et co-infectés par le VIH (avis de la CT du 15 mars 2006), aux patients adultes atteints d'hépatite chronique B avec une maladie hépatique compensée (avis de la CT du 15 mars 2006), et aux patients adultes atteints d'hépatite C chronique en échec à un précédent traitement par interféron alfa (avis de la CT du 10 mars 2010).

Le SMR a été qualifié d'important dans les indications de l'AMM dans différents avis de la Commission et lors du premier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 15 octobre 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hépatite chronique B

PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une réplication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

Hépatite chronique C

PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable) (voir rubrique 4.4 du RCP).

La meilleure façon d'utiliser PEGASYS chez les patients atteints d'hépatite chronique C est de l'associer à la ribavirine. L'association de PEGASYS et de la ribavirine est indiquée chez les patients naïfs et les patients en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine.

La monothérapie est principalement indiquée en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine ».

03.2 Posologie

cf RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté :

Dans le traitement de l'hépatite C,

- une méta-analyse¹ comparant l'efficacité et la tolérance des interférons pégylés alfa-2a et alfa 2b,
- une étude de cohorte², prospective, observationnelle, dont l'objectif était d'évaluer la valeur prédictive de la réponse virologique après 2, 4 et 12 semaines de traitement sur la réponse virologique soutenue.

Les résultats de ces études confirment l'efficacité de cette molécule dans le traitement de l'hépatite chronique C.

Dans le traitement de l'hépatite B,

- une étude³ comparant l'efficacité et la tolérance du peginterféron alfa-2a donné pendant 24 ou 48 semaines à une posologie de 90µg ou 180µg /semaine. Les résultats de cette étude confirment les recommandations de posologie et de durée de traitement de l'AMM de PEGASYS.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données issues des études cliniques, ainsi que les données de pharmacovigilance présentées par le laboratoire ne modifient pas le profil de tolérance connu des spécialités PEGASYS.

Principales modifications du RCP pour des raisons de tolérance :

- 19/11/2007 : rajout de l'augmentation du risque d'anémie lorsque les interférons alfa sont associés à la ribavirine et zidovudine.
Révision de la rubrique 4.8 du RCP « Effets indésirables » pour le rajout de l'effet indésirable déshydratation.
- 21/08/2009 : révision des rubriques 4.4 « Mises en garde et Précautions d'emploi » pour rajouter les troubles bipolaires, manie, sepsis et la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). L'interaction entre PEGASYS et Telbivudine a été rajoutée à la section 4.5 du RCP « Interactions médicamenteuses », et les effets indésirables suivants ont été rajoutés à la section 4.8 du RCP « Effets indésirables » : sepsis, Colite ischémique, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, anémie aplasique, troubles bipolaires, ischémie périphérique, manie.
- 23/10/2009 : rajout de l'interaction médicamenteuse entre la ribavirine et l'azathioprine ainsi qu'une information de sécurité sur des idées d'homicide.
- 02/07/2010 : rubriques « Mises en garde et Précautions d'emploi » et 4.8 du RCP « Effets indésirables » ajout d'informations sur le rejet de greffe du rein et du foie
- 18/04/2011 : rubrique « Interactions médicamenteuses » du RCP : rajout de la contre-indication concernant l'utilisation de PEGASYS en association à la telbivudine.
- 29/06/2011 : rubrique 4.6 du RCP : Fécondité, grossesse et allaitement dans le cadre d'un Class labelling : suppression dans le RCP de la nécessité d'une double contraception pour les femmes et patients masculins.

¹ Awad T, Thorlund K, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials *Hepatology* 2010;51:1176-1184.

² Marcellin P., Cheinger H., Curescu M. *et al.* High SVR rates in RVR patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* DOI: 10.1002/hep.25892

³ Liaw Y-F., J.-D Jia, K.H. Han, *et al.* Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54 (5):1591-1599

04.3 Données de prescription/d'utilisation

Selon les données IMS (CMA novembre 2012), la spécialité PEGASYS a fait l'objet de 44 239 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Dans l'hépatite chronique B, PEGASYS conserve sa place dans la prise en charge dans les différentes populations de l'AMM.

Dans l'hépatite chronique C, PEGASYS conserve une place dans la prise en charge, dans les différentes populations de l'AMM.

Cependant, l'arrivée des nouvelles molécules à action directe (inhibiteurs de protéase du VHC : bocéprévir et télaprévir)^{4,5} a modifié la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHC de génotype 1. Dans cette population, une trithérapie (peginterféron + ribavirine + inhibiteur de protéase) constituerait une nouvelle modalité thérapeutique adaptée à certains profils de patients non préalablement traités et devrait représenter le traitement de référence chez certains patients en échec à la bithérapie (peginterféron + ribavirine). PEGASYS n'a pas encore d'AMM en association à ces nouvelles molécules (bocéprévir et télaprévir).

⁴ Cf avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

⁵ Cf avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Hépatite Chronique C

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme cirrhose, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire. La co-infection VHC-VIH est associée à une sévérité accrue des lésions histologiques hépatiques et à une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose.

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

Conformément à l'AMM, il s'agit d'un traitement de première intention soit en bithérapie avec la ribavirine, soit en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans les indications de l'AMM.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu reste important dans cette indication.

Hépatite Chronique B

L'hépatite B chronique est une maladie qui peut conduire à la cirrhose et ses complications qui sont le carcinome hépatocellulaire et la décompensation de la cirrhose. La décompensation de la cirrhose qui associe une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale peut conduire à des complications telles que l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, l'ascite et son infection spontanée ou l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou cardiopulmonaires. La décompensation de la cirrhose est un élément pronostique très péjoratif.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans cette indication.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu reste important dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités PEGASYS reste important dans les indications 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 et posologie de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

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