

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 mars 2014

PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable

1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 359 960 6 0)

1 stylo pré-rempli de 0,5 ml (CIP : 34009 217 173 4 1)

4 seringues pré-remplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 961 2 1)

4 stylos pré-remplis de 0,5 ml (CIP : 34009 217 181 7 1)

PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable

1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 359 958 1 0)

1 stylo pré-rempli de 0,5 ml (CIP : 34009 217 168 0 1)

4 seringues pré-remplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 959 8 8)

4 stylos pré-remplis de 0,5 ml (CIP : 34009 217 169 7 9)

PEGASYS 90 microgrammes, solution injectable

1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 269 805 1 1)

Laboratoire ROCHE

DCI	peginterféron alfa-2a
Code ATC (2013)	L03AB11 (interféron)
Motifs d'examen	Extension d'indication pour PEGASYS 180 µg et 135 µg Inscription pour PEGASYS 90 µg
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>Pour PEGASYS 180 µg, PEGASYS 135 µg et PEGASYS 90 µg :</p> <p>« Hépatite chronique C</p> <p>Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus</p> <p>L'association de PEGASYS et de la ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribo nucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.</p> <p>Lorsqu'il est décidé d'initier le traitement chez l'enfant, il est important de considérer une inhibition de la croissance induite par l'association. La réversibilité de cette inhibition est incertaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas. »</p>

Pour PEGASYS 90 µg uniquement (indications déjà évaluées pour les autres dosages) :

« **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 répllication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

Hépatite chronique C

Patients adultes

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).

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. »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Hépatite chronique C en pédiatrie (extension d'indication), PEGASYS 90 µg, 135 µg et 180 µg</u> : le service médical rendu par PEGASYS 90 µg, PEGASYS 135 µg, PEGASYS 180 µg est important dans cette nouvelle indication. • <u>Hépatite chronique C chez l'adulte, PEGASYS 90 µg</u> : le service médical rendu par PEGASYS 90 µg est important dans cette indication. • <u>Hépatite chronique B chez l'adulte, PEGASYS 90 µg</u> : le service médical rendu par PEGASYS 90 µg est important dans cette indication.
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Hépatite chronique C en pédiatrie (extension d'indication), PEGASYS 90 µg, 135 µg et 180 µg</u> : Dans le traitement des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents atteints d'hépatite C chronique naïfs de traitement, PEGASYS, en association avec la ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités VIRAFERONPEG. • <u>Hépatite chronique B ou C chez l'adulte, PEGASYS 90 µg (nouvelle présentation)</u> : Cette spécialité est un complément de gamme. Elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités déjà inscrites.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none">- 20 juin 2002 pour les spécialités à 180 µg et 135 µg en seringue pré-remplie- 19 juin 2011 pour les spécialités à 180 µg et 135 µg en stylo pré-rempli- 13 mars 2013 pour la spécialité à 90 µg en seringue pré-remplie Dernier rectificatif : <ul style="list-style-type: none">- 13 mars 2013 : extension d'indication hépatite C en pédiatrie
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 ; Médicament inscrit sur la liste des médicaments rétrocedés.
Classification ATC	2013 L : antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 : immunostimulants L03A : cytokines et immunomodulateurs L03AB : interférons L03AB11 : peginterféron alpha-2a

02 CONTEXTE

L'AMM initiale de PEGASYS 135 µg et 180 µg était limitée au traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C histologiquement prouvée avec des transaminases élevées (avis de la CT du 20 novembre 2002). Ses indications ont ensuite été 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),
- 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 l'ensemble des indications de l'AMM dans les différents avis de la Commission et lors du dernier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 20 février 2013).

Dans le cadre du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C, l'AMM des spécialités PEGASYS 135 µg et 180 µg était restreinte aux patients adultes. **Leur AMM est désormais élargie aux enfants et adolescents, à partir de l'âge de 5 ans.**

Le présent avis concerne une demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités :

- des spécialités PEGASYS 180 µg et 135 µg dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants et des adolescents âgés de 5 ans et plus ;
- d'un nouveau dosage de PEGASYS à 90 µg dans l'ensemble des indications.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications thérapeutiques sont communes aux 3 dosages :

« Hépatite chronique B »

PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif ou négatif chez des patients 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

Patients adultes

PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez des patients adultes ayant un acide ribo nucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif. Cela inclut les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable).

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 dans le traitement des patients adultes naïfs et des patients adultes 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.

Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus

L'association de PEGASYS et de la ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribo nucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.

Lorsqu'il est décidé d'initier le traitement chez l'enfant, il est important de considérer une inhibition de la croissance induite par l'association. La réversibilité de cette inhibition est incertaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas. »

04 POSOLOGIE

« Population pédiatrique »

PEGASYS est contre-indiqué chez les nouveau-nés et chez les enfants jusqu'à 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique.

Chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'hépatite chronique C et ayant une surface corporelle (SC) supérieure à 0,7 m², les posologies recommandées de PEGASYS et de ribavirine sont présentées dans les tableaux ci-dessous. Il est recommandé que les seringues pré-remplies de PEGASYS soient utilisées pour les enfants. Les stylos préremplis de PEGASYS ne permettent pas un ajustement approprié de la dose chez ces patients. Les patients qui débutent le traitement avant leur 18^e anniversaire doivent maintenir la posologie applicable à la population pédiatrique jusqu'à la fin du traitement.

PEGASYS ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant une surface corporelle (SC) inférieure à 0,71 m² car il n'y a pas de données disponibles pour cette population.

Pour calculer la surface corporelle (SC), il est recommandé d'utiliser l'équation de Mosteller :

$$\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}\right)}$$

Durée de traitement

La durée de traitement avec PEGASYS en association avec la ribavirine chez les enfants présentant une hépatite C chronique dépend du génotype viral. Les patients infectés par le génotype viral 2 ou 3 doivent recevoir 24 semaines de traitement, alors que les patients infectés par tout autre génotype doivent recevoir 48 semaines de traitement.

Les patients qui ont encore un niveau d'ARN-HCV détectable malgré un traitement initial de 24 semaines, doivent arrêter le traitement, puisqu'il est peu probable qu'ils puissent obtenir une réponse virologique prolongée en continuant le traitement.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour PEGASYS chez les enfants âgés de 5 à 17 ans

Surface corporelle (SC) (m ²)	Dose hebdomadaire (µg)
0,71-0,74	65
0,75-1,08	90
1,09-1,51	135
> 1,51	180

Pour les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'hépatite chronique C, la posologie recommandée de ribavirine est déterminée en fonction de la surface corporelle du patient. La posologie recommandée est de 15 mg/kg/jour divisée en deux prises par jour.

Les recommandations posologiques, pour les enfants et les adolescents pesant 23 kg ou plus en utilisant les comprimés 200 mg de ribavirine sont présentées dans le tableau 2,

Les patients et leurs aidants ne doivent pas essayer de casser les comprimés de 200 mg.

Tableau 2 : Recommandations posologiques pour la ribavirine chez les enfants âgés de 5 à 17 ans

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne de ribavirine (Approx. 15 mg/kg/jour)	Nombre de comprimés de ribavirine
23 – 33	400 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 1 comprimé à 200 mg le soir
34 – 46	600 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 2 comprimés à 200 mg le soir
47 – 59	800 mg/jour	2 comprimés à 200 mg le matin 2 comprimés à 200 mg le soir
60 – 74	1000 mg/jour	2 comprimés à 200 mg le matin 3 comprimés à 200 mg le soir
≥ 75	1200 mg/jour	3 comprimés à 200 mg le matin 3 comprimés à 200 mg le soir

Modification de la dose en cas de réactions indésirables chez les enfants : cf. RCP »

Autres indications : cf. RCP.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hépatite C est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrloses, carcinomes hépatocellulaires.

Chez l'enfant, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est rare. En France, elle est le plus souvent due à la transmission (« verticale ») du virus d'une mère infectée à son nouveau-né au moment de l'accouchement. Elle est généralement asymptomatique, avec un examen clinique normal, des transaminases normales ou légèrement augmentées et des anomalies minimes ou modérées de la biopsie hépatique. Elle guérit spontanément chez un tiers des enfants contaminés et devient chronique dans les autres cas. L'évolution de la maladie chronique de l'enfant n'est pas superposable à celle de l'adulte puisque le délai de progression est plus long et le risque de cirrhose d'environ 2 %. Le risque de complications à l'âge adulte semble relativement faible en l'absence d'autre maladie hépatique ou de consommation d'alcool. L'hépatite C de l'enfant est donc une maladie sans gravité dans la majorité des cas^{1,2}.

Actuellement, il n'existe pas de consensus international clairement établi pour traiter les enfants et adolescents atteints d'hépatite C chronique. Le traitement disposant d'une AMM et disponible en France est une bithérapie associant l'interféron alfa-2b pégylé ou non (VIRAFERONPEG et INTRONA) à la ribavirine. Son utilisation doit être pesée au cas par cas en raison de son profil de tolérance (retard staturo-pondéral et risque de troubles psychiatriques) et de l'absence de gravité de la maladie dans la majorité des cas pour cette population^{3,4}.

¹ Sokal EM, Bourgeois A, Stéphenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 827-831.

² Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Hépatite C. Du dépistage au traitement. Questions et réponses à l'usage des patients. 3^{ème} édition. Septembre 2007. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1055.pdf>

³ Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. Septembre 2007. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1054.pdf>

⁴ Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, et al. Chronic Hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:123-31.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de PEGASYS dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les enfants et les adolescents âgés de 5 ans et plus sont les interférons alfa-2b pégylé ou non.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis CT (motif d'examen)	SMR	ASMR	Prise en charge
INTRONA (interferon alfa-2b) <i>Schering Plough</i>	« 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 »	04/01/2006 (extension d'indication en pédiatrie)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Sécu. Coll.
VIRAFERONPEG (peginterféron alfa-2b) <i>Schering Plough</i>		30/06/2010 (extension d'indication en pédiatrie)	Important	Génotype 1 : ASMR III Génotypes 2 et 3 : ASMR VI conserve l'intérêt reconnu à son utilisation chez l'adulte par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé /ribavirine	Sécu. Coll.

► Conclusion

En raison de la similitude de leur profil pharmacocinétique, le comparateur cliniquement pertinent de PEGASYS est l'interféron pégylé VIRAFERONPEG.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	20 novembre 2002 (Inscription)
Indication	Traitement de l' hépatite chronique C histologiquement prouvée chez des adultes avec des transaminases élevées et un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée
SMR	Important
ASMR	Le peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) partage l'amélioration du service médical rendu du peginterféron alpha-2b (VIRAFERONPEG) par rapport à l'interféron standard (non pégylé)

Date de l'avis	6 juillet 2005 (Extension d'indication)
Indication	Traitement de l' hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif et des <u>transaminases normales</u>
SMR	Important
ASMR	Chez les patients porteurs du génotype 1 ayant des transaminases normales PEGASYS associé à la ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle. Chez les patients porteurs du génotype 2-3 ayant des transaminases normales, PEGASYS associé à la ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

Date de l'avis	15 mars 2006 (Extension d'indication)
Indication	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. 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 <u>patients co-infectés par le VIH</u> (infection VIH stable).
SMR	Important
ASMR	Chez les patients atteints d'une hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif, ayant une maladie compensée : PEGASYS n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport à l'interféron alfa standard. Chez les patients atteints d'une hépatite chronique C, la modification du RCP n'est pas de nature à modifier le précédent avis.

Date de l'avis	10 mars 2010 (Extension d'indication)
Indication	Traitement de l'hépatite C chronique <u>en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alfa</u> (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine
SMR	Important
ASMR	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine

Date de l'avis	20 février 2013 (Renouvellement d'inscription)
Indication	<p>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.</p> <p>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). 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 alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine.</p>
SMR	Important
ASMR	Non applicable

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cet examen, les données cliniques présentées par le laboratoire concernent uniquement le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants et des adolescents âgés de 5 ans et plus.

08.1 Efficacité

L'évaluation de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans le traitement de l'hépatite chronique C en pédiatrie repose sur :

- une étude de phase II (étude NR16141) menée chez 14 enfants âgés de 2 à 8 ans dont seules les données de tolérance seront détaillées ;
- une étude de phase III (étude PEDS-C ou NV17424)⁵, contrôlée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du traitement par peginterféron alpha-2a plus ribavirine versus peginterféron alpha-2a plus placebo chez des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans ;
- une étude de l'International Hepatitis C Paediatric Study Group (étude CHIPS)⁶, non contrôlée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du traitement par peginterféron alfa 2a en association à la ribavirine chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

8.1.1 Etude PEDS-C (Pediatric Study of Hepatitis C)⁵

Objectif :

L'étude PEDS-C avait pour objectif principal d'évaluer la réponse virologique soutenue (RVS) du peginterféron alpha-2a en association à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans naïfs de traitement.

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, réalisée en aveugle pour l'ensemble des patients pendant les 24 premières semaines de traitement, entre décembre 2004 et février 2010.

Population de l'étude :

Les enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans ayant une hépatite C chronique avec virémie confirmée par deux prélèvements à six mois d'intervalle ainsi qu'une inflammation et/ou une fibrose évaluée par une biopsie hépatique et une atteinte de grade A selon le score de Child Pugh⁷ pouvaient être inclus dans cette étude. Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou ayant reçu antérieurement un traitement à base d'interféron ou de ribavirine ne pouvaient être inclus. Les enfants âgés de 3 à 5 ans n'étaient pas inclus en l'absence de mise à disposition d'une forme buvable de ribavirine dans l'essai.

Traitement :

Les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement :

- groupe 1: peginterféron alpha-2a plus ribavirine (PEG + RBV)
- groupe 2 : peginterféron alpha-2a plus placebo (PEG + placebo)

⁵ Schwarz KB, Gonsalez-Peralta RP, Murray KF, et al. The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140 :450-458.

⁶ Sokal EM, Bourgois A, Stéphanne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 827-831.

⁷ Le score de Child-Pugh est réalisé à partir de 5 paramètres (bilirubinémie, albuminémie, taux de prothrombine, présence ou non d'une ascite ou d'une encéphalopathie) qui mettent en évidence la sévérité de la maladie hépatique. Plus le score est élevé, plus la maladie hépatique est sévère. Classiquement les cirrhoses compensées sont Child A (score 5-6 points) et les cirrhoses décompensées ont des scores de Child B (7-9 points) ou C (10-15 points).

Les patients ont été traités par peginterféron alfa-2a à la dose de 180 µg x SC / 1,73m² une fois par semaine en sous-cutané et ribavirine ou placebo deux fois par jour per os.

Les patients ayant un ARN indétectable à 24 semaines de traitement ont été suivi en aveugle jusqu'à 72 semaines (24 semaines supplémentaires de traitement puis 24 semaines de suivi), tandis que ceux ayant un ARN détectable à 24 semaines de traitement, considérés comme non répondeurs, ont ensuite été suivis en ouvert.

Un suivi à long terme (5 ans) est en cours de réalisation afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique et la tolérance, notamment en ce qui concerne la croissance.

Critère principal de jugement :

Le critère principal d'efficacité a été la réponse virologique soutenue (RVS), définie comme le pourcentage de patient avec un ARN-VHC indétectable (limite inférieure de détection de 10 UI/mL) 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Résultats :

Au total 114 sujets mono-infectés, naïfs de traitement ont été randomisés dont 55 dans le groupe PEG + RBV et 59 dans le groupe PEG + placebo.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes de traitement. Parmi les patients inclus, 60 étaient âgés de 5 à 11 ans et 54 étaient âgés de 12 à 17 ans ; la majorité étaient infectés par un virus de génotype 1 (81 %), 7 par un génotype 2 (6 %), 13 par un génotype 3 (11 %) et 2 par un génotype 6 (2 %). La transmission verticale était le principal mode de contamination chez les patients étudiés (75 % des cas).

Tous génotypes confondus, 49 % (27/55) des patients du groupe PEG + RBV obtiennent une réponse virologique prolongée à 24 semaines après l'arrêt du traitement contre 20 % (12/59) dans le groupe PEG + placebo (p = 0,0012).

Une analyse en sous-groupe a confirmé que la réponse virologique soutenue à l'association PEG+RBV dépend notamment du génotype (42 % de RVS pour les génotypes 1 vs 80 % pour les génotypes non 1) et de la charge virale du patient à l'inclusion (80 % de RVS pour des valeurs de charge virale ≤ 400 000 UI/mL vs 41 % pour des valeurs > 400 000 UI/mL).

8.1.2 Etude CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study)⁶

Objectif :

L'étude CHIPS avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du peginterféron alpha-2a en association à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans naïfs de traitement en fonction du génotype du VHC.

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, non contrôlée, randomisée, en ouvert, réalisée entre septembre 2003 et décembre 2005.

Population de l'étude :

Les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ayant une hépatite C chronique avec virémie confirmée et naïfs de traitement pouvaient être inclus dans cette étude. Les patients ayant une maladie hépatique décompensée, une anémie, une co-infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'immunodéficience humaine, une dépression, une épilepsie, une insuffisance rénale ou une dépendance à l'alcool ou aux drogues n'étaient pas inclus.

Traitement :

Les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement en fonction du génotype du VHC :

- génotype 2 ou 3 : 100 µg / m² de peginterféron alpha-2a une fois par semaine en sous-cutané plus ribavirine une fois par jour per os pendant 24 semaines
- génotype 1, 4, 5 ou 6 : 100 µg / m² de peginterféron alpha-2a une fois par semaine en sous-cutané plus ribavirine une fois par jour per os pendant 24 à 48 semaines.

Tous les patients ont été suivis pendant 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Critère principal de jugement :

Le critère principal d'efficacité a été la réponse virologique soutenue (RVS), définie comme le pourcentage de patient avec un ARN-VHC indétectable (limite inférieure de détection de 50 UI/mL) 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Résultats :

Au total 65 sujets mono-infectés, naïfs de traitement ont été randomisés dont 18 (28 %) infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et 47 (72 %) infectés par un virus de génotype 1, 4, 5 ou 6.

À l'inclusion, la charge virale était significativement plus élevée chez les patients infectés par un virus de génotype 1, 4, 5 ou 6 que chez les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3. La transmission verticale était le principal mode de contamination chez les patients étudiés (46 % des cas).

La RVS a été de 16/18 dans le groupe des génotypes 2 ou 3 et de 27/47 (57 %) dans le groupe des génotypes 1,4,5 ou 6 ($p < 0,001$).

► En conclusion, la réponse virologique observée avec l'interféron pégylé alfa-2a associé à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les enfants et adolescents naïfs de traitement est similaire à celle observée dans la même population avec l'interféron pégylé alfa-2b (VIRAFERONPEG) associé à la ribavirine et avec la bithérapie interféron alpha pégylé (PEGASYS ou VIRAFERONPEG) + ribavirine chez l'adulte.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données des études cliniques pédiatriques

Etude NR16141 :

L'ensemble des 14 patients de l'étude ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets les plus fréquents ont été de la fièvre (12/14), des céphalées (8/14), des vomissements (7/14) et de la toux (6/14). Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Les arrêts de traitements pour cause d'effets indésirables ont concernés 3 des 14 patients inclus.

Etude PEDS-C :

Au moins un événement indésirable a été observé pour chaque patient et au moins une modification de la dose a été nécessaire chez environ un tiers des patients, le plus souvent en raison d'une neutropénie ou d'une anémie. Le profil de tolérance observé a été conforme à celui qui était attendu avec 3 effets indésirables graves (3 %) et une majorité d'effets indésirables à type de syndrome pseudo-grippal (91 %), céphalées (64 %), trouble gastro-intestinal (56 %) et réaction au point d'injection (45 %). Parmi les effets graves, 2 ont été jugés comme possiblement liés au traitement (1 tentative de suicide et 1 hyperglycémie). Il est à noter que 11 cas de dépression ont été rapportés (10 %). Parmi les effets non graves, 3 cas de complications oculaires (une rétinopathie ischémique, une uvéite et une cécité transitoire) et 12 cas de dépression (dont 4 ayant conduit à un arrêt de traitement) ont été jugés comme possiblement ou probablement liés au traitement. Un taux d'hémoglobine < 100 g/L a été observé chez 15 patients (13 %). Enfin, les patients traités par PEG + RBV ont eu un retard de croissance staturo-pondérale par rapport aux courbes de croissance normales avec une diminution d'au moins 15 percentiles du poids observée chez 43 % des patients et une diminution d'au moins 15 percentiles de la taille chez 25 % des patients après 48 semaines de traitement. Deux ans après l'arrêt du traitement, 16 % des patients présentaient toujours une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de poids initiale et 11 % une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de taille initiale.

Etude CHIPS :

Parmi les 65 patients inclus, les effets indésirables observés avec l'association PEG + RBV ont entraînés un arrêt de traitement chez 2 patients (3 %) et une modification de la dose chez 18 patients (28 %). Les effets les plus fréquents ont été de la fièvre (54 %), des céphalées (45 %),

des douleurs abdominales (38 %), de l'asthénie (34 %) et une irritabilité ou une dépression (34 %). Deux effets indésirables graves ont été observés (1 hépatite et 1 thyrotoxicose).

8.2.2 Données RCP

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP :

- **Anomalies biologiques** : élévation de l'ALAT (jusqu'à 2 % des patients), élévation de la bilirubine, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphorémie), hyperglycémie, hypoglycémie et hypertriglycémie, diminution des paramètres hématologiques (leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie et anémie).
- **Anticorps anti-interféron** : développement d'anticorps anti-interféron chez 1 à 5 % des patients traités. Comme avec d'autres interférons, l'incidence des anticorps neutralisants anti-interféron a été plus élevée chez les patients atteints d'hépatite chronique B. Cependant ce phénomène n'a pas été corrélé avec une absence de réponse thérapeutique dans aucune des deux pathologies.
- **Fonction thyroïdienne** : anomalies cliniquement significatives des paramètres de la fonction thyroïdienne nécessitant une prise en charge médicale chez environ 5 % des patients recevant le peginterféron alpha-2a en association à la ribavirine.
- **Inhibition de la croissance chez l'enfant** : perte de poids et retard de croissance fréquents chez les patients âgés de 5 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement par peginterféron alpha-2a pouvant persister à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de données concernant les effets au long terme sur la maturation sexuelle.
- **Système Nerveux Central (SNC) et manifestations psychiatriques** : effets sévères affectant le SNC, en particulier dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide pendant le traitement par peginterféron alpha-2a et même au-delà, en particulier dans les 6 mois suivant son arrêt. D'autres effets sur le SNC, notamment comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et troubles mentaux ont été signalés sous interféron alpha. Tous les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques. En cas de survenue de symptômes de troubles psychiatriques, le médecin devra prendre en compte la gravité potentielle de ces effets indésirables et envisager une prise en charge thérapeutique adaptée. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le patient présente des idées suicidaires, il est recommandé d'interrompre le traitement et de surveiller étroitement le patient avec prise en charge psychiatrique si nécessaire. Si un traitement par peginterféron alpha-2a s'avère nécessaire chez des patients atteints ou présentant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, celui-ci ne pourra être instauré qu'après avoir posé un diagnostic individuel approprié et mis en place une prise en charge thérapeutique adaptée de l'affection psychiatrique. **L'utilisation du peginterféron alpha-2a chez les enfants et adolescents présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée.**

8.2.3 Données PSUR

Le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), couvre la période du 5 juillet 2011 au 4 juillet 2012. Au cours de cette période, 2 730 cas d'effets indésirables médicalement confirmés ont été signalés dont un cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

Concernant la population pédiatrique, 13 cas médicalement confirmés dont 12 graves ont été rapportés. Aucun cas ne concernait un nouveau-né ou un nourrisson. Les effets graves les plus fréquemment rapportés en pédiatrie ont été la thyroïdite auto-immune, la manie et l'hyperpyrexie (2 cas chacun). Aucun cas de décès n'a été signalé.

8.2.4 Autres données de pharmacovigilance

En octobre 2013, le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTV) de l'ANSM a conclu que le traitement par interféron alfa ou bêta peut être un facteur favorisant dans la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Cette conclusion s'appuie sur : des cas d'HTAP retrouvés avec l'ensemble des interférons, quelques cas sans autre cause d'HTAP retrouvée, quelques cas avec une évolution favorable à l'arrêt du traitement sans traitement spécifique, des délais de survenue compatibles et deux cas avec réintroduction positive. Le CTV s'est prononcé en faveur de l'ajout d'une mention dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP des interférons alfa et bêta visant à alerter les prescripteurs sur le risque d'HTAP sous interféron chez les patients présentant des facteurs de risque.

► En conclusion, le profil de tolérance observé chez les patients pédiatriques a été similaire à celui observé chez les adultes bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance staturo-pondéral ainsi que le risque de dépression et d'idées suicidaires.

08.3 Données d'utilisation

Les données de vente de PEGASYS, en unités, tous secteurs confondus (ville et hôpital) entre janvier 2013 et décembre 2013 (données GERS) sont présentées ci-dessous.

Présentations de PEGASYS	Données de vente GERS (Unités Communes de Dispensation)
Seringue pré-remplie avec aiguille de 180 µg	102 274
Stylo pré-rempli de 180 µg	120 224
Seringue pré-remplie avec aiguille de 135 µg	83 214
Stylo pré-rempli de 135 µg	22 564

08.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données cliniques présentées par le laboratoire concernent uniquement le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants et des adolescents âgés de 5 ans et plus.

La réponse virologique observée avec l'interféron pégylé alfa-2a associé à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les enfants et adolescents naïfs de traitement est similaire à celle observée dans la même population avec l'interféron pégylé alfa-2b (VIRAFERONPEG) associé à la ribavirine et avec la bithérapie interféron alpha pégylé (PEGASYS ou VIRAFERONPEG) + ribavirine chez l'adulte.

Le profil de tolérance de PEGASYS observé chez l'enfant et l'adolescent a été similaire à celui observé chez l'adulte bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance staturo-pondéral.

Le RCP mentionne que chez l'enfant et l'adolescent, le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de tolérance disponibles :

- il est important de considérer que le traitement associant peginterféron et ribavirine provoque une inhibition de la croissance dont la réversibilité est incertaine ;
- ce risque doit être évalué en fonction des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que des signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), les comorbidités qui pourraient influencer négativement la progression de la maladie (telles qu'une co-infection par le VIH), ou des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC ou charge virale).

Dans la mesure du possible, les enfants doivent être traités après le pic de croissance pubertaire, dans le but de réduire le risque d'inhibition de la croissance.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Hépatite chronique C

Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus (Extension d'indication)

Chez l'enfant, l'histoire naturelle de l'hépatite C est mal connue puisque cette infection est rare et généralement asymptomatique.

Par rapport à l'évolution chez l'adulte, certaines spécificités ont été rapportées :

- les transaminases et la charge virale sont habituellement plus faibles et fluctuantes
- les lésions histologiques sont plus modérées
- la maladie chronique est asymptomatique dans la majorité des cas
- chez certains enfants (environ dans 20 % des cas), une négativation spontanée de la virémie et des anticorps anti-VHC peut-être observée dans les 3 premières années
- les manifestations extra-hépatiques sont très rares.

Le risque de complications à l'âge adulte serait relativement faible et tardif en l'absence d'autre maladie hépatique ou d'absorption d'alcool qui sont des paramètres connus d'accélération de la fibrose.

Il n'existe pas de consensus international clairement établi pour traiter les enfants et adolescents atteints d'hépatite C chronique.

La décision de traiter par interféron en association à la ribavirine est à nuancer en fonction :

- de la relative bénignité à moyen terme de l'infection dans la majorité des cas
- des effets indésirables des spécialités associées (notamment retard staturo-pondéral, effets indésirables psychiatriques et asthénie).

La décision doit être prise au cas par cas et doit prendre en compte un ensemble de facteurs individuels :

- les signes de progression de la maladie (notamment inflammation et fibrose hépatiques)
- les facteurs pronostiques de réponse (âge, génotype du VHC, charge virale, forte demande de la famille)
- les co-facteurs de risque (co-infection VIH /VHB - déficit immunitaire- chimiothérapie)

Ces différents facteurs individuels permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement, d'autant que l'évolution de l'hépatite C chronique n'est pas bien connue chez les enfants et adolescents et que le bénéfice à long terme du traitement n'est pas établi.

■ Dans le traitement de l'hépatite chronique C de l'enfant et de l'adolescent de 5 ans et plus, PEGASYS constitue une option thérapeutique de 1^{ère} intention dans l'attente de l'arrivée de nouveaux traitements dans cette population.

Patients adultes

■ Dans le traitement de l'hépatite chronique C de l'adulte, PEGASYS conserve une place dans la prise en charge.

Hépatite chronique B

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

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

010.1 Service Médical Rendu

► Extension d'indication dans la population pédiatrique âgée de 5 ans et plus (PEGASYS 90 µg, 135 µg et 180 µg)

Chez l'enfant, l'évolution de la maladie n'est pas superposable à celle de l'adulte, le délai de progression est plus long. L'infection par le VHC est rare chez l'enfant et généralement asymptomatique.

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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention en bithérapie (en association à la ribavirine) chez les patients non préalablement traités.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique de l'hépatite C est modéré. Celui qui concerne cette pathologie chez les enfants et les adolescents concernés par l'indication de la bithérapie interféron / ribavirine (patients naïfs de traitement et ayant un ARN-VHC sérique positif) est faible.

La réduction de la morbi-mortalité liée à l'infection par le virus de l'hépatite C est un besoin de santé publique. Les données disponibles, ne permettent pas de déterminer si la bithérapie interféron / ribavirine apporte une réponse à ce besoin.

Les données des essais cliniques réalisés chez l'enfant et l'adolescent ont uniquement montré l'impact du traitement sur le taux de réponse virologique prolongée (à 24 semaines). Il est difficile à partir de ce critère de juger de l'impact de cette bithérapie en termes de morbi-mortalité chez l'enfant et l'adolescent pour lesquels l'évolution vers la chronicité est généralement faible (en l'absence notamment de co-facteurs classiques d'aggravation et/ou lésions de fibrose modérée à sévère)

De plus, on ne dispose pas à l'heure actuelle de moyen de repérage des patients susceptibles de tirer un bénéfice de cette bithérapie (en dehors de la biopsie hépatique qui n'est pas un geste anodin). Enfin, cette bithérapie expose les enfants et les adolescents à des effets indésirables non négligeables et lourds de conséquence (retard de croissance, troubles psychiatriques (idées suicidaires) ; ces derniers étant plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la bithérapie PEGASYS + ribavirine dans cette indication chez les enfants et les adolescents.

Il existe des alternatives thérapeutiques (interféron alpha-2b non pégylé ou non, VIRAFERONPEG et INTRONA) dans le traitement de l'hépatite C en pédiatrie.

Le service médical rendu par PEGASYS 90 µg, PEGASYS 135 µg, PEGASYS 180 µg est important dans cette nouvelle indication.

► Inscription de la nouvelle présentation (dosage à 90 µg, solution injectable) dans les autres indications chez l'adulte

Hépatite chronique B

L'hépatite chronique B 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 cardiostomacales. 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 thérapeutiques.

Le service médical rendu par PEGASYS 90 µg est important dans cette indication.

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.

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

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.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par PEGASYS 90 µg est important dans cette indication.

Au total, la Commission considère que le service médical rendu par PEGASYS 90 µg est important dans les indications de son AMM et que le service médical rendu par PEGASYS 135 µg et 180 µg est important dans la nouvelle indication « traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PEGASYS 180 µg, solution injectable et de PEGASYS 135 µg, solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PEGASYS 90 µg, solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Extension d'indication dans la population pédiatrique âgée de 5 ans et plus (PEGASYS 90 µg, 135 µg et 180 µg)

Dans le traitement des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents atteints d'hépatite C chronique naïfs de traitement, PEGASYS, en association avec la ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités VIRAFERONPEG.

La Commission rappelle que le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents et que la décision de traiter doit être prise au cas par cas.

► Inscription de la nouvelle présentation (PEGASYS 90 µg, solution injectable) dans les autres indications chez l'adulte

Cette spécialité est un complément de gamme. Elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités déjà inscrites.

010.3 Population cible dans l'extension d'indication pédiatrique

Selon la conférence de consensus de 2002⁸, la prévalence des anticorps anti VHC dans la population des enfants est estimée de 0,1 % à 0,4 % soit 8 700 à 35 000 enfants.

Environ 30 à 60 % des enfants ayant des anticorps VHC développent une hépatite C chronique et sont éligibles au traitement, soit 2 600 à 21 000 enfants.

Selon avis d'expert, 10 % de cette population tous âges confondus pourraient bénéficier de ce traitement⁹.

Compte tenu du développement de nouveaux traitements de l'hépatite C chronique, la population cible de PEGASYS dans l'extension d'indication pédiatrique sera vraisemblablement très restreinte.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission rappelle que les conditionnements proposés ne permettent pas sans perte de produit l'ajustement posologique à 45 µg que nécessitent certains patients.

⁸ Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. 27 et 28 février 2002. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Vhc-2002.pdf.

⁹ Avis de la Commission de la Transparence. VIRAFERONPEG. 30 juin 2010.