

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 juin 2018

*Date d'examen par la Commission : 30 mai 2018***peginterféron alfa-2a****PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable**

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

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

PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable

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

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

PEGASYS 90 microgrammes, solution injectable

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

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L03AB11 (interféron)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif chez <u>des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus</u> avec une répllication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de l'efficacité de peginterferon alfa-2a versus l'abstention thérapeutique en termes de proportion de patients atteignant une séroconversion HBe, - la possibilité de guérison (séroconversion HBs) et l'absence de développement de résistance, - les effets indésirables et notamment le risque de retard de croissance staturo-pondéral, - le nombre limité d'alternatives thérapeutiques parmi lesquelles seuls le ténofovir disoproxil fumarate (VIREAD) et l'entécavir (BARACLUDE) disposent d'une AMM chez l'enfant, <p>la Commission considère que PEGASYS, apporte, au même titre que VIREAD et BARACLUDE, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite chronique B chez les enfants âgés de 3 ans et plus ayant une maladie hépatique compensée.</p>
ISP	PEGASYS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement de l'hépatite chronique B de l'enfant et de l'adolescent de 3 ans et plus, PEGASYS constitue une option thérapeutique de 1^{ère} intention, au même titre que le ténofovir disoproxil fumarate (VIREAD) ou l'entécavir (BARACLUDE) lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée. La durée de traitement par PEGASYS est de 48 semaines.</p> <p>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.</p>

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédures centralisées) : - 20 juin 2002 : spécialités à 180 µg et 135 µg en seringues pré-remplies - 13 mars 2013 : spécialité à 90 µg en seringue pré-remplie Rectificatif d'AMM : 14 novembre 2017 (extension d'indication en pédiatrie pour le traitement de l'hépatite chronique B)
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. Médicament inscrit sur la liste des médicaments rétrocedés.
Classification ATC	2017 L antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 immunostimulants L03A cytokines et immunomodulateurs L03AB interférons L03AB11 peginterféron alfa-2a

03 CONTEXTE

L'AMM initiale de PEGASYS 135 µg et 180 µg était limitée au traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C. Elle a ensuite été élargie au traitement de l'hépatite chronique B chez l'adulte en 2006 puis au traitement de l'hépatite chronique C en pédiatrie en 2013 parallèlement à la mise à disposition d'un nouveau dosage de PEGASYS à 90 µg.

Le SMR a été qualifié d'important dans l'ensemble des indications de l'AMM dans les différents avis de primo-inscription de la Commission et lors du dernier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 20 février 2013).

Pour le traitement de l'hépatite chronique B, l'AMM a été **élargie le 14 novembre 2017 aux enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus**. PEGASYS est le premier interféron à obtenir une AMM dans cette indication, dont l'utilisation en pédiatrie était auparavant recommandée hors AMM. Le présent avis concerne la demande d'inscription de ces spécialités sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans cette extension d'indication.

04 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hépatite chronique B

- *Population pédiatrique âgée de 3 ans et plus*

PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une répllication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées.

- Patients adultes

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

Hépatite chronique C

- Patients adultes

PEGASYS est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite chronique C chez des patients ayant une maladie hépatique compensée.

- 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. »

05 POSOLOGIE

Hépatite chronique B : 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.

Il est recommandé d'utiliser les seringues pré-remplies de PEGASYS pour la population pédiatrique. Les stylos pré-remplis ne permettent pas un ajustement approprié de la dose chez ces patients. Les patients ayant débuté le traitement avant leur 18^e anniversaire doivent poursuivre la posologie pédiatrique jusqu'à la fin du traitement.

La posologie de PEGASYS dans la population pédiatrique est déterminée en fonction de la surface corporelle. Pour calculer la surface corporelle, il est recommandé d'utiliser l'équation de Mosteller :

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

La durée de traitement recommandée est de 48 semaines chez les patients atteints d'hépatite chronique B.

Avant d'initier le traitement pour l'hépatite chronique B, des taux élevés persistants d'ALAT sérique doivent avoir été documentés. Le taux de réponse était plus faible chez les patients sans augmentation ou avec une augmentation minimale du taux d'ALAT à l'initiation.

Chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 17 ans atteints d'hépatite chronique B et ayant une surface corporelle supérieure à 0,54 m² et chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'hépatite chronique C et ayant une surface corporelle supérieure à 0,71 m², les posologies recommandées de PEGASYS sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour PEGASYS dans la population pédiatrique atteinte d'hépatite chronique B

Intervalle de Surface Corporelle (m ²) Hépatite chronique B	Dose hebdomadaire (µg)
0,54-0,74	65
0,75-1,08	90
1,09-1,51	135
>1,51	180

Pour la population pédiatrique, en fonction des toxicités, une modification de la dose jusqu'à trois paliers peut être appliquée avant d'envisager une interruption ou un arrêt du traitement.»

Cf. RCP pour plus de précisions sur le schéma posologique et notamment les modifications de la dose de PEGASYS en cas de toxicités dans la population pédiatrique atteinte d'hépatite chronique B.

Autres indications : cf. RCP.

06 BESOIN MEDICAL

L'hépatite B est une maladie virale à tropisme hépatique potentiellement grave. Sa forme aiguë est majoritairement asymptomatique et évolue vers la guérison dans 90% des cas. Sa forme chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs) six mois après l'hépatite aiguë. Deux évolutions sont alors possibles : le portage chronique inactif de l'AgHBs et l'hépatite chronique active, susceptible d'induire des complications graves (cirrhose, cancer du foie).

Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères¹. L'incidence de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant. Entre 2004 et 2007, le BEH² rapporte une incidence de 348 nouveaux cas par an (IC 95% [313 ; 384]) chez les sujets de moins de 16 ans, dont environ 1/3 (93 cas [84 ; 103]) passant à la chronicité.

L'objectif du traitement antiviral dans l'hépatite chronique B est d'obtenir rapidement une diminution significative de la charge virale et l'arrêt de la multiplication virale, puis de maintenir ce contrôle virologique dans le temps. Le contrôle virologique permet une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique et de la progression de la maladie hépatique.

Les traitements disponibles pour la prise en charge de l'infection chronique par le VHB sont les traitements immunomodulateurs (interféron alfa pégylé ou non pégylé) et les antiviraux (analogues nucléosidique ou nucléotidique : lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir, telbivudine ; en association à l'emtricitabine en cas de co-infection VIH-VHB).

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements sont insuffisamment validés (faible niveau de preuve) et doivent être prescrits, dans le cadre de protocoles spécifiques, avec un suivi spécialisé³, les auteurs indiquent qu'une approche conservative doit être mise en place et que l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ont été évalués dans cette population avec un profil d'efficacité et de tolérance comparable à l'adulte.

¹ Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.

² InVs : Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH). Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. 19 mai 2009/n°20-21

³ EASL. EASL clinical practice guidelines 2017: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017. Disponible en ligne : <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>

En France, le panel d'experts du rapport Dhumeaux 2014¹ précise que les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de contamination, du fait de l'évolution le plus souvent bénigne dans cette population avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec un risque d'émergence de résistance chez l'adolescent. L'instauration du traitement n'est discuté que lorsque les transaminases sont élevées (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/L), depuis au moins 6 à 12 mois, et la charge virale (ADN du VHB) > 2 000 UI/mL.

Comme chez l'adulte, lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alfa-2a pendant 48 semaines, la seconde sur la prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique⁴ pour une durée prolongée.

En Europe, VIREAD (TDF) et BARACLUDGE (entécavir) sont les seuls médicaments possédant une AMM dans le traitement de l'hépatite chronique B compensée en pédiatrie. BARACLUDGE est indiqué à partir de 2 ans chez les sujets naïfs de traitement et présente une efficacité et une tolérance similaire à celles observées chez l'adulte.

VIREAD est quant à lui indiqué à partir de 12 ans et malgré une efficacité qui semble similaire à celle de l'adulte, son utilisation dans la population pédiatrique doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse en raison du métabolisme phospho-calcique.

Dans tous les cas, l'utilisation de ces deux spécialités nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

➤ **Couverture du besoin médical**

Il est reconnu que la majorité des jeunes enfants sont dans la phase de tolérance immunitaire et il n'y a actuellement aucun bénéfice établi à traiter ces enfants à ce stade de la maladie. Cependant, certains vont entrer dans la phase immunitaire active et potentiellement développer des complications graves pendant l'enfance.

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance à long terme restent préoccupantes. D'autres médicaments peuvent être utilisés hors AMM, en accord avec les recommandations actuelles³, mais possèdent de nombreuses limites (toxicité ou risque élevé de développement de résistance).

Il y a encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

⁴ Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013;59:814–829. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPB-Childhood/English-report.pdf>

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
VIREAD (tenofovir) Gilead Sciences	Traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.	06/11/2013 (extension d'indication)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
BARACLUDE (entecavir) Bristol-Myers Squibb	BARACLUDE est également indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées.	20/07/2016 (Extension d'indication)	Important	ASMR IV au même titre que BARACLUDE	Oui

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PEGASYS sont VIREAD et BARACLUDE. PEGASYS est le premier interféron à obtenir une AMM dans cette indication, dont l'utilisation en pédiatrie était auparavant recommandée hors AMM.

08 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 alfa-2a 180 µg (PEGASYS) partage l'amélioration du service médical rendu du peginterféron alfa-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 répllication 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

Date de l'avis	5 mars 2014 (Extension d'indication)
Indication	Traitement de l' hépatite C chronique <u>chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents</u> naïfs de traitement et ayant un acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.
SMR	Important
ASMR	PEGASYS, en association avec la ribavirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités VIRAFERONPEG.

09 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique s'appuie sur une étude de phase III (étude YV25718, non publiée), randomisée, contrôlée versus groupe contrôle non traité, en ouvert chez des enfants et des adolescents âgés de 3 à 18 ans atteints d'hépatite chronique B avec AgHBe positif.

09.1 Efficacité

	Etude YV25718
Objectif et méthode	Etude de phase III contrôlée versus un groupe non traité, randomisée, en ouvert et dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance du peginterferon alfa-2a en monothérapie (Groupe A) versus un bras contrôle non traité (Groupe B) chez des enfants atteints d'hépatite chronique B avec antigène HBe (AgHBe) positifs, sans fibrose sévère (stade de fibrose < F3), en termes de proportion de patients atteignant une séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables) 24 semaines après la fin du traitement. Une analyse exploratoire a été réalisée dans un sous-groupe de patients atteints de fibrose sévère (F3).
Cadre et période de l'étude	37 centres répartis dans 12 pays : Australie, Belgique, Bulgarie, Chine, Allemagne, Israël, Italie, Pologne, Russie, Ukraine, Grande-Bretagne et Etats-Unis. Période : 11/07/2012 au 9/01/2016
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients âgés de 3 ans jusqu'à < 18 ans ; • AgHBs positif depuis plus de 6 mois ; • AgHBe positif et charge virale détectable (> 10 000 copies/ml [$> 2\ 000\ \text{UI/mL}$] par PCR ; • Maladie hépatique compensée (classe A de la classification de Child-Pugh). • Fibrose non sévère < F3 pour les Groupes A et B ou fibrose sévère F3 pour le Groupe C
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients présentant une cirrhose ; • Antécédent de traitement possédant une activité anti-VHB (interférons, corticostéroïdes systémiques, lamivudine, tenofovir, emtricitabine, adefovir, entecavir, telbivudine, aciclovir et famciclovir systémiques) dans les 6 mois précédant l'inclusion ; • Présence d'anticorps dirigés contre l'immunoglobuline M du virus de l'hépatite A, d'anticorps anti-VHC, d'anticorps anti-VHD ou d'anticorps anti-VIH ; • Maladie hépatique décompensée (classe B ou C de la classification de Child-Pugh).
Traitements étudiés	151 patients ne présentant pas de fibrose sévère (F3) ont été randomisés (2 :1) en ITT pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A (N=101) : un traitement par PEGASYS par voie sous-cutanée (SC) une fois par semaine pendant 48 semaines ; - Groupe B (N=50) : aucun traitement pendant une période d'observation de 48 semaines (groupe contrôle). 10 patients présentant une fibrose sévère (F3) ont été inclus dans un troisième groupe exploratoire pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe C (N=10) : un traitement par PEGASYS par voie sous-cutanée (SC) une fois par semaine pendant 48 semaines.

Schéma de l'étude	<p>Le critère d'efficacité principal a été évalué 24 semaines après la fin du traitement (Groupe A) ou de la période d'observation (Groupe B).</p> <p>Des critères de jugement secondaires ont été évalués à titre exploratoire à la fin de la période de traitement ou d'observation de 48 semaines, et 24 semaines après cette date.</p> <p>Les patients du Groupe B pouvaient recevoir un traitement par peginterferon alfa-2a à la fin de la période d'observation de 48 semaines (et jusqu'à un an après la fin de celle-ci) en cas d'absence de séroconversion HBe.</p>
Critères de jugement	<p>Critère de jugement principal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Séroconversion HBe, définie par un antigène AgHBe indétectable et des anticorps anti-HBe détectables, évaluée 24 semaines après la fin de la période de traitement (Groupe A) ou de la période d'observation principale (Groupe B)
	<p>Critères de jugement secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Négativisation de l'antigène HBe ; • Négativisation de l'antigène HBs ; • Séroconversion HBs ; • Proportion de patients atteignant un taux d'ALAT ≤ 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ; • Diminution de la charge virale ($< 20\ 000$ UI/mL, $< 2\ 000$ UI/ml, et indétectable).
Nombre de sujets nécessaires	<p>Avec un échantillon de 145 patients, l'étude a une puissance d'au moins 80% pour démontrer la supériorité de PEGASYS par rapport au groupe contrôle non traité en supposant un taux de séroconversion de 32% avec PEGASYS. Un seuil de significativité bilatéral de 0,05 a été utilisé.</p> <p>La taille de l'échantillon a été estimée à partir du test statistique du Chi². Sur la base d'un taux de séroconversion de 32% pour le Groupe A (peginterferon alfa-2a) et de 10% pour le Groupe B (contrôle non traité), un total de 145 patients a été estimé afin d'avoir une puissance statistique au moins égale à 80% et un risque alfa bilatéral à 0,05).</p>

Résultats

Un total de 151 patients (âge moyen de 10,7 ans) a été inclus dans la population en ITT. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB étaient comparables entre les groupes de traitement. Le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,1 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 2,3 à 2,8 fois supérieure à la Limite Supérieure de la Normale (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Groupe A (PEG-INF)	Groupe B (non traité)
N traités		
Age (ans)		
Moyenne (ET)	10,41 (4,57)	11,20 (5,01)
Médiane (min-max)	11,00 (3,0-17,0)	13,00 (3,0-17,0)
Age, classe d'âge		
< 5	14 (13,9%)	9 (18,0%)
≥ 5 et < 12	39 (38,6%)	11 (22,0%)
≥ 12	48 (47,5%)	30 (60,0%)
Sexe, n (%)		
Garçons	64 (63,4%)	32 (64,0%)
Filles	37 (36,6%)	18 (36,0%)
Type, n (%)		
Asiatique	56 (55,4%)	33 (66,0%)

	Groupe A (PEG-INF)	Groupe B (non traité)
N traités		
Africain/Afro-Américain	7 (6,9%)	1 (2,0%)
Multiple	1 (1,0%)	0
Blanc	32 (31,7%)	15 (30,0%)
Autre origine	5 (5,0%)	1 (2,0%)
Charge virale (log10 UI/mL)		
Moyenne (ET)	8,094 (0,986)	8,056 (0,987)
Médiane	8,246	8,117
Min - Max	4,24 - 10,99	4,18 - 9,55
Statut AgHBe (log10 UI/ml)		
N	92*	43*
Moyenne (ET)	2,736 (0,502)	2,568 (0,650)
Médiane	2,865	2,762
Min - Max	1,46 - 4,10	1,05 - 3,45
Statut AgHBs (log10 UI/mL)		
N	101	44*
Moyenne (ET)	4,309 (0,687)	4,383 (0,721)
Médiane	4,410	4,480
Min - Max	1,34 - 5,51	2,24 - 5,63
Taux d'ALAT (UI/L)		
Moyenne (ET)	2,2779 (2,483)	2,878 (1,997)
< 1x LSN	7 (6,9%)	5 (10,0%)
≥ 1x LSN - < 2x LSN	41 (40,6%)	19 (38,0%)
≥ 2x LSN - < 5x LSN	43 (42,6%)	17 (34,0%)
≥ 5x LSN - < 10x LSN	8 (7,9%)	9 (18,0%)
≥ 10x LSN	2 (2,0%)	0
Diagnostic histologique (stade de fibrose)		
N	100*	50
F0	13 (13,0%)	6 (12,0%)
F1	51 (51,0%)	27 (54,0%)
F2	36 (36,0%)	17 (34,0%)
F3	0	0
F4	0	0

ET : Écart-type de la moyenne

LSN : Limite Supérieure de la Normale

* Données non disponibles pour les patients manquants

L'analyse principale a été réalisée sur les données de la population en ITT (N=151 patients). A la semaine 24 après la fin du traitement (groupe PEGASYS)/période d'observation (groupe contrôle non traité), la proportion de patients ayant eu une séroconversion AgHBe (critère de jugement principal) a été de 25,7% (26/101) dans le groupe PEG INF versus 6,0% (3/50) pour le groupe contrôle non traité (OR = 5,43 ; IC 95% [1,54-19,20] ; p=0,0043). La proportion de patients ayant eu une charge virale (CV) indétectable <29 UI/mL a été supérieure dans le groupe PEG INF par rapport au groupe contrôle non traité (16,8% vs 2,0%, p=0,0069). La négativation des AgHBe a été observée dans 25,7% des cas dans le groupe PEG INF et 6,0% dans le groupe contrôle non traité (p=0,0038).

Tableau 3 : Résultats des critères d'efficacité 24 semaines après la fin du traitement/période d'observation (population ITT)

	PEG-INF (Groupe A) N=101 [IC 95%] ^a	NON TRAITÉ (Groupe B) N=50 [IC 95%] ^a	p-value
Critère de jugement principal			
Séroconversion HBe	26 (25,7%) [17,56 ; 35,40]	3 (6,0%) [1,25 ; 16,55]	0,0043^e
Critères de jugement secondaire			
Négativisation AgHBe	26 (25,7%) [17,56 ; 35,40]	3 (6,0%) [1,25 ; 16,55]	0,0038^e
Séroconversion HBs ^b	8 (7,9%) [3,48 ; 15,01]	0 (0,0%) [0,00 ; 7,11]	0,0528 ^e
Négativisation AgHBs	9 (8,9%) [4,16 ; 16,24]	0 (0,0%) [0,00 ; 7,11]	0,0300^e
ALAT normalisée ^c	52 (51,5%) [41,33 ; 61,5]	6 (12,0%) [4,53 ; 24,31]	< 0,0001^e
Charge virale < 20000 UI/mL	34 (33,7%) [24,56 ; 43,75]	2 (4,0%) [0,49 ; 13,71]	< 0,0001^e
Charge virale < 2000 UI/mL	29 (28,7%) [20,15 ; 38,57]	1 (2,0%) [0,05 ; 10,65]	< 0,0001^e
Charge virale indétectable ^d	17 (16,8%) [10,12 ; 25,58]	1 (2,0%) [0,05%; 10,65%]	0,0069^e

^a : L'intervalle de confiance à 95% du taux de réponse est calculé selon la méthode de Clopper-Pearson

^b : La séroconversion HBs est définie par la négativisation d'AgHBs et la présence d'anti-HBs

^c : Des ALAT normalisées sont définies par ALAT ≤ LSN, où chaque LSN est donné par chacun des laboratoires d'analyse

^d : La charge virale indétectable est définie par ADN du VHB < 29 UI/ml selon la réaction en chaîne par polymérase (PCR) du VHB

^e : Test exact de Fischer

Un troisième groupe exploratoire (Groupe C) a inclus 10 patients ayant une fibrose sévère (F3) et dans lequel les patients ont reçu PEGASYS par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 48 semaines. A la 24^{ème} semaine de suivi après la fin du traitement, 33 % des patients (3/10) ont présentés une séroconversion HBe (critère principal) et aucun patient n'a atteint la séroconversion HBs (critère secondaire).

09.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie par l'industriel.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues de l'étude YV25718

Au cours de l'étude, au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 86% des patients du groupe A et chez 55% des patients du groupe contrôle, la plupart ont été d'intensité légère à modérée. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la pyrexie (48,5 % vs 10,2 % dans le groupe contrôle) et les maux de têtes (29,7 % vs 4,1%). Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Événements d'intérêt particulier

Les élévations brutales du taux d'ALAT/ASAT accompagnées d'une hyperbilirubinémie ont été surveillées plus particulièrement dans cette étude.

Aucun événement indésirable d'intérêt particulier de ce type n'a été rapporté dans les différents groupes. En revanche, 14 élévations du taux d'ALAT ont été observées (10 dans le groupe PEG INF et 4 dans le groupe contrôle) et des taux d'ALAT post-inclusion > 5 x LSN ont été rapportés chez 61 patients (60%) du groupe PEG INF et chez 14 patients (29%) du groupe contrôle. Aucun de ces événements n'a été associé à une décompensation hépatique.

Un patient du groupe PEG INF est sorti de l'étude à la suite d'un EI (ALAT et ASAT >x10 LSN) et 25 patients (25%) ont vu leurs doses modifiées, dont deux pour causes d'anomalie de dosage biologique (une élévation du taux d'ALAT et une diminution du taux de neutrophiles).

9.3.2 Données issues des PSUR

Depuis le dossier de renouvellement d'inscription de février 2013, un PSUR a été soumis aux autorités de santé ; il couvre la période du 5 juillet 2012 au 4 juillet 2016.

L'estimation du nombre de patients exposés au produit est fondée sur les chiffres de ventes, la posologie moyenne et la durée de traitement. Sur la période juillet 2012 à juillet 2016, cette estimation est d'environ 925 000 patients, toutes populations confondues.

Dans la population pédiatrique, 187 cas d'EI ont été rapportés au cours de la période couverte par le PSUR dont 108 cas médicalement confirmés. Parmi eux, 60 ont été considérés comme graves dont un d'évolution fatale.

Il est à noter que le risque d'hémophilie acquise fait l'objet d'une surveillance particulière dans la population pédiatrique.

9.3.3 Données issues du PGR

Le laboratoire a soumis un PGR actualisé (version 7.0, datée du 23 octobre 2014).

Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Événements psychiatriques et du système nerveux central, y compris dépression, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide, agression, nervosité, confusion, troubles de la concentration et toxicomanie
- Événements hématologiques et du système lymphatique, y compris neutropénie, thrombocytopénie, anémie, anémie aplasique et pancytopenie
- Troubles du système endocrinien, y compris hyperthyroïdie, hypothyroïdie et diabète sucré
- Événements cardiaques, y compris angine de poitrine, infarctus du myocarde et fibrillation auriculaire
- Affections hépatobiliaires, y compris insuffisance hépatique
- Réactions d'hypersensibilité, y compris hypersensibilité, anaphylaxie et urticaire
- Troubles auto-immuns, y compris lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde et purpura thrombopénique idiopathique
- Infection, y compris cellulite, bronchite, septicémie et infection du tractus urinaire
- Troubles oculaires, y compris rétinopathie, hémorragie rétinienne, décollement de la rétine, neuropathie optique, trouble vasculaire de la rétine et troubles visuels
- Affections pulmonaires, y compris dyspnée, pneumonie et pneumopathie interstitielle
- Affections de la peau, y compris psoriasis, sarcoïdose, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
- Grossesse / tératogénicité
- Altération en taille et gain de poids dans la population pédiatrique pendant le traitement.

Les risques importants potentiels en pédiatrie sont les suivants :

- Possibilité de persistance ou développement de novo d'événements neuropsychiatriques après arrêt du traitement,
- Possibilité de persistance ou développement de novo de dysfonctionnement de la thyroïde après arrêt du traitement et son impact potentiel sur la croissance,
- Erreur médicamenteuse.

Les informations manquantes en pédiatrie sont les suivantes :

- Données de tolérance chez les patients âgés de 3 à 5 ans infectés par le VHC,
- Données de tolérance et efficacité chez les patients âgés de 3 à 17 ans co-infectés par le VIH / le VHC,
- Données de tolérance et efficacité limitées chez les patients âgés de 3 à 17 ans infectés par le VHC et non-répondeurs à un précédent traitement,
- Données de tolérance et efficacité chez les patients âgés de 3 à 17 ans infectés par le VHB,
- Données de tolérance et efficacité chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

9.3.4 Données issues du RCP

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP :

- **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** : Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.
- **Constantes biologiques** : Le traitement par PEGASYS s'est accompagné d'anomalies biologiques : élévation de l'ALAT (jusqu'à 2%), élévation de la bilirubine, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphorémie), hyperglycémie, hypoglycémie et hypertriglycéridémie, diminution des paramètres hématologiques (leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie et taux d'hémoglobine) qui s'amélioraient généralement après adaptation de la dose et revenaient aux valeurs avant traitement dans les 4 à 8 semaines après l'arrêt du traitement.
- **Anticorps anti-interféron** : 1-5 % des patients traités par PEGASYS ont développé des anticorps neutralisants anti-interféron. 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** : Le traitement par PEGASYS s'est accompagné d'anomalies cliniquement significatives des paramètres de la fonction thyroïdienne nécessitant une prise en charge médicale.
- **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.**

- **Croissance et développement (enfants et adolescents)** : Chez les patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement par PEGASYS +/- ribavirine, une perte de poids et un retard de croissance étaient fréquents. Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des résultats de sécurité d'emploi observés chez les enfants et les adolescents dans les essais cliniques au cas par cas. Il est important de considérer que le traitement par PEGASYS +/- ribavirine provoque une inhibition de la croissance durant le traitement dont la réversibilité est incertaine. Le risque d'inhibition de la croissance 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 co-morbidités qui pourraient influencer négativement la progression de la maladie (telles qu'une co-infection par le VIH), ou des facteurs pronostiques de réponse (pour l'infection par le VHB principalement le génotype VHB et les niveaux d'ALAT ; pour l'infection par VHC, principalement le génotype VHC et les niveaux d'ARN-VHC). 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. Il n'y a pas de données concernant les effets au long terme sur la maturation sexuelle.

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.

09.4 Résumé & discussion

Une étude contrôlée de phase IIIb (étude YV25718) a comparé, en ouvert, l'efficacité et la tolérance de peginterféron alfa-2a versus un groupe contrôle non traité chez 161 enfants et adolescents naïfs de traitement anti-VHB âgés de 3 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite chronique B, AgHBe et AgHBs positif, avec une maladie hépatique compensée.

Les patients sans fibrose sévère (F3) étaient randomisés (2:1) pour recevoir un traitement par peginterféron alfa-2a (Groupe A, N = 101) ou aucun traitement (Groupe B, N = 50) avec possibilité pour les patients du groupe contrôle de basculer vers le groupe traité par peginterféron alfa-2a 24 semaines après la fin de la période de traitement. A l'inclusion, la charge virale moyenne (ADN-VHB) était de 8,1 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 2,3 à 2,8 fois supérieure à la limite supérieure de la normale. Une analyse exploratoire a été réalisée sur un troisième groupe C de 10 patients atteints de fibrose sévère (F3) ayant reçu un traitement par PEGASYS par voie sous-cutanée (SC) une fois par semaine pendant 48 semaines.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients atteignant une séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectable) 24 semaines après la fin de la période de traitement. L'analyse principale a été réalisée sur les données de la population en ITT des groupes A et B (N=151 patients) 24 semaines après la fin du traitement (Groupe A) ou de la période d'observation (Groupe B). Les résultats des critères d'efficacité du groupe C à la fin du traitement/période d'observation principale et 42 semaines après la fin du traitement/période d'observation principale étaient également disponibles.

A la semaine 24 après la période de traitement/d'observation, la proportion de patients ayant eu une séroconversion HBe a été supérieure dans le groupe INF PEG alfa-2a par rapport au groupe contrôle (25,7% versus 6,0% ; différence = 19,7%, IC_{95%} [17,6 ; 35,4] ; p=0,0043). La proportion de patients ayant eu une charge virale < 2 000 UI/mL a été supérieure dans le groupe interféron alfa-2a (28,7 %) comparé au groupe contrôle (2,0 %), ainsi que la proportion de patients ayant eu une charge virale indétectable (ADN du VHB < 29 UI/mL) (16,8 % contre 2,0 %). Huit patients (7,9 %) du groupe INF PEG alfa-2a (versus 0 dans le groupe contrôle) ont obtenu une séroconversion HBs.

Le faible pourcentage de séroconversions (HBe et HBs) observé dans cette étude illustre la nécessité d'un traitement au long cours pour une grande majorité des patients.

Les analyses exploratoires du groupe C, ne permettent pas de conclure concernant l'efficacité de PEGASYS chez des patients atteints d'une fibrose sévère (F3) mais apparaissent cohérents avec ceux du Groupe A.

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

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants nécessitant un traitement par rapport à l'utilisation des analogues nucléosidiques (entécavir, voire ténofovir), du fait de l'amélioration de la réponse virologique (séroconversion HBe dans le groupe PEG INF alfa-2a supérieure à celle dans le groupe contrôle) du même ordre que celle décrite avec les analogues nucléosidiques, des effets indésirables potentiels spécifiques dans cette population (notamment le risque de retard de croissance) et du caractère peu évolutif de la maladie chez l'enfant et sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie dans la plupart des cas. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

09.5 Stratégie thérapeutique

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements sont insuffisamment validés et doivent être prescrits, dans le cadre de protocoles spécifiques, avec un suivi spécialisé. Dans la mise à jour 2017 des recommandations de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)³, les auteurs indiquent qu'une approche conservatrice doit être mise en place et que l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ont été évalués dans cette population avec un profil d'efficacité et de tolérance comparable à l'adulte.

En France, le panel d'experts du rapport Dhumeaux 2014¹ précise que les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de contamination, du fait de l'évolution le plus souvent bénigne dans cette population avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec un risque d'émergence de résistance chez l'adolescent. L'instauration du traitement n'est discutée que lorsque les transaminases sont élevées (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/L), depuis au moins 6 à 12 mois, et la charge virale (ADN du VHB) >2 000 UI/mL.

Comme chez l'adulte, lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alfa pegylé, la seconde sur la prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique⁴.

En Europe, VIREAD (TDF) et BARACLUDGE (entécavir) sont les seuls médicaments possédant une AMM dans le traitement de l'hépatite chronique B compensée en pédiatrie. BARACLUDGE est indiqué à partir de 2 ans chez les sujets naïfs de traitement et présente une efficacité et une tolérance similaire chez l'adulte.

VIREAD est quant à lui indiqué à partir de 12 ans et malgré une efficacité qui semble similaire à celle de l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse en raison du métabolisme phospho-calcique.

Dans tous les cas, l'utilisation de ces deux spécialités nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Place de PEGASYS dans la prise en charge chez l'enfant et l'adolescent

Dans le traitement de l'hépatite chronique B de l'enfant et de l'adolescent de 3 ans et plus, PEGASYS constitue une option thérapeutique de 1^{ère} intention, au même titre que le ténofovir disoproxil fumarate (VIREAD) ou l'entécavir (BARACLUDGE) lorsque l'indication

d'un traitement antiviral est posée. La durée de traitement par PEGASYS est de 48 semaines.

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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères (glomérulonéphrites, surinfections D [delta], cirrhose et carcinome hépatocellulaire). L'incidence de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans le traitement de l'hépatite chronique B chez l'enfant et l'adolescent en raison du profil de tolérance et des effets indésirables potentiels spécifiques dans cette population.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Ces spécialités sont un traitement de première intention dans cette indication.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de l'infection par le VHB chez l'enfant dans la majorité des cas en raison de sa faible évolutivité,
- de la faible prévalence de l'hépatite chronique B dans la population pédiatrique, notamment due au mode de transmission du virus, à la faible fréquence des contaminations périnatales, ainsi qu'à l'existence d'un vaccin limitant les risques d'infection ;
- de la réduction de la morbi-mortalité liée à l'hépatite B correspondant à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites ;
- du fait que PEGASYS, soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié chez l'enfant, sur la base des données suggérant un profil d'efficacité virologique avec possibilité de guérison, comparable à celui décrit chez l'adulte, mais avec des effets indésirables potentiels spécifiques dans cette population ;
- de l'incertitude sur l'impact sur la morbi-mortalité du traitement antiviral chez les enfants, en raison du caractère peu évolutif de la maladie et sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie dans la plupart des cas ;
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins.

PEGASYS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PEGASYS est important dans le traitement de l'hépatite chronique B chez l'enfant et l'adolescent.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte,

- la démonstration de l'efficacité de peginterferon alfa-2a versus l'abstention thérapeutique en termes de proportion de patients atteignant une séroconversion HBe,
- la possibilité de guérison (séroconversion HBs) et l'absence de développement de résistance,
- les effets indésirables et notamment le risque de retard de croissance staturo-pondéral,
- le nombre limité d'alternatives thérapeutiques parmi lesquelles seuls le ténofovir disoproxil fumarate (VIREAD) et l'entécavir (BARACLUDGE) disposent d'une AMM chez l'enfant,

la Commission considère que PEGASYS, apporte, au même titre que VIREAD et BARACLUDGE, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite chronique B chez les enfants âgés de 3 ans et plus ayant une maladie hépatique compensée.

010.3 Population cible

Il n'existe pas de donnée épidémiologique précise sur la prévalence de l'infection par le VHB chez l'enfant et l'adolescent en France. Entre 2004 et 2007, le BEH² rapporte une incidence de 348 nouveaux cas par an (IC 95% [313 ; 384]) chez les sujets de moins de 16 ans, dont environ 1/3 (93 cas [84 ; 103]) passent à la chronicité.

Aucune donnée épidémiologique permettant de préciser le nombre d'enfant âgés de 3 à 18 ans susceptibles de recevoir PEGASYS en France n'est actuellement disponible.

Cette population est vraisemblablement très restreinte (quelques dizaines d'enfants par an), étant donné le faible nombre de patients éligibles à un traitement durant l'enfance.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements proposés ne permettent pas l'ajustement posologique à 65 µg que nécessitent certains patients.