



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS DE LA COMMISSION

15 mars 2006

**PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 1 (CIP 359 958-1)

**PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 4 (CIP : 359 959-8)

**PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 1 (CIP : 359 960-6)

**PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 4 (CIP 359 961-2)

**Laboratoires ROCHE**

peginterféron alfa-2a

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

Double circuit de dispensation ville et hôpital

Inscrit sur la liste des médicaments rétrocedés

Date de l'AMM et des rectificatifs d'AMM : 20 juin 2002, 23 juillet 2003, 29 octobre 2004, 26 janvier 2005, 23 février 2005.

Motif de la demande :

- **Extension d'indication dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée.**
- **Extension d'indication dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée.**

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

peg-interferon alfa-2a

## 1.2. Originalité

Il s'agit du premier interféron pégylé indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B.

## 1.3. Indications

Hépatite chronique B (Extension d'indication)

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

Hépatite chronique C

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

La meilleure façon d'utiliser PEGASYS chez les patients atteints d'hépatite chronique C est de l'associer à la ribavirine. Cette association est indiquée aussi bien chez les patients jamais traités que chez les patients ayant préalablement répondu à l'interféron alpha, puis ensuite rechuté après l'arrêt du traitement.

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

## 1.4. Posologie

Le traitement doit être instauré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'hépatite B ou C.

Lorsque PEGASYS est utilisé en association à la ribavirine, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine.

*Posologie recommandée et durée du traitement*

Hépatite chronique B

La posologie et la durée de traitement recommandées pour PEGASYS sont de 180 microgrammes une fois par semaine pendant 48 semaines, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, qu'il s'agisse d'une hépatite chronique B AgHBe positif ou AgHBe négatif.

Hépatite chronique C

La posologie recommandée pour PEGASYS est de 180 microgrammes une fois par semaine, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, en association avec la ribavirine ou en monothérapie.

La dose de ribavirine à utiliser en association avec PEGASYS est indiquée dans le Tableau1.

La ribavirine doit être administrée avec des aliments.

### *Durée du traitement*

La durée du traitement de l'hépatite chronique C en association à la ribavirine dépend du génotype viral. Les patients infectés par le VHC de génotype 1, quelle que soit la charge virale, doivent être traités pendant 48 semaines.

Les patients infectés par le VHC de génotype 2/3, quelle que soit la charge virale, doivent être traités pendant 24 semaines (voir Tableau 1).

**Tableau 1: Recommandations posologiques pour l'association chez les patients infectés par le VHC**

Génotype	Dose de Pegasys	Dose de ribavirine	Durée
Génotype 1	180 microgrammes	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semaines 48 semaines
Génotype 2/3	180 microgrammes	800 mg	24 semaines

En général, les patients infectés par le génotype 4 sont considérés comme difficiles à traiter et les données limitées de l'étude (N = 66) sont compatibles avec une posologie identique à celle utilisée pour le génotype 1. La présence de facteurs de risque supplémentaires doit être également prise en compte lors de la détermination de la durée du traitement. Cette posologie doit être également envisagée pour les patients infectés par le génotype 5 ou 6. En monothérapie, la durée recommandée du traitement par PEGASYS est de 48 semaines.

### *Co-infection par le VIH et le VHC*

La posologie recommandée de PEGASYS, seul ou associé à 800 milligrammes de ribavirine, est de 180 microgrammes une fois par semaine pendant 48 semaines, par voie sous-cutanée, quel que soit le génotype. L'efficacité et la tolérance de l'association avec des doses de ribavirine supérieures à 800 milligrammes/jour ou d'un traitement de moins de 48 semaines n'ont pas été étudiées.

### *Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse*

L'obtention d'une réponse virologique précoce à la semaine 12, définie comme une diminution de 2 log de la charge virale ou par la non-détection d'ARN du VHC, est prédictive d'une réponse prolongée.

**Tableau 2: Valeur prédictive de la réponse virologique la semaine 12 à la posologie recommandée lors d'un traitement par Pegasys en association**

Génotype	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine 12	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive	Réponse à la semaine 12	Réponse prolongée	Valeur prédictive
Génotype 1 (N= 569)	102	97	<b>95%</b> (97/102)	467	271	<b>58%</b> (271/467)
Génotype 2 et 3 (N=96)	3	3	<b>100%</b> (3/3)	93	81	<b>87%</b> (81/93)

Chez les patients traités par PEGASYS en monothérapie, la valeur prédictive de l'absence de réponse prolongée était de 98%.

Une valeur prédictive négative similaire a été observée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC et recevant PEGASYS, seul ou associé à la ribavirine (respectivement 100% (130/130) et 98% (83/85)). Chez les patients co-infectés traités par l'association, des valeurs prédictives positives de 45% (50/110) et 70% (59/84) ont été observées respectivement pour les génotypes 1 et 2/3.

*Modification de la dose en cas de réactions indésirables, Populations particulières (cf. RCP)*

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L03	: IMMUNOSTIMULANTS
L03A	: CYTOKINES ET IMMUNOMODULATEURS
L03AB	: INTERFERONS
L03AB11	: peg-interféron alfa-2a

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

##### Dans le traitement de l'hépatite chronique B

PEGASYS est le seul interféron pégylé indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B.

Interférons alfa non pégylés :

interféron  $\alpha$  2a : ROFERON A 3MUI – 4,5MUI – 6MUI – 9MUI – 18MUI  
interféron  $\alpha$  2b : INTRONA

##### Dans le traitement de l'hépatite chronique C

peg-interféron alfa 2b : VIRAFERONPEG 50 $\mu$ g – 80 $\mu$ g – 100 $\mu$ g – 120 $\mu$ g – 150 $\mu$ g (poudre et solvant pour solution injectable en stylo pré-rempli).

interférons alfa non pégylés :

interféron  $\alpha$  2a : ROFERON A 3MUI – 4,5MUI – 6MUI – 9MUI – 18MUI  
interféron  $\alpha$  2b : INTRONA  
interféron  $\alpha$  2b : VIRAFERON 3MUI – 18MUI  
interféron alfacon 1 : INFERGEN 9 $\mu$ g

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

##### Dans le traitement de l'hépatite chronique B

analogues nucléosidique et nucléotidique :

lamivudine – ZEFFIX  
adéfovir – HEPSERA

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### **A. Extension d'indication dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée.**

Deux études contrôlées (WV 16240<sup>1</sup>, et WV 16241<sup>2</sup>), ont comparé l'efficacité et la tolérance de PEGASYS (180µg/semaine) à l'association PEGASYS plus lamivudine (100mg/jour), et à la lamivudine seule (100mg /jour) administrés pendant 48 semaines dans le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe positif ou négatif.

L'étude WV 16240 a été réalisée chez 820 patients porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B (AgHBe +), dont la majorité était d'origine asiatique (85-87 %).

L'étude WV 16241 a été réalisée chez 552 patients porteurs d'un virus mutant (AgHBe -) dont 61% était d'origine asiatique et 37 % d'origine caucasienne.

Les deux études ont inclus des patients âgés de plus de 18 ans, ayant une maladie hépatique compensée, une réplication virale active quantifiée par la mesure de l'ADN du VHB, des taux élevés d'ALAT et des lésions histologiques hépatiques compatibles avec une hépatite chronique. Aucun patient co-infecté par le VHB et le VIH n'a été inclus dans ces études.

Dans l'étude WV16240, les principaux critères de jugement ont été, 24 semaines après l'arrêt du traitement (S72), la séroconversion AgHBe (négativation de l'AgHBe et apparition des anticorps anti-HBe) et l'existence d'une réponse virologique prolongée (ADN du VHB inférieur à 10<sup>5</sup> copies/ml).

Dans l'étude WV16241 les principaux critères de jugement ont été, 24 semaines après l'arrêt du traitement (S72), la réponse biochimique prolongée (normalisation des ALAT) et l'existence d'une virologique prolongée (ADN du VHB inférieur à 2 x 10<sup>4</sup> copies/ml).

Environ 85 à 95% des patients ont terminé la phase de suivi (S72).

#### Efficacité

#### **Réponses sérologique, virologique, biochimique et histologique obtenues 24 semaines après l'arrêt du traitement (S72)**

	Etude WV16240 : AgHBe positif			Etude WV16241 : AgHBe négatif		
	PEGASYS 180 mcg & Placebo (N=271)	PEGASYS 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=271)	Lamivudine 100 mg (N=272)	PEGASYS 180 mcg & Placebo (N=177)	PEGASYS 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=179)	Lamivudine 100 mg (N=181)
<b>Critères principaux</b>						
Séroconversion AgHBe	32% <sup>#</sup>	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Réponse virologique *	32% <sup>#</sup>	34%	22%	43% <sup>#</sup>	44%	29%
Normalisation ALAT	41% <sup>#</sup>	39%	28%	59% <sup>#</sup>	60%	44%
<b>Critères secondaires</b>						
Séroconversion AgHBs	3% <sup>#</sup>	3%	0%	3% <sup>#</sup>	2%	0%
Réponse histologique**	49%	52%	51%	59%	48%	58%

\* - pour les patients AgHBe+ : ADN du VHB < 10<sup>5</sup> copies/ml

- pour les patients AgHBe- : ADN du VHB < 2x10<sup>4</sup> copies/ml

L'ADN du VHB mesuré par le test COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limite de détection 200 copies/ml)

\*\* pourcentage de patients avec une amélioration du score HAI ≥ 2 points (Ishak), sans aggravation de la fibrose

# valeur de p (par rapport à la lamivudine) < 0,01 (test de Cochran-Mantel-Haenzel)

<sup>1</sup> Lau GK et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B, *N Engl J Med* 2005 ; 352 :2682-2695

<sup>2</sup> Marcellin P. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine, and the two combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1206-1217

## Tolérance

Des événements indésirables sont survenus chez 88% des patients traités par PEGASYS seul ou associé à la lamuvidine contre 53% chez les patients traités par la lamuvidine seule. Les effets les plus fréquemment observés sous PEGASYS ont correspondu à ceux habituellement observés lors de l'administration d'un interféron pégylé dans l'hépatite chronique C : fièvre, fatigue, céphalées, myalgie, alopecie, vertiges, nausées, prurit, arthralgie, diarrhée, insomnie, rash, frissons, asthénie, anorexie et perte d'appétit. La fréquence des effets indésirables était plus faible en cas d'hépatite chronique B. L'incidence de la dépression a été plus faible que celle observée chez les patients infectés par le VHC (5% versus 20 à 25%).

Des événements indésirables graves sont survenus chez 6% des patients traités par PEGASYS et 4% des patients traités par la lamuvidine. Dans le groupe PEGASYS, 5% des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables ou d'anomalies biologiques, tandis que moins de 1% des patients du groupe lamivudine seule ont arrêté le traitement pour raison de tolérance. Les taux d'arrêt de traitement chez les patients cirrhotiques ont été similaires à ceux observés pour la population globale dans chaque groupe de traitement.

## ***Expérience acquise dans les essais cliniques (cf.RCP)***

La fréquence et la sévérité des principales réactions indésirables avec PEGASYS sont similaires à celles rapportées avec l'interféron alfa-2a non pégylé. Les réactions indésirables les plus fréquentes avec PEGASYS 180 microgrammes ont été essentiellement légères à modérées et n'ont pas nécessité de modifier la dose, ni d'interrompre le traitement.

## Conclusion

L'efficacité et la tolérance de PEGASYS dans le traitement de l'hépatite chronique B ont été évaluées chez des patients adultes, présentant une maladie hépatique compensée, une réplication virale active, des taux élevés d'ALAT et des lésions histologiques hépatiques compatibles avec une hépatite chronique.

Après 48 semaines de traitement et 24 semaines de suivi post thérapeutique (semaine 72), les réponses virologiques, biochimiques et sérologiques ont été significativement plus fréquentes (différence absolue d'environ 10 points) chez les patients ayant reçu PEGASYS que chez ceux ayant reçu la lamivudine.

**Parmi les patients porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif)**, une séroconversion HBe (négativation de l'AgHBe et apparition des anticorps anti-HBe) a été observée chez 32% des patients traités par PEGASYS et 19% des patients traités par la lamivudine ( $p < 0,001$ ). Une réponse virologique prolongée (ADN du VHB inférieur à  $10^5$  copies/ml) a été observée chez 32% des patients traités par PEGASYS et 22% de ceux traités par la lamivudine ( $p=0,012$ ).

**Parmi les patients porteurs d'un virus mutant (AgHBe négatif)**, une réponse virologique prolongée (ADN du VHB inférieur à  $2 \times 10^4$  copies/ml) a été observée chez 43% des patients traités par PEGASYS et 29% de ceux traités par la lamivudine ( $p = 0,007$ ).

Une réponse biochimique prolongée (normalisation des ALAT) a été observée chez 59% des patients traités par PEGASYS et 44% de ceux traités par la lamivudine ( $p = 0,004$ ).

Dans les deux études, la séroconversion HBs, a été observée uniquement chez les patients traités par PEGASYS (3%). La réponse histologique a été similaire à celle obtenue avec le traitement par la lamivudine.

L'association de la lamivudine à PEGASYS n'a pas apporté de bénéfice thérapeutique au traitement par PEGASYS en monothérapie.

Le profil de tolérance de PEGASYS est comparable à celui observé dans le traitement de l'hépatite C. Il est similaire à celui des interférons alfa non pégylés. Les effets indésirables sévères, en particulier psychiatriques, ne sont pas plus fréquents. La tolérance est moins bonne que celle de la lamivudine.

**B. Extension d'indication : traitement des patients adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée**

L'efficacité et la tolérance de PEGASYS seul ou en association à la ribavirine ont été évaluées dans une étude ouverte, réalisée chez 868 patients co-infectés par le VIH et le VHC (étude NR 15961). Les patients ont été randomisés en trois bras de traitement :

- PEGASYS 180µg par semaine + placebo
- PEGASYS 180µg par semaine + ribavirine 800mg par jour
- ROFERON-A 3MUI 3 fois par semaine + ribavirine 800mg par jour

Le traitement a duré 48 semaines avec un suivi sans traitement de 24 semaines.

Critère principal de jugement : réponse virologique prolongée, définie par la non-détection de l'ARN du VHC (< 50UI/ml) 24 semaines après la fin du traitement (en fonction du génotype viral). L'ARN VHC a été mesuré avec le test COBAS AMPLICOR™ VHC, version 2.0 (limite de détection 100 copies/ml, soit l'équivalent de 50 Unités Internationales/ml).

Caractéristiques des patients inclus

L'étude a porté sur des patients âgés de plus de 18 ans, n'ayant jamais été traités par interféron et ayant :

- une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des ALAT élevés et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique. Environ 15% de patients étaient cirrhotiques (score METAVIR F3 et F4). La répartition des génotypes était comparable à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC (60% d'infection avec un génotype 1 et 40% avec un génotype non-1).
- et une infection VIH stable avec un nombre moyen de CD4 de 500/µl (plus de 90% des patients avaient un taux de CD4>200/mm<sup>3</sup>). 60% des patients avaient une charge virale indétectable (<50 copies/ml). La majorité des patients (85%) était sous multithérapie antirétrovirale hautement active.

Efficacité

**Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC.**

	PEGASYS 180 µg + ribavirine 800 mg N=289	PEGASYS 180 µg N=286	ROFERON-A 3 MUI + ribavirine 800 mg N=285
<b>Tous les patients</b>	40% (116/289)*	20% (58/286)*	12% (33/285)*
<b>Génotype 1</b>	29% (51/176)	14% (24/175)	7% (12/171)
Charge virale faible	61% (28/46)	38% (17/45)	19% (8/42)
Charge virale forte	18% (23/130)	5% (7/130)	3% (4/129)
<b>Génotype 2-3</b>	62% (59/95)	36% (32/90)	20% (18/89)
Charge virale faible	61% (17/28)	38% (9/24)	27% (8/30)
Charge virale forte	63% (42/67)	35% (23/66)	17% (10/59)
<b>Génotype 4</b>	(6/16)	(1/20)	(3/24)

\* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg versus interféron alfa-2a 3MUI + ribavirine 800 mg : OR (IC 95%) = 5,40 (3,42 - 8,54), p< 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

\* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg versus Pegasys 180 mcg : OR (IC 95%) = 2,89 (1,93 - 4,32), p< 0,0001

\* ROFERON-A 3MUI + ribavirine 800 mg versus Pegasys 180 mcg : OR (IC 95%) = 0,53 (0,33 - 0,85), p= 0,0084

La bithérapie PEGASYS / ribavirine a permis d'obtenir une réponse virologique prolongée chez 30% (13/44) des patients cirrhotiques (F3-F4).

## Effets indésirables

### **Profil de tolérance observé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC**

	<b>Co-infection VIH-VHC</b>  <b>PEGASYS 180 mcg &amp; Ribavirine 800 mg</b>  48 semaines	<b>Mono-infection VHC</b>  <b>PEGASYS 180 mcg &amp; Ribavirine 800 mg</b>  24 semaines	<b>Mono-infection VHC</b>  <b>PEGASYS 180 mcg &amp; Ribavirine 1000/1200 mg</b>  48 semaines
Événements indésirables graves	17%	3%	11%
Anémie (Hémoglobine < 10 g/dl)	14%	3%	15%
Modification de la dose de ribavirine	37%	19%	39%
Sorties prématurées d'étude en raison d'événements indésirables	12%	4%	10%
Sorties prématurées d'étude en raison d'anomalies biologiques	3%	1%	3%

Le traitement par PEGASYS a été associé à une diminution du nombre absolu de CD4 dans les 4 premières semaines de traitement. Cette diminution du nombre de CD4 a été réversible à la suite d'une diminution posologique ou de l'arrêt du traitement. Aucun impact négatif sur le contrôle de la virémie VIH n'a été observé pendant le traitement par PEGASYS ou durant le suivi.

Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est <200/µl sont limitées (n= 31).

Les neutropénies sévères (neutrophiles <500/mm<sup>3</sup>) ont été plus fréquentes dans les groupes comportant PEGASYS : 13% avec PEGASYS/ribavirine, 11% avec PEGASYS seul et moins de 1% dans le bras ROFERON-A/ribavirine. Il en a été de même pour la survenue d'anémie (hémoglobine <10g/dL) : 14% sous PEGASYS/ribavirine, 8% sous PEGASYS seul et 4% sous ROFERON-A/ribavirine. Bien que ces troubles hématologiques aient été plus fréquents chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, la majorité d'entre eux a pu être contrôlée par une modification posologique et/ou l'administration de facteurs de croissance. Ces troubles n'ont que rarement imposé un arrêt prématuré du traitement.

Le pourcentage de survenue d'une dépression a été comparable dans les 3 groupes de traitement (20% à 26%). Dans la plupart des cas, il s'est agi de dépression légère à modérée.

#### *Expérience clinique (cf. RCP)*

Chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, le profil des effets indésirables cliniques de PEGASYS, administré seul ou en association avec la ribavirine, a été similaire à celui enregistré chez des patients atteints d'une mono-infection par le VHC.

## Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la bithérapie PEGASYS/ribavirine dans le traitement des patients co-infectés par le VHC et le VIH ont été évaluées chez des adultes présentant une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des ALAT élevés et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique et une infection VIH stable.

Après 48 semaines de traitement et 24 semaines de suivi post thérapeutique (semaine 72), l'efficacité virologique (réponse virologique prolongée) de la bithérapie PEGASYS/ribavirine a été significativement supérieure à celle de PEGASYS seul (40% versus 20%, p<0,0001) et



à celle de ROFERON-A/ribavirine (40% versus 12%,  $p < 0,0001$ ), quel que soit le génotype viral.

La réponse virologique prolongée a été plus élevée chez les patients infectés par un génotype 2/3 (62%) que chez ceux infectés par un génotype 1 (29%). Toutefois, les patients ayant un génotype 1 et une charge virale faible  $\leq 800\,000$  UI/ml traités par PEGASYS / ribavirine ont obtenu un taux de réponse virologique prolongée similaire à celui obtenu chez les patients de génotype 2/3.

Le profil de tolérance a été similaire à celui enregistré chez des patients atteints de mono-infection par le VHC. La bithérapie PEGASYS/ribavirine n'a pas eu d'impact négatif sur l'évolution de l'infection VIH en termes de charge virale VIH.

Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est  $< 200/\mu\text{l}$  sont limitées ( $n = 31$ ).

L'efficacité et la tolérance de l'association avec des doses de ribavirine supérieures à 800 milligrammes/jour ou d'un traitement de moins de 48 semaines n'ont pas été étudiées.

Les résultats de cette étude confirment la supériorité de PEGASYS et ribavirine sur la bithérapie avec interféron standard dans le traitement de l'hépatite chronique C.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### **Traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée**

L'hépatite B est une maladie virale fréquente dont la chronicité peut évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépato-cellulaire. L'hépatite B peut engager le pronostic vital. En effet, 15 à 25% des porteurs du VHB meurent de ces complications graves.

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

PEGASYS en monothérapie entre dans le cadre d'un traitement de première intention à visée curative.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

#### **Intérêt de Santé Publique Attendu**

L'hépatite B représente un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la population de l'indication est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints d'hépatite B.

La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques correspond à un besoin de santé publique. Cependant, on ne peut présumer, au vu des données, que PEGASYS apportera une réponse supplémentaire à ce besoin par rapport à la prise en charge actuelle.

Les études publiées ne permettent pas d'estimer l'impact de PEGASYS sur la réduction du risque de complication ou de mortalité par hépatite B, en particulier par rapport aux interférons non pégylés. En tout état de cause, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, de la part de PEGASYS, par rapport aux thérapeutiques disponibles.

En conséquence, compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour PEGASYS dans cette indication.

Le service médical rendu par PEGASYS est important.

### **Traitement des patients adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée**

La gravité de l'hépatite chronique C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications à long terme : cirrhose, insuffisance hépatocellulaire, carcinome hépatocellulaire. Chez les patients infectés à la fois par le VIH et le VHC, l'atteinte hépatique est plus grave et la vitesse de progression vers la cirrhose est deux fois plus rapide.

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

PEGASYS entre dans le cadre d'un traitement de première intention à visée curative en association à la ribavirine. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine, PEGASYS est utilisé en monothérapie.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

#### **Intérêt de Santé Publique Attendu**

L'hépatite C représente un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la co-infection VHC et VIH est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés.

Il existe un besoin de santé publique de réduire la morbi-mortalité liée à l'infection par le virus de l'hépatite C. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si PEGASYS apporte une réponse à ce besoin.

Les données de l'étude clinique réalisée chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH ont uniquement montré l'impact de PEGASYS sur le taux de réponse virologique prolongée. Les résultats sur ce critère intermédiaire ne permettent pas d'estimer l'impact de PEGASYS sur la réduction du risque de complications ou de mortalité par hépatite C chez les patients co-infectés.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour PEGASYS dans cette indication.

Le service médical rendu par PEGASYS chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

##### **Chez les patients atteints d'une hépatite chronique B AqHBe positif ou négatif, ayant une maladie compensée**

La supériorité de PEGASYS par rapport aux interférons alfa standards n'a pas été démontrée avec un niveau de preuve satisfaisant.

La Commission considère que 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 relative au traitement des patients adultes co-infectés par le VHC et le VIH (infection VIH stable), n'est pas de nature à modifier le précédent avis (avis de la Commission du 20 novembre 2002).

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.3.1. Traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée

Chez les patients AgHBe positifs ou négatifs atteints d'une hépatite modérée à sévère sans cirrhose, et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation, les recommandations de la communauté hépatologique<sup>3</sup> sont actuellement de débiter le traitement par l'interféron alfa et de réserver les analogues nucléosidique (lamivudine - ZEFFIX) et nucléotidique (adéfovir dipivoxil - HEPSERA) aux contre-indications et aux échecs de ce traitement.

Dans une récente publication du NICE<sup>4</sup> (National Institute for Health and Clinical Excellence) PEGASYS est recommandé en première intention en lieu et place de l'interféron alfa non pégylé.

#### 4.3.2. Traitement des patients adultes co-infectés par le VHC et le VIH

Selon la conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez des patients co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB<sup>5</sup> :

La démarche thérapeutique prend en compte les sévérités respectives de la maladie VIH et de l'hépatopathie liée au VHC afin de préciser l'ordre de priorité des traitements anti-VHC et anti-VIH. Le traitement de l'hépatite C ne s'envisage donc pour tous les patients que lorsque les bénéfices thérapeutiques à attendre sont supérieurs aux risques encourus.

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique prolongée (RVP) définie par un ARN du VHC indétectable, 24 semaines après la fin du traitement.

- Le traitement repose sur la bithérapie interféron pégylé + ribavirine
- La dose de ribavirine est fonction du génotype et de la charge virale
  - ◆ 800 mg/jour chez les patients de génotype 2/3 et les patients de génotype 1 ayant une charge virale  $\leq$  800 000 UI/ml
  - ◆ 1000 à 1200 mg/jour chez les patients de génotype 1 à forte charge virale
- La durée de traitement recommandée à ce jour est de 48 semaines quel que soit le génotype
- En cas de non réponse virologique après 12 semaines de traitement (réduction de la charge virale  $< 2 \log_{10}$  copies/ml), le traitement doit être arrêté
- Si l'ARN VHC est toujours détectable après 24 semaines de traitement, le traitement doit être arrêté

<sup>3</sup> EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B, *Journal of Hepatology* 2003 ; 38 : 533-540

<sup>4</sup> NICE. Adéfovir dipivoxil and peginterféron alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B. Issued : 21<sup>st</sup> February 2006.

<sup>5</sup> Alberti et al. Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *Journal of Hepatology* 42 (2005) : 615-624.

#### **4.4. Population cible**

##### **Traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée**

D'après une étude de l'InVS et de la CnamTS<sup>6</sup> chez les assurés sociaux du régime général en 2003-2004, la prévalence de l'hépatite B chronique en France serait de 0,68% chez les sujets âgés de 18 à 80 ans, soit environ 300 000 sujets.

Le traitement de l'hépatite B chronique ne concerne que les patients à la phase active de la maladie (30% des malades selon les experts), soit 90 000 patients.

En outre, environ 5% des patients atteints d'hépatite B chronique active auraient une contre-indication à l'interféron (avis d'experts).

La population cible de PEGASYS dans l'hépatite B chronique serait de 85 500 patients au maximum.

En pratique, le nombre de patients susceptible de recevoir ce traitement serait vraisemblablement réduit de moitié car, selon l'enquête InVS / CnamTS 2003-2004, 49% des patients ne connaissent pas leur statut positif quant au portage de l'antigène HBs.

##### **Traitement des patients adultes co-infectés par le VHC et le VIH**

La prévalence de l'infection par le VIH est estimée à environ 100 000 personnes à la fin 2003 (source ANRS AC 23) et environ 25 % des patients infectés par le VIH sont porteurs du VHC, ce qui représente 25 000 personnes<sup>7</sup>.

Parmi les personnes porteurs du VHC, environ 69 % sont virémiques (ARN VHC+) et un traitement anti-VHC est prescrit dans environ 36% des cas<sup>8</sup>.

Ainsi, la population cible de PEGASYS chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC est d'environ 7500 personnes.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

##### **4.5.1. Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

##### **4.5.2. Taux de remboursement : 65 %.**

---

<sup>6</sup> Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004.

<sup>7</sup> Delfraissy J-F et al. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH – recommandations du groupe d'experts. Rapport 2004. Med Sc Flammarion.

<sup>8</sup> BHE. Prévalence des co-infections par le virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004.