



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 octobre 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 3 avril 2003 (JO du 16 avril 2003)

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
code ATC : L03AB11

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 du dernier rectificatif d'AMM : 20 juin 2002, 21/06/2007

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sécurité sociale

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

peginterferon alfa-2a

1.2. Indications

Hépatite chronique B

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

Hépatite chronique C

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

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.

1.3. 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.

Hépatite chronique B :

La posologie et la durée de traitement recommandées pour PEGASYS est 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 tableau 1. La ribavirine doit être administrée avec des aliments.

Durée du traitement

La durée du traitement de l'hépatite chronique C par bithérapie en association avec la ribavirine dépend du génotype viral. Les patients infectés par le VHC de génotype 1 qui ont un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4, quelle que soit la charge virale initiale, doivent être traités pendant 48 semaines.

Un traitement d'une durée de 24 semaines peut être envisagé chez les patients infectés par :

- un génotype 1 avec une charge virale initiale faible ($\leq 800\ 000$ UI/ml) ou
- un génotype 4,

chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24.

Cependant, une durée totale de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute qu'une durée de traitement de 48 semaines. Chez ces patients, la tolérance de la bithérapie et des facteurs pronostiques supplémentaires comme le degré de fibrose doivent être pris en compte lors de la détermination de la durée de traitement. Une diminution de la durée de traitement chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale initiale élevée (> 800 000 UI/ml) chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24 doit être envisagée avec encore plus de prudence puisque les données disponibles sont limitées et suggèrent que cette diminution de la durée de traitement peut avoir un impact négatif significatif sur l'obtention d'une réponse virologique prolongée.

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

Les données disponibles chez les patients infectés par un génotype 5 ou 6 sont limitées. Par conséquent, une bithérapie avec 1000/1200mg de ribavirine pendant 48 semaines est recommandée.

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

Génotype	Dose de PEGASYS	Dose de ribavirine	Durée
Génotype 1 charge virale faible avec RVR*	180 microgrammes	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 semaines ou 48 semaines
Génotype 1 charge virale élevée avec RVR*	180 microgrammes	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 semaines
Génotype 4 avec RVR*	180 microgrammes	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 semaines ou 48 semaines
Génotype 1 ou 4 sans RVR*	180 microgrammes	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 semaines
Génotype 2/3	180 microgrammes	800 mg	24 semaines

*RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à semaine 4 et ARN du VHC indétectable à semaine 24

Charge virale faible : ≤ 800 000 UI/ml

Charge virale élevée : ≥ 800 000 UI/ml

En monothérapie, la durée recommandée du traitement par Pegasis 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 (Cf. tableau 2)

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	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Génotype 2 et 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (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

Généralités

Lorsque la posologie doit être ajustée en raison de réactions indésirables modérées à sévères (réactions cliniques et/ou anomalies biologiques), une réduction initiale de la dose à 135 microgrammes est généralement suffisante. Toutefois, dans certains cas, une réduction de la dose à 90 microgrammes ou à 45 microgrammes est nécessaire. Des augmentations de la dose pourront être envisagées, avec retour éventuel à la posologie initiale lorsque les réactions indésirables se seront atténuées (voir mises en garde et précautions d'emploi et effets indésirables).

Cf. RCP pour les populations particulières

2 ACTUALISATION DES DONNEES CLINIQUES

Le laboratoire a fourni de nouvelles données, notamment une analyse rétrospective des études pivotales¹ NV15942 et NV15801 ayant conduit à une modification de la durée de traitement chez certains patients mono-infectés par le VHC (cf. RCP posologie et durée de traitement) et deux études post-inscription.

➤ **Etudes post-inscription (cf. annexe)**

I. Etude PEGASYS chez les patients avec transaminases élevées

Cette étude prospective, de suivi de cohorte, demandée en 2003, a débuté en septembre 2003 et prévoyait d'inclure 1 200 patients atteints d'hépatite C, recrutés auprès de 325 médecins hépato-gastroentérologues ou infectiologues, libéraux et/ou hospitaliers. Les patients étaient suivis environ 6 mois après la fin du traitement, afin de décrire notamment la proportion de patients ayant une réponse virologique soutenue, définie par une PCR qualitativement négative, six mois environ après la fin du traitement.

Au total, 2 101 patients ont été pris en compte à l'inclusion. Il s'agissait le plus souvent d'hommes (62%), âgés en moyenne de 47 ans et dont la contamination remontait à 21 ans. La majorité (70%) des patients n'avait pas été traitée pour leur hépatite C chronique avant l'inclusion, 14.7% étaient des « non-répondeurs » et 14.2% des « répondeurs-rechuteurs ». La valeur des ALAT était anormale dans 82% des cas, le plus souvent inférieure à 3 fois la valeur normale du laboratoire d'analyse (58.8% des cas).

¹ Les 2 études NV15942 et NV15801 ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence lors de la primo-inscription de PEGASYS (Cf. avis du 20 novembre 2002).

La durée médiane de traitement par Pegasys a été proche de la durée prévisionnelle lors de l'instauration du traitement (47.3 semaines pour les génotypes 1,4,5 et 24.9 semaines pour les génotypes 2,3).

Le traitement a été modifié au moins une fois durant le suivi (6 mois après la fin du traitement) pour 33% des patients, dans la majorité des cas du fait de troubles hématologiques. Les doses de PEGASYS (de 180 µg/semaine à l'inclusion dans 92.7% des cas à 75.8% à 6 mois) ont été le plus souvent diminuées à 135 µg/semaine (6% des cas à l'inclusion contre 17.1% à 6 mois), plus rarement à 90 µg voire moins.

Sur l'ensemble de la population étudiée (n=1377), 57% présentaient une réponse virologique soutenue après traitement par Pegasys +/- ribavirine. Ces résultats concordent avec ceux des essais cliniques analysés dans le dossier initial (55% et 69% dans deux essais différents, avis de la Commission du 20/11/2002).

II. Etude PEGASYS chez les patients avec transaminases normales (cf. annexe)

La Commission de Transparence avait souhaité la réalisation d'une modélisation afin de déterminer l'impact attendu de la spécialité PEGASYS en termes de morbi-mortalité chez les patients VHC positif à transaminases normales. L'étude présentée repose sur un modèle de type Markov qui simule la progression entre l'infection par le VHC et le décès par hépatocarcinome. L'objectif principal de l'étude était de prédire les effets de la bithérapie pegylée sur la morbi-mortalité des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases normales, en estimant leur impact sur la progression vers la fibrose extensive (F3-F4) et sur la mortalité liée au VHC.

Plusieurs scénarios ont été comparés :

- le scénario de base repose sur les pratiques actuelles : la population avec ALAT normales est traitée à partir de 2002, dans une proportion inférieure de 80% à la population avec ALAT élevées entre 2002 et 2004, dans une proportion inférieure de 70% à partir de 2005, et n'est pas retraitée ;
- les scénarii alternatifs remettent en cause les pratiques actuelles chez les malades avec transaminases normales :
 - o un second scénario considère que la population avec ALAT normales n'est plus traitée à partir de 2006
 - o le troisième scénario considère que la population avec ALAT normales est traitée dans les mêmes proportions que la population avec ALAT élevées à partir de 2006.

Dans la population des patients avec transaminases normales, la prise en charge thérapeutique du VHC depuis 1991 permettrait d'éviter 3 000 (2 800 - 3 700) cirrhoses C (diminution de 20%), 1 200 (1 000 - 1 700) complications de la cirrhose C (diminution de 14%) et 1 000 (900 - 1 300) décès (diminution de 13%) entre 2006 et 2025.

Le traitement des patients avec transaminases normales dans les mêmes proportions que les patients avec transaminases élevées est le scénario qui aurait le plus grand impact sur la morbi-mortalité.

Les analyses de sensibilité menées ont montré que ces résultats étaient robustes.

3 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

➤ D'après le panel EPPM/IMS (cumul mobil annuel février 2008) :

Il a été observé 47 000 prescriptions de PEGASYS. Les prescriptions ont été réalisées principalement par des gastro-entérologues (83 % des cas), avec une durée moyenne de prescription de 32 jours.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du Service médical rendu

Le laboratoire a fourni de nouvelles données. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du SMR par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu de ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.2.1. Conditionnements

Dans le traitement de l'hépatite chronique C, la Commission rappelle que les conditionnements proposés ne permettent pas sans perte de produit les ajustements posologiques à 90 µg et 45 µg que nécessitent certains patients.

4.2.2. Taux de remboursement : 65 %

² Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick Yéni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2008.

³ Lok. A. S. F and McMahon B. J. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Chronic Hepatitis B. Hepatology, Vol. 45, No 2, 2007. pp 507-539

Annexes

AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE SUR LES RESULTATS DEFINITIFS DES ETUDES POST-INSCRIPTION CONCERNANT LA SPECIALITE PEGASYS (LABORATOIRES ROCHE)

❖ ETUDE POST-INSCRIPTION CHEZ LES PATIENTS AVEC TRANSAMINASES ELEVEES

PROCOLE : Etude de cohorte sur l'utilisation de PEGASYS en milieu hospitalier et libéral chez des patients atteints d'hépatite chronique C (Etude HEPATYS)
VERSION : Rapport définitif de juin 2007
SPECIALITE : PEGASYS
LABORATOIRE : **Roche**
DATE AVIS : 04/09/2007

I. RAPPEL DE LA DEMANDE

La demande d'étude émane de la DGS et a été reprise dans la convention CEPS du 21/03/2003.

Le libellé de l'étude était le suivant :

« Le Laboratoire s'engage à mener une étude permettant d'évaluer les éléments suivants :

- description de la population rejointe, du motif de prescription, des traitements antérieurs et associés, de la durée de traitement et du devenir des malades,
- mesure de l'impact réel sur : morbidité, mortalité, pronostic par le biais éventuel d'une étude de cohorte⁴,
- mesure de l'impact de l'inscription au remboursement de ce médicament sur la consommation de soins. »

Le protocole de cette étude a été validé par la DGS (et non par le groupe ISP) et transmis à la Commission de la transparence en Mai 2005.

L'étude a débuté en octobre 2003. Il s'agissait d'une étude longitudinale, multicentrique et prospective, de type suivi de cohorte. Le protocole prévoyait d'inclure 1200 patients atteints d'hépatite C, recrutés auprès de 325 médecins hépato-gastroentérologues ou infectiologues, libéraux et/ou hospitaliers, et suivis environ 6 mois après la fin du traitement afin de décrire la proportion de patients inclus en réponse virologique prolongée.

II.COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES

La représentativité des médecins a été assurée par la comparaison des caractéristiques des médecins ayant participé à l'étude « Hepatys » à celles des médecins n'ayant pas participé (à partir de la base initiale de sondage portant sur l'ensemble des médecins hépato-gastroentérologues et infectiologues en France).

Les caractéristiques des 1 283 patients inclus n'ayant pas renvoyé leur auto-questionnaire en fin d'étude (6 mois environ après l'arrêt du traitement) étaient similaires à celles des patients l'ayant retourné (n=818), excepté sur le génotype (génotypes 2 et 3 moins fréquents en cas de non retour du questionnaire, 34% versus 43%) et de l'atteinte de la réponse virologique soutenue (49% versus 65%).

Les résultats sur la qualité de vie 6 mois environ après l'arrêt du suivi peuvent donc être surestimés (les patients ayant retourné leur auto-questionnaire présentant plus fréquemment une réponse virologique soutenue) et doivent être pris en compte avec précaution.

⁴ Il a été entendu, lors de négociations ultérieures entre le laboratoire et le CEPS, que la demande d'étude n'inclus plus cet objectif.

III. PRINCIPAUX RESULTATS

CARACTERISTIQUES DES MEDECINS

Les médecins actifs dans l'étude « Hepatys » sont représentatifs de l'ensemble des médecins prenant en charge des patients atteints d'hépatite C en France.

La plupart de ces médecins exercent en Ile de France (20%), PACA (14.9%), Rhône-Alpes (9.1%) et Languedoc-Roussillon (9.1%). Ce sont essentiellement des hépato-gastro-entérologues (94.9%), de sexe masculin (86%), exerçant majoritairement à l'hôpital (49.7%) ou en secteur mixte (24.6%) ; le secteur libéral seul représentant 25.7% des médecins inclus dans l'étude.

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

Sur les 2 211 patients initialement inclus, 110 ont été exclus de l'analyse, en raison essentiellement de données manquantes (en particulier sur la date d'instauration du traitement par PEGASYS ou sur l'âge du patient) ou d'un manque d'information quant à l'attestation d'information du patient.

Au total, 2 101 patients ont été pris en compte à l'inclusion.

Données socio-démographiques

Les patients atteints d'hépatite C chronique étaient essentiellement pris en charge en secteur public (62%), essentiellement dans les CHU (36%).

Ce sont le plus souvent des hommes (62%), âgés de 47 ans en moyenne, exerçant dans 52% des cas une activité professionnelle lors de l'instauration du traitement par PEGASYS, le plus souvent comme « employé » (dans 42.8% des cas). Les patients inactifs étaient le plus souvent des retraités (35.5%) et 13.4% étaient en invalidité.

Par ailleurs, pour les 805 femmes de la population d'analyse, l'existence ou non d'une contraception n'a été renseignée que pour 277 d'entre-elles (34%) et un test systématique de grossesse a été réalisé pour 48% des patientes de 50 ans et moins avant l'instauration du traitement par PEGASYS.

Description du registre des patients non inclus dans l'étude

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ont été comparées à celles des patients du registre des patients éligibles mais non inclus dans l'étude (N=472).

La proportion d'hommes est plus importante chez les patients non-inclus que chez les patients de l'étude (67% versus 62%, $p = 0.040$). Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur l'âge des patients.

Les motifs de non-inclusion étaient principalement liés à l'incapacité des patients de compléter les questionnaires en français (24.6% des cas), au fait que le médecin ne prévoyait pas de suivre personnellement le patient pendant toute la durée de l'étude (18.8%) ou que le patient était déjà inclus dans une autre étude (18.8%). Les refus de participation de la part du patient représentaient 12.2% des cas.

Histoire de la maladie, comorbidités et facteurs de risque associés

Le mode de contamination n'était pas connu pour un quart des patients environ. Lorsqu'il était connu, il s'agissait le plus souvent d'une contamination en relation avec une toxicomanie IV (40% des cas renseignés) ou d'origine nosocomiale (26%). En moyenne, la contamination des patients remontait à 21 ans.

La majorité (70%) des patients n'avait pas été traitée pour leur hépatite C chronique avant l'inclusion, 14.7% étaient des « non-répondeurs » et 14.2% des « répondeurs-rechuteurs ». Dans les CHU, la proportion de patients non répondeurs était plus importante (25%), au détriment des patients naïfs de traitement (60%).

Concernant les pathologies et facteurs de risque associés, les points suivants peuvent être relevés :

- 5.1% des patients inclus étaient co-infectés par le VIH et 1.2% par le VHB ;

- 23% des patients présentaient une dépression actuelle ou antérieure dont 47.4% recevaient un traitement en cours ;
- 34.9% des patients présentaient un tabagisme actuel et 5.8% une consommation d'alcool supérieure à 20 grammes/jour ;
- 20.3% de patients étaient toxicomanes, dont 54.8% recevaient un traitement substitutif en cours, le plus souvent par Subutex (63.5%) ou méthadone (35.6%) ;
- 12.6% de patients consommaient régulièrement du cannabis.

Examens biologiques et virologiques à l'inclusion

Les examens biologiques suivants ont été réalisés depuis moins de 3 mois avant l'instauration du traitement par Pegasys, dans 60% des cas pour la créatinine sérique, dans 69.5% des cas pour la TSH sérique et entre 83.7% et 84.9% des cas pour l'hémoglobine, la PNN et les plaquettes.

De manière générale, ils étaient plus souvent réalisés en secteur public que privé.

La recherche du VHC a été réalisée chez la quasi-totalité des patients atteints d'hépatite C chronique (99.7%). Les génotypes les plus représentés étaient les génotypes 1 (53%), 3 (25%) et 2 (12.4%).

Les patients avec un génotype 1, 4, 5 ou 6 représentaient 63% de la population de l'étude. La proportion de patients non répondeurs aux traitements antérieurs était plus élevée parmi ces patients (20%) que parmi les patients avec génotype 2 ou 3 (6%).

Les ALAT étaient disponibles chez 97% des patients. Leur valeur était anormale dans 82% des cas, le plus souvent inférieure (58.8% des cas) à 3 fois la valeur normale du laboratoire d'analyse.

La charge virale a été analysée depuis moins de 3 mois dans 64% des cas, depuis plus de 3 mois dans 23.6% des cas et n'avait pas été réalisée dans 12.3% des cas.

Chez les patients avec un génotype 1, 4, 5 ou 6, une charge virale récente était disponible plus souvent (69%) que chez les autres patients avec génotype 2 ou 3 (57%) et sa valeur médiane était plus élevée (620 065 UI/ml vs 500 000 UI/ml).

La PCR qualitative du VHC n'a pas été réalisée avant l'instauration du traitement dans 29% des cas. Dans 34.1% des cas, cet examen a été réalisé depuis plus de 3 mois et dans 37% des cas depuis moins de 3 mois. Dans ce dernier cas, le résultat du test était toujours positif.

Au total, pour 98% des cas, au moins un des 2 examens (charge virale et/ou PCR qualitative) a été réalisé et dans 74% des cas, l'un au moins de ces examens datait de moins de 3 mois avant l'inclusion.

Evaluation histologique à l'inclusion

Lors de l'instauration du traitement, 88% des patients disposaient d'une évaluation histologique (PBH et/ou marqueurs de substitution) : les PBH ont été réalisées chez 69% des patients et les marqueurs de substitution chez 35% d'entre eux. Les PBH ont été plus souvent réalisées chez les patients avec un génotype 1, 4, 5 ou 6 (76%) que chez les patients avec un génotype 2 ou 3 (56%), en CHU (79%) qu'en CH (64%) ou qu'en secteur libéral (62%). En revanche, les marqueurs de substitution étaient plus souvent disponibles en CH (40%) et en secteur libéral (37%) qu'en CHU (29%). Enfin, l'absence de PBH et/ou de marqueurs de substitution était plus rare en CHU (9%) qu'en CH ou en secteur libéral (14%).

Entre novembre 2003 et décembre 2004, la proportion de patients avec PBH a diminué (de 70% à 55% environ) et dans le même temps le recours aux marqueurs de substitution a augmenté.

Les scores METAVIR « combinés » montraient :

- un score d'activité A3 dans 17.2% des cas, A2 dans 41.5% des cas, A1 dans 37.3% des cas et A0 dans 4% des cas ;
- un score de fibrose F4 (cirrhose) dans 17.4% des cas, F3 dans 18.1% des cas, F2 dans 31.6% des cas, F1 dans 24.7% des cas et F0 dans 8.2% des cas.

Traitements et schémas thérapeutiques instaurés à l'inclusion

Une bithérapie associant PEGASYS à de la ribavirine a été instaurée dans 98% des cas. La dose a été fixée à 180 µg/semaine dans 93% des cas, sans différence observée selon le statut antérieur des patients ou son lieu de prise en charge.

La dose d'instauration de la ribavirine a été instaurée à 1 000 ou 800 mg/jour dans 79.9% des cas. Elle variait en fonction du génotype. Elle était instaurée à 800 mg pour la majorité des patients avec un génotype 2 ou 3 et à 1 000 mg ou 1 200 mg/jour pour les patients avec un génotype 1, 4, 5 ou 6.

La durée prévue du traitement lors de son instauration était de 48 semaines dans 65% des cas (en particulier pour les génotypes 1, 4 ou 5) et de 24 semaines dans 33% des cas (en particulier pour les génotypes 2 ou 3). La durée de traitement était plus fréquemment de 48 semaines chez les patients avec un score METAVIR de fibrose élevé.

Lors de l'inclusion, 13.2% des patients étaient sous traitement antidépresseur, 12.4% recevaient des anxiolytiques et 7% des antiasthéniques et des vitamines.

Modalités de prise en charge à l'inclusion

Au total, 23% des patients ont été hospitalisés lors de la mise sous traitement, dans le cadre d'une hospitalisation de jour le plus souvent (74%), d'une durée d'un jour et demi en moyenne. Les patients sont plus fréquemment hospitalisés en secteur public (27% en CHU, 43% en CH) qu'en secteur libéral (5%).

Par ailleurs, 55% des patients ont eu recours à une infirmière à domicile pour la réalisation des injections de PEGASYS.

Enfin, 22% des patients en activité professionnelle ont eu une prescription d'arrêt de travail à l'issue de la consultation d'inclusion, d'une durée médiane de 30 jours ; ces arrêts étant plus fréquents chez les ouvriers et les employés (25%) que chez les cadres supérieurs et les professions libérales (14%).

Données de suivi

Sur les 2 101 patients pris en compte à l'inclusion, une visite de fin de suivi (6 mois environ après l'arrêt du traitement par PEGASYS) était disponible pour 1 623 patients, soit 77% de la population d'analyse et un auto-questionnaire de fin d'étude était disponible pour 818 patients (39% de la population d'analyse).

Traitement au cours du suivi

Le traitement pour hépatite C chronique a été modifié au moins une fois durant le suivi pour 33% des patients, dans la majorité des cas du fait de troubles hématologiques.

Les doses de Pegasys (de 180 µg/semaine à l'inclusion dans 92.7% des cas à 75.8% à 6 mois) ont été le plus souvent diminuées à 135 µg/semaine (6% des cas à l'inclusion contre 17.1% à 6 mois), plus rarement à 90 µg voire moins.

La durée médiane effective de traitement par PEGASYS a été proche de la durée prévisionnelle lors de l'instauration du traitement (24.9 semaines et 47.3 semaines). Elle a été cependant inférieure à 20 semaines pour 11% des patients qui devaient être traités 24 semaines et inférieure à 44 semaines chez 38% des patients devant être traités 48 semaines. Dans 70% des cas, l'arrêt du traitement correspondait à la date initialement prévue. Les principales autres causes d'arrêt étaient liées à l'intolérance clinique (13%), l'inefficacité du traitement (11%) ou l'intolérance biologique (7%).

Le RCP de PEGASYS recommande pour les patients avec un génotype 1 de mesurer la charge virale 3 mois après le début du traitement afin de décider ou non de sa poursuite en fonction de l'existence ou non d'une réponse précoce (décroissance de la charge virale d'au moins 2 log₁₀). Du fait d'un nombre important de données manquantes sur ce paramètre (52.5%), l'analyse n'a porté que sur moins de la moitié des patients. Sur les 524 patients pour lesquels l'information est disponible, 409 (78%) ont présenté une diminution de la charge virale supérieure à 2 log₁₀, 3 mois après la mise sous traitement.

Les traitements associés à PEGASYS +/- ribavirine ont été plus fréquemment prescrits au cours du suivi des patients que lors de leur inclusion. Au cours du suivi, les traitements les plus fréquemment associés ont été : les antidépresseurs (18 à 21%), les anxiolytiques (18 à 20%), les antiasthéniques et les vitamines (11 à 15%).

Examens virologiques au cours du suivi

La proportion d'examens récents (faits depuis moins de 3 mois) pour la charge virale VHC a diminué progressivement de visite en visite au cours du temps (64% à l'inclusion, 23% à 6 mois après l'arrêt du traitement).

Inversement, les examens récents de PCR qualitative ont été réalisés de plus en plus fréquemment et la part des seules PCR qualitatives a progressé de 24% à 63% au détriment essentiellement de la seule charge virale (de 35% à 14%).

Modalités de prise en charge

La proportion de patients hospitalisés au cours du suivi est restée inférieure à 6%, quelle que soit la période étudiée et le nombre médian de jours d'hospitalisation a été de 1 jour (en prenant en compte les hospitalisations réalisées lors de l'instauration du traitement).

58% des patients ont eu recours à une infirmière au cours de leur traitement.

La proportion de patients actifs à l'inclusion et ayant eu un arrêt de travail est restée relativement stable au cours du traitement par PEGASYS : 22% à l'inclusion et 26% maximum au cours du suivi. Cette proportion a diminué à 11% 6 mois environ après l'arrêt du traitement. Au total, depuis l'instauration du traitement, 43% des patients ont eu au moins un arrêt de traitement. La durée médiane des arrêts de traitement a été de 75 jours.

Réponse virologique soutenue au traitement

La réponse virologique soutenue (RVS) était définie par une PCR qualitativement négative, six mois environ après la fin du traitement. L'information concernant la réalisation de cet examen plus de 3 mois après l'arrêt du traitement était disponible chez 1835 patients sur 2101 (87%) (rapport p 77). L'analyse n'a porté que sur 75% de ces patients, en raison des perdus de vue (14%), avec examen non réalisé par le médecin (7%) ou effectué en dehors des délais définis pour l'évaluation de la RVS (3%). Au total, l'évaluation a porté sur 1377 patients, soit 65.5% des patients pris en compte à l'inclusion.

Les caractéristiques de ces patients ont été comparées à celles des 724 autres patients. Ces caractéristiques étaient comparables en termes d'âge et de sexe. Il existait une différence statistiquement significative selon le statut thérapeutique ($p=0.025$), le génotype ($p=0.029$), le lieu de prise en charge ($p>0.001$) et la co-infection par le VIH ($p=0.011$).

Sur l'ensemble de la population étudiée ($n=1\ 377$), 57% des patients ont eu une réponse virologique soutenue après traitement par PEGASYS +/- ribavirine.

Après redressement sur l'âge, le sexe, le statut thérapeutique, le génotype, le lieu de prise en charge et la co-infection par le VIH, la RVS était de 56.8%.

Les patients présentant les caractéristiques suivantes lors de l'inclusion avaient plus de chance d'obtenir une réponse virologique soutenue :

- génotype 2 ou 3 (versus 1, 4, 5 ou 6)
- naïf de tout traitement antérieur pour hépatite chronique C et répondeur-rechuteur (versus non répondeur)
- âgé de moins de 40 ans (versus plus de 40 ans)

- score METAVIR de fibrose F0 F1 ou F2 (versus F3 ou F4)
- charge virale VHC < 800 000 UI/ml (versus >= 800 000 UI/ml).

En revanche, les éléments suivants n'influençaient pas la réponse virologique soutenue : sexe, poids, lieu de prise en charge (libéral ou CH versus CHU), dépression ou antécédents de dépression, toxicomanie, consommation actuelle d'alcool et valeur des ALAT (+/- 3 fois la valeur normale).

L'analyse multivariée n'a pas pris en compte la charge virale à l'inclusion (compte tenu des valeurs manquantes sur ce critère⁵). Elle a mis en évidence comme facteurs favorisant la réponse virologique soutenue :

- le statut thérapeutique antérieur (naïf de tout traitement antérieur pour hépatite chronique C versus non répondeur) : OR = 3.21, [2.23 ; 4.61], p<0.0001
- le génotype VHC (2 ou 3 versus 1, 4, 5 ou 6) : OR = 2.65, [2.01 ; 3.50], p<0.0001
- l'âge (moins de 40 ans versus plus de 40 ans) : OR = 2.36, [1.75 ; 3.18], p<0.0001
- score METAVIR de fibrose F0 F1 ou F2 (versus F3 ou F4) : OR = 1.67, [1.28 ; 2.18], p = 0.0002.

En entrant dans le modèle multivarié le critère de charge virale VHC, les résultats étaient confirmés, avec pour les patients présentant à l'inclusion une charge virale < 800 000 UI/ml plus de chance de présenter une réponse virologique soutenue (OR = 2.08, [1.50 ; 2.87], p <0.0001).

Tolérance perçue et adhérence au traitement

La perception des effets secondaires a été reportée par les médecins et les patients eux-mêmes.

Vers 3 mois de traitement, les effets secondaires sont qualifiés de « très gênants » par 26% des patients et 13% des médecins ou d'« assez gênants » par 51% des patients et 46% des médecins ; cette gêne perçue augmentant au cours du traitement. L'intensité de la gêne perçue est plus importante selon les patients que selon les médecins, quelle que soit la période d'observation.

Vers trois mois de traitement, le traitement par PEGASYS a été perçu pour 10% des patients comme très difficile et pour 31% de patients comme difficile à suivre (ces pourcentages sont respectivement de 9% et de 27% pour la ribavirine).

A l'arrêt du traitement, 17% des patients considèrent leur traitement par PEGASYS comme très difficile et 36% comme difficile à suivre (14% et 32% pour la ribavirine).

Les oublis de traitement ont été peu fréquents, de manière plus marquée pour PEGASYS que pour la ribavirine.

Délivrance et conditions d'élimination du matériel usagé

La délivrance de PEGASYS s'est effectuée dans plus de 93% des cas dans une pharmacie d'officine. Au total, 88% des patients ont affirmé avoir reçu une information sur les conditions d'élimination du matériel usagé, le plus souvent par voie orale et par le médecin. Dans 92% des cas, le matériel a été mis dans une boîte spécifique, remise à un personnel médical dans 90% des cas environ.

Qualité de vie

La qualité de vie a été décrite sur la base d'auto-questionnaires complétés par les patients à l'inclusion, vers 3 mois et vers l'arrêt du traitement, à partir du questionnaire HQLQ (Hepatitis Quality of Life Questionnaire), constitué du SF-36 et de dimensions évaluant spécifiquement

⁵ 800 valeurs manquantes sur 2101 patients analysés et 531 valeurs manquantes pour les 1377 patients avec RVS renseignée.

le retentissement de l'hépatite chronique C sur la qualité de vie du patient. L'évolution de la qualité de vie a été analysée entre l'inclusion et 6 mois environ après l'arrêt du traitement.

Les caractéristiques des 1 283 patients inclus n'ayant pas renvoyé leur auto-questionnaire en fin d'étude étaient similaires à celles des patients l'ayant retourné (n=818), excepté sur le génotype (génotypes 2 et 3 moins fréquents en cas de non retour du questionnaire, 34% versus 43%) et de l'atteinte de la RVS, 49% versus 65%).

Les résultats sur la qualité de vie 6 mois environ après l'arrêt du suivi peuvent donc être surestimés (les patients ayant retourné leur auto-questionnaire présentant plus fréquemment une réponse virologique soutenue) et doivent être pris en compte avec précaution.

Lors de l'instauration du traitement, la qualité de vie est essentiellement dégradée pour les dimensions « vitalité » (score à 44.9 +/- 20.7), « santé perçue » (score à 52.1 +/- 21.2) et « évolution de la santé perçue » (score à 43.4 +/- 21.3).

Les scores diminuent au cours du traitement, quelle que soit la dimension étudiée, suivi d'une amélioration 6 mois environ après la fin du traitement (mais dont le niveau n'atteint pas celui à l'inclusion).

Une analyse de covariance a étudié l'évolution des scores en fonction de la réponse virologique soutenue et en tenant compte des scores à l'inclusion : les patients avec réponse virologique soutenue présentent une amélioration significative de leur score de qualité de vie, sur toutes les dimensions étudiées à l'exception de la dimension « composants physiques », les patients sans réponse virologique soutenue présentant une dégradation de leur qualité de vie (sauf la dimension « détresse liée à la santé en raison de l'hépatite »).

Evolution de la situation professionnelle des patients

La situation professionnelle des patients à l'inclusion a porté sur 1 749 patients ayant rempli l'auto-questionnaire d'inclusion comportant une information sur leur activité professionnelle. Un auto-questionnaire de fin d'étude était disponible pour 754 d'entre eux, soit 36% de la population d'analyse.

A l'inclusion, 28% des patients ont déclaré être en activité professionnelle et 83% étaient salariés, en CDI dans le secteur privé pour la moitié d'entre eux. Globalement, les patients ont jugé leur travail adapté aux exigences de leur traitement, notamment au niveau des horaires permettant un suivi à l'hôpital. Toutefois, près de la moitié des patients ont évoqué la pénibilité de leur travail au niveau physique et psychologique et 29% d'entre eux ont déclaré avoir des difficultés à exercer leur activité du fait de leur hépatite C.

A l'inclusion, 72% des patients ont déclaré n'avoir pas d'activité professionnelle. 26% d'entre eux avaient plus de 60 ans. Parmi les patients ayant eu une activité professionnelle dans le passé, 31% ont déclaré que l'arrêt de leur activité était lié à leur hépatite C et 47% souhaitaient retravailler.

Vers 3 mois de traitement, 16% des patients (n=471) ayant une activité professionnelle à l'inclusion ont déclaré avoir eu un changement de situation professionnelle, le plus souvent en rapport avec l'hépatite C (des pourcentages comparables sont retrouvés vers l'arrêt du traitement et 6 mois après l'arrêt), qui correspondait le plus souvent à une réduction du temps de travail.

A contrario, 68% des patients qui avaient déclaré ne pas avoir d'activité professionnelle à l'inclusion avaient toutefois repris une activité au cours des 3 derniers mois (la situation observée vers l'arrêt du traitement étant similaire).

Impact sur la consommation de soins

Pour l'analyse économique, seuls les patients pour lesquels on disposait des informations sur les principaux postes de consommation de soins pendant la période de suivi ont été retenus

(N=1586). Pour ces patients, le coût direct moyen par patient de l'inclusion à l'arrêt du traitement par PEGASYS a été estimé à 9 977,5 euros. La part consacrée au traitement par PEGASYS (79.1%) et/ou ribavirine (6.6%) est la plus importante puisqu'elle représente 85.7% de ce coût. Les autres postes de dépenses pris en compte sont les examens complémentaires (5.1%), les hospitalisations complètes (3.8%), les consultations (2.5%), les hospitalisations de jour (1.2%), les soins infirmiers (1.0%) et les traitements associés (0.7%). Par ailleurs, au cours de la période de traitement, 26.2% des patients ont eu au moins un arrêt de travail. La durée moyenne de ces arrêts a été de 49.6 jours dont 47.2 jours indemnisés, soit un total moyen d'indemnités journalières de 1270 euros par arrêt. Rapporté aux patients, le montant des indemnités journalières s'élève à 636 euros, ce qui représente un peu plus de 6% des coûts médicaux directs.

CONCLUSION

L'étude a été menée dans de bonnes conditions, les analyses sont satisfaisantes et les résultats bien présentés.

Ces résultats sont informatifs quant à la description des patients traités, des modalités de traitement ainsi que de l'évolution des patients sous PEGASYS. Les résultats sur la réponse virale soutenue (57% six mois après l'arrêt du traitement) concordent avec ceux des essais cliniques analysés dans le dossier initial (55% et 69% dans deux essais différents, avis de la Commission du 20/11/2002).



◆ ETUDE POST-INSCRIPTION CHEZ LES PATIENTS AVEC TRANSAMINASES NORMALES

PROTOCOLE : Impact des traitements sur la morbi-mortalité des patients avec une hépatite chronique C et des transaminases normales
VERSION : Rapport version finale du 28/04/2008
SPECIALITE : PEGASYS
LABORATOIRE : Roche
DATE AVIS : 01/07/2008

I. RAPPEL DE LA DEMANDE

Les données des essais cliniques réalisés chez des patients avec transaminases normales ont montré uniquement un impact du traitement sur le taux de réponse virologique soutenu (critère intermédiaire). Aussi, la Commission de la transparence a souhaité avoir des données sur l'impact en termes de morbi-mortalité (avis du 06/07/2005).

Le libellé de l'étude était le suivant :

« Afin de déterminer l'impact attendu de la spécialité PEGASYS en termes de morbi-mortalité chez les patients VHC + à transaminases normales la Commission de Transparence souhaite la réalisation d'une étude permettant une modélisation à partir :

- de données robustes sur l'évolution naturelle de la maladie
- des résultats de suivi (patients VHC + avec transaminases normales), décrivant sur le long terme (et en fonction du génotype des patients) notamment,
 - l'évolution clinique (morbi-mortalité) et biologique (virémie notamment) de ces patients
 - la fréquence et les motifs des arrêts de traitement
 - la tolérance
 - les conditions d'utilisation de cette spécialité et les modalités de surveillance de ces patients
 - la durée effective du traitement

La durée de l'étude, déterminée par le Comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour pouvoir répondre aux questions posées. »

Le protocole de l'étude a été validé par le groupe ISP en novembre 2003 (mais s'agissant d'un modèle, la validation devait être définitive au vu des analyses de sensibilité). Il est à noter que le premier rapport de résultats soumis au groupe ISP en juin 2007 ne comportait pas ces analyses. Ces dernières ont été adressées à la Commission de la transparence en mai 2008.

II.ELEMENTS METHODOLOGIQUES

L'objectif principal de l'étude est de prédire les effets de la bithérapie pegylée sur la morbi-mortalité des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases normales, en estimant leur impact sur la progression vers la fibrose extensive (F3-F4) et sur la mortalité liée au VHC.

L'étude repose sur un modèle de type Markov avec une approche de rétro-calcul, basée sur l'hypothèse qu'une part de décès par hépatocarcinome est une conséquence des infections par le VHC survenues dans le passé. Le modèle simule la progression entre l'infection par le VHC et le décès par hépatocarcinome. Plusieurs scénarios ont été comparés :

- le scénario de base repose sur les pratiques actuelles : la population avec ALAT normales est traitée à partir de 2002, dans une proportion inférieure de 80% de la population avec ALAT élevées entre 2002 et 2004, et dans une proportion inférieure de 70% à partir de 2005, et n'est pas retraitée ;
- les scénarii alternatifs remettent en cause les pratiques actuelles chez les malades avec transaminases normales :
 - o un second scénario considère que la population avec ALAT normales n'est plus traitée à partir de 2006
 - o le troisième scénario considère que la population avec ALAT normales est traitée dans les mêmes proportions que la population avec ALAT élevées à partir de 2006.

III.PRINCIPAUX RESULTATS

III.1. Morbidité

La prise en charge thérapeutique du VHC depuis 1991 permettrait d'éviter 36 400 (35 600 - 36 500) cirrhoses C et 23 100 (22 400 - 23 200) complications de la cirrhose C, entre 2006 et 2025, dans la population globale.

Dans la population des patients avec transaminases normales, ces résultats sont de 3 000 (2 800 - 3 700) cirrhoses C évitées et 1 200 (1 000 - 1 700) complications de la cirrhose C sur les 20 années considérées, soit une diminution respective de 20% et de 14% de la morbidité dans cette population sur cette période.

Les analyses de sensibilité, surtout sensibles à la proportion de patients avec transaminases normales, montrent des résultats similaires, compris selon les hypothèses entre 29 600 et 37 800 cirrhoses C évitées (diminution de 28% à 36%) et entre 19 600 et 24 000 complications de la cirrhose C (diminution de 23% à 27%) sur la période considérée. Pour la population avec transaminases normales, ces résultats varient entre 1 600 et 4 800 pour les cirrhoses évitées (diminution de 18% à 23%) et entre 600 et 2 000 pour les complications de la cirrhose C (diminution de 13% à 15%).

III.2. Mortalité

La prise en charge thérapeutique du VHC depuis 1991 permettrait d'éviter 18 000 (16 800 - 18 600) décès liés au VHC sur une période de 20 ans par rapport à un scénario sans traitement (soit une diminution de 23%) : 11 600 (11 200 - 12 300) décès par décompensation et 6 300 (5 600 - 6 300) décès par CHC évités.

Dans la population des patients avec transaminases normales, ces résultats sont de 1 000 (900 - 1 300) décès évités (diminution de 13%).

Les analyses de sensibilité montrent des résultats similaires, compris selon les hypothèses, entre 15 400 et 18 500 décès évités (diminution de 20% à 24%) dans la population globale et entre 500 et 1 500 décès évités dans la population des patients avec transaminases normales (diminution de 11% à 14%) sur la période considérée.

III.3. Population avec transaminases normales : impact des scénarios alternatifs

Le scénario qui a le plus grand impact en termes de morbi-mortalité dans la population des patients avec transaminases normales est celui stipulant que les patients avec transaminases normales soient traités dans les mêmes proportions que ceux avec transaminases élevées : 1 400 (1 300 - 2 500) cirrhoses, 600 (600 - 1 000) complications de la cirrhose et 500 (500 - 800) décès supplémentaires seraient évités sur les 20 années considérées.

III.4. CONCLUSION

Cette étude de modélisation montre un impact positif du traitement par PEGASYS en termes de morbi-mortalité chez les malades à transaminases normales avec 3 000 cirrhoses C et 1 200 complications de la cirrhose C évitées jusqu'en 2025 (diminution respective de 20% et de 14% de la morbidité dans cette population sur cette période) et 18 000 décès liés au VHC évités (diminution de 23%).

Cet impact serait majoré dans le cas où les patients avec transaminases normales seraient traités dans les mêmes proportions que les patients avec transaminases élevées (1 400 cirrhoses, 600 complications de la cirrhose et 500 décès supplémentaires seraient évités sur les 20 années considérées).