



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 décembre 2008

**VIRAFERONPEG 50 µg/ 0.5 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 : code CIP 355 189.3

B/4 : code CIP 355 191.8

**VIRAFERONPEG, stylo pré-rempli de 50 µg**

B/1 : code CIP 359 419.3

B/4 : code CIP 359 420.1

**VIRAFERONPEG, stylo pré-rempli de 80 µg**

B/1 : code CIP 359 423.0

B/4 : code CIP 359 424.7

**VIRAFERONPEG, stylo pré-rempli de 100 µg**

B/1 : code CIP 359 428.2

B/4 : code CIP 359 429.9

**VIRAFERONPEG, stylo pré-rempli de 120 µg**

B/1 : code CIP 359 433.6

B/4 : code CIP 359 434.2

**VIRAFERONPEG, stylo pré-rempli de 150 µg**

B/1 : code CIP 359 437.1

B/4 : code CIP 359 438.8

**Laboratoires SCHERING-PLOUGH**

Peginterféron alfa 2b

Liste I

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

Date de l'AMM initiale (monothérapie) : 29 mai 2000

Date du dernier rectificatif d'AMM : 10 juillet 2008

**Motif de la demande** : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication « *chez les patients atteints d'hépatite C chronique en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine en bithérapie* » ou *par interféron alfa en monothérapie.* »

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Peginterféron alfa 2b

## 1.2. Originalité

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication chez les patients :

- non répondeurs à une monothérapie et à une bithérapie
- rechuteurs à une bithérapie (les patients rechuteurs à la monothérapie étaient déjà inclus dans l'indication précédente).

## 1.3. Indication

« ViraferonPeg est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs, y compris les patients naïfs co-infectés avec une infection VIH stable.

La meilleure façon d'utiliser ViraferonPeg dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Cette association est indiquée chez les patients naïfs y compris les patients co-infectés avec une infection VIH stable et **chez les patients en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine en bithérapie ou par interféron alfa en monothérapie.**

L'interféron en monothérapie, dont ViraferonPeg, est indiqué principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine lorsque ViraferonPeg est utilisé en association avec la ribavirine ».

## 1.4. Posologie.

« Le traitement doit être initié et suivi uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des patients ayant une hépatite C.

ViraferonPeg doit être administré en injection sous-cutanée hebdomadaire. La dose administrée dépend de son utilisation en association avec la ribavirine ou en monothérapie.

### Traitement combiné

ViraferonPeg 1,5 microgrammes/kg/semaine avec des gélules de ribavirine.

La dose requise de 1,5 µg/kg de Viraferon Peg à utiliser en association avec la ribavirine peut être administrée en fonction du poids du patient avec le dosage adapté de ViraferonPeg stylo/flacon (cf tableau RCP).

Les gélules de ribavirine sont administrées par voie orale quotidiennement en deux prises au moment des repas (matin et soir).

### Viraferon Peg en monothérapie.

En monothérapie, la posologie de ViraferonPeg est 0,5 ou 1,0 microgramme/kg/semaine. Le plus faible dosage disponible en flacon ou en stylo est 50 µg/0,5 ml ; par conséquent, pour les patients à qui la posologie de 0,5 µg/kg/semaine a été prescrite, les volumes d'injection doivent être ajustés cf. RCP.

### Durée du traitement :

Pour les patients présentant une réponse virologique à la 12<sup>ème</sup> semaine, le traitement doit être poursuivi au moins 3 mois de plus (soit une durée totale de 6 mois). La décision de

poursuivre le traitement jusqu'à 1 an doit être basée sur les autres facteurs pronostics (par exemple, génotype, âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale) ».

## RAPPEL

### Durée du traitement - Patients naïfs (Viraferonpeg en traitement combiné) :

Prédictibilité d'une réponse virologique prolongée : Les patients de génotype 1 qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12ème semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec réponse virologique prolongée.

- Génotype 1 : Pour les patients présentant une réponse virologique à la 12ème semaine, le traitement doit être poursuivi 9 mois de plus (soit une durée totale de 48 semaines).

Dans le sous-groupe de patients de génotype 1 avec une faible charge virale (< 600.000 UI/ml) ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à la 4ème semaine de traitement et restant indétectable à la 24ème semaine, le traitement peut soit être arrêté après ces 24 semaines de traitement soit être poursuivi 24 semaines supplémentaires (soit une durée totale de traitement de 48 semaines).

Cependant, un traitement d'une durée de 24 semaines peut être associé à un risque plus élevé de rechute par rapport à un traitement de 48 semaines (voir rubrique 5.1).

- Génotype 2 ou 3 : Il est recommandé que tous les patients soient traités pendant 24 semaines, à l'exception des patients co-infectés VHC-VIH qui doivent être traités 48 semaines.

- Génotype 4 : En général, les patients de génotype 4 sont considérés comme plus difficiles à traiter et les données limitées de l'étude (n = 66) sont compatibles avec une durée de traitement identique à celle recommandée pour le génotype 1.

### Co-infection VHC-VIH

La durée de traitement recommandée pour les patients co-infectés VHC-VIH est de 48 semaines, quel que soit le génotype.

### Durée du traitement Patients naïfs (Viraferon Peg en monothérapie) :

Pour les patients présentant une réponse virologique à la 12ème semaine, le traitement doit être poursuivi au moins 3 mois de plus (soit une durée totale de 6 mois). La décision de poursuivre le traitement jusqu'à 1 an doit être basée sur les autres facteurs pronostics (par exemple, génotype, âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale) ».

### **Durée du traitement : Retraitement (Extension d'indication)**

Prédictibilité d'une réponse virologique prolongée : tous les patients, quel que soit leur génotype, ayant un taux sérique d'ARN-VHC au-dessous des limites de détection à la 12ème semaine devraient être traités 48 semaines. Les patients retraités qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12ème semaine ont peu de chance de devenir des répondeurs après 48 semaines de traitement

Cf. RCP

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2008

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs  
L03 : immunostimulants  
L03AB : interférons  
L03AB10 : peginterféron  $\alpha$ -2b

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

### 2.2.1. Médicaments de comparaison

VIRAFERONPEG est le seul interféron alfa pégylé à avoir obtenu cette extension d'indication.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique comporte 1 étude clinique de phase III (Etude P02370), non comparative chez des patients non répondeurs ou rechuteurs à un premier traitement qui était :

- une bithérapie non pégylée (interféron alfa non pégylé et ribavirine) ou
- une bithérapie pégylée (interféron alfa pégylé et ribavirine ).

Trois autres études cliniques publiées (études Moucari, Jacobson et Krawitt), réalisées chez des patients en échec à un premier traitement qui était :

- une bithérapie non pégylée (interféron alfa non pégylé et ribavirine) ou
- une monothérapie

La Commission note que la Conférence de consensus de 2002 sur le traitement de l'hépatite chronique C recommande l'utilisation d'une bithérapie pégylée (interféron alfa pégylé et ribavirine ) chez les patients naïfs en premier traitement.

### 3.1. Efficacité chez les patients en échec d'un premier traitement

#### 3.1.1. Etude P02370

**Objectif** : évaluer l'efficacité de ViraferonPeg + Rebetol chez des patients adultes ayant une fibrose hépatique modérée à sévère, en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur) à une bithérapie non pégylée (interféron alfa non pégylé et ribavirine) ou pégylée (interféron alfa pégylé et ribavirine )

**Méthodologie** : étude de phase III, non comparative.

#### Critères d'inclusion :

- patients adultes de 18 à 65 ans
- porteurs d'une hépatite chronique C avec fibrose hépatique modérée à sévère ou cirrhose (score METAVIR F2, F3, F4)
- patients en situation d'échec à un traitement préalable par interféron alfa pégylé (ou non) et ribavirine.

#### L'échec au traitement précédent était défini :

- soit par une non réponse complète définie par un taux d'ARN du VHC sérique ou plasmatique positif à la fin d'une période minimale de 12 semaines de traitement,
- soit par une rechute définie par un taux d'ARN du VHC négatif à la suite d'un traitement minimal de 12 semaines et ayant rechutés (positivité de l'ARN du VHC) pendant la période de suivi post-thérapeutique.

**Traitement** : ViraferonPeg (1.5µg/ kg, une fois par semaine) en association à Rebetol (posologie en fonction du poids corporel).

Posologie du REBETOL	
Poids du patient	Dose quotidienne (mg)
40 – 65 kg	800
>65 – 85 kg	1 000
>85 – 105 kg	1 200
>105 – 125 kg	1 400

A la 12ème semaine les patients ayant un ARN du VHC négatif ou une diminution de plus de 2 log de la charge virale poursuivaient leur traitement 48 semaines. Les non répondeurs pouvaient être inclus à partir de la 18ème semaine dans des protocoles de maintenance (ARN du VHC positif ou diminution inférieure à 2 log à la 12ème semaine) qui ne font pas l'objet de ce dossier.

**Critère principal d'évaluation** : réponse virologique prolongée à la 24<sup>ème</sup> semaine après la fin du traitement de 48 semaines (ARN -VHC indétectable).

**Caractéristiques des patients à l'inclusion :**

Traitement préalable :

- Interféron non pégylé + ribavirine : 77% des patients (bithérapie non recommandée en traitement de première intention depuis 2002)
- Interféron pégylé alfa-2a + ribavirine : 16% des patients
- Interféron pégylé alfa-2b + ribavirine : 7% des patients

Génotype : 80% de génotype 1

Score METAVIR : F4 (cirrhose) : 40%

**Résultats** (analyse intermédiaire) :

Population : Au total, 1 336 patients sur 2293 ont été évalués.

Une réponse virologique prolongée (ARN-VHC indétectable) a été observée chez tous les patients quel que soit le traitement précédent dans 22.6% (303/1336) des cas [IC 99% : 19.7 ; 25.6], 24 semaines après l'arrêt du traitement :

Réponse virologique prolongée 24 semaines après les 48 semaines de traitement en fonction du traitement précédent :

	Patients en échec au traitement Interféron alfa/Ribavirine		Patients en échec au traitement Peginterféron alfa/Ribavirine	
	RVP % (n)	IC 99 %	RVP % (n)	IC 99 %
<b>Tous les sujets</b>	<b>25 (255/1 030)</b>	<b>[21;28]</b>	<b>16 (48/299)</b>	<b>[11;22]</b>
Réponse précédente				
<b>Rechuteurs</b>	<b>45 (95/213)</b>	<b>[36;53]</b>	<b>36 (40/112)</b>	<b>[24;47]</b>
Génotype 1/4	34 (52/154)	[24;44]	29 (24/83)	[16;42]
Génotype 2/3	73 (41/56)	[58;89]	16/29	-
<b>Non répondeurs</b>	<b>17 (117/673)</b>	<b>[14;21]</b>	<b>4 (7/172)</b>	<b>[0;8]</b>
Génotype 1/4	13 (75/592)	[9;16]	4 (6/160)	[0;8]
Génotype 2/3	51 (40/78)	[37;66]	1/10	-
<b>Génotype</b>				
1	17 (138/825)	[13;20]	12 (28/243)	[6;17]
2/3	62 (103/166)	[52;72]	44 (17/39)	[23;64]
4	31 (10/32)	[10;52]	3/15	-
<b>Score de fibrose METAVIR</b>				
F2	33 (92/289)	[25;39]	23 (15/66)	[9;36]
F3	27 (86/323)	[20;33]	17 (16/92)	[7;28]
F4	19 (77/416)	[14;23]	12 (17/141)	[5;19]
<b>Charge virale Initiale</b>				
Forte Charge virale (> 600 000 UI/ml)	21 (128/622)	[16;25]	9 (17/192)	[4;14]
Faible Charge Virale (< 600 000 UI/ml)	31 (127/406)	[25;37]	29 (30/105)	[17;40]

## Répartition des patients rechuteurs et non répondeurs (documentés)

	Interféron alfa / ribavirine	Peginterféron alfa / ribavirine
Patients Rechuteurs	213	112
Patients non répondeurs	673	172
Total	886	284

Dans le sous-groupe des rechuteurs, la réponse virologique prolongée a été de :

- 45% (95/213) dans le groupe des patients en échec à Interféron alfa / ribavirine
- 36% (40/112) dans le groupe des patients en échec à Peginterféron alfa / ribavirine

Dans le sous-groupe des non répondeurs, la réponse virologique prolongée a été de :

- 17% (117/673) dans le groupe du traitement précédent Interféron alfa / ribavirine
- 4% (7/172) dans le groupe du traitement précédent Peginterféron alfa / ribavirine

La réponse virologique obtenue suite à un retraitement a été moins fréquente :

- chez les patients non répondeurs que chez les patients rechuteurs
- chez les patients non répondeurs à un précédent traitement par un interféron pégylé/ribavirine que chez les patients non répondeurs à un interféron non-pégylé/ribavirine.
- chez les patients de génotype 1, chez les patients avec fibrose avancée et chez les patients à forte charge virale initiale quel que soit le traitement antérieur (interféron alfa pégylé ou non pégylé).

Par ailleurs, chez les patients tous génotypes confondus qui avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables à la 12ème semaine de traitement, le taux de réponse virologique prolongée était très faible.

En effet, chez ceux qui avaient, à la 12ème semaine, une diminution  $> 2 \log_{10}$  de la charge virale sans négativation de la charge virale, la réponse virologique prolongée n'était que de 6% (18/308) et elle était de 0% (0/449) chez ceux qui n'avaient pas eu une diminution  $> 2 \log_{10}$  de la charge virale.

En revanche, chez les patients, qui avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables à la 12ème semaine de traitement, le taux de réponse virologique prolongée était de 56% (281/501).

En conséquence, les patients retraités qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12ème semaine (c'est à dire les patients qui ont eu des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables) ont peu de chance de devenir des répondeurs après 48 semaines de traitement.

### 3.1.2. Etude Moucari et al J.<sup>1</sup> (2006)

**Objectif** : évaluer l'efficacité et la tolérance de ViraferonPeg + Rebetol chez des patients adultes en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur<sup>2</sup>) à un précédent traitement par bithérapie non pégylée.

**Méthodologie** : étude clinique non comparative

154 patients ont été inclus dans l'étude.

- 101 patients étaient non répondeurs à un traitement antérieur
- 53 patients étaient rechuteurs à un traitement antérieur

47,4 % des patients avaient un score Metavir F3-F4

71,4% des patients avaient un génotype 1

<sup>1</sup> Moucari et al. J. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. Journal of hepatology 46 (2007). 596-604.

<sup>2</sup> La non réponse était définie comme un taux d'ARN-VHC détectable à la fin la fin d'une période minimale de 12 semaines.

**Traitement :** interféron alfa-2b pégylé (1.5µg/ kg/ semaine) + Rebetol (≤75 kg : 1 000 mg et >75 kg : 1 200 mg) pendant 48 semaines.

**Critère principal d'évaluation :** réponse virologique prolongée définie par un ARN-VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement

**Résultats :**

Une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 28.6 % (44/154) de la population générale :

- 12.9 % dans le groupe des patients non répondeurs
- 58.5 % dans le groupe des patients rechuteurs.

**3.1.3 Etude Jacobson <sup>3</sup>(février 2000)**

**Objectif :** évaluer l'efficacité de ViraferonPeg (à 2 posologies différentes)+Rebetol chez des patients adultes en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur<sup>4</sup>) à un précédent traitement par bithérapie non pégylée ou monothérapie.

**Méthodologie :** étude de phase III comparative en ouvert

321 patients ont été inclus dans l'étude :

- 219 patients non répondeurs traités antérieurement par bithérapie et 47 traités par monothérapie
- 55 patients rechuteurs traités antérieurement par bithérapie

89 % des patients avaient un génotype1

39 % des patients avaient un score Metavir F3-F4

**Traitement :** 2 groupes de traitement : peginterferon alfa-2b 1,5µg/semaine + ribavirine 800 mg/jour en 2 prises (160 patients) (posologie de l'AMM) (N= 160)

-peginterferon alfa-2b 1,0µg/semaine+ribavirine1.000ou1.200 mg/jour en 2 prises (N= 161) pendant 48 semaines

**Critère principal d'évaluation :** réponse virologique prolongée définie par un ARN-VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement

**Résultats :**

Dans le groupe de traitement correspondant à la posologie de l'AMM, une réponse virologique a été obtenue chez 18 % des patients : 10% chez les non répondeurs et 50% chez les rechuteurs.

**3.1.4 Etude Krawitt <sup>5</sup> (2000/2001)**

**Objectif :** évaluer l'efficacité de ViraferonPeg + Rebetol chez des patients adultes en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur<sup>4</sup>) à un précédent traitement par bithérapie non pégylée ou monothérapie

**Méthodologie :** étude de phase III non comparative

182 patients ont été inclus dans l'étude :

- 116 patients non répondeurs
- 66 patients rechuteurs

87 % des patients avaient un génotype1

<sup>3</sup> Jacobson and al. A randomized trial of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in retreatment of chronic hepatitis C. American Journal of Gastroenterology 2005 ; 100:2453-2462.

<sup>4</sup> La non réponse était définie comme un taux d'ARN-VHC détectable à la fin la fin d'une période minimale de 24 semaines

<sup>5</sup> Krawitt and al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 43 (2005) 243-249.

17 % des patients avaient un score Metavir F4

**Traitement** : peginterféron alfa-2b 100 µg/semaine (poids < 75Kg) et 150 µg/semaine (poids >75kg) en association avec 1000 mg de ribavirine pendant 48 semaines

**Critère principal d'évaluation** : réponse virologique prolongée définie par un ARN-VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement

**Résultats :**

Une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 32 % (IC<sub>95%</sub> : 27-40%) des patients (59/182)

- 20% chez les patients non répondeurs
- 55 % chez les patients rechuteurs

**3.2 Données d'efficacité à long-terme** (extrait RCP actualisé)

« Une large étude clinique de suivi à long-terme a enrôlé 567 patients ayant préalablement été traités par ViraferonPeg (avec ou sans ribavirine) lors d'une étude clinique.

L'objectif de cette étude était l'évaluation du maintien de la réponse virologique prolongée et l'estimation de l'impact d'une virémie négative continue sur les résultats cliniques.

Un suivi à long-terme de 5 ans minimum après la fin du traitement était disponible chez 327 patients et seulement 3 des 366 répondeurs prolongés ont rechuté pendant l'étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée maintenue à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 99 % (IC 95 % : 98-100 %).

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec ViraferonPeg (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long-terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose ».

**3.3 Tolérance**

(extrait RCP/Rappel)

« Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques avec ViraferonPeg en association à la ribavirine, observés chez plus de la moitié des patients, ont été des céphalées, réactions au point d'injection et fatigue.

D'autres effets indésirables importants rapportés chez plus de 25 % des sujets comportaient des myalgies, de la fièvre, une asthénie, une alopecie, des nausées, une anorexie, une perte de poids, une dépression, une irritabilité et des insomnies.

La fatigue, l'alopecie, le prurit, les nausées, l'anorexie, la perte de poids, l'irritabilité et l'insomnie surviennent à un taux particulièrement plus faible chez les patients traités par ViraferonPeg en monothérapie par comparaison à ceux traités par bithérapie.

La sévérité des effets indésirables les plus fréquemment rapportés a été principalement légère à modérée et les effets indésirables ont pu être gérés sans avoir recours à des modifications de doses ou un arrêt de traitement.

Dans un essai clinique, 1,2 % des patients traités avec ViraferonPeg ou interféron alfa-2b en association avec ribavirine ont rapporté au cours du traitement des effets psychiatriques affectant le pronostic vital. Ces effets comprenaient idées suicidaires et tentatives de suicide ».

Chez les patients en situation d'échec et retraités

Le profil de tolérance a été comparable à celui observé chez les patients naïfs de traitement. La fréquence des effets indésirables graves a été similaire à celle observée chez les patients naïfs.



### 3. 4 Conclusion

La réponse virologique prolongée observée 24 semaines après l'arrêt du retraitement a été de l'ordre de 20% dans l'ensemble de la population des patients retraités après échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine.

Elle a été significativement moins fréquente chez :

- les patients non répondeurs que chez les patients rechuteurs
- les patients non répondeurs à un précédent traitement par un interféron pégylé/ribavirine que chez les patients non répondeurs à un interféron non-pégylé/ribavirine (4 % -17 %).
- les patients de génotype 1, les patients avec fibrose avancée et les patients à forte charge virale initiale quel que soit le traitement antérieur (interféron alfa pégylé ou non pégylé).

Chez les patients non répondeurs, notamment chez les patients de génotype 1 et ayant bénéficié d'une bithérapie pégylée en premier traitement, un très faible pourcentage de réponse virologique prolongée a été observée : 4% (6/160).

Par ailleurs, chez les patients retraités qui avaient à la 12ème semaine de traitement des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables et une diminution > 2 log<sub>10</sub> de la charge virale, un très faible pourcentage de réponse virologique prolongée a été observée : 6% (18/308).

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications à long terme : cirrhoses, insuffisance hépato-cellulaire, carcinomes hépatocellulaires.

Il s'agit d'un traitement curatif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement en bithérapie (en association à la ribavirine). En cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine, ces spécialités sont utilisées en monothérapie.

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

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique :

- chez les patients rechuteurs à un précédent traitement par bithérapie pégylée ou non pégylée et ribavirine
- chez les patients non répondeurs à un précédent traitement par bithérapie (pégylée ou non pégylée) et par l'interféron alpha en monothérapie.

Intérêt de Santé Publique :

L'hépatite C représente un fardeau de santé publique modéré.

Ce fardeau reste modéré dans la population correspondant à l'indication (patients en échec à un précédent traitement par bithérapie interféron alfa-ribavirine ou monothérapie par interféron alfa), malgré un nombre plus restreint de patients mais du fait du niveau de sévérité de la maladie dans cette sous-population.

La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques C correspond à un besoin de santé publique s'inscrivant dans la cadre d'une priorité établie (GTNDO\*).

Les données des essais cliniques réalisés chez les patients prétraités en échec (rechuteurs ou non répondeurs) ont montré l'impact du traitement sur le taux de réponse virologique prolongée (à 24 semaines) et ce, principalement chez les rechuteurs. Il est difficile à partir de ce critère intermédiaire de juger de l'impact de l'association VIRAFERONPEG-REBETOL en termes de morbi-mortalité (évolution vers la chronicité, fibrose hépatique, cancer hépatique ..) chez ces patients en échec de traitement.

Le traitement par VIRAFERONPEG-REBETOL des patients pré-traités en échec ne semble donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la bithérapie VIRAFERONPEG-REBETOL dans cette extension d'indication aux patients pré-traités en échec.

\*GTNDO : Groupe technique national de définition des objectifs (DGS-2003)

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

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

Absence d'amélioration du service médical rendu.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Les recommandations de la Conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique C de février 2002 n'ont pas été actualisées.

Le traitement actuellement indiqué chez les patients en cas d'échec à un premier traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine ou par interféron alfa en monothérapie est le VIRAFERONPEG associé au REBETOL en l'absence d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Le niveau d'efficacité du retraitement, en termes de réponse virologique prolongée, diffère notamment en fonction :

- du type d'échec au premier traitement
- de la composition du premier traitement
- du génotype
- du score de fibrose

Chez les patients rechuteurs à un premier traitement par bithérapie pégylée ou non pégylée ou par monothérapie (patients définis par un taux sérique d'ARN du VHC non détectable en fin du premier traitement et se répositivant pendant la période post-thérapeutique) VIRAFERONPEG et REBETOL sont indiqués en association.

Chez les patients non répondeurs, une réponse virologique prolongée a été principalement observée chez les patients non répondeurs à un premier traitement par bithérapie non pégylée ou par monothérapie. A l'inverse la probabilité d'obtenir une réponse virologique prolongée est très faible chez les patients non répondeurs à un premier traitement par bithérapie pégylée aux posologies et durée de traitement recommandées.

Par ailleurs chez les patients rechuteurs et non répondeurs quel que soit leur génotype, la décision de poursuivre le traitement est fondée sur l'indétectabilité du taux sérique d'ARN du VHC à la 12ème semaine de traitement.

#### 4.4. Population cible

La prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France (données INVS 2004<sup>6</sup>) à environ 0,84% (IC 95%: 0,65-1,10) soit 367 055 personnes (269 361-464 750).

Chez les personnes ayant des anticorps anti-VHC, la prévalence de l'infection chronique (ARN positif) a été estimée à 65% (IC 95%: 50-78), ce qui correspond à une prévalence globale dans la population de 0,53% (IC 95%: 0,40-0,70) soit 221 386 personnes (158 909-283 862).

Seulement 59,1% de ces personnes sont diagnostiquées, soit 130 839 patients (93 915-167 762). Une part de ceux-ci ne pourra être traitée suite à une contre-indication au traitement (décompensation hépatique par exemple) ; celle-ci peut être estimée à environ 10%<sup>7</sup>(données 2006 dans les pôles de référence - stades cirrhose et cirrhose décompensée).

En conséquence, la population cible éligible à un traitement serait de l'ordre de 85 000 à 151 000 personnes.

Enfin, en plus des cas déjà diagnostiqués, il faut tenir compte des nouveaux cas d'hépatite C qui seront diagnostiqués au cours de l'année. Ce chiffre est estimé à 5 000 nouveaux cas par an en France<sup>8</sup>, dont la proportion de personnes pouvant bénéficier d'un traitement est estimée<sup>9</sup> à environ 25% soit 1250 patients.

Parmi les personnes porteuses d'une hépatite C chronique et diagnostiquée, il faut distinguer celles qui ont déjà été traitées de celles qui n'ont pas reçu de traitement.

Dans le groupe des personnes déjà traitées, il faudrait pouvoir estimer le nombre de personnes qui pourrait bénéficier d'un retraitement (=extension de l'indication) :

- une étude européenne récente<sup>10</sup> réalisée à partir des données IMS estime que 16% des personnes atteintes par le VHC en France (prévalence de la séropositivité des anticorps) ont déjà reçu un traitement soit environ 62 000 patients.

- selon les études observationnelles ADEQUATION et HECOS<sup>11</sup>, la part des patients traités non-répondeurs et rechuteurs au traitement serait d'environ 30 à 40% (soit de 28 200 à 67 200 patients).

Dans la mesure où les patients rechuteurs à la monothérapie étaient déjà inclus dans l'indication précédente, la population cible correspondant à l'extension d'indication peut-être estimée entre 28 200 à 67 200 patients au maximum.

#### 4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension de l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnements : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %

<sup>6</sup> Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 – Institut de veille sanitaire, InVS, Saint-Maurice, mars 2007.

[http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)

<sup>7</sup> Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires 2001-2006. Institut de veille sanitaire – Avril 2008. [http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite\\_c/poleref\\_volontaire/stades\\_cliniques.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_c/poleref_volontaire/stades_cliniques.pdf)

<sup>8</sup> Roudot-Thoraval F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ;26 :B138-B143

<sup>9</sup> Institution d'un traitement anti-viral (a) chez les patients ARN positif nouvellement pris en charge par les pôles de référence 2004-2006. [http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite\\_c/poleref\\_volontaire/anti\\_viral.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_c/poleref_volontaire/anti_viral.pdf)

<sup>10</sup> Lettmeier B, Mühlberger N, Schwarzer R, Sroczynski G, Wright D, Zeuzem S, Siebert U. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2008 Oct;49(4):528-36.

<sup>11</sup> Voir l'annexe de l'avis de la commission de la transparence du 17 septembre 2008 de VERA-FERONPEG : Avis du groupe ISP sur les études présentées par la laboratoire Schering Plough concernant la spécialité VIRAFERONPEG.