



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 juin 2010

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

Laboratoire 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 (extension d'indication) : 12 novembre 2009

Motif de la demande : extension d'indication dans le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, et ayant un ARN-VHC positif.

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Interféron alfa 2b

1.2. Indications (Rappel et extension d'indication)

Rappel :

« Patients adultes

ViraferonPeg est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN-VHC positif, y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement 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 alpha (pégylé ou non pégylé) et ribavirine en bithérapie ou par interféron alpha en monothérapie (voir rubrique 5.1).

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

Extension de l'indication :

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents :

ViraferonPeg est indiqué, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, et ayant un ARN-VHC positif.

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance. La réversibilité de l'inhibition de la croissance n'est pas certaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit : RCP).

Se reporter également au RCP de la ribavirine gélules ou solution buvable lorsque ViraferonPeg est utilisé en association avec la ribavirine. »

1.3. Posologie (dans l'extension d'indication)

« Chez l'enfant et l'adolescent, la posologie est déterminée en fonction de la surface corporelle pour ViraferonPeg et en fonction du poids pour la ribavirine. La posologie de ViraferonPeg recommandée est de 60 µg/m²/semaine en sous cutané en association avec la ribavirine à 15 mg/kg/jour par voie orale en deux prises au moment des repas (matin et soir).

Durée du traitement

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Par extrapolation des données cliniques sur l'association avec l'interféron non pégylé dans la population pédiatrique (valeur prédictive négative de 96 % pour l'association interféron alfa-2b/ribavirine), les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont très peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et adolescents recevant l'association

ViraferonPeg/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est < 2 log₁₀ par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24^{ème} semaine de traitement.

- Génotype 2 ou 3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.
- Génotype 4 : Seuls 5 enfants et adolescents de génotype 4 ont été traités dans l'essai clinique ViraferonPeg/ribavirine. La durée de traitement recommandée est de 1 an. Il est recommandé d'interrompre le traitement des enfants et adolescents recevant l'association ViraferonPeg/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est < 2 log₁₀ par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24^{ème} semaine de traitement ».

Précaution d'emploi (extrait RCP):

« Croissance et développement (enfants et adolescents) :

Au cours de la thérapie durant jusqu'à 48 semaines chez les patients âgés de 3 à 17 ans, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP). Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine montrent également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans.

Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant :

Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance dont la réversibilité n'est pas certaine.

Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, tels que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
 L03 : immunostimulants
 L03AB : interférons
 L03AB10 : peginterféron alfa-2b

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison (dans le traitement de l'Hépatite C chronique chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents)

INTRONA 10 MUI flacon - 18 MUI stylo pré rempli et flacon - 30 MUI stylo pré rempli – 60 MUI stylo pré rempli

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte notamment une étude clinique de phase III non comparative (étude P02538) chez des enfants de 3 ans et plus et des adolescents.

3.1. Efficacité

Etude P02538

Etude non comparative multicentrique de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance de la combinaison interféron pégylé alpha 2b associé à la ribavirine chez 107 enfants de 3 ans et plus (N=67) et adolescents (N=40) non préalablement traités ayant une hépatite C chronique non décompensée confirmée par biopsie hépatique et un ARN-VHC détectable.

Critères d'inclusion

- patients de 3 à 16 ans \leq 90 kg
- anticorps anti HCV ou ARN VHC depuis plus de 6 mois
- biopsie hépatique témoignant d'une activité fibrosique et/ou anti-inflammatoire

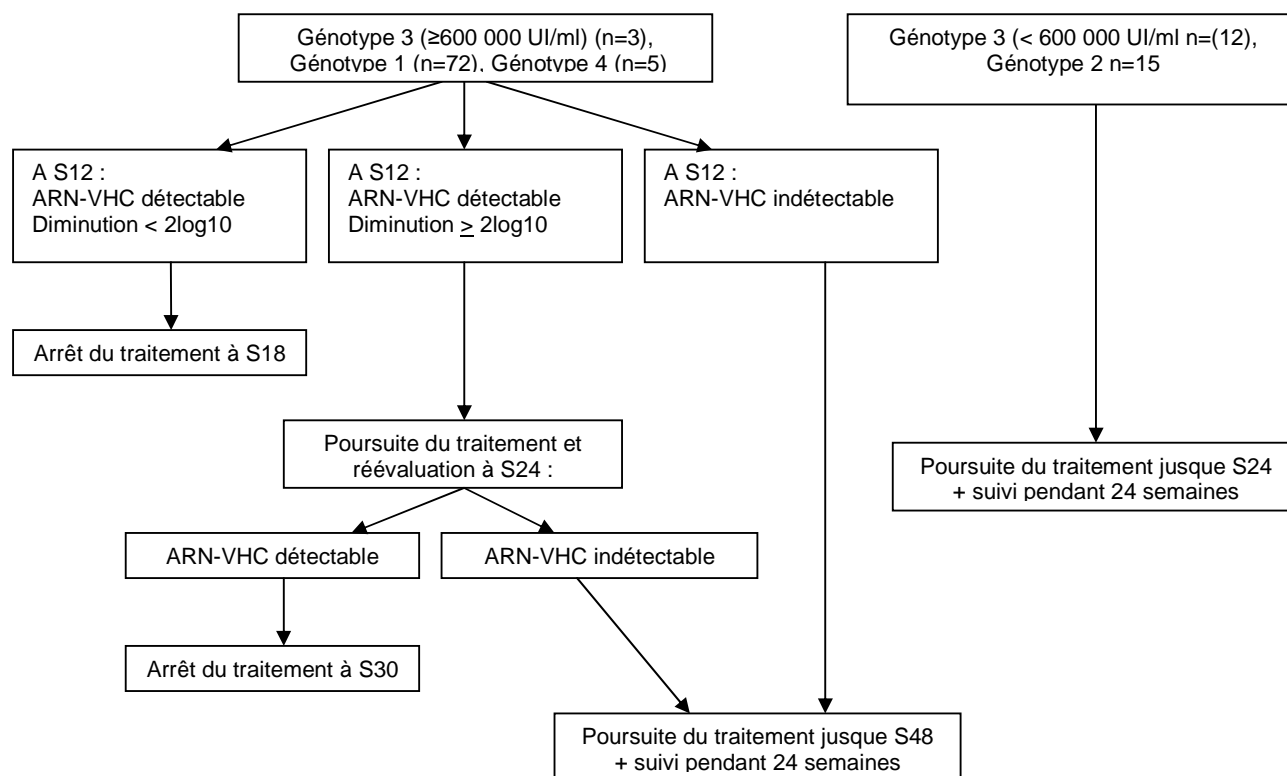
Critères de non-inclusion

- ALT > 10 x limite supérieure à la normale
- maladie hépatique décompensée
- co-infection VHB/HIV
- diabète sucré insulino-dépendant ou diabète sucré non insulino-dépendant mal contrôlé
- troubles psychiatriques préexistants

Traitement à l'étude

PEG interféron alpha 2b 60 μ g/m² en une injection SC hebdomadaire associé à la ribavirine 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes (max 1200 mg/jour) pendant 24 ou 48 semaines avec un suivi 24 semaines après l'arrêt du traitement

Schéma de l'étude :



Objectif principal

Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association PEG interféron alpha 2b / ribavirine chez les enfants et les adolescents atteints d'hépatite C chronique.

Critère principal

Proportion de patients dans chaque groupe présentant une Réponse Virologique Prolongée (RVP), définie comme un ARN-VHC plasmatique indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement. Un suivi à long terme (5 ans) est en cours de réalisation afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique et la tolérance, notamment en ce qui concerne la croissance.

Résultats

Caractéristiques démographiques :

107 sujets ont été inclus dont 67 patients de 3 à 11 ans et 40 patients de 12 à 17 ans. Soixante douze patients (67%) sont de génotype 1, 15 patients de génotype 2, 15 patients de génotype 3, et 5 patients de génotype 4.

La transmission verticale est le principal mode de contamination chez les patients étudiés (70%)

La durée moyenne depuis l'exposition au virus est de 8 ans.

Réponse virologique persistante en fonction du génotype et de la durée de traitement, 24 semaines après l'arrêt du traitement

Génotype	Tout âge confondu (n=107)	
	S24	S48
	n	n
Tous	26/27	44/80
1	-	38/72
2	14/15	-
3	12/12	2/3
4	-	4/5

Réponse virologique en fonction des caractéristiques des patients

		VHC génotype 1	VHC génotype 2	VHC génotype 3	VHC génotype 4
		n (%)	n	n	n
Réponse globale		38/72 (52,8)	14/15	14/15	4/5
Sexe	Filles	22/39 (56,4)	9/9	3/4	3/4
	Garçons	16/33 (48,5)	5/6	11/11	1/1
Age	3-11 ans	24/47 (51,1)	5/6	9/10	3/4
	12-17 ans	14/25	9/9	5/5	1/1
Charge virale à l'inclusion	< 600 000 UI/ml	28/39 (71,8)	10/11	5/5	3/3
	≥ 600 000 UI/ml	9/31 (29,0)	4/4	9/9	0/1
Forme pharmaceutique de la ribavirine	Gélules	15/22	9/9	3/3	1/1
	Solution buvable	23/50 (46,0)	5/6	11/12	3/4

Au total, tous génotypes confondus, 64,5% (69/107) des patients obtiennent une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt du traitement, 52,8%(38/72) des patients de génotype 1 et 91%(32/35) des patients infectés par le génotype 2-3-4.

Chez les patients infectés par le génotype 2-3-4, 91% des patients (32/35) ont maintenu une réponse virologique 24 semaines après l'arrêt d'un traitement d'une durée de 24 ou 48 semaines.

La réponse virologique prolongée est dépendante du génotype du patient, de la charge virale du patient à l'inclusion et de la forme pharmaceutique de la ribavirine associée dans la bithérapie. Le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude de bioéquivalence de la forme solution buvable de ribavirine par rapport à la forme gélule de ribavirine.

Il n'existe pas d'étude comparative par rapport à la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé. A noter cependant que la réponse virologique observée 24 semaines après l'arrêt du traitement chez les enfants et adolescents ayant été traités par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé est globalement meilleure que celle observée habituellement dans la même population traitée par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé.

Par ailleurs, la réponse virologique observée chez l'enfant et adolescents est peu différente de celle observée chez l'adulte traité par la même bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé.

3.2. Effets indésirables

(Extrait RCP)

« Dans l'étude clinique portant sur 107 enfants et adolescents de 3 à 17 ans, le profil des événements indésirables observés a été similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance.

Un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 8 percentiles), du poids (diminution moyenne de 15 percentiles) ainsi qu'une inhibition de la vitesse de croissance (<3^{ème} percentile chez 70% des patients) ont été observés au cours du traitement.

Entre le début du traitement et la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance <3^{ème} percentile).

Selon les données intermédiaires issues du suivi à long terme de cette étude, 22 % (16/74) des enfants avaient une diminution > 15 percentiles du percentile de la taille, parmi lesquels 3 (4 %) enfants avaient une diminution > 30 percentiles bien que le traitement ait été arrêté depuis plus d'un an. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubères.

Les effets indésirables survenus chez plus de 10 % des enfants et des adolescents ont été les suivants :

- anémie, leucopénie, neutropénie
- anorexie, diminution de l'appétit
- céphalée, étourdissements
- douleur abdominale, douleur abdominale haute
- alopecie, sécheresse cutanée
- arthralgie, myalgie
- asthénie, frissons, fatigue, érythème au site d'injection, irritabilité, fièvre, syndrome pseudo-grippal, douleur, malaise, irritabilité
- perte de poids

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80 %), les céphalées (62 %), la neutropénie (33 %), la fatigue (30 %), l'anorexie (29 %) et l'érythème au point d'injection (29 %). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée.

Trente enfants ou adolescents (28%) ont eu des effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que nervosité (8%), dépression/humeur dépressive (4%), agitation (4%), agressivité (3%), altération de l'humeur (3%), impatience (3%), insomnie (3%), colère (2%).

L'utilisation de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée.

Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7 % (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1 %), douleur aux extrémités (1 %), céphalée (1 %), neutropénie (1 %) et fièvre (4 %).

Des modifications posologiques ont été nécessaires chez 25% des patients, le plus souvent pour cause d'anémie (7%), de neutropénie (12%), ou de perte de poids (10%).

3.3. Conclusion

Dans l'étude clinique non comparative réalisée chez des enfants et adolescents traités par ribavirine (15 mg/kg/jour) et interféron pégylé alfa 2b (60 µg/m² une fois par semaine), la réponse virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement a été de 52,8% (38/72) chez les patients infectés par le génotype 1 et de 91% (32/35) chez les patients infectés par le génotype 2-3-4.

Il n'existe pas d'étude comparative par rapport à la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé. A noter cependant que la réponse virologique observée 24 semaines après l'arrêt du traitement chez les enfants et adolescents ayant été traités par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé est globalement meilleure que celle observée habituellement dans la même population traitée par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé. Par ailleurs, la réponse virologique observée chez les enfants et adolescents est peu différente de celle observée chez l'adulte traité par la même bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé.

Chez les patients âgés de 3 à 17 ans, la perte de poids et l'inhibition de la croissance, dont la réversibilité n'est pas certaine, étaient fréquents. Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans.

Trente /107 enfants ou adolescents (28%) ont eu des effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que nervosité (8%), dépression/humeur dépressive (4%), agitation (4%), agressivité (3%), altération de l'humeur (3%), impatience (3%), insomnie (3%), colère (2%). L'utilisation de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée.

Le profil des autres effets indésirables observé est du même ordre que celui observé chez les patients adultes.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Il s'agit d'un traitement curatif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} intention en bithérapie (en association à la ribavirine) chez les patients non préalablement traités.

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

Il existe une alternative thérapeutique (interféron alpha-2b non pégylé -INTRONA) chez les enfants de plus de 3 ans et adolescents.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents atteints d'hépatite C chronique non préalablement traités, VIRAFERRONPEG, en association avec la ribavirine, conserve l'intérêt reconnu par la Commission à son utilisation chez l'adulte par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé /ribavirine (Avis de la Commission du 10 octobre 2001).

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

4.3. Place de l'association ribavirine et interféron pégylé alfa 2b dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent non préalablement traités.

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

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

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

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

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

Chez l'enfant et l'adolescent, l'efficacité en termes d'efficacité virologique du traitement interféron alfa 2b associé à la ribavirine est du même ordre que celle constatée chez l'adulte.

L'objectif du traitement est l'éradication virale à long terme.

La décision de traiter par l'association ribavirine et interféron alfa 2b non pégylé (en l'absence de contre-indication aux 2 spécialités associées) est à nuancer en fonction :

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

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

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

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

4.4. Population cible

Selon les auteurs (conférence de consensus 2002), la prévalence des anticorps anti VHC dans la population des enfants est estimée de 0,1 % à 0,4% soit 8 700 à 35 000 enfants.

Environ 30 à 60 % des enfants ayant des anticorps VHC développent une hépatite C chronique et sont éligibles au traitement, soit 2600 à 21 000 enfants.

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

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 d'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%