



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 septembre 2012

VIRAFERONPEG 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 359 428-2)

B/4 (CIP : 359 429-9)

VIRAFERONPEG 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 359 433-6)

B/4 (CIP : 359 434-2)

VIRAFERONPEG 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 359 437-1)

B/4 (CIP : 359 438-8)

VIRAFERONPEG 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 355 189-3)

B/4 (CIP : 355 191-8)

VIRAFERONPEG 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 359 419-3)

B/4 (CIP : 359 420-1)

VIRAFERONPEG 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 359 423-0)

B/4 (CIP : 359 424-7)

Laboratoire MSD FRANCE

peginterféron alfa-2b

ATC : L03AB10 (interféron)

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.

Dates des AMM (procédure centralisée) :

VIRAFERONPEG, 50 µg en flacon : 29 mai 2000

VIRAFERONPEG 50 µg – 80 µg – 100 µg – 120 µg – 150 µg, en stylo pré-rempli : 6 février 2002

Rectificatif d'AMM du 30/03/2012 (extension trithérapie)

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique.

Caractéristiques du médicament

Indications thérapeutiques

- Adultes (trithérapie)

« VIRAFERONPEG en association avec la ribavirine et le bocéprévir (trithérapie) est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) avec une maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en cas d'échec à un précédent traitement.

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine et du bocéprévir lorsque VIRAFERONPEG est utilisé en association avec ces médicaments ».

- Adultes (bithérapie et monothérapie)

« VIRAFERONPEG est indiqué dans le traitement des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN du virus de l'hépatite C positif (ARN-VHC), y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable.

VIRAFERONPEG en association avec la ribavirine (bithérapie) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique non préalablement traités y compris les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable et chez les patients adultes en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non-pégylé) et ribavirine en traitement combiné ou par interféron alpha en monothérapie.

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

Se reporter au RCP de la ribavirine lorsque VIRAFERONPEG est utilisé en association avec la ribavirine ».

- Population pédiatrique (bithérapie)

« 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 une inhibition 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.

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

Posologie : cf.RCP

Données d'utilisation

Données de prescription

Selon les données IMS (CMA février 2012), les spécialités VIRAFERONPEG ont fait l'objet de 5000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Etude post-inscription (étude ADEQUATION)

Contexte

Une étude post-inscription a été demandée par le CEPS dans l'avenant du 17/10/02, afin de répondre aux objectifs 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 cohorte ;
- mesure de l'impact de l'inscription au remboursement de ce médicament sur la consommation de soins.

Afin de répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude post-inscription (**étude ADEQUATION**) dont le protocole, validé par le groupe ISP en 2005, prévoyait d'inclure 700 patients traités par VIRAFERONPEG suivis pendant 72 semaines. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients traités selon les recommandations de la Conférence de consensus française de 2002. Les informations étaient collectées à l'inclusion puis aux semaines 12, 24, 36, et 48 et vers la 24^{ème} semaine après l'arrêt du traitement. Deux sous-groupes de patients ont été analysés en fonction du traitement entrepris (curatif ou d'entretien).

Les résultats intermédiaires de cette étude portant sur 669 patients avaient été inclus dans l'avis de la Commission du 17/09/08. Ce rapport concerne les résultats définitifs de l'étude.

Principaux résultats

Au total, 789 patients ont été inclus dans l'étude et 781 ont été analysés. Le nombre de patients suivis en fonction des semaines a été le suivant : 691 (88,5%) à S12 ; 601 (77,0%) à S24 ; 348 (44,6%) à S36 et 278 (35,6%) à S48. Il y a eu 52 patients perdus de vue ou ayant arrêté prématurément leur traitement.

La population totale des patients analysés a été divisée en deux sous-groupes : les patients ayant été traités en curatif (n=690) et ceux ayant été traités en entretien (n=84).

La plupart des analyses ci-dessous portent sur les patients traités seulement en curatif, sauf spécifié.

Les patients inclus étaient des hommes dans 63,2% des cas, âgés en moyenne de 46 ans et des femmes dans 37,8% des cas, âgées en moyenne de 52 ans.

Les génotypes les plus souvent rencontrés étaient le génotype 1 (52,3% des cas), le génotype 3 (27,1%) et le génotype 2 (11,7%). Les génotypes 4 (7,5%) et 5 (0,4%) étaient faiblement représentés. Les modes de contamination les plus souvent rapportés étaient la toxicomanie (37,5%) et la transfusion sanguine (23,6%) et inconnus dans 31,5% des cas.

A l'inclusion, les transaminases étaient élevées chez 86,1% des patients (ce qui était un des critères de l'indication de l'AMM). Une PCR a été réalisée dans 99,9% des cas. La charge virale (CV) médiane était de 888 000 UI/ml (supérieure à 600 000 UI/ml chez 58,5% des patients). Une co-infection par le VIH était retrouvée dans 6% des cas et par le VHB dans moins de 1% des cas. Une ponction biopsie hépatique a été réalisée pour 44,8% des patients, le dosage des marqueurs sériques pour 61,3% des patients et l'élastométrie pour 28,4% des patients (58 patients n'ont eu aucun examen).

Dans 22,8% des cas, la PBH a été réalisée seule, dans 32,4% des cas les marqueurs sériques ont été réalisés seuls et dans 32,4% des cas, plusieurs examens ont été prescrits.

Le score METAVIR a montré une répartition relativement homogène de l'activité nécrotico-inflammatoire entre les scores A1 (31,9%), A2 (33,2%) et A3 (30,9%). Le score de fibrose a été largement en faveur des fibroses modérées à sévères (\geq F2), qui concernent 68,2% des patients et près d'un quart (22,7%) des patients étaient au stade F4 (contre 10% en moyenne dans les essais cliniques).

Plus des deux tiers des patients inclus n'ont jamais été traités auparavant pour leur hépatite C.

Les 185 patients ayant déjà été traités avaient reçu une bithérapie pégylée (60,1%) ou non pégylée (6%) ; une monothérapie non pégylée (24%) ou pégylée (8,2%). Un traitement par ribavirine seule avait été prescrit dans 1,6% des cas. Les résultats obtenus avec le dernier

traitement montrent que ces patients étaient non répondeurs (44,3%) ou rechuteurs (49,7%) ; et pour 11 patients (5,9%), ces résultats étaient manquants.

Les principaux médicaments associés étaient les antidépresseurs (30,2%).

Les durées de traitement prévues ont été, pour les génotypes 2 et 3, de 24 semaines dans 78,0% des cas (recommandations de l'AMM), de 48 semaines dans 17,5% des cas ou d'une autre durée dans 4,5% des cas. Pour le génotype 1, la durée prévue de traitement a été de 48 semaines (conformément aux recommandations de l'AMM) dans 92,8% des cas, de 24 semaines dans 2,9% des cas et autre dans 4,3% des cas.

Parmi les traitements mis en place, la bithérapie a été instaurée chez la quasi-totalité des patients inclus (n=689). La posologie de Viraferonpeg a été de 1,47 µg/kg/semaine en moyenne et celle de ribavirine de 825 +/- 98 (chez les moins de 65 kg), de 981 +/- 136 (chez les patients de 65 à 85 kg) et de 1146 +/- 115 (chez ceux de plus de 85 kg), ce qui est conforme au RCP.

A l'inverse, pour les traitements d'entretien, c'est une monothérapie qui a été le plus souvent instituée (70,2% des cas).

A 12 semaines, les informations relatives à 618 patients ont été recueillies (618/781, soit 79,1% de la cohorte initiale). Au cours de ces 12 semaines, le traitement a été modifié dans 23,6% des cas (n=146), la posologie ayant le plus souvent été diminuée suite à une anomalie biologique, une anémie, une perte de poids. Le traitement a été arrêté définitivement dans 8,4% des cas (n=52) ; il s'agissait de ribavirine associée à Virageronpeg dans 5,7% des cas et ribavirine seule dans 2,8% des cas.

Au total, entre les semaines 12 et 48, 42 patients ont arrêté prématurément le traitement (22 patients à S12, 11 à S24, 4 à S36 et 5 à S48), surtout sur souhait du patient. Dans 3 cas (2 à S12 et 1 à S24), l'arrêt était lié à un événement indésirable grave et dans 1 cas à un décès.

A la semaine post 24 après la fin du traitement, 36,4% (analyse ITT) des patients ont eu une réponse virologique soutenue (RVS), soit 51,5% pour les génotypes 2-3 et 26,7% pour les génotypes 1-4.

Concernant les arrêts de traitement entre S12 et S48, 436 patients (63,2%) ont arrêté définitivement leur traitement : pour 62%, il s'agissait de la fin prévue de leur traitement, 19% ont arrêté sur critère virologique, 13% pour intolérance et 14% pour une autre raison.

Concernant l'adéquation avec les recommandations de la conférence de consensus de 2002, 99,9% des patients présentaient à l'inclusion au moins 1 des critères recommandés.

Concernant les bilans préthérapeutiques réalisés, 15% des patients ont bénéficié de tous les examens thérapeutiques recommandés (49% sans prendre en compte le test de grossesse et l'uricémie).

Le profil du traitement prescrit (prévu à J0) est optimal dans 70% des cas (durée prévue optimale dans 88% des cas et combinaison optimale dans 60% des cas).

La surveillance virologique a été la suivante :

- PCR réalisée ou prescrite à S12 pour G1 : 97%
- PCR réalisée à la fin du traitement : 49%
- PCR réalisée en post 24 : 61%
- PCR réalisée à la fin du traitement + en post 24 : 50%

Le faible taux de réalisation de la PCR est peut être le fait de résultats non reportés dans le cahier d'observation et non pas l'absence de réalisation de cet examen. Le mode de recueil des données défini par le protocole ne permettait pas de lever complètement cette incertitude.

Au total, seuls 10% des patients ont été en adéquation avec au moins 3 des 4 axes de la Conférence de consensus (profil des patients traités, bilan préthérapeutiques réalisés, profil du traitement prescrit et surveillance virologique). Ce pourcentage a été de 30%, si l'on ne tient pas compte de l'uricémie et du test de grossesse.

Le protocole ne prévoyait pas le recueil des résultats de suivi des transaminases et de suivi histologique (le cas échéant), comme recommandé par la conférence de consensus pour le quatrième axe (surveillance du patient). Seul le suivi virologique a été programmé durant l'étude. L'adéquation avec le quatrième axe n'a pas pu être mesurée.

Durant l'étude, des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 73 patients pour au total, 105 EI graves et 4 EI non graves. Parmi les cas d'EI graves, le traitement a été mis en cause dans 70% des cas. Il s'agissait de Viraferonpeg seul dans 25% des cas, de l'association Viraferonpeg + Ribavirine dans 44% des cas et de la ribavirine seule dans 1% des cas. Le EI les plus souvent reportés ont été des troubles psychiatriques (23%, dont dépression 8% , hallucinations 3% et suicide 3%), des troubles hématologiques (15%, dont anémie 6%), des troubles respiratoires (9%, dont hémoptysies 2%) et des troubles gastro-intestinaux (7%, dont hémorragies 4%).

A la suite de ces EI graves, un arrêt définitif (60% des cas) ou temporaire (5%) a été décidé dans 27% des cas, aucune modification de traitement n'a été mise en place et dans 10% des cas, aucune décision n'a été prise car l'EI grave est intervenu en post-traitement.

Par ailleurs, 7 (0,91%) décès ont été rapportés et le traitement a été mis en cause dans 3 cas (tous sous bithérapie).

Conclusion

Cette étude post-inscription a permis de répondre de manière satisfaisante aux questions relatives à la description de la population rejointe et à l'évolution clinique des patients, en soulignant les différents aspects de la prise en charge qui pourraient être améliorés.

Concernant Viraferonpeg, les conditions d'utilisation (posologie en particulier) semblent bien respectées. Les résultats en termes de réponse virologique sont en accord avec les données actuelles. Les résultats en termes de réponse virologique soutenue sont inférieurs à ceux des essais cliniques et ceci est probablement lié, au moins en partie, à la différence entre la population des essais et la population rejointe, notamment en termes de sévérité de l'atteinte hépatique.

Les problèmes de tolérance rapportés (EI graves notamment), fréquents et ayant conduits à des arrêts de traitement ou à une adaptation posologique, sont des effets connus et déjà répertoriés dans le RCP.

En revanche, l'analyse du respect des recommandations de la conférence de consensus de 2002 montre que la prise en charge de ces patients pourrait être optimisée, notamment sur le bilan pré-thérapeutique et la surveillance biologique effectuée lors du suivi.

Actualisation des données cliniques

➤ **En bithérapie avec la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes, les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents.**

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription (Avis de la CT du 17/09/2008), les spécialités VIRAFERONPEG on fait l'objet de plusieurs rectificatifs d'AMM examinés par la Commission de la transparence :

- Avis de la CT du 16 juillet 2008
Modification du RCP (rectificatif d'AMM : 13 juin 2007) concernant l'utilisation chez les patients adultes co-infectés VHC/VIH.
- Avis de la CT du 10 décembre 2008
Modification du RCP (rectificatifs d'AMM du 10 juillet 2008) concernant l'utilisation chez les patients adultes atteints d'hépatite C chronique, 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.
- Avis de la CT du 30 juin 2010
Modification de RCP (rectificatif d'AMM du 12 novembre 2009) concernant l'utilisation chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents atteints d'hépatite C chronique en bithérapie avec REBETOL.

- **En Trithérapie avec la ribavirine et le bocéprévir dans le traitement des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 avec une maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement.**

Cette extension d'indication a été examinée par la Commission lors de la demande d'inscription de la spécialité VICTRELIS 200 mg, gélules (cf. Avis de la CT du 14 décembre 2011 relatif à VICTRELIS).

Etudes cliniques

Les données présentées sont celles issues des études pivotales ayant supportées les extensions d'indication et des analyses complémentaires de ces études. Il s'agit notamment :

- **CHEZ LES PATIENTS ADULTES MONO-INFECTES PAR LE VHC**

- L'étude comparative (étude IDEAL)^{1,2} des deux bithérapies pégyliées disponibles (PEG-IFN α -2b/ribavirine et PEG-IFN α -2a/ribavirine), ayant montré :
 - une réponse virologique soutenue (RVS) similaire entre les deux bithérapies : 39,8% pour le PEG-IFN α -2b/ribavirine et 40,9% pour le PEG-IFN α -2a/ribavirine;
 - un pourcentage de rechute de 23,5% chez les patients ayant reçu PEG-IFN α -2b/ribavirine et de 31,5% chez les patients ayant reçu PEG-IFN α -2a/ribavirine ;
 - et un profil de tolérance similaire entre les deux bithérapies.

Les données complémentaires de cette étude³ ont permis l'identification de facteurs prédictifs de réponse, notamment le polymorphisme à l'interleukine 28B (IL28B). Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission sur cette étude.

Des données de suivi de patients avec réponse virologique soutenue ont montré le maintien de l'éradication virale à long terme (5 ans) après un traitement par la bithérapie PEG-IFN α -2b en association à la ribavirine (données incluses dans le RCP : modification de RCP du 21 février 2008).

- Dans le cadre d'un traitement par trithérapie⁴ chez les patients naïfs de génotype 1, l'étude SPRINT2 évaluant l'association PEG-IFN α -2b/ribavirine + bocéprévir, une des deux anti-protéases du VHC, a montré un gain absolu en termes de RVS de l'ordre de 25% à 28% par rapport à la bithérapie PEG-IFN α -2b/ribavirine seule.
En termes de tolérance, l'ajout du bocéprévir au PEG-IFN/ribavirine a été associé à une augmentation des événements indésirables (EI) graves et des arrêts de traitements pour EI, en particulier chez les patients préalablement traités. Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes trithérapie (bocéprévir/PEG-IFN/ribavirine) ont été de même nature (fatigue, anémie, nausées et céphalées) que ceux habituellement rencontrés lors d'un traitement par bithérapie (PEG-IFN/ribavirine) à l'exception de la dysgueusie.

¹ Mc Hutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Interféron pégylyé alfa-2b ou alfa-2a en association avec la ribavirine dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C. NEJM 2009 ;361 :580-93.

² Mc Hutchison JG, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepatitis 2008;15:475-81.

³ Thompson AJ et al. Interleukin-28B Polymorphism Improves Viral Kinetics and Is the Strongest Pretreatment Predictor of Sustained Virologic Response in Genotype 1 Hepatitis C Virus. Gastroenterology 2010;139:120–129.

⁴ Cf avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à VICTRELIS. Disponible sur www.has-sante.fr/

- **CHEZ LES PATIENTS ADULTES CO-INFECTES VHC-VIH**

Trois analyses complémentaires^{5,6,7} de l'étude pivotale RIBAVIC, évaluée par la Commission de la transparence lors de l'extension d'indication, ont montré qu'il existe :

- un risque accru d'anémie en cas d'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine.
- un risque augmenté de toxicité mitochondriale en cas d'utilisation concomitante de ribavirine et de didanosine

Aussi, dans le cas où un traitement contre le VIH devrait être administré de manière simultanée à la bithérapie, le choix d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, entraînant peu de toxicité mitochondriale, devra être privilégié.

Par ailleurs, une étude comparative⁸, ouverte, ayant comparé les 2 bithérapies pégylées, a été publiée depuis la dernière réévaluation. Les auteurs ont conclu à une efficacité et une tolérance comparables entre les deux interférons pégylés α -2a et α -2b en association à la ribavirine dans cette population.

- **LORS DU RETRAITEMENT DES PATIENTS ADULTES APRES ECHEC A UN TRAITEMENT PREALABLE**

- Publication des résultats de l'étude EPIC⁹, (évaluée par la Commission de la transparence) ayant montré l'efficacité de la bithérapie PEG-IFN α -2b/ribavirine chez des patients en échec à une bithérapie par un interféron α (pégylé ou non) associé à la ribavirine. Le génotype du VHC, la charge virale à l'inclusion et le stade METAVIR de fibrose ont été identifiés comme étant des facteurs prédictifs de RVS (cf. RCP).
- Dans le cadre d'un traitement par trithérapie⁴ chez les patients rechuteurs/non répondeurs partiels de génotype 1, les résultats de l'étude RESPOND2 ont montré un gain absolu en termes de RVS de l'ordre de 40% avec l'adjonction du bocéprévir à la bithérapie PEG-IFN α -2b/ribavirine par rapport à cette bithérapie seule.

- **CHEZ LES ENFANTS >3 ANS**

Depuis l'évaluation de l'extension d'indication par la Commission de la Transparence, les données d'efficacité et de tolérance de l'étude pivotale ont été publiées¹⁰. Cette étude a montré que :

- tout génotype confondu, le traitement par bithérapie PEG-IFN α -2b/ribavirine permettait d'atteindre une RVS globale de 65% avec un taux de rechute de 12%.
- chez les enfants infectés par le VHC de génotype G2 ou G3, la RVS était atteinte chez 90% des patients.
- le profil de tolérance était similaire à celui de l'adulte avec cependant, une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. La majorité des EI était d'intensité légère à modérée. Aucun EIG ou décès n'a été observé.

⁵ Bani-Sadr F, Goderel I, et al. Risk factors for anaemia in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14:639–644.

⁶ Bani-Sadr F, Lapidus N et al. Progression of Fibrosis in HIV and Hepatitis C Virus–Coinfected Patients Treated with Interferon plus Ribavirin-Based Therapy: Analysis of Risk Factors. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:768-74.

⁷ Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Pol S, Halfon P. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients : HOMA-ARNS HC02 study. *Antiviral Therapy* 2009;14:839-845.

⁸ Laguno M., Cifuentes C., et al. Randomized trial comparing pegylated interferon α -2b versus pegylated interferon α -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009, 49: 22–31

⁹ Poynard T et al. Peginterferon α -2b and Ribavirin: Effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618–1628.

¹⁰ Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon α -2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52:501–7.

- **COMPARAISONS indirectes des deux bithérapies pégylées**

Le laboratoire a présenté 2 méta-analyses publiées dans la littérature^{11,12}, dont les résultats ne sont pas de nature à modifier les conclusions des avis précédents.

Données de pharmacovigilance

Les données disponibles (PSUR couvrant la période du 25 juillet 2009 au 24 juillet 2010), ne modifient pas le profil de tolérance connu des spécialités VIRAFERONPEG (cf. RCP).

Par ailleurs, les données acquises de la science sur le VHC et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte¹³. L'arrivée des nouvelles molécules à action directe (inhibiteurs de protéase du VHC : bocéprévir et télaprévir)^{14,15} a modifié la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHC de génotype 1. Dans cette population, une trithérapie (peginterféron + ribavirine + inhibiteur de protéase) constituerait une nouvelle modalité thérapeutique adaptée à certains profils de patients non préalablement traités et devrait représenter le traitement de référence chez certains patients en échec à la bithérapie (peginterféron + ribavirine).

Au total, les données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence.

Réévaluation du service médical rendu
--

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme cirrhose, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire. La co-infection VHC-VIH est associée à une sévérité accrue des lésions histologiques hépatiques et à une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose.

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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Conformément à l'AMM, il s'agit d'un traitement de première intention soit en bithérapie avec la ribavirine, soit en trithérapie avec la ribavirine et un inhibiteur de protéase (bocéprévir), soit en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans les indications de l'AMM.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités :

- **reste important** en bithérapie (avec la ribavirine) et en monothérapie.
- **est important** en trithérapie (en association à la ribavirine et au bocéprévir).

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.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %

¹¹ Awad T, Thorlund K, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C : Systematic review of randomized trials Hepatology 2010;51:1176-1184.

¹² Druyts E, Mills EJ, Nachega J et al. Differences in clinical outcomes among hepatitis C genotype 1-infected patients treated with peginterferon alpha-2a or peginterferon alpha-2b plus ribavirin: a meta-analysis. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:11–21.

¹³ AFEF. Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. 30 novembre 2011. Disponible sur : <http://www.afef.asso.fr/>

¹⁴ Cf avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

¹⁵ Cf avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/