

AVIS DE LA COMMISSION

20 novembre 2002

PEGASYS 135 µg, solution injectable en seringue préremplie B/1 – B/4
PEGASYS 180 µg, solution injectable en seringue préremplie B/1 – B/4

Laboratoires ROCHE

peginterféron alpha-2a

Liste I

Date de l'AMM : 20 juin 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

peginterféron alpha-2a

1.2. Originalité

Il s'agit du deuxième interféron pegylé.

1.3. Indication

Pegasys est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C histologiquement prouvée chez des adultes avec des transaminases élevées et un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée.

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

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

1.4. Posologie

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

Lorsque Pegasys est utilisé en association avec la ribavirine, se reporter au RCP de la ribavirine.

Dose à administrer

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

D'après les résultats des essais cliniques, la dose de ribavirine à utiliser en association avec Pegasys est la suivante :

Posologie de la ribavirine		
Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de ribavirine	Nombre de gélules/comprimés à 200 mg
< 75	1000 mg	5 (2 le matin, 3 le soir)
≥ 75	1200 mg	6 (3 le matin, 3 le soir)

Durée du traitement :

La durée du traitement de l'hépatite chronique C en association avec la ribavirine dépend du génotype viral. Les patients de génotype 1 doivent être traités pendant 48 semaines. Les patients de génotype non-1 peuvent être traités 24 semaines.

En monothérapie, la durée recommandée du traitement par Pegasys est de 48 semaines.

Valeur prédictive de l'absence de réponse

L'absence de réponse virologique précoce est prédictive de l'absence de réponse prolongée chez les patients atteints ou non de cirrhose, traités par Pegasys en monothérapie ou en association.

Dans les études cliniques, la réponse virologique précoce était définie par la non-détection d'ARN du VHC ou une réduction de 99 % de la charge virale par rapport aux valeurs initiales, à la 12ème semaine de traitement. Les patients traités par Pegasys qui n'ont pu obtenir de réponse virologique précoce sont peu susceptibles (< 3%) d'obtenir une réponse virologique prolongée lors de la poursuite du traitement.

L'arrêt du traitement antiviral doit être envisagé chez ces patients, en particulier au stade non-cirrhotique de la maladie.

Modification des doses en cas de réactions indésirables : se référer au RCP

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 µg est généralement suffisante. Toutefois, dans certains cas, une réduction de la dose à 90 µg ou 45 µg est nécessaire. Des augmentations de la dose pourront être envisagées, avec retour éventuel à la posologie initiale lorsque les réactions indésirables se seront atténuées.

Populations particulières : se référer au RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement (ATC 2002)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines et immunomodulateurs
B	:	Interférons
11	:	peginterféron alpha-2a

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

peginterféron alfa-2 b – VIRAFERONPEG 50 µg – 80 µg – 100 µg – 120 µg – 150 µg (poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli) (non inscrit à ce jour)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

interféron alpha-2 a - ROFERON-A 3 MUI - 4,5 MUI – 6 MUI - 9 MUI - 18MUI (plusieurs indications dont l'hépatite C)

interféron alpha-2 b - INTRONA (plusieurs indications dont l'hépatite C)

interféron alpha-2 b - VIRAFERON 3 MUI – 18 MUI

interféron alfacon-1 – INFERGEN 9 µg (monothérapie)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

PEGASYS en monothérapie dans l'hépatite C chronique :

Efficacité :

Deux études comparant l'efficacité et la tolérance de peginterféron alpha-2a (PEGASYS) en monothérapie administré une fois par semaine versus l'interféron alpha-2a (non pégylé) (ROFERON A) administré trois fois par semaine.

Traitement de 48 semaines avec suivi pendant 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec négativation de l'ARN VHC 24 semaines après l'arrêt du traitement (72 semaines).

Résultats :

	NV 15496		NV 15497	
Taux de réponse	peginterféron alpha-2a 180 µg 1fois/semaine	interféron alpha-2a 3 MUI 3 fois/semaine	peginterféron alpha-2a 180 µg 1fois/semaine	interféron alpha-2a 6/3 MUI 3 fois/semaine
N	210	214	267	264
48 semaines	55 % S	22 %	69 % S	28 %
72 semaines	28 % S	11 %	39 % S	19 %

Tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux habituellement rencontrés lors d'un traitement par interféron standard : asthénie, céphalées, syndromes grippaux et épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé). Ils sont essentiellement légers à modérés et ne nécessitent pas de modifier la dose, ni d'interrompre le traitement. Ils sont similaires à ceux de l'interféron alfa-2a (ROFERON A).

Conclusion :

En monothérapie, la réponse virologique prolongée (24 semaines après l'arrêt du traitement) de peginterféron alpha-2a (PEGASYS) est supérieure à celle obtenue avec l'interféron α -2a (ROFERON A).

La tolérance de peginterféron alpha-2a (PEGASYS) est similaire à celle de interféron α -2a (ROFERON A).

- PEGASYS en bithérapie dans l'hépatite C chronique :

Efficacité :

L'étude a comparé trois traitements :

1 121 patients "naï fs" (65% de génotype 1 et 66% avec une charge virale > 2 millions copies/ml) traités pendant 48 semaines avec l'un des schémas suivants :

- interféron alpha-2b 3 MUI 3 fois/semaine (INTRON A) + ribavirine 1 000/1 200 mg/jour (n = 444).
- peginterféron alpha-2a 180 μ g/semaine (PEGASYS) + ribavirine 1 000/1 200 mg/jour (n = 453).
- peginterféron alpha-2a 180 μ g/semaine (PEGASYS) (n = 224).

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec négativation de l'ARN VHC : 24 semaines après l'arrêt du traitement (72 semaines).

	peginterféron alpha-2a 180 μ g 1 fois/semaine + ribavirine		interféron alpha-2b 3 MUI 3 fois/semaine + ribavirine		peginterféron alpha-2a 180 μ g 1 fois/semaine	
	N	Taux de réponses	N	Taux de réponses	N	Taux de réponses
Génotype 1	298	45 % S	285	36 %	145	20 %
Génotype Non-1	155	72 % S	159	60 %	79	46 %

Résultats en fonction de la charge virale :

Charge virale	peginterféron alpha-2a 180 µg 1 fois/semaine + ribavirine		interféron alpha-2b 3 MUI 3 fois/semaine + ribavirine		peginterféron alpha-2a 180 µg 1 fois/semaine	
	N	Taux de réponses	N	Taux de réponses	N	Taux de réponses
< 2 millions	159	62 % S	150	52 %	69	46 %
> 2 millions	293	53 % S	292	41 %	155	22 %

Résultats en fonction du génotype viral et de la charge virale :

	peginterféron alpha-2a 180 µg 1 fois/semaine + ribavirine		interféron alpha-2b 3 MUI 3 fois/semaine + ribavirine		peginterféron alpha-2a 180 µg 1 fois/semaine	
	N	Taux de réponses	N	Taux de réponses	N	Taux de réponses
Génotype 1						
< 2 millions	115	53 %	94	44 %	44	36 %
> 2 millions	182	40%	189	33 %	101	13 %
Génotype non-1						
< 2 millions	44	75 %	56	68 %	25	60 %
> 2 millions	111	70 %	103	55 %	54	39 %

Tolérance :

La tolérance de peginterféron alpha-2a (PEGASYS) associé à la ribavirine est meilleure que celle de l'interféron alpha-2b (INTRON A) associé à la ribavirine avec une diminution de certains effets indésirables comme l'épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé) et le syndrome pseudo-grippal (fièvre et frissons).

	peginterféron alpha-2a 180 µg [IC 95 %]	interféron alpha-2b 3 MUI [IC 95 %]
fièvre	40 % [39 ; 48]	54 % [51 ; 60]
frissons	23 % [20 ; 28]	34 % [31 ; 40]
épisode dépressif majeur	20 % [18 ; 26]	28 % [26 ; 35]

Conclusion :

Les résultats en fonction du génotype, d'une part, et de la charge virale, d'autre part, montrent une supériorité de la bithérapie utilisant peginterféron alpha-2a (PEGASYS) par rapport à celle utilisant l'interféron α -2b (INTRON A), ces deux critères étant jugés séparément.

Les effectifs des différents groupes, prenant en compte à la fois le génotype et la charge virale, sont trop faibles pour être analysé statistiquement.

La bithérapie utilisant peginterféron alpha-2a (PEGASYS) présente une meilleure tolérance.

- Chez les cirrhotiques en monothérapie :

Efficacité :

Une étude randomisée, en ouvert, d'une durée de 48 semaines, chez 271 cirrhotiques a comparé l'efficacité et la tolérance de peginterféron alpha-2a 180 µg 1 fois/semaine (PEGASYS) (n= 87) à celles de l'interféron α -2a 3 MUI 3 fois/semaine (ROFERON) (n= 88).

D'autre part, il a été étudié parallèlement la dose de peginterféron alpha-2a 90 µg 1 fois/semaine (n= 96).

Critère principal d'efficacité : obtention d'une réponse virologique prolongée (24 semaines après l'arrêt du traitement).

	peginterféron alpha-2a 180 µg 1 fois/semaine n=87	interféron α -2a 3 MUI 3 fois/semaine n=88
S48	44 % S	14 %
S72	30 % S	8 %

Résultats en fonction du génotype viral :

	peginterféron alpha-2a 180 µg 1 fois/semaine		interféron α-2a 3 MUI 3 fois/semaine	
	N	Taux de réponses	N	Taux de réponses
Génotype 1	48	13 % IC 95 % = [5;25]	47	2 % IC 95 % = [0;11]
Génotype Non-1	36	53 % IC 95 % = [35;70]	40	15 % IC 95 % = [6;30]

Tolérance :

Les effets indésirables sont du même type que ceux habituellement rencontrés lors d'un traitement par interféron : fatigue, maux de tête, nausées, syndrome pseudo-grippal.

Conclusion :

Chez les patients cirrhotiques, peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) a une efficacité supérieure à celle de l'interféron α-2a (ROFERON A) quelque soit le génotype viral.

Le peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) présente une tolérance comparable à celle observée avec l'interféron α-2a (ROFERON A).

- Etude comparant la durée de traitement par génotype et la posologie de la ribavirine associée au peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) dans l'hépatite C chronique

Efficacité :

L'étude a comparé quatre traitements comportant chacun la même dose de peginterféron alpha-2a 180 µg/semaine (PEGASYS), mais avec des doses de ribavirine et des durées de traitements différents :

d'une part :

- peginterféron alpha-2a + ribavirine 1000/1200 mg pendant 24 semaines (n = 280)
- peginterféron alpha-2a + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines (n = 436)

d'autre part,

- peginterféron alpha-2a + ribavirine 800 mg pendant 24 semaines (n = 207)
- peginterféron alpha-2a + ribavirine 800 mg pendant 48 semaines (n = 361)

La dose de ribavirine à 800 mg n'a pas été retenue par l'AMM.

Critère principal d'efficacité : obtention d'une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt du traitement.

L'objectif de cette étude est notamment de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association peginterféron alpha-2a 180 µg/semaine + ribavirine pendant 24 semaines et 48 semaines.

Pourcentage de réponse par génotype 24 semaines après l'arrêt du traitement :

	peginterféron alpha-2a + ribavirine 1000/1200 mg pendant 24 semaines	peginterféron alpha-2a + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines
Génotype 1	41 %	51 %
Génotype non-1	78 %	77 %

Chez les patients de génotype non-1, la prolongation de la durée de traitement à 48 semaines n'augmente pas le taux de réponses (78 % à 24 semaines et 77 % à 48 semaines).

Chez les patients de génotype 1, l'efficacité de peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) + ribavirine est supérieure lorsque le traitement est administré pendant 48 semaines. L'efficacité est optimale lorsque peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) est associé à 1000 à 1200 mg de ribavirine.

Tolérance :

Les effets indésirables ne diffèrent de ceux rencontrés dans les précédentes études.

Conclusion :

La durée du traitement par peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) diffère selon le génotype viral.

Cet essai confirme la stratégie thérapeutique recommandée par la Conférence de Consensus de février 2002 : traitement de 24 semaines chez les patients de génotype non-1 et de 48 semaines chez les patients de génotype 1.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu sollicité par le laboratoire

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

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). 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 indication.

Il existe des alternatives.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le peginterféron alpha-2a 180 µg (PEGASYS) partage l'amélioration du service médical rendu du peginterféron alpha-2b (VIRAFERONPEG) par rapport à l'interféron standard (non pégylé).

La Commission souligne la qualité des études et le niveau de preuve, notamment chez les cirrhotiques compensés.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique (Conférence de consensus du 27 et 28 février 2002 : Traitement de l'hépatite C)

Le traitement de référence repose sur l'interféron pégylé + ribavirine.

La durée du traitement est fonction du génotype :

- 48 semaines pour les infections liées à un génotype 1, si la mesure de la charge virale à la 12^{ème} semaine de traitement a montré une disparition ou une réduction de plus de 2 log de l'ARN viral initial. Dans le cas contraire, si l'objectif est l'éradication virale, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec virologique ; si l'objectif est le ralentissement de la progression des lésions hépatiques, en cas de réponse biochimique, le traitement peut être poursuivi ;
- 24 semaines pour les infections liées aux génotypes non 1, par analogie avec la bithérapie interféron+ ribavirine.

La monothérapie d'interféron pégylé est proposée en cas de contre-indication à la ribavirine ; si on est dans une stratégie d'éradication virale, la durée est de 48 semaines.

Le peginterféron alpha-2a (PEGASYS), contrairement au peginterféron alpha-2b (VIRAFERONPEG), peut être administré chez les patients insuffisants rénaux ayant une clairance à la créatinine inférieure à 50 ml/mn : en monothérapie à la dose hebdomadaire de 135 µg

4.4. Population cible

Selon la conférence de consensus «Traitement de l'hépatite C» du 27-28 février 2002, 400 000 à 500 000 personnes sont atteintes d'hépatite C chronique.

Le nombre de patients dépistés chaque année est d'environ 15 000 (10 000 personnes contaminées de longue date et 5 000 nouvelles contaminations).

Parmi ces 15 000 patients, environ 80% développent une hépatite C chronique est sont éligibles au traitement, soit environ 12 000 patients.

4.5. Recommandation de la Commission

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.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements proposés ne permettent pas sans perte de produit les ajustements posologiques à 90 µg et 45 µg que nécessitent certains patients.

Taux de remboursement : 65%