



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

6 juillet 2005

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 alfa-2a

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservé aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.

Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 20 juin 2002 et rectificatifs 23 juillet 2003 et 29 octobre 2004

Spécialités inscrites sur les listes des médicaments remboursables et des collectivités

Spécialités inscrites sur la liste de rétrocession – double circuit de distribution

Motif de la demande :

Extension d'indication dans le traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

peginterféron alpha 2a

1.2. Originalité

Il s'agit d'une extension de l'indication dans le traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales (y compris les patients avec cirrhose compensée).

1.3. Indications

(nouveau libellé incluant l'extension d'indication chez les patients ayant des transaminases normales)

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

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 instauré 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.

La dose de ribavirine à utiliser en association avec Pegasys est indiquée dans le tableau ci-après.

Durée du traitement :

La durée du traitement de l'hépatite chronique C en association avec la ribavirine dépend du génotype viral :

- les patients infectés par le génotype 1, quelle que soit la charge virale, doivent être traités pendant 48 semaines.
- les patients infectés par le génotype 2-3, quelle que soit la charge virale, doivent être traités 24 semaines.

Génotype	Dose de Pegasys	Dose de ribavirine	Durée
Génotype 1	180 µg	<75Kg=1000mg ≥75 Kg=1200mg	48 Semaines 48 Semaines
Génotype 2-3	180 µg	800 mg	24 Semaines

En général, les patients infectés par le génotype 4 sont considérés comme difficiles à traiter et les données limitées de l'étude (N=66) sont compatibles avec une posologie identique à celle utilisée pour le génotype 1. La présence de facteurs de risque supplémentaires doit être également prise en compte lors de la détermination du traitement. Cette posologie doit être également envisagée pour les patients infectés par le génotype 5 ou 6.

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

L'obtention d'une réponse virologique précoce à la semaine 12, définie par une diminution de 2 log de la charge virale ou par la non détection d'ARN du VHC, s'est révélée prédictive d'une réponse prolongée.

Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse à la semaine 12 en fonction du génotype :

Génotype	Absence de réponse			Obtention d'une réponse		
	Absence de réponse à la semaine 12	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive	réponse à la semaine 12	réponse prolongée	Valeur prédictive
Génotype 1 (N=569)	102	97	95%	467	271	58%
Génotype2 et 3 (N=96)	3	3	100%	93	81	87%

Chez les patients traités par PEGASYS en monothérapie, la valeur prédictive de l'absence de réponse prolongée a été de 98%.

Modification des doses en cas de réactions indésirables :

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 (cf. mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et effets indésirables).

Populations particulières :

Sujets âgés, patients atteints d'insuffisance hépatique, patients atteints d'insuffisance rénale : se référer au RCP

PEGASYS n'a pas été évalué chez les patients présentant une cirrhose décompensée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines et immunomodulateurs
B	:	Interférons
11	:	peginterféron alfa-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)
indiqué seulement chez les patients atteints d'hépatite chronique C ayant des transaminases élevées

Evaluation concurrentielle :

Le premier en nombre de journées de traitement : sans objet

Le plus économique en coût de traitement : sans objet

Les derniers inscrits : PEGASYS 135 et 180 µg

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

interféron alfa-2 a - ROFERON-A (plusieurs indications dont l'hépatite C)

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

interféron alfa-2 b - VIRAFERON

interféron alphacon-1 – INFERGEN 9 µg (monothérapie)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 RAPPEL des résultats obtenus dans les études du dossier initial en association à la ribavirine (patients ayant des transaminases élevées) :

Dans tous les essais cliniques, les patients recrutés n'avaient jamais été traités par interféron et présentaient une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des ALAT élevées (à l'exception de l'étude NR16071) et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique.

La réponse virologique était définie par la non-détection d'ARN du VHC (test COBAS AMPLICOR™ VHC, version 2.0 : limite de détection 100 copies/ml, soit l'équivalent de 50 Unités Internationales/ml).

Dans l'étude NV 15942, la réponse virologique prolongée correspondait à la non-détection d'ARN du VHC 24 semaines après la fin du traitement.

Résultats :

Réponse virologique en fonction du génotype et de la charge virale après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine

	Etude NV15942			
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 semaines de traitement	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000mg/1200mg 24 semaines de traitement	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 48 semaines de traitement	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000mg/1200mg 48 semaines de traitement
Génotype 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41%(102/250)*	52 % (142/271)*
Charge virale faible	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)
Charge virale forte	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)
Génotype 2/3	84 % (81/961)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)
Charge virale faible	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)
Charge virale forte	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)
Génotype 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines versus Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg pendant 48 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 1,52 (1,07 à 2,17)
p = 0,020 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines versus Pegasys 180 mcg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 24 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,12 (1,30 à 3,46)
p = 0,002 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Conclusion (Rappel)

Cet essai confirme la stratégie thérapeutique recommandée par la Conférence de Consensus de février 2002 :

- traitement de 48 semaines chez les patients de génotype 1 (avec une posologie de ribavirine de 1 000 mg ou 1 200 mg en fonction du poids corporel).
- traitement de 24 semaines chez les patients de génotype 2-3 (avec une posologie de ribavirine de 800 mg)

Par ailleurs, chez les patients présentant une cirrhose compensée, PEGASYS a fait la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance .

3.1.2 Patients VHC ayant des transaminases normales (extension d'indication)

Une étude (étude NR 16071) a évalué l'efficacité virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement de l'association PEGASYS + COPEGUS (ribavirine) chez des patients infectés par le VHC et ayant des ALAT normales.

Ces patients ont été traités pendant 24 ou 48 semaines avec un suivi jusqu'à la 72ème semaine ou ont été suivis sans traitement pendant 72 semaines.

Les patients ont été randomisés dans l'un des 3 bras suivants :

- PEGASYS 180 µg/semaine+ COPEGUS 800 mg/j(ribavirine) pendant 24 semaines (N=212)
- PEGASYS 180 µg/semaine+ COPEGUS 800 mg/j (ribavirine) pendant 48 semaines (N=210)
- groupe contrôle sans traitement (N=69)

Critères d'inclusion :

- adulte naïf de traitement antiVHC
- hépatite C chronique confirmée et biopsie hépatique < à 36 mois
- transaminases normales :
 - Au moins 3 valeurs d'ALAT normales (< Limite Supérieure Normale de 30U/L)
 - 1 valeur pendant la sélection, 1 valeur dans les 6 mois précédant l'inclusion, 1 valeur entre 6 et 18 mois avant l'inclusion
 - aucun dosage anormal dans les 18 mois précédant l'inclusion

Critères d'exclusion :

- Patients co-infectés par le VHA, VHB et VIH
- Présence d'une cirrhose

Caractéristiques des patients, observées à l'inclusion

- 68% des patients étaient infectés par le génotype 1
- 28% des patients étaient infectés par le génotype 2-3 »

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec négativation de l'ARN VHC 24 semaines après l'arrêt du traitement (en fonction du génotype et de la charge virale en critères secondaires).

Résultats : Réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt du traitement

	PEGASYS +COPEGUS 24 semaines de traitement N = 212	PEGASYS +COPEGUS 48 semaines de traitement N= 210	GROUPE Contrôle N=69	Odds ratio (48semaines versus 24 semaines de traitement)
Tous patients	63 (30%)	109 (52 %)	0	3,13 p<0,05
Génotype 1	19/144 (13%)	57/141 (40%)***	0	4,47 p<0,05
Faible charge virale *	14 (16%)	42 (47%)		
Charge virale élevée**	5 (9%)	14 (27%)		
Génotype 2- 3	42/58 (72%)	46/59 (78%)	0	1,40 NS
Faible charge virale*	24 (80%)	25 (81%)		
Charge virale élevée**	18 (64%)	21 (75%)		
Génotype 4	1/8	5/9		

* ≤ 800.000 UI/ml

** > 800 000 UI/ml

*** posologie de ribavirine non optimale pour le génotype 1 (800 mg/j au lieu de 1000 mg ou 1200mg/j en fonction du poids corporel)

Chez les patients infectés par le génotype 1, la bithérapie PEGASYS / ribavirine (COPEGUS) pendant 48 semaines de traitement a une efficacité supérieure à celle observée avec une durée de traitement de 24 semaines (40% versus 13 %).

Chez les patients infectés par le génotype 2-3, la bithérapie PEGASYS / ribavirine (COPEGUS) pendant 48 semaines de traitement a une efficacité non statistiquement différente de celle observée avec une durée de traitement de 24 semaines.

La réponse virologique maintenue est dépendante du génotype du patient.

Globalement, les résultats obtenus en termes de réponse virologique prolongée chez les patients ayant des transaminases normales ont été comparables à ceux observés dans les études chez les patients ayant un taux élevé de transaminases.

3.2. Effets indésirables

Expérience acquise dans les essais cliniques :

La fréquence et la sévérité des principaux effets indésirables avec PEGASYS sont similaires à celles rapportées avec l'interféron alfa-2a non pégylé. Les réactions indésirables les plus fréquentes avec PEGASYS 180 microgrammes ont été, essentiellement, légères à modérées et n'ont pas nécessité de modifier la dose ni d'interrompre le traitement.

Profil de tolérance des schémas de traitement par PEGASYS en association avec la ribavirine.

	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 semaines	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines
Événements indésirables graves	3 %	11 %
Anémie (Hémoglobine < 10 g/dl)	3 %	15 %
Modification de la dose de ribavirine	19 %	39 %
Sorties prématurées d'étude en raison d'événements indésirables	4 %	10 %
Sorties prématurées d'étude en raison d'anomalies biologiques	1 %	3 %

Les effets indésirables survenus chez plus de 20% des patients ont été les suivants (cf. RCP):

- dépression (21 %), prurit (21 %), réactions au point d'injection (21 %)
- arthralgies (22 %), irritabilité(24%), alopécie (24%), frissons (25 %),
- anorexie (27 %), nausées(28 %),
- insomnie (32%), myalgies (38 %), fièvre (39%),
- céphalées (47 %), fatigue (49 %),

3.3 Conclusion

Dans une étude ayant évalué la réponse virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement chez des patients ayant un ARN viral détecté et des transaminases normales, traités par PEGASYS et ribavirine, les résultats ont été comparables à ceux obtenus chez les patients ayant des transaminases élevées.

Chez les patients infectés par le génotype 1, un traitement de 48 semaines s'est montré plus efficace qu'un traitement de 24 semaines (40 % de réponse virologique versus 13 %)

Chez les patients infectés par le génotype 2-3, un traitement de 48 semaines a eu une efficacité non statistiquement différente de celle observée avec une durée de traitement de 24 semaines.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables constatés sont du même ordre que celles observées chez les patients ayant des transaminases élevées.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

(dans l'extension d'indication)

La gravité de l'hépatite C est liée à son 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 n'existe pas d'alternative thérapeutique chez les patients ayant des transaminases normales.

Intérêt de santé publique :

Bien que le poids de santé publique de l'hépatite C soit modéré, celui induit par les patients susceptibles de bénéficier de PEGASYS est faible car ces patients ne représentent qu'une partie des patients VHC+.

Il existe un besoin de santé publique de réduire la morbi-mortalité liée à l'infection par le virus de l'hépatite C. Les données disponibles, ne permettent pas de déterminer si PEGASYS apporte une réponse à ce besoin.

En effet, les données des essais cliniques réalisés chez des patients ayant des transaminases normales ont uniquement montré l'impact du traitement sur le taux de réponse virologique prolongée.

Or, les résultats sur ce critère intermédiaire ne permettent pas de juger de l'impact de PEGASYS en termes de morbi-mortalité pour des patients à transaminases normales, chez qui l'évolution vers la chronicité est généralement faible (en l'absence notamment de co-facteurs classiques d'aggravation et/ou lésions de fibrose modérée à sévère) .

De plus, on ne dispose pas de moyen de repérage des patients susceptibles de tirer un bénéfice de PEGASYS alors que ce traitement risque d'induire une morbidité liée à ses effets indésirables non négligeables.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients ayant des transaminases normales le traitement par PEGASYS et ribavirine apporte des taux de réponse virologique prolongée analogues à ceux observés chez les patients ayant des transaminases élevées, avec comme objectif une diminution du pourcentage d'évolution vers la cirrhose et ses complications, une diminution du nombre de patients potentiellement contaminants, une diminution des manifestations extra-hépatiques lié au VHC.

En l'absence d'alternative ayant obtenu l'extension d'indication :

- chez les patients porteurs du génotype 1 ayant des transaminases normales PEGASYS associé à la ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

- chez les patients porteurs du génotype 2-3 ayant des transaminases normales, PEGASYS associé à la ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Place dans la stratégie thérapeutique de l'interféron pégylé (rappel)

(cf. Conférence de consensus du 27 et 28 février 2002 : Traitement de l'hépatite C)

Le traitement de référence est l'association interféron pégylé et 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
- 48 semaines pour les infections liées aux génotypes 4-5-6

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

4.3.2 Place de PEGASYS en association à la ribavirine dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique

La gravité de l'hépatite C chronique, dont la principale complication est la fibrose, est liée à la possibilité d'apparition avec le temps d'une cirrhose et d'un carcinome hépato-cellulaire.

L'objectif premier du traitement est l'élimination du virus, permettant la guérison de l'infection. Le deuxième est de prévenir, stabiliser, voire faire régresser les lésions hépatiques.

Selon les études, environ 20 % des malades VHC à transaminases normales ont des lésions de fibrose avec un score Métavir ≥ 2 .

Par ailleurs le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique contribuerait, par une diminution de réservoir viral, à diminuer les risques de contamination notamment par voie sanguine et materno-fœtale.

Bien que la suppression des critères histologique (score de fibrose) et biochimique (valeur des transaminases) du libellé de l'indication mentionnée dans l'AMM, permette en théorie une mise sous traitement de l'ensemble des patients ayant un ARN-VHC sérique, la décision de traitement doit prendre en compte un ensemble de facteurs individuels : virologiques, biochimiques, cliniques, histologiques et psychosociaux :

- le génotype du VHC
- l'inflammation hépatique et la présence de fibrose,
- l'âge
- les manifestations extra-hépatiques
- le risque de transmission,
- les co-morbidités,
- la forte demande du patient.

Ces différents facteurs permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement, d'autant que l'évolution de l'hépatite C n'est pas bien connue chez les patients ayant un ARN-VHC sérique positif sans lésions histologiques et que le bénéfice à long terme du traitement n'est pas établi.

En effet la Commission rappelle que le niveau d'efficacité virologique atteint est de l'ordre de 50 % (48 semaines avec la bithérapie) chez les patients porteurs de génotype 1 et de 80 % (24 semaines avec la bithérapie) chez les patients porteurs du génotype 2-3 avec un traitement contraignant (1 injection par semaine) et des effets indésirables fréquents notamment : syndrome pseudo-grippal et effets indésirables psychiatriques incluant irritabilité, instabilité de l'humeur et syndrome dépressif sévère.

En conséquence,

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1

Compte tenu :

- du faible pourcentage de réponse virologique prolongée obtenue dans environ 50% des cas pour une durée de traitement longue de 48 semaines avec un schéma d'administration contraignant
- de la fréquence des effets indésirables,

un traitement par PEGASYS en bithérapie est justifié seulement après avoir recueilli l'ensemble des résultats virologique (charge virale) et histologique (présence de lésions de fibrose modérée ou sévère)

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 2-3

Compte-tenu :

- du niveau de la réponse virologique prolongée obtenue dans 80 % des cas avec une durée de traitement de 24 semaines
- de la surveillance obligatoire du malade prévue par l'AMM en raison des effets indésirables
- du risque de complications liées à la biopsie hépatique
- de la difficulté de définir une valeur supérieure seuil de transaminases normales,

un traitement par PEGASYS associé à la ribavirine peut être proposé quel que soit la valeur des transaminases et sans évaluation des lésions histologiques à condition que le malade, informé du retentissement du traitement sur sa qualité de vie, soit demandeur, en l'absence de contre-indication et de co-morbidité associée et de signes cliniques de cirrhose et en tenant compte de l'âge et du risque de transmission .

En cas de manifestations extra-hépatiques sévères, PEGASYS associé à la ribavirine est un traitement justifié quelque soit le génotype quelle que soit la valeur des transaminases ou la disponibilité d'une biopsie hépatique.

En tout état de cause, l'efficacité et la tolérance du traitement doivent faire l'objet d'un suivi médical.

4.5 Population cible

Selon les données de l'Institut national de veille sanitaire (INVS janvier 2005), la prévalence des anticorps anti VHC dans la population française est estimée à 0,86% ,IC 95% (0,66 ;1,10) soit 520 826 personnes (399 704 ; 666 173).

Environ 80% des personnes ayant des anticorps VHC développent une hépatite C chronique (présence ARN viral) et sont éligibles au traitement, soit 416 661 malades.

Selon les experts , environ 25 % des malades atteints d'une hépatite C chronique ont des transaminases normales, soit 104 165 malades

Le nombre de patients à transaminases normales (extension d'indication) peut être estimée à:

- patients porteurs du génotype 1 : ces patients représentent environ 60 % des cas soit 62 499 malades dont 10 à 30% ont des lésions histologiques avec un score Métavir ≥ 2 soit 6 250 à 18 550 malades
- patients porteurs du génotype 2-3 : ces patients représentent environ 30 % des cas soit 31 250 malades (cependant ces malades ne seront pas tous demandeurs du traitement).

La population cible peut être estimée à:

- 6 250 à 18 750 porteurs du génotype 1
- 31 250 porteurs du génotype 2-3

Cette population est surestimée dans la mesure où il convient d'exclure

- les patients ayant une contre-indication au traitement
- les porteurs du génotype 2-3 non demandeurs du traitement.

Néanmoins, elle doit rester compatible avec la fourchette d'incertitude proposée.

La population ayant des manifestations extra-hépatiques sévères est vraisemblablement incluse dans l'estimation proposée pour les porteurs du génotype 1 et les porteurs du génotype 2-3.

L'incidence des nouvelles contaminations seraient de l'ordre de 5 000 cas par an.

4.6 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 aux patients ayant un ARN-VHC sérique positif et des transaminases normales dans les conditions de prescription mentionnées par l'AMM et dans le cadre des précautions particulières recommandées au prescripteur avant toute décision de traitement : notamment le génotype du VHC, l'âge, les manifestations extra-hépatiques, le risque de transmission (cf. RCP).

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

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

- la tolérance
- les conditions d'utilisation de cette spécialité et les modalités de surveillance de ces patients
- la durée effective du traitement

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

4.3.2 Conditionnement (Rappel)

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

4.3.3 Taux de remboursement : 65 %

.