

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 juillet 2018

peginterféron alfa-2a

PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 seringue pré-remplie de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 359 958 1 0)

Boîte de 4 seringues pré-remplies de 0,5 mL avec aiguilles (CIP : 34009 359 959 8 8)

PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 seringue pré-remplies de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 359 960 6 0)

Boîte de 4 seringues pré-remplies de 0,5 mL avec aiguilles (CIP : 34009 359 961 2 1)

PEGASYS 90 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 269 805 1 1)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L03AB11 (interféron)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Hépatite chronique B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population pédiatrique âgée de 3 ans et plus PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'HCB AgHBe positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une répllication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées. • Patients adultes PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif ou négatif chez des patients adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation

hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

Hépatite chronique C

• **Patients adultes**

PEGASYS est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez des patients ayant une maladie hépatique compensée.

• **Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus**

L'association de PEGASYS et de la ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédures centralisées) :</p> <ul style="list-style-type: none">- 20 juin 2002 : seringues pré-remplies à 180 µg et 135 µg- 29 juin 2011 : stylos pré-remplis à 180 µg et 135 µg- 13 mars 2013 : seringue pré-remplie à 90 µg <p>Rectificatif d'AMM : 14 novembre 2017 (extension d'indication en pédiatrie pour le traitement de l'hépatite chronique B)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.</p> <p>Renouvellement non restreint.</p> <p>Médicament inscrit sur la liste des médicaments rétrocedés.</p>
Classification ATC	<p>2017</p> <p>L antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L03 immunostimulants</p> <p>L03A cytokines et immunomodulateurs</p> <p>L03AB interférons</p> <p>L03AB11 peginterféron alpha-2a</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 16/04/2013.

L'AMM initiale de PEGASYS 135 µg et 180 µg était limitée au traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C. Elle a ensuite été élargie au traitement de l'hépatite chronique B chez l'adulte en 2006 puis au traitement de l'hépatite chronique C en pédiatrie en 2013 parallèlement à la mise à disposition d'un nouveau dosage de PEGASYS à 90 µg et enfin au traitement de l'hépatite chronique B en pédiatrie.

Le SMR a été qualifié d'important dans l'ensemble des indications de l'AMM dans les différents avis de primo-inscription de la Commission et lors du dernier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 20 février 2013).

Cet avis concerne uniquement les présentations en seringues pré-remplies de PEGASYS en raison d'un arrêt de commercialisation des présentations en stylo pré-remplis (avis de radiation de la CT du 25 juillet 2018).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Hépatite chronique B

- *Population pédiatrique âgée de 3 ans et plus :*

PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'HCB AgHBe positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une répllication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées.

- *Patients adultes :*

PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif ou négatif chez des patients adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

Hépatite chronique C

- *Patients adultes :*

PEGASYS est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez des patients ayant une maladie hépatique compensée.

- *Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus :*

L'association de PEGASYS et de la ribavirine est indiquée dans le traitement de l'HCC chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribo nucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.

Lorsqu'il est décidé d'initier le traitement chez l'enfant, il est important de considérer une inhibition de la croissance induite par l'association. La réversibilité de cette inhibition est incertaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité concernant les indications dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte et dans l'hépatite C chronique chez l'adulte et les enfants âgés de 5 ans et plus.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 05/07/2012 au 04/07/2016).

► Depuis le dernier avis de renouvellement de la Commission, des modifications de RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » ont été réalisées et sont décrites en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 98 850 unités de PEGASYS ont été vendues en France entre le 1^{er} avril 2017 et le 1^{er} avril 2018.

04.4 Stratégie thérapeutique^{1,2,3,4,5}

Dans l'hépatite chronique B, l'utilisation de l'interféron pegylé est recommandée en première ligne au même titre que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques à savoir l'entécavir (ETV), le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et le ténofovir alafénamide (TAF), en monothérapie.

Dans l'hépatite chronique C :

- Chez l'adulte : la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique chez l'adulte repose sur les combinaisons à base d'antiviraux d'action directe (AAD), sans interféron.
- En pédiatrie : 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. Selon l'AFEF⁶, le traitement, dont l'indication est basée sur la clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et l'histologie, est exceptionnellement urgent. Il doit être discuté au cas par cas dès l'âge de 12 ans dans le cadre d'une concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre. L'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) a publié des recommandations sur le traitement des enfants infectés par le VHC, intégrant l'utilisation des AAD (SOVALDI et HARVONI) comme nouveaux traitements de référence chez les adolescents. L'interféron n'est plus recommandé dans cette population.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Hépatite B chronique en pédiatrie

► Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères (glomérulonéphrites, surinfections D [delta], cirrhose et carcinome hépatocellulaire). L'incidence de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant.

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

1 Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF

2 EASL. EASL clinical practice guidelines 2017: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017. Disponible en ligne : <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>

3 AFEF. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandation 2016

4 EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C.2016

5 Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C.

Disponible en ligne sur : www.has-sante.fr

6 Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. <http://www.afef.asso.fr/>

- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans le traitement de l'hépatite chronique B chez l'enfant et l'adolescent en raison du profil de tolérance et des effets indésirables potentiels spécifiques dans cette population.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités sont un traitement de première intention dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEGASYS reste important dans l'indication de l'AMM.

5.1.2 Hépatite B chronique chez l'adulte

- ▮ L'hépatite B chronique est une pathologie grave pouvant entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie et mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (antiviraux d'action directe).
- ▮ Les interférons n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique en raison de la mise sur le marché de nouvelles alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEGASYS reste important dans l'indication de l'AMM.

5.1.3 Hépatite C chronique en pédiatrie

- ▮ L'hépatite C est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.

L'infection par le VHC est rare chez l'enfant et généralement asymptomatique. L'évolution de la maladie n'est pas superposable à celle de l'adulte, le délai de progression étant plus long. L'hépatite C de l'enfant est donc une maladie sans gravité dans la majorité des cas.

- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (certains antiviraux d'action directe).
- ▮ Les interférons n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique en raison de la mise sur le marché de nouvelles alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEGASYS est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

5.1.4 Hépatite C chronique chez l'adulte

- ▮ L'hépatite C est une maladie virale dont la gravité est liée aux potentielles complications à long terme lors de son passage à la chronicité : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ L'interféron n'est plus recommandé dans la population.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEGASYS est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de PEGASYS sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités dans :

- le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) AgHBe positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une répllication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées ;
- le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif ou négatif chez des patients adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

► Taux de remboursement proposé : 100%

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de PEGASYS sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités dans :

- le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez des patients ayant une maladie hépatique compensée ;
- le traitement de l'hépatite chronique C chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribo nucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE 1 : Tableau présentant les modifications apportées à l'AMM de PEGASYS depuis le dernier avis de renouvellement le 20 février 2013

<p align="center">Dernier RCP (03/2011) (depuis le dernier avis de renouvellement de PEGASYS le 20/02/2013)</p>	<p align="center">RCP actuel (18/10/2017)</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hypersensibilité à la substance active, aux interférons alpha ou à l'un des composants [...] <p>Pour les contre-indications à la ribavirine, se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine, lorsque PEGASYS est utilisé en association avec la ribavirine.</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques. En cas de survenue de tels symptômes, le médecin devra prendre en compte la gravité potentielle de ces effets indésirables et envisager une prise en charge thérapeutique adaptée. [...]</p> <p>Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine, lorsque PEGASYS est prescrit en association avec la ribavirine.</p> <p>Une biopsie hépatique a été réalisée chez tous les patients ayant participé aux études sur l'hépatite chronique C avant leur inclusion. Cependant dans certains cas (c'est-à-dire génotype 2 ou 3), le traitement peut être initié sans confirmation histologique. Les recommandations de traitement en vigueur doivent être consultées afin de déterminer si une biopsie hépatique est nécessaire avant de commencer le traitement.</p> <p>La vitesse de progression de la fibrose est en moyenne plus lente chez les patients avec des ALAT normales que chez les patients avec des ALAT élevées. La décision de traitement doit prendre en compte cette notion ainsi que d'autres facteurs, tels que le génotype du VHC, l'âge, les manifestations extrahépatiques, le risque de transmission ...</p> <p>Excipient : alcool benzylrique. PEGASYS est contre-indiqué chez le nourrisson ou le jeune enfant jusqu'à 3 ans du fait de la présence d'alcool benzylrique comme excipient.</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hypersensibilité à la substance active, aux interférons alpha ou à l'un des composants mentionnés à la rubrique 6.1 · Chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 3 ans, du fait de la présence d'alcool benzylrique comme excipient (voir rubrique 4.4 pour l'alcool benzylrique) [...] · Chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 3 ans, du fait de la présence d'alcool benzylrique comme excipient (voir rubrique 4.4 pour l'alcool benzylrique) · Les enfants présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères notamment une dépression sévère, idée suicidaire ou tentative de suicide. <p>Pour les contre-indications à la ribavirine, se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine, lorsque PEGASYS est utilisé en association avec la ribavirine.</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>Tous les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques. En cas de survenue de tels symptômes de symptômes de troubles psychiatriques, le médecin devra prendre en compte la gravité potentielle de ces effets indésirables et envisager une prise en charge thérapeutique adaptée. [...]</p> <p>L'utilisation de PEGASYS chez les enfants et adolescents présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances :</p> <p>Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques pré-existants lorsqu'ils sont traités par interféron alfa. Si un traitement par interféron alfa s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de comorbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.</p> <p>Croissance et développement (enfants et adolescents) : Chez les patients âgés de 5 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement par PEGASYS associé à la ribavirine, une perte de poids et un retard de croissance étaient fréquents (voir section 4.8 et 5.1).</p> <p>Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des résultats de sécurité d'emploi observés chez les enfants et les adolescents dans les essais cliniques au cas par cas (voir rubriques 4.8 et 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il est important de considérer que le traitement en association provoque une inhibition de la croissance durant le traitement dont la réversibilité est incertaine. - Ce risque doit être évalué en fonction des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que des signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), les co-morbidités qui pourraient influencer négativement la progression de la maladie (telles qu'une co-infection par le VIH), ou des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC ou charge virale). <p>Dans la mesure du possible, les enfants doivent être traités après le pic de croissance pubertaire, dans le but de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets au long terme sur la maturation sexuelle.</p> <p>Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine, lorsque PEGASYS est prescrit en association avec la ribavirine.</p> <p>Une seule ou a été réalisée chez tous les patients ayant participé aux études sur l'hépatite chronique C avant leur inclusion.</p>

<p>Examens biologiques avant et pendant le traitement [...] D'autres examens pourront être réalisés périodiquement pendant le traitement. [...] Comme avec les autres interférons, la prudence s'impose en cas d'administration de PEGASYS en association avec d'autres agents myélosuppresseurs potentiels. [...] Système endocrinien Comme avec les autres interférons, une hypoglycémie, une hyperglycémie et un diabète sucré ont été observés avec PEGASYS (voir rubrique 4.8). [...] Fonction hépatique Comme avec les autres interférons alpha, des élévations de l'ALAT au-dessus de sa valeur initiale ont été observées chez des patients traités par PEGASYS, y compris chez des patients avec réponse virologique. [...] Modifications oculaires Comme avec les autres interférons, des rétinopathies incluant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, des œdèmes papillaires, des névrites optiques et une occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne pouvant induire une perte de la vision, ont été rapportés dans de rares cas avec PEGASYS. [...] Les patients présentant des troubles ophtalmologiques préexistants (par exemple rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent être soumis à des examens ophtalmologiques réguliers durant le traitement par PEGASYS. [...] Modifications pulmonaires Comme avec les autres interférons alpha, des symptômes pulmonaires incluant dyspnée, infiltrats pulmonaires, pneumonie et pneumopathie, ont été rapportés sous traitement par PEGASYS. [...]</p> <p>4.8 Effets indésirables Expérience acquise dans les essais cliniques [...]</p>	<p>Cependant dans certains cas (c'est-à-dire génotype 2 ou 3), le traitement peut être initié sans confirmation histologique. Les recommandations de traitement en vigueur doivent être consultées afin de déterminer si une biopsie hépatique est nécessaire avant de commencer le traitement. La vitesse de progression de la fibrose est en moyenne plus lente chez les patients avec des ALAT normales que chez les patients avec des ALAT élevées. La décision de traitement doit prendre en compte cette notion ainsi que d'autres facteurs, tels que le génotype du VHC, l'âge, les manifestations extra-hépatiques, le risque de transmission ... Excipient : alcool benzylique. PEGASYS est contre-indiqué chez le nourrisson ou le jeune enfant jusqu'à 3 ans du fait de la présence d'alcool benzylique comme excipient. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom du médicament et le numéro de lot administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.</p> <p><u>Examens biologiques avant et pendant le traitement</u> [...] D'autres examens pourront être réalisés périodiquement pendant le traitement (notamment la surveillance de la glycémie). [...] Comme avec les autres interférons, la prudence s'impose en cas d'administration de PEGASYS en association avec d'autres agents myélosuppresseurs potentiels. [...] Système endocrinien Comme avec les autres interférons, une hypoglycémie, une hyperglycémie et un diabète sucré ont été observés avec PEGASYS (voir rubrique 4.8). [...] Fonction hépatique Comme avec les autres interférons alpha, des élévations de l'ALAT au-dessus de sa valeur initiale ont été observées chez des patients traités par PEGASYS, y compris chez des patients avec réponse virologique. [...] Modifications oculaires Comme avec les autres interférons, des rétinopathies incluant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, des œdèmes papillaires, des névrites optiques et une occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne pouvant induire une perte de la vision, ont été rapportés dans de rares cas avec PEGASYS. [...] Les patients enfants et les adolescents et les adultes présentant des troubles ophtalmologiques préexistants (par exemple rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent être soumis à des examens ophtalmologiques réguliers durant le traitement par PEGASYS. [...] Modifications pulmonaires Comme avec les autres interférons alpha, des symptômes pulmonaires incluant dyspnée, infiltrats pulmonaires, pneumonie et pneumopathie, ont été rapportés sous traitement par PEGASYS. [...] Excipient : PEGASYS contient de l'alcool benzylique. Il ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.</p> <p>4.8 Effets indésirables Expérience acquise dans les essais cliniques Résumé du profil de sécurité d'emploi [...] Tableau des effets indésirables Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques sont regroupés par fréquence comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Pour les effets indésirables spontanés rapportés après la commercialisation, la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. [...] Description d'effets indésirables particuliers</p>
--	---

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Population pédiatrique

Hépatite chronique C

Dans un essai clinique conduit chez 114 patients (âgés de 5 à 17 ans) traités par PEGASYS seul ou en association avec la ribavirine (voir rubrique 5.1), des modifications de la dose ont été nécessaires chez environ un tiers des patients, le plus souvent en raison d'une neutropénie ou d'une anémie. D'une manière générale, le profil de tolérance observé chez ces patients pédiatriques a été similaire à celui observé chez les adultes. Dans l'étude pédiatrique, les événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités jusqu'à 48 semaines par l'association PEGASYS et ribavirine ont été les suivants : syndrome pseudo-grippal (91 %), céphalées (64 %), trouble gastro-intestinal (56 %) et réaction au point d'injection (45 %). La liste complète des événements indésirables rapportés dans ce groupe de traitement (n=55) est présentée dans le tableau 10. Sept patients traités pendant 48 semaines par l'association PEGASYS et ribavirine ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable (dépression, évaluation psychiatrique anormale, cécité transitoire, exsudats rétinien, hyperglycémie, diabète de type 1 et anémie). La plupart des événements indésirables rapportés au cours de l'étude ont été d'intensité légère ou modérée. Des événements indésirables sévères ont été rapportés chez 2 patients du groupe traité par l'association PEGASYS et ribavirine (hyperglycémie et cholécystectomie).

Une inhibition de la croissance a été observée chez les enfants (voir rubrique 4.4). Les enfants traités par l'association PEGASYS plus ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondérale après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales. Les percentiles de poids et de taille des patients ont diminué au cours du traitement par rapport à la population normale. A la fin du suivi de

2 ans après l'arrêt du traitement, la plupart des patients étaient revenus aux percentiles initiaux des courbes de croissance normales pour le poids et la taille (le percentile moyen du poids était de 64 % initialement et 60 % 2 ans après le traitement ; le percentile moyen de la taille était de 54 % initialement et de 56 % 2 ans après le traitement). A la fin du traitement, 43 % des patients présentaient une diminution d'au moins 15 percentiles du poids et 25 % (13 sur 53) présentaient une 98 diminution d'au moins 15 percentiles de la taille sur les courbes de croissance normales. Deux ans après l'arrêt du traitement, 16 % (6 sur 38) des patients présentaient toujours une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de poids initiale et 11 % (4 sur 38) une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de taille initiale.

55 % des sujets ayant terminé l'étude d'origine (21 sur 38) ont été inclus dans le suivi à long terme jusqu'à 6 ans après le traitement. L'étude a démontré que le rétablissement de la croissance, après traitement, constaté 2 ans après le traitement s'est maintenu jusqu'à 6 ans après le traitement. Les quelques sujets ayant présenté 2 ans après le traitement une diminution de plus de 15 percentiles par rapport à leur courbe de taille à l'état initial sont revenus aux percentiles de taille comparables à l'état initial 6 ans après le traitement ou un autre facteur causal à leur retard de croissance, non lié au traitement, a été identifié. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure que l'inhibition de la croissance liée à l'exposition à PEGASYS est toujours réversible.

Valeurs biologiques

Les baisses de l'hémoglobine, des neutrophiles et des plaquettes peuvent nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir Tableau 3 et Tableau 7). La plupart des anomalies biologiques observées au cours de l'essai clinique sont revenues aux valeurs initiales peu de temps après l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V