



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juillet 2008

REBETOL 200 mg, gélules

B/84 : code CIP 351 971.9

B/112 : code CIP 373 277.8

B/140 : code CIP 351 972.5

B/168 : code CIP 351 973.1

Laboratoires SCHERING-PLOUGH

Ribavirine

liste I

Médicament soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.
Renouvellement non restreint

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : le médecin devra mentionner sur l'ordonnance qu'il a donné aux patients comme aux patientes, toutes les informations concernant les risques liés à une éventuelle grossesse et, pour les femmes traitées, que les tests de grossesse tels que précisés dans le résumé des caractéristiques du produit ont été réalisés.

Date de l'AMM INITIALE : 7 mai 1999, rectificatif d'AMM : 1^{er} juin 2007

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication (modification du libellé du RCP concernant l'utilisation de REBETOL en association à *peginterféron alfa-2b* chez les patients co-infectés VHC/VIH)

« *Patients naïfs* :

- *Patients adultes* : **Rebetol est indiqué, en association avec peginterféron alfa-2b dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients co-infectés avec une infection VIH stable.** »

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ribavirine

1.2. Indications

(nouveau libellé incluant l'extension d'indication chez les patients co-infectés par le VIH)

« Rebetol est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, et doit être utilisé uniquement en association avec peginterféron alfa-2b (chez les adultes) ou interféron alfa-2b (chez les adultes, les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents).

Rebetol ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il n'y a pas de données de sécurité d'emploi ou d'efficacité sur l'utilisation de Rebetol avec d'autres formes d'interféron (c'est-à-dire, autre que l'interféron alfa-2b) chez l'adulte ou sur l'utilisation de Rebetol avec peginterféron alfa-2b chez les enfants ou adolescents.

Se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b pour les informations relatives à chacun de ces produits.

Patients naïfs :

- Patients adultes : Rebetol est indiqué, en association avec peginterféron alfa-2b dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif. **y compris les patients co-infectés avec une infection VIH stable (extension d'indication).**

- Enfants et adolescents : Rebetol est destiné à être utilisé, en association avec l'interféron alfa-2b, 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 sérique positif.

La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents.

Patients rechuteurs :

Patients adultes : Rebetol est indiqué, en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant préalablement répondu (avec une normalisation des ALAT à la fin du traitement) à un traitement avec l'interféron alpha en monothérapie mais ayant ensuite rechuté. »

1.3. Posologie (co-infection VHC-VIH)

Le traitement doit être initié, et suivi, par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Posologie à administrer

La posologie de Rebetol dépend du poids du patient (Tableau 1). Les gélules de Rebetol sont administrées quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

Patients adultes : Rebetol doit être utilisé en association avec le peginterféron alfa-2b (1.5 microgrammes/kg/semaine) ou l'interféron alfa-2b (3 millions d'unités internationales (MUI) trois fois par semaine). Le choix de la posologie dépend des caractéristiques du patient. La posologie administrée doit être choisie en fonction de la sécurité et de l'efficacité attendues du traitement combiné pour ce patient (voir rubrique 5.1 du RCP).

Tableau 1 : Posologie de Rebetol en fonction du poids

Poids du patient (kg)	Posologie quotidienne de Rebetol	Nombre de gélules à 200 mg
<65	800 mg	4 ^a
65-85	1.000 mg	5 ^b
>85	1.200 mg	6 ^c

a : 2 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 3 le soir

c : 3 le matin, 3 le soir

Rebetol gélules en association avec peginterféron alfa-2b :

Durée du traitement

La durée de traitement recommandée pour les patients co-infectés VHC-VIH est de 48 semaines, quel que soit le génotype.

Prédictibilité d'une réponse et de l'absence de réponse chez les patients co-infectés VHC-VIH

L'obtention d'une réponse virologique précoce à la 12^{ème} semaine, définie comme une diminution de 2 log de la charge virale ou des niveaux indétectables de l'ARN-VHC, s'est révélée être prédictive d'une réponse prolongée. La valeur prédictive négative pour l'obtention d'une réponse prolongée chez les patients co-infectés VHC-VIH traités par Rebetol en association avec le peginterféron alfa-2b a été de 99 % (67/68 ; Etude 1 RIBAVIC P01017). Une valeur prédictive positive de 50 % (52/104 ; Etude 1) a été observée chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant le traitement combiné.

Modification des posologies chez tous les patients(cf.RCP)

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

J : anti infectieux généraux a usage systémique
J05 : antiviraux a usage systémique
J05A : antiviraux a action directe
J05AB : nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase exclus
J05AB04 : Ribavirine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ribavirine (COPEGUS)

Les indications de REBETOL et de COPEGUS ne sont pas superposables : REBETOL est indiqué en association au peg-interféron alpha-2b et COPEGUS au peg-interféron alpha-2a.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du Laboratoire comporte 3 études dans l'hépatite chronique C chez les patients adultes, naïfs de traitement, porteurs d'une hépatite chronique C et co-infectés par le VIH :

- Etude RIBAVIC, contrôlée *versus* interféron alfa-2b + ribavirine, randomisée
- Etude LAGUNO, contrôlée *versus* interféron alfa-2b + ribavirine, randomisée
- Etude CRESPO, contrôlée *versus* interféron alfa-2b + ribavirine, randomisée

3.1. Efficacité

3.1.1. Etude Ribavic¹

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de peginterféron alfa-2b + ribavirine *versus* Interféron alfa-2b + ribavirine chez des patients adultes naïfs porteurs d'une hépatite chronique C et co-infectés par le VIH.

Critère d'inclusion :

Les patients, co-infectés VIH et VHC, naïfs de tout traitement pour leur hépatite C chronique devaient avoir :

- Des anticorps anti-VHC positifs à un test ELISA de 2^{ème} génération,
- Un taux détectable sérique d'ARN-VHC par PCR,
- Des anticorps anti-VIH positifs,
- Un traitement antirétroviral stable durant les 3 mois précédents ou absence de traitement antirétroviral.

Traitement :

Les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert :

- peginterféron alfa-2b (1.5 µg/kg, 1 fois par semaine) + ribavirine, posologie fixe (800 mg/jour) en deux prises quotidiennes au moment des repas
- interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine, posologie fixe (800 mg/jour) en deux prises quotidiennes au moment des repas

Les patients ont été traités pendant 48 semaines quelque soit le génotype.

Les patients ont été suivis 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Critère principal de jugement : réponse virologique prolongée (RVP) à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement².

Résultats :

	Réponse virologique prolongée en fonction du génotype (population en intention de traiter)		p
	peginterféron alfa-2b + ribavirine en % N=205	interféron alfa-2b + ribavirine en % N=207	
Tous patients	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047
Génotype 1,4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006
Génotype 2,3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88

La réponse virologique prolongée, 24 semaines après l'arrêt du traitement, obtenue dans le groupe peginterféron alfa-2b + ribavirine a été supérieure à celle du groupe interféron alfa 2b+ribavirine dans la population globale et chez les patients de génotypes 1 et 4. Chez les patients de génotypes 2 et 3, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes.

La Commission constate que les taux de réponse virologique prolongée observés dans cette étude apparaissent plus faibles que ceux observés dans les études réalisées chez les patients mono-infectés VHC.

Des biopsies hépatiques ont été effectuées avant et après traitement chez 210/412 patients (51 %). Dans le groupe peginterféron alfa-2b + ribavirine, une diminution du score Métavir *(en termes d'amélioration de l'activité) et du score Ishak ** a été observée chez les patients répondeurs (réponse virologique prolongée) : -0,3 pour le score Métavir et -1,2 pour le score Ishak.

Chez environ 1/3 des patients répondeurs (réponse virologique prolongée), une amélioration de l'activité nécro-inflammatoire a été observée.

Il n'y a pas eu d'amélioration en termes de fibrose.

* score Métavir : Activité (inflammation/nécrose (0-3) et fibrose/cirrhose (0-4)

** score Ishak d'inflammation /de nécrose (0-12) et de fibrose/cirrhose (0-6)

¹ Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients 2004 JAMA.;292(23):2839-48.

² La RVP était définie comme un niveau ARN-VHC indétectable dans le sérum à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement (soit 72 semaines au total).

3.1.2. Etude Laguno³

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de peginterféron alfa-2b + ribavirine *versus* Interféron alfa-2b + ribavirine chez des patients adultes naïfs porteurs d'une hépatite chronique C et co-infectés par le VIH.

Critères d'inclusion :

Les patients, co-infectés VIH et VHC, naïfs de tout traitement pour leur hépatite C chronique devaient avoir :

- Un taux détectable sérique d'ARN-VHC par PCR
- Un taux d'ARN-VIH 1 plasmatique stable < 10 000 copies/ml
- CD4 ≥ 250 cellules/mm³
- Un traitement antirétroviral stable durant les 3 mois précédents ou absence de traitement antirétroviral.

Traitement : les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert : peginterféron alfa-2b + ribavirine *versus* interféron alfa-2b + ribavirine.

Poids du patient	Schéma posologique des patients		
	interféron alfa 2-b	peginterféron alfa-2b	ribavirine Bras 1 et 2
<60 kg		100 µg x1/ semaine	800 mg/ jour
60 – 75 kg	3 MUI x3/ semaine		1 000 mg/ jour
>75 kg		150 µg x1/ semaine	1 200 mg/ jour

Les patients de génotype 1 et 4 ont été traités pendant 48 semaines. Les patients de génotype 2 et 3 et de faible charge virale (<800 000 UI/ ml) ont été traités 24 semaines.

Les patients ont été suivis 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Il est à noter que la durée de traitement mentionnée dans l'AMM est de 48 semaines quelque soit le génotype.

Critère principal d'évaluation : réponse virologique prolongée (RVP) à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement⁴.

Résultats :

Réponse virologique prolongée en fonction du génotype (population en intention de traiter)

	peginterféron alfa-2b + ribavirine en % N=52	interféron alfa-2b + ribavirine en % N=43	p
Tous patients	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Génotype 1,4	38 % (12/32)	(2/27)	0.007
Génotype 2,3	(10/19)	(7/15)	0.730

La réponse virologique prolongée, 24 semaines après l'arrêt du traitement, obtenue dans le groupe peginterféron alfa-2b + ribavirine a été supérieure à celle du groupe interféron alfa 2b+ribavirine dans la population globale et chez les patients de génotypes 1 et 4. Chez les patients de génotypes 2 et 3, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes.

Le taux de rechute après réponse en fin de traitement a été de 21.4 % chez les patients sous peginterféron alfa-2b + ribavirine et de 0 % chez les patients sous interféron alfa-2b + ribavirine.

³ Laguno M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18(13):F27-36.

⁴ La RVP était définie comme un niveau ARN-VHC indétectable dans le sérum à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement (soit 72 semaines au total).

3.1.3. Etude Crespo⁵

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de peginterféron alfa-2b + ribavirine *versus* Interféron alfa-2b + ribavirine chez des patients adultes naïfs porteurs d'une hépatite chronique C et co-infectés par le VIH.

Traitement :

- Peginterféron alfa-2b en injection en sous cutanée (1.5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg/jour) en deux prises quotidiennes au moment des repas
- Interféron alfa-2b en injection sous-cutanée (3 MUI trois fois par semaine) + ribavirine (800 mg/jour) en deux prises quotidiennes au moment des repas

Les patients ont reçu un traitement pendant 48 semaines, à l'exception des patients de génotype 2 et 3 qui n'ont reçu que 24 semaines de traitement. Les patients ont été suivis jusqu'à la 72^{ème} semaine. Il est à noter que la durée de traitement mentionnée dans l'AMM est de 48 semaines quelque soit le génotype.

Critère principal d'évaluation : réponse virologique prolongée (RVP) à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement⁶.

Résultats

Réponse virologique prolongée en fonction du génotype

	peginterféron alfa-2b + ribavirine en % N=60	interféron alfa-2b + ribavirine en % N=61	p
Tous patients	55 % (33/60)	26 % (16/61)	0.002
Génotype 1,4	46 % (18/39)	18 % (7/40)	0.013
Génotype 2,3	(15/21)	(9/21)	0.120

La réponse virologique prolongée, 24 semaines après l'arrêt du traitement, obtenue dans le groupe peginterféron alfa-2b + ribavirine a été supérieure à celle du groupe interféron alfa 2b+ribavirine dans la population globale et chez les patients de génotypes 1et 4. Chez les patients de génotypes 2 et 3, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes.

3.2. Tolérance (patients co-infectés VHC-VIH)

(extrait RCP)

Chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant peginterféron alfa-2b en association à la ribavirine, les effets indésirables (non rapportés chez les patients mono-infectés) rapportés dans les études avec une fréquence > 5% ont été les suivants :

candidose orale (14 %), lipodystrophie acquise (13 %), lymphocytes CD4 diminués (8 %), appétit diminué (8 %), gamma glutamyl transférase augmentées (9%), douleurs dorsales (5 %), amylase sérique augmentées (6 %), acide lactique sanguin augmenté (5%), hépatite cytolytique (6 %), lipase augmentée (6 %) et douleur dans les membres (6 %).

Toxicité mitochondriale

Une toxicité mitochondriale et une acidose lactique ont été rapportées chez les patients VIH-positifs recevant un traitement incluant un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et la ribavirine pour leur co-infection VHC.

Paramètres biologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH

Bien que les toxicités hématologiques de type neutropénie, thrombocytopenie et anémie surviennent plus fréquemment chez les patients co-infectés VHC-VIH, la majorité a pu être contrôlée par des modifications de doses et a rarement nécessité des arrêts prématurés de traitement. Des anomalies hématologiques ont été plus fréquemment rapportées chez des patients recevant peginterféron alfa-2b en association à la ribavirine que chez des patients recevant de l'interféron alfa-2b en association à la ribavirine.

⁵ Crespo M et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. Journal of viral hepatitis, 2007, 14, 228-238.

⁶ La RVP était définie comme un niveau ARN-VHC indétectable dans le sérum à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement (soit 72 semaines au total).

Baisse des lymphocytes CD4

Le traitement par peginterféron alfa-2b en association à la ribavirine a été associé à des diminutions des taux absolus de *lymphocytes* CD4+ au cours des 4 premières semaines sans réduction du pourcentage de *lymphocytes* CD4+. La diminution des taux de *lymphocytes* CD4+ a été réversible dès la réduction de dose ou l'arrêt du traitement.

L'utilisation de peginterféron alfa-2b en association à la ribavirine n'a pas eu d'impact négatif sur le contrôle de la charge virale VIH pendant le traitement ou la période de suivi.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la bithérapie peginterféron alfa-2b/ribavirine dans le traitement des patients co-infectés par le VHC et le VIH ont été évaluées chez des patients adultes naïfs de traitement ayant une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, et un traitement antirétroviral stable.

Après 48 semaines de traitement (ou 24 semaines selon le génotype et en fonction des études) et 24 semaines de suivi post thérapeutique, la réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt du traitement, obtenue dans le groupe peginterféron alfa-2b + ribavirine a été supérieure à celle du groupe interféron alfa 2b+ribavirine dans la population globale et chez les patients de génotypes 1 et 4. Chez les patients de génotypes 2 et 3, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes de traitement.

Globalement, le profil de tolérance de peginterféron alfa-2b associé à la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH apparaît comparable à celui observé chez les patients mono-infectés VHC.

Les effets indésirables très fréquents (non rapportés chez les patients mono-infectés) et rapportés dans les études ont été les suivants : candidose orale et lipodystrophie acquise.

Des anomalies hématologiques ont été plus fréquemment rapportées chez des patients recevant peginterféron alfa-2b en association à la ribavirine que chez des patients recevant de l'interféron alfa-2b en association à la ribavirine.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La gravité de l'hépatite chronique C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications à long terme : cirrhose, insuffisance hépatocellulaire, carcinome hépatocellulaire. Chez les patients infectés à la fois par le VIH et le VHC, l'atteinte hépatique est plus grave et la vitesse de progression vers la cirrhose est deux fois plus rapide.

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention à visée curative en association à la ribavirine. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine, VIRAFERON PEG est utilisé en monothérapie.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, co-infectés avec une infection VIH stable, l'association VIRAFERON PEG / REBETOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'association PEGASYS / COPEGUS.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon la conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite C chez des patients co-infectés par le VIH⁷ :

La démarche thérapeutique prend en compte les sévérités respectives de la maladie VIH et de l'hépatopathie liée au VHC afin de préciser l'ordre de priorité des traitements anti-VHC et anti-VIH. Le traitement de l'hépatite C ne s'envisage donc pour tous les patients que lorsque les bénéfices thérapeutiques à attendre sont supérieurs aux risques encourus.

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique prolongée (RVP) définie par un ARN du VHC indétectable, 24 semaines après la fin du traitement.

- Le traitement repose sur la bithérapie interféron pégylé + ribavirine
- La dose de ribavirine est fonction du génotype et de la charge virale
 - 800 mg/jour chez les patients de génotype 2/3 et les patients de génotype 1 ayant une faible charge virale
 - 1000 à 1200 mg/jour chez les patients de génotype 1 à forte charge virale
- La durée de traitement recommandée à ce jour est de 48 semaines quel que soit le génotype
- En cas de non réponse virologique après 12 semaines de traitement (réduction de la charge virale < 2 log₁₀ copies/ml), le traitement doit être arrêté
- Si l'ARN VHC est toujours détectable après 24 semaines de traitement, le traitement doit être arrêté

4.4. Population cible

A l'heure actuelle, 30 000 à 40 000 personnes sont co-infectées par l'un ou les deux virus des hépatites virales B et C ainsi que par le VIH⁸.

Selon le rapport de l'Institut de veille sanitaire sur la surveillance du VIH / SIDA⁹ entre 1996 et 2005, le nombre de personnes séropositives en France fin 2005 peut être estimée par :

- la méthode par rétrocalcul à 106 000 patients [67 000 à 175 000],
- la méthode directe à 134 000 patients [100 000 à 170 000].

Environ 24 % des patients infectés par le VIH sont porteurs du VHC, ce qui représente entre 25 400 et 32 200 personnes¹⁰.

Parmi les personnes porteurs du VHC, environ 69 % sont virémiques (ARN VHC+) et un traitement anti-VHC est prescrit dans environ 36 % des cas¹¹.

Ainsi, la population cible de VIRAFERONPEG chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC est estimée de 6 300 à 8 000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension de l'indication.

Conditionnements :

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : 65%

⁷ Alberti et al. Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. Journal of Hepatology 42 (2005) : 615-624.

⁸ Source ANRS AC, Co-infections hépatites et VIH, 2006

⁹ INVS- Lutte contre le VIH/SIDA et les infections sexuellement transmissibles en France -10 ans de surveillance 1996- 2005

¹⁰ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, rapport 2006, recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr P. YENI

¹¹ BHE. Prévalence des co-infections par le virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, Juin 2004.