



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 décembre 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, rectificatifs d'AMM : 30 octobre 2007 et 8 avril 2008

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez les patients adultes atteints d'hépatite C chronique, en association au peginterféron alfa-2b, en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) et ribavirine en bithérapie ou par interféron alpha en monothérapie.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1.1. Principe actif

Ribavirine

1.2. Originalité

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication chez les patients :

- non répondeurs à une monothérapie et à une bithérapie
- rechuteurs à une bithérapie (les patients rechuteurs à la monothérapie étaient déjà inclus dans l'indication précédente).

1.3. Indication

Rebetol est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, et doit être utilisé uniquement en association avec le peginterféron alfa-2b (chez les adultes) ou l'interféron alfa-2b (chez les adultes, 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), ou sur l'utilisation de Rebetol avec le 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 l'interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des alanine aminotransférases (ALT) élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif (voir rubrique 4.4). De plus, Rebetol est indiqué, en association avec le 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 alanine aminotransférases (ALT) élevées, qui ont un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients co-infectés avec une infection VIH stable (voir rubrique 4.4).

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 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 adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Patients en échec à un précédent traitement

Patients adultes : Rebetol est indiqué, en association avec l'interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant préalablement répondu (avec une normalisation des ALT à la fin du traitement) à un traitement avec l'interféron alpha en monothérapie mais ayant ensuite rechuté. **De plus, Rebetol est indiqué, en association au peginterféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) et ribavirine en bithérapie ou par interféron alpha en monothérapie.**

1.4. Posologie

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. 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.

Posologie de Rebetol en fonction du poids		
Poids du patient (kg)	Posologie quotidienne de Rebetol	Nombre de gélules à 200 mg
< 65	800 mg	4a
65 – 85	1.000 mg	5b
86 – 105	1.200 mg	6c
> 105	1.400 mg	7d

a : 2 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 3 le soir

c : 3 le matin, 3 le soir

d : 3 le matin, 4 le soir

Rebetol gélules en association avec peginterféron alfa-2b :

Durée du traitement – Retraitement (extension d'indication)

Prédictibilité d'une réponse virologique prolongée : tous les patients, quel que soit leur génotype, ayant un taux sérique d'ARN-VHC en dessous des limites de détection à la 12ème semaine devraient être traités 48 semaines. Les patients retraités qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12ème semaine ont peu de chance de devenir des répondeurs après 48 semaines de traitement.

Cf. RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2008)

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

Médicaments de comparaison

REBETOL est la seule ribavirine à avoir obtenu cette extension d'indication.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique comporte 1 étude clinique de phase III (Etude P02370), non comparative chez des patients non répondeurs ou rechuteurs à un premier traitement qui était :

- une bithérapie non pégylée (interféron alfa non pégylé et ribavirine) ou
- une bithérapie pégylée (interféron alfa pégylé et ribavirine).

Trois autres études cliniques publiées (études Moucari, Jacobson et Krawitt), réalisées chez des patients en échec à un premier traitement qui était :

- une bithérapie non pégylée (interféron alfa non pégylé et ribavirine) ou
- une monothérapie

La Commission note que la Conférence de consensus de 2002 sur le traitement de l'hépatite chronique C recommande l'utilisation d'une bithérapie pégylée (interféron alfa pégylé et ribavirine) chez les patients naïfs en premier traitement.

3.1. Efficacité chez les patients en échec d'un premier traitement

3.1.1. Etude P02370

Objectif : évaluer l'efficacité de ViraferonPeg + Rebetol chez des patients adultes ayant une fibrose hépatique modérée à sévère, en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur) à une bithérapie non pégylée (interféron alfa non pégylé et ribavirine) ou pégylée (interféron alfa pégylé et ribavirine)

Méthodologie : étude de phase III, non comparative.

Critères d'inclusion :

- patients adultes de 18 à 65 ans
- porteurs d'une hépatite chronique C avec fibrose hépatique modérée à sévère ou cirrhose (score METAVIR F2, F3, F4)
- patients en situation d'échec à un traitement préalable par interféron alfa pégylé (ou non) et ribavirine.

L'échec au traitement précédent était défini :

- soit par une non réponse complète définie par un taux d'ARN du VHC sérique ou plasmatique positif à la fin d'une période minimale de 12 semaines de traitement,
- soit par une rechute définie par un taux d'ARN du VHC négatif à la suite d'un traitement minimal de 12 semaines et ayant rechutés (positivité de l'ARN du VHC) pendant la période de suivi post-thérapeutique.

Traitement : ViraferonPeg (1.5µg/ kg, une fois par semaine) en association à Rebetol (posologie en fonction du poids corporel).

Posologie du REBETOL	
Poids du patient	Dose quotidienne (mg)
40 – 65 kg	800
>65 – 85 kg	1 000
>85 – 105 kg	1 200
>105 – 125 kg	1 400

A la 12ème semaine les patients ayant un ARN du VHC négatif ou une diminution de plus de 2 log de la charge virale poursuivaient leur traitement 48 semaines. Les non répondeurs pouvaient être inclus à partir de la 18ème semaine dans des protocoles de maintenance (ARN du VHC positif ou diminution inférieure à 2 log à la 12ème semaine) qui ne font pas l'objet de ce dossier.

Critère principal d'évaluation : réponse virologique prolongée à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement de 48 semaines (ARN -VHC indétectable).

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Traitement préalable :

- Interféron non pégylé + ribavirine : 77% des patients (bithérapie non recommandée en traitement de première intention depuis 2002)
- Interféron pégylé alfa-2a + ribavirine : 16% des patients
- Interféron pégylé alfa-2b + ribavirine : 7% des patients

Génotype : 80% de génotype 1

Score METAVIR : F4 (cirrhose) : 40%

Résultats (analyse intermédiaire) :

Population : Au total, 1 336 patients sur 2293 ont été évalués.

Une réponse virologique prolongée (ARN-VHC indétectable) a été observée chez tous les patients quel que soit le traitement précédent dans 22.6% (303/1336) des cas [IC 99% : 19.7 ; 25.6], 24 semaines après l'arrêt du traitement :

Réponse virologique prolongée 24 semaines après les 48 semaines de traitement en fonction du traitement précédent :

	Patients en échec au traitement Interféron alfa/Ribavirine		Patients en échec au traitement Peginterféron alfa/Ribavirine	
	RVP % (n)	IC 99 %	RVP % (n)	IC 99 %
Tous les sujets	25 (255/1 030)	[21;28]	16 (48/299)	[11;22]
Réponse précédente				
Rechuteurs	45 (95/213)	[36;53]	36 (40/112)	[24;47]
Génotype 1/4	34 (52/154)	[24;44]	29 (24/83)	[16;42]
Génotype 2/3	73 (41/56)	[58;89]	16/29	-
Non répondeurs	17 (117/673)	[14;21]	4 (7/172)	[0;8]
Génotype 1/4	13 (75/592)	[9;16]	4 (6/160)	[0;8]
Génotype 2/3	51 (40/78)	[37;66]	1/10	-
Génotype				
1	17 (138/825)	[13;20]	12 (28/243)	[6;17]
2/3	62 (103/166)	[52;72]	44 (17/39)	[23;64]
4	31 (10/32)	[10;52]	3/15	-
Score de fibrose METAVIR				
F2	33 (92/289)	[25;39]	23 (15/66)	[9;36]
F3	27 (86/323)	[20;33]	17 (16/92)	[7;28]
F4	19 (77/416)	[14;23]	12 (17/141)	[5;19]
Charge virale Initiale				
Forte Charge virale (> 600 000 UI/ml)	21 (128/622)	[16;25]	9 (17/192)	[4;14]
Faible Charge Virale (< 600 000 UI/ml)	31 (127/406)	[25;37]	29 (30/105)	[17;40]

Répartition des patients rechuteurs et non répondeurs (documentés)

	Interféron alfa/ ribavirine	Peginterféron alfa / ribavirine
Patients Rechuteurs	213	112
Patients non répondeurs	673	172
Total	886	284

Dans le sous-groupe des rechuteurs, la réponse virologique prolongée a été de :

- 45% (95/213) dans le groupe des patients en échec à Interféron alfa / ribavirine
- 36% (40/112) dans le groupe des patients en échec à Peginterféron alfa / ribavirine

Dans le sous-groupe des non répondeurs, la réponse virologique prolongée a été de :

- 17% (117/673) dans le groupe du traitement précédent Interféron alfa / ribavirine
- 4% (7/172) dans le groupe du traitement précédent Peginterféron alfa / ribavirine

La réponse virologique obtenue suite à un retraitement a été moins fréquente :

- chez les patients non répondeurs que chez les patients rechuteurs
- chez les patients non répondeurs à un précédent traitement par un interféron pégylé/ribavirine que chez les patients non répondeurs à un interféron non-pégylé/ribavirine.
- chez les patients de génotype 1, chez les patients avec fibrose avancée et chez les patients à forte charge virale initiale quel que soit le traitement antérieur (interféron alfa pégylé ou non pégylé).

Par ailleurs, chez les patients tous génotypes confondus qui avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables à la 12ème semaine de traitement, le taux de réponse virologique prolongée était très faible.

En effet, chez ceux qui avaient, à la 12ème semaine, une diminution $> 2 \log_{10}$ de la charge virale sans négativation de la charge virale, la réponse virologique prolongée n'était que de 6% (18/308) et elle était de 0% (0/449) chez ceux qui n'avaient pas eu une diminution $> 2 \log_{10}$ de la charge virale.

En revanche, chez les patients, qui avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables à la 12ème semaine de traitement, le taux de réponse virologique prolongée était de 56% (281/501).

En conséquence, les patients retraités qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12ème semaine (c'est à dire les patients qui ont eu des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables) ont peu de chance de devenir des répondeurs après 48 semaines de traitement.

3.1.2. Etude Moucari et al J.¹ (2006)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de ViraferonPeg + Rebetol chez des patients adultes en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur²) à un précédent traitement par bithérapie non pégylée.

Méthodologie : étude clinique non comparative

154 patients ont été inclus dans l'étude.

- 101 patients étaient non répondeurs à un traitement antérieur
- 53 patients étaient rechuteurs à un traitement antérieur

47,4 % des patients avaient un score Metavir F3-F4

71,4% des patients avaient un génotype 1

Traitement : interféron alfa-2b pégylé (1.5µg/ kg/ semaine) + Rebetol (≤ 75 kg : 1 000 mg et > 75 kg : 1 200 mg) pendant 48 semaines.

Critère principal d'évaluation : réponse virologique prolongée définie par un ARN-VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement

Résultats :

Une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 28.6 % (44/154) de la population générale :

- 12.9 % dans le groupe des patients non répondeurs

¹ Moucari et al. J. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. Journal of hepatology 46 (2007). 596-604.

² La non réponse était définie comme un taux d'ARN-VHC détectable à la fin d'une période minimale de 12 semaines.

- 58.5 % dans le groupe des patients rechuteurs.

3.1.3 Etude Jacobson ³(février 2000)

Objectif : évaluer l'efficacité de ViraferonPeg (à 2 posologies différentes)+Rebetol chez des patients adultes en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur⁴) à un précédent traitement par bithérapie non pégylée ou monothérapie.

Méthodologie : étude de phase III comparative en ouvert

321 patients ont été inclus dans l'étude :

- 219 patients non répondeurs traités antérieurement par bithérapie et 47 traités par monothérapie
- 55 patients rechuteurs traités antérieurement par bithérapie

89 % des patients avaient un génotype1

39 % des patients avaient un score Metavir F3-F4

Traitement : 2 groupes de traitement : peginterferon alfa-2b 1,5µg/semaine + ribavirine 800 mg/jour en 2 prises (160 patients) (posologie de l'AMM) (N= 160)

-peginterferon alfa-2b 1,0µg/semaine+ribavirine1.000ou1.200 mg/jour en 2 prises (N= 161) pendant 48 semaines

Critère principal d'évaluation : réponse virologique prolongée définie par un ARN-VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement

Résultats :

Dans le groupe de traitement correspondant à la posologie de l'AMM, une réponse virologique a été obtenue chez 18 % des patients : 10% chez les non répondeurs et 50% chez les rechuteurs.

3.1.4 Etude Krawitt ⁵ (2000/2001)

Objectif : évaluer l'efficacité de ViraferonPeg + Rebetol chez des patients adultes en situation d'échec (rechuteur ou non répondeur⁴) à un précédent traitement par bithérapie non pégylée ou monothérapie

Méthodologie : étude de phase III non comparative

182 patients ont été inclus dans l'étude :

- 116 patients non répondeurs
- 66 patients rechuteurs

87 % des patients avaient un génotype1

17 % des patients avaient un score Metavir F4

Traitement : peginterféron alfa-2b 100 µg/semaine (poids < 75Kg) et 150 µg/semaine (poids >75kg) en association avec 1000 mg de ribavirine pendant 48 semaines

Critère principal d'évaluation : réponse virologique prolongée définie par un ARN-VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement

Résultats :

Une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 32 % (IC_{95%} : 27-40%) des patients (59/182)

- 20% chez les patients non répondeurs

³ Jacobson and al. A randomized trial of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in retreatment of chronic hepatitis C. American Journal of Gastroenterology 2005 ; 100:2453-2462.

⁴ La non réponse était définie comme un taux d'ARN-VHC détectable à la fin d'une période minimale de 24 semaines

⁵ Krawitt and al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 43 (2005) 243-249.

- 55 % chez les patients rechuteurs

3.2 Données d'efficacité à long-terme (extrait RCP actualisé)

« Une large étude clinique de suivi à long-terme a enrôlé 567 patients ayant préalablement été traités par ViraferonPeg (avec ou sans ribavirine) lors d'une étude clinique.

L'objectif de cette étude était l'évaluation du maintien de la réponse virologique prolongée et l'estimation de l'impact d'une virémie négative continue sur les résultats cliniques.

Un suivi à long-terme de 5 ans minimum après la fin du traitement était disponible chez 327 patients et seulement 3 des 366 répondeurs prolongés ont rechuté pendant l'étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée maintenue à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 99 % (IC 95 % : 98-100 %).

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec ViraferonPeg (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long-terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose ».

3. 3 Tolérance

(extrait RCP/Rappel)

« Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques avec ViraferonPeg en association à la ribavirine, observés chez plus de la moitié des patients, ont été des céphalées, réactions au point d'injection et fatigue.

D'autres effets indésirables importants rapportés chez plus de 25 % des sujets comportaient des myalgies, de la fièvre, une asthénie, une alopecie, des nausées, une anorexie, une perte de poids, une dépression, une irritabilité et des insomnies.

La fatigue, l'alopecie, le prurit, les nausées, l'anorexie, la perte de poids, l'irritabilité et l'insomnie surviennent à un taux particulièrement plus faible chez les patients traités par ViraferonPeg en monothérapie par comparaison à ceux traités par bithérapie.

La sévérité des effets indésirables les plus fréquemment rapportés a été principalement légère à modérée et les effets indésirables ont pu être gérés sans avoir recours à des modifications de doses ou un arrêt de traitement.

Dans un essai clinique, 1,2 % des patients traités avec ViraferonPeg ou interféron alfa-2b en association avec ribavirine ont rapporté au cours du traitement des effets psychiatriques affectant le pronostic vital. Ces effets comprenaient idées suicidaires et tentatives de suicide ».

Chez les patients en situation d'échec et retraités

Le profil de tolérance a été comparable à celui observé chez les patients naïfs de traitement. La fréquence des effets indésirables graves a été similaire à celle observée chez les patients naïfs.

3. 4 Conclusion

La réponse virologique prolongée observée 24 semaines après l'arrêt du retraitement a été de l'ordre de 20% dans l'ensemble de la population des patients retraités après échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine.

Elle a été significativement moins fréquente chez :

- les patients non répondeurs que chez les patients rechuteurs
- les patients non répondeurs à un précédent traitement par un interféron pégylé/ribavirine que chez les patients non répondeurs à un interféron non-pégylé/ribavirine (4 % -17 %).

- les patients de génotype 1, les patients avec fibrose avancée et les patients à forte charge virale initiale quel que soit le traitement antérieur (interféron alfa pégylé ou non pégylé).

Chez les patients non répondeurs, notamment chez les patients de génotype 1 et ayant bénéficié d'une bithérapie pégylée en premier traitement, un très faible pourcentage de réponse virologique prolongée a été observée : 4% (6/160).

Par ailleurs, chez les patients retraités qui avaient à la 12ème semaine de traitement des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables et une diminution $> 2 \log_{10}$ de la charge virale, un très faible pourcentage de réponse virologique prolongée a été observée : 6% (18/308).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Il s'agit d'un traitement curatif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement 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 extension d'indication.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique :

- chez les patients rechuteurs à un précédent traitement par bithérapie pégylée ou non pégylée et ribavirine
- chez les patients non répondeurs à un précédent traitement par bithérapie (pégylée ou non pégylée) et par l'interféron alpha en monothérapie.

Intérêt de Santé Publique :

L'hépatite C représente un fardeau de santé publique modéré.

Ce fardeau reste modéré dans la population correspondant à l'indication (patients en échec à un précédent traitement par bithérapie interféron alfa-ribavirine ou monothérapie par interféron alfa), malgré un nombre plus restreint de patients mais du fait du niveau de sévérité de la maladie dans cette sous-population.

La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques C correspond à un besoin de santé publique s'inscrivant dans la cadre d'une priorité établie (GTNDO*).

Les données des essais cliniques réalisés chez les patients prétraités en échec (rechuteurs ou non répondeurs) ont montré l'impact du traitement sur le taux de réponse virologique prolongée (à 24 semaines) et ce, principalement chez les rechuteurs. Il est difficile à partir de ce critère intermédiaire de juger de l'impact de l'association VIRAFERONPEG-REBETOL en termes de morbi-mortalité (évolution vers la chronicité, fibrose hépatique, cancer hépatique ..) chez ces patients en échec de traitement.

Le traitement par VIRAFERONPEG-REBETOL des patients pré-traités en échec ne semble donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la bithérapie VIRAFERONPEG-REBETOL dans cette extension d'indication aux patients pré-traités en échec.

*GTNDO : Groupe technique national de définition des objectifs (DGS-2003)

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations de la Conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique C de février 2002 n'ont pas été actualisées.

Le traitement actuellement indiqué chez les patients en cas d'échec à un premier traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine ou par interféron alfa en monothérapie est le VIRAFERONPEG associé au REBETOL en l'absence d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Le niveau d'efficacité du retraitement, en termes de réponse virologique prolongée, diffère notamment en fonction :

- du type d'échec au premier traitement
- de la composition du premier traitement
- du génotype
- du score de fibrose

Chez les patients rechuteurs à un premier traitement par bithérapie pégylée ou non pégylée ou par monothérapie (patients définis par un taux sérique d'ARN du VHC non détectable en fin du premier traitement et se répositivant pendant la période post-thérapeutique) VIRAFERONPEG et REBETOL sont indiqués en association.

Chez les patients non répondeurs, une réponse virologique prolongée a été principalement observée chez les patients non répondeurs à un premier traitement par bithérapie non pégylée ou par monothérapie. A l'inverse la probabilité d'obtenir une réponse virologique prolongée est très faible chez les patients non répondeurs à un premier traitement par bithérapie pégylée aux posologies et durée de traitement recommandées.

Par ailleurs chez les patients rechuteurs et non répondeurs quel que soit leur génotype, la décision de poursuivre le traitement est fondée sur l'indélectabilité du taux sérique d'ARN du VHC à la 12ème semaine de traitement.

4.4. Population cible

La prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France (données INVS 2004⁶) à environ 0,84% (IC 95%: 0,65-1,10) soit 367 055 personnes (269 361-464 750).

Chez les personnes ayant des anticorps anti-VHC, la prévalence de l'infection chronique (ARN positif) a été estimée à 65% (IC 95%: 50-78), ce qui correspond à une prévalence globale dans la population de 0,53% (IC 95%: 0,40-0,70) soit 221 386 personnes (158 909-283 862).

⁶ Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 – Institut de veille sanitaire, InVS, Saint-Maurice, mars 2007.
http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf

Seulement 59,1% de ces personnes sont diagnostiquées, soit 130 839 patients (93 915-167 762). Une part de ceux-ci ne pourra être traitée suite à une contre-indication au traitement (décompensation hépatique par exemple) ; celle-ci peut être estimée à environ 10%⁷(données 2006 dans les pôles de référence - stades cirrhose et cirrhose décompensée).

En conséquence, la population cible éligible à un traitement serait de l'ordre de 85 000 à 151 000 personnes.

Enfin, en plus des cas déjà diagnostiqués, il faut tenir compte des nouveaux cas d'hépatite C qui seront diagnostiqués au cours de l'année. Ce chiffre est estimé à 5 000 nouveaux cas par an en France⁸, dont la proportion de personnes pouvant bénéficier d'un traitement est estimée⁹ à environ 25% soit 1250 patients.

Parmi les personnes porteuses d'une hépatite C chronique et diagnostiquée, il faut distinguer celles qui ont déjà été traitées de celles qui n'ont pas reçu de traitement.

Dans le groupe des personnes déjà traitées, il faudrait pouvoir estimer le nombre de personnes qui pourrait bénéficier d'un retraitement (=extension de l'indication) :

- une étude européenne récente¹⁰ réalisée à partir des données IMS estime que 16% des personnes atteintes par le VHC en France (prévalence de la séropositivité des anticorps) ont déjà reçu un traitement soit environ 62 000 patients.

- selon les études observationnelles ADEQUATION et HECOS¹¹, la part des patients traités non-répondeurs et rechuteurs au traitement serait d'environ 30 à 40% (soit de 28 200 à 67 200 patients).

Dans la mesure où les patients rechuteurs à la monothérapie étaient déjà inclus dans l'indication précédente, la population cible correspondant à l'extension d'indication peut-être estimée entre 28 200 à 67 200 patients au maximum.

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 et posologie de l'AMM.

Conditionnements : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %

⁷ Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires 2001-2006. Institut de veille sanitaire – Avril 2008. http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_c/poleref_volontaire/stades_cliniques.pdf

⁸ Roudot-Thoraval F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ;26 :B138-B143

⁹ Institution d'un traitement anti-viral (a) chez les patients ARN positif nouvellement pris en charge par les pôles de référence 2004-2006. http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_c/poleref_volontaire/anti_viral.pdf

¹⁰ Lettmeier B, Mühlberger N, Schwarzer R, Sroczynski G, Wright D, Zeuzem S, Siebert U. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2008 Oct;49(4):528-36.

¹¹ Voir l'annexe de l'avis de la commission de la transparence du 17 septembre 2008 de VERA FERONPEG : Avis du groupe ISP sur les études présentées par la laboratoire Schering Plough concernant la spécialité VIRAFERONPEG.