

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REBETOL (ribavirine), antiviral

Pas d'avantage clinique démontré chez les patients atteints d'hépatite C chronique, en échec à un traitement par interféron alfa + ribavirine

L'essentiel

- REBETOL est désormais indiqué, en association à VIRAFERON PEG, dans le traitement de patients adultes atteints d'hépatite C chronique en l'absence de décompensation hépatique, en cas d'échec à un précédent traitement :

- par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine en bithérapie
- ou par interféron alfa en monothérapie.

REBETOL ne doit pas être utilisé en monothérapie

- Une réponse virologique prolongée (charge virale ARN-VHC indétectable) 24 semaines après la fin du traitement a été observée chez environ 20 % de l'ensemble de la population des patients re-traités par VIRAFERON PEG et ribavirine après échec d'un précédent traitement par interféron alfa pégylé (ou non pégylé) et ribavirine.
- Cette réponse virologique a été significativement moindre :
 - chez les non répondeurs¹ que chez les rechuteurs²
 - chez les non répondeurs à l'association interféron pégylé / ribavirine que chez les non répondeurs à l'association interféron non pégylé / ribavirine
 - chez les patients de génotype 1, les patients avec score de fibrose avancé et les patients avec charge virale élevée.

Indications préexistantes

- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.
- Ce médicament est déjà indiqué en association chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints d'hépatite C chronique naïfs de traitement, et chez les patients rechuteurs à la monothérapie.

Stratégie thérapeutique

- Chez les adultes en cas d'échec (non répondeurs ou rechuteurs) à un premier traitement par interféron alfa (pégylé ou non) et ribavirine, ou par interféron alfa en monothérapie, l'interféron alfa pégylé est associé à la ribavirine, en l'absence d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.
- Chez les patients non répondeurs, une réponse virologique prolongée a été principalement observée chez les patients dont le premier traitement était une bithérapie non pégylée. A l'inverse, la probabilité d'obtenir une réponse virologique prolongée est très faible chez les patients non répondeurs dont le premier traitement était une bithérapie pégylée.
- Par ailleurs, quel que soit le génotype, la décision de poursuivre le traitement est fondée sur l'indétectabilité du taux sérique d'ARN du VHC à la 12^e semaine de traitement.

1. Non répondeurs au précédent traitement : taux d'ARN du VHC sérique ou plasmatique positif à la fin d'une période minimale de 12 semaines de traitement.

2. Rechuteurs au précédent traitement : taux d'ARN du VHC négatif à la suite d'un traitement minimal de 12 semaines et ayant rechuté (positivité de l'ARN du VHC) pendant la période de suivi post-thérapeutique.

Données cliniques

- Dans une étude de phase III, non comparative, chez des adultes atteints d'hépatite C chronique en échec à un premier traitement par interféron alfa (pégylé ou non) / ribavirine, VIRAFERON PEG / REBETOL a été administré jusqu'à 48 semaines chez des patients ayant un niveau indétectable d'ARN-VHC ou une diminution $> 2 \log_{10}$ de la charge virale à la 12^e semaine de retraitement.
- Le pourcentage de patients ayant une charge virale ARN VHC indétectable observée 24 semaines après l'arrêt du traitement (critère principal d'évaluation) a été de l'ordre de 20 %.
- Ce pourcentage a été significativement moindre chez les non répondeurs¹ au précédent traitement *versus* les rechuteurs², les non répondeurs ayant eu comme traitement précédent l'interféron pégylé / ribavirine *versus* l'interféron non pégylé / ribavirine, les patients de génotype1, les patients avec score de fibrose avancé et les patients avec charge virale élevée.
- La réponse virologique a été très faible (4 %, soit 6/160) chez les patients non répondeurs de génotype 1 ayant bénéficié d'une bithérapie pégylée en premier traitement.
- Le profil de tolérance et la fréquence des effets indésirables graves ont été comparables à ceux observés chez les patients naïfs de traitement.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle, réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie. Renouvellement non restreint.
- Médicament nécessitant une information aux patients et une surveillance particulière pendant le traitement, liées au risque tératogène de la ribavirine.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REBETOL associé au VIRAFERON PEG est important.
- Ce médicament n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) chez les patients atteints d'hépatite C chronique sans décompensation hépatique, en cas d'échec à un précédent traitement par l'association interféron alfa (pégylé ou non) et ribavirine, ou par interféron alfa en monothérapie.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

