

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

11 juillet 2001

REBETOL 200 mg, gélule (B/84 – B/140 – B/168)

Laboratoires SCHERING PLOUGH

Ribavirine

Date de l'AMM : 7 mai 1999 – Modificatif : 26 mars 2001

* Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois réservée aux spécialistes ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, maladies de l'appareil digestif, médecine interne et infectiologie.

* Médicament soumis à surveillance particulière. Le médecin devra mentionner sur l'ordonnance que les tests de grossesse tels que précisés dans le résumé des caractéristiques du produit ont été réalisés et qu'il a donné toutes les informations concernant les risques liés à une éventuelle grossesse.

Motif : Modification des conditions d'inscription

--

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Ribavirine.

Originalité :

Il s'agit d'une modification des conditions d'inscription :

- Indication complémentaire en bithérapie en association avec l'interféron alpha- 2b **pégylé**
- Modification de la posologie

au lieu de : -1000mg/jour chez les patients d'un poids corporel ≤ 75 kg

-1200mg/jour chez les patients d'un poids corporel >75 kg

modification :

Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de Rebetol
< 65	800 mg
65 - 85	1000 mg
> 85	1200 mg

Propriétés pharmacodynamiques :

La ribavirine (Rebetol) est un analogue nucléosidique de synthèse qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus àADN et àARN.

Indication :

Rebetol est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique et doit être utilisé uniquement en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b. Rebetol ne doit pas être utilisé en monothérapie.

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

Patients naï fs

Rebetol est indiqué, en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif et une fibrose ou une activité inflammatoire élevée. Les patients ayant seulement une fibrose portale (fibrose minime) doivent avoir un score d'inflammation élevé.

Patients rechuteurs

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.

Posologie :

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

Dose à administrer

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

Rebetol doit être utilisé en association avec peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) ou 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.

Tableau 1 Dose de Rebetol en fonction du poids		
Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de Rebetol	Nombre de gélules à 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 85	1000 mg	5 ^b
> 85	1200 mg	6 ^c

a : 2 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 3 le soir

c : 3 le matin, 3 le soir

Durée du traitement : En fonction des résultats des essais cliniques, il est recommandé que les patients soient traités pendant au moins six mois. Au cours des essais cliniques où les patients étaient traités pendant un an, les patients qui n'ont pas eu une réponse virologique après six mois de traitement n'ont pas maintenu une réponse virologique.

(Réponse virologique : ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection)

- **Génotype 1** : Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de six mois (soit un total de un an) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif après six mois de traitement.
- **Génotype Non-1** : La décision de poursuivre le traitement jusqu'à un an chez les patients avec un ARN-VHC négatif après six mois de traitement est fonction d'autres facteurs de pronostic (par exemple, âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale).

Modification des doses chez tous les patients (se référer au RCP).

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2000

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe
B	:	Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcription reverse exclus
04	:	Ribavirine

Classement dans la nomenclature ACP

J	:	Antiinfectieux
C3	:	Infections virales
P1	:	Antiviraux
P1-4	:	Autres

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

Aucun autre médicament a obtenu cette indication en association à l'interféron alpha-2 b.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

ViraferonPeg associé à la ribavirine

Efficacité

L'étude a comparé deux traitements:

- VIRAFERON-Peg associé à la ribavirine
- VIRAFERON (non pégylé) associé à la ribavirine

1 530 patients "naï fs" (68% de génotype 1 et 68% ayant une charge virale > 2 millions copies/ml) ont été traités pendant 48 semaines avec l'un des schémas suivants :

- VIRAFERON Peg (1,5 µg /kg/semaine) + ribavirine (800 mg/jour) (n = 511).
- VIRAFERON Peg (1,5 µg /kg /semaine pendant un mois puis 0,5 µg /kg/semaine pendant 11 mois+ ribavirine (1000/1200 mg/jour) (n = 514).
- VIRAFERON (3 MUI trois fois par semaine) + ribavirine (1000/1200 mg/jour) (n = 505).

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec négativation de l'ARN VHC : 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Résultats

Réponse virologique (% de patients avec négativation de l'ARN VHC)			
Traitement	ViraferonPeg + Ribavirine		Viraféron + Ribavirine
Posologie	1,5µg/kg/s + 800mg/j	0,5µg /kg/s +1000mg - 1200mg/j	3 MUI 3 fois/s +1000 mg-1200 mg
Nombre de patients	511	514	504
Réponse à la fin du traitement	62 %	51%	52%
Réponse maintenue	54 %	47 %	47 %

(Schémas posologiques :ViraféronPeg : en µg /kg/semaine- Viraféron : en MUI 3 fois/semaine- Ribavirine :en mg/jour)

Une analyse complémentaire a été réalisée afin de définir la posologie optimale de ribavirine en fonction du poids corporel dans le groupe Viraferon Peg 1,5 µg/kg/semaine associé à la ribavirine.

Par rapport à la posologie unique de 800mg/ jour utilisée dans les essais (10,6 mg/kg pour un patient de 75 kg) les résultats de l'étude comparative ont été exprimés distinctement dans les groupes :

- REBETOL ≤ 10.6 mg/kg/j associé à VIRAferONPeg 1.5 µg /kg ou Viraferon 3 MUI
- REBETOL ≥ 10.6 mg/kg/j associé à VIRAferONPeg 1.5 µg /kg ou Viraferon 3 MUI

en fonction du génotype et de la charge virale :

Réponse virologique (% de patients avec négativation de l'ARN VHC)						
Traitement	ASSOCIATION Pégylée			COMPARATEUR		
	ViraferonPeg 1.5µg /kg/s + Rebetol (R) 800 mg/j			Viraferon 3 MUI/3 fois/s + Rebetol (R)1000/1200 mg/j		
Nombre de patients	Tous patients N = 511	R ≤ 10.6 mg/kg/j N = 323	R ≥ 10.6 mg/kg/j N = 188	Tous patients N = 504	R ≤ 10.6 mg/kg/j N = 24	R ≥ 10.6 mg/kg/j N = 480
Tous patients	54 %	50 %	61 %	47 %	27 %	47 %
Génotype 1	42 %	38 %	48 %	33 %	20 %	34 %
Génotype 2/3	82 %	79 %	88 %	79 %	50 %	80 %
Génotype 1 £ 2 millions	73 %	74 %	71 %	45 %	33 %	45 %

Génotype 1 ≥ 2 millions	30 %	27 %	37 %	29 %	17 %	29 %
----------------------------	------	------	------	------	------	------

- Population globale : tous génotypes et génotypes 1 et 2-3

La réponse virologique obtenue dans le groupe ViraferonPeg (1,5 µg /kg/semaine) et ribavirine est supérieure à celle obtenue dans le groupe interféron alfa-2b et ribavirine (54% versus 47%), en particulier chez les patients infectés par un génotype 1 (42% versus 33 %). Elle est comparable dans les deux autres groupes (génotypes 2 et 3) : 82% versus 79%.

- Sous-groupes : REBETOL ≥ 10.6 mg/kg/j associé à VIRAFERONPeg 1.5µg /kg ou VIRAFERON 3 MUI

L'étude de la réponse virologique en fonction du poids corporel montre que les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients de plus faible poids quelle que soit l'association thérapeutique .

Dans les sous-groupes de patients ayant reçu plus de 10,6 mg/kg/j de ribavirine, la réponse virologique dans le groupe VIRAFERON-Peg 1,5 µg /kg/semaine et ribavirine versus VIRAFERON non pégylé et ribavirine est de :

- 61 % versus 47% pour l'ensemble des malades
- 48% versus 34% pour les génotypes 1
- 88% versus 80% pour les génotypes 2 et 3.

- Sous-groupes REBETOL ≥ 10.6 mg/kg/j associé à VIRAFERONPeg 1.5 µg /kg ou VIRAFERON 3 MUI avec génotype 1 en fonction de la charge virale :

Dans les sous-groupes de patients ayant reçu plus de 10,6 mg/kg/j de ribavirine, la réponse virologique dans le groupe VIRAFERON-Peg 1,5 µg /kg/semaine et ribavirine versus VIRAFERON non pégylé et ribavirine passe de :

- 29 % à 37 % chez les patients avec charge virale élevée (≥ 2 millions copies/ ml)
- 45% à 71 % chez les patients avec charge virale faible (<2 millions copies/ ml)

Conclusion

L'ajustement des doses de VIRAFERON-Peg et de la ribavirine en fonction du poids corporel conduit aux meilleurs taux de réponse virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Pour les patients du génotype 2, 3 la bithérapie VIRAFERON-Peg 1,5 µg/kg/semaine et ribavirine pendant une durée de traitement d'un 1 an n'apporte pas de bénéfice en terme d'efficacité et de tolérance par rapport au comparateur : bithérapie non pégylée (88% versus 80%))

Pour les patients du génotype 1 : la bithérapie VIRAFERON-Peg 1,5 µg/kg/semaine et ribavirine pendant une durée de traitement d'un 1 an apporte un bénéfice chez les patients à faible charge virale (71% versus 45 %) et à un moindre degré chez les patients à charge virale élevée (37% versus 29%).

Tolérance

L'association VIRAFERON alfa-2b pégylé / REBETOL entraîne une plus grande fréquence d'effets indésirables que l'association VIRAFERON alfa-2b non pégylé/REBETOL :

- fièvre (39% versus 32%)
- nausées (43% versus 31%)

- troubles au point d'injection (74%versus 53%)

La plupart des cas de neutropénie et thrombocytopénie étaient légers (Grade OMS 1 et2)

Une diminution du taux d'hémoglobine supérieure à4 g/dl a été observée chez 30 % des patients traités par l'association REBETOL/ VIRAFERON-Peg alfa-2b et chez 37 % des patients traités par l'association REBETOL/ VIRAFERON alfa-2b.

En conséquence les diminutions de dose ont été plus fréquentes dans le groupe REBETOL/ VIRAFERON alfa-2b pégylé (49 % versus 33%) essentiellement pour une neutropénie (21% versus 7%). Cependant le pourcentage des patients arrêtant leur traitement est du même ordre dans les deux groupes.

Dans les 2 groupes , VIRAFERON-Peg/ REBETOL et VIRAFERON/ REBETOL environ 1,2 % des patients ont présenté au cours du traitement des effets indésirables psychiatriques graves (idées suicidaires – tentatives de suicide)

Service médical rendu

La gravité de l'hépatite C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications àlong terme : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.

Il s'agit d'un traitement curatif.

La ribavirine entre dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} intention en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b ou interféron alfa-2a.

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

Il n'existe pas d'alternative.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement de première intention de l'hépatite C chronique, est la bithérapie associant ribavirine à l'interféron alpha-2a ou l'interféron alpha-2 b en l'absence de contre-indication àcette association.

Compte tenu des taux de réponse virologique obtenus, l'interféron pégylé devrait remplacer à terme l'interféron non pégylé dans les stratégies thérapeutiques de l'Hépatite C en monothérapie et en bithérapie (avec une adaptation de la dose pour l'interféron et la ribavirine en fonction de la tolérance et du poids corporel).

Tous les patients inclus dans les essais étaient traités pendant 48 semaines. Cette durée de traitement est celle qui est recommandée pour la prise en charge d'une hépatite C chronique des

patients de génotype 1. En revanche pour les génotypes 2 et 3 la poursuite systématique du traitement au-delà de 6 mois n'est pas actuellement recommandée.

Données épidémiologiques

La prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France à environ 1,2% soit 500 000 à 650 000 personnes. La proportion de personnes qui connaissaient leur statut sérologique est passée de 20% en 1994 à environ 50% en 1998 et serait comprise entre 60% et 70% en 2000.

Environ 70% à 80% des hépatites C évoluent vers la chronicité.

Selon les résultats de l'enquête nationale "une semaine donnée", 15 000 à 18 000 nouveaux cas par an seraient diagnostiqués.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique des patients, les données de la Direction des Hôpitaux pour le premier semestre 1999 (BEH 33/2000), indiquent que :

- 73% des patients traités ont une hépatite C modérée ou sévère sans complication, 17% ont une hépatite C compliquée et 10% une hépatite C minime.
- 53% sont des patients naïfs, 23% des non répondeurs et 25% des rechuteurs.
- 82% des patients traités sont sous bi-thérapie (contre seulement 39% au 2^{ème} trimestre 1998).

D'après les études épidémiologiques disponibles, 55% à 60% des patients atteints d'hépatite C chronique sont de génotype 1.

Selon les experts, environ 25 % des patients de génotype 1 présentent une virémie faible.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Conditionnement :

Les conditionnements B/140 et B/168 sont adaptés à 28 jours de traitement en fonction de la posologie. En revanche le conditionnement B / 84 n'est pas adapté, il est nécessaire de disposer d'un conditionnement en B/112 (1mois) ou 56 (15 jours).

Taux de remboursement : 65%

