

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2004

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 17 janvier 2000 (JO du 26 janvier 2000)

REBETOL 200 mg, gélule
B/84 – B140 – B/168

Laboratoires SCHERING PLOUGH

Ribavirine

Liste I

Date de l'AMM : 7 mai 1999 – rectificatifs 26 mars 2001 et 3 octobre 2003

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.

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ribavirine

1.2. Indications

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 associé à d'autres formes d'interféron (c'est-à-dire, autre que l'interféron alfa-2b).

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 :

Rebetol est indiqué, en association à peginterféron alfa-2b ou 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 ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif.

Patients rechuteurs :

Rebetol est indiqué, en association à 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

Le traitement doit être débuté 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. 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 à 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	Dose 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

Durée du traitement : En fonction des résultats des essais cliniques, il est recommandé de traiter les patients pendant au moins six mois. Au cours des essais cliniques d'une durée d'un an, les patients qui n'ont pas eu une réponse virologique après six mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu de réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

- **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 pronostiques (par exemple, âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale).

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 6 octobre 1999

REBETOL associé à l'interféron alpha 2 b apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) par rapport à l'interféron alpha seul.

Avis de la Commission du 11 juillet 2001

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 termes 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%).

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 et 2)

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2004

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviral à usage systémique
A : Antiviraux à action directe
B : Nucléosides et nucléotides
04 : ribavirine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Ribavirine (COPEGUS)

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

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Depuis le dernier examen de ce dossier par la Commission de la Transparence le 11 juillet 2001, les modifications suivantes ont été apportées à l'AMM notamment:

- la double dispensation par les pharmacies d'officine et par les pharmacies à usage intérieur des établissements publics de santé ou participant au service public hospitalier (5 décembre 2002)
- la prescription initiale est élargie aux spécialistes concernés non hospitaliers (29 janvier 2003)
- la suppression des mentions « histologiquement prouvée » et « d'une fibrose ou d'une activité inflammatoire élevée » dans les conditions de l'indication (3 octobre 2003) suite à la diffusion de la conférence de consensus, février 2002
- une précaution d'emploi supplémentaire chez les patients VIH positifs co-infectés par le VHC (surveillance des marqueurs de toxicité mitochondriale et d'acide lactique).

Aucune donnée susceptible de modifier l'avis de la Commission du 11 juillet 2001 n'a été fournie par le Laboratoire.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Une étude observationnelle a été réalisée au cours du 2^{ème} semestre 2001, auprès de 31 centres hospitaliers chez 575 patients traités pour hépatite C chronique.

Cette étude avait pour objectif de décrire les modalités de prescription et d'utilisation des traitements de l'hépatite C chronique (posologie, durée de traitement, arrêts de traitement et tolérance).

533 patients (92.7%) ont été traités par bithérapie.

La dose moyenne initialement prescrite de ribavirine (13 mg/kg) correspond aux doses préconisées dans l'AMM. Dans cette population, 57% des patients ont eu au moins une réduction de dose (d'interféron et/ou de ribavirine) liée essentiellement à une tolérance médiocre.

479 patients ont été traités pendant 24 semaines ou plus. Au cours des 24 premières semaines, 54 patients (10 %) ont arrêté leur traitement.

221 patients, soit 46 % des patients analysés per protocole, étaient répondeurs 6 mois après l'arrêt du traitement.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La gravité de l'hépatite C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications à long terme : cirrhose, carcinome hépatocellulaire.

Il s'agit d'un traitement curatif.

REBETOL entre dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} intention en association à peg-interféron alfa-2b ou interféron alfa-2b.

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

Il n'existe pas d'alternative qui ait été étudiée en association à l'interféron alpha 2b.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

(Conférence de consensus du 27 et 28 février 2002 : Traitement de l'hépatite C)

- Le traitement de référence repose sur l'interféron pegylé associé à la ribavirine.

La durée du traitement est fonction du génotype :

- 48 semaines pour les infections liées à un génotype 1, si la mesure de la charge virale à la 12^{ème} semaine de traitement a montré une disparition ou une réduction de plus de 2 log de l'ARN viral initial. Dans le cas contraire, si l'objectif est l'éradication virale, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec virologique ; si l'objectif est le ralentissement de la progression des lésions hépatiques, en cas de réponse biochimique, le traitement peut être poursuivi ;
- 24 semaines pour les infections liées aux génotypes non 1, par analogie à la bithérapie interféron+ ribavirine.

- La monothérapie par interféron pegylé est proposée en cas de contre-indication à la ribavirine ; dans une stratégie d'éradication virale, la durée de traitement est de 48 semaines.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

6.3.1 Conditionnement

Le conditionnement en B/140 est adapté à 28 jours de traitement à la posologie de 5 gélules par jour.

Le conditionnement en B/168 est adapté à 28 jours de traitement à la posologie de 6 gélules par jour.

Le conditionnement en B/ 84 n'est pas adapté à la posologie de 4 gélules par jour. La Commission rappelle qu'il est nécessaire de disposer d'un conditionnement en B/112 (28 jours) ou 56 (14 jours) adapté à la posologie de 4 gélules par jour.

6.3.2 Taux de remboursement : 65 %