



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 octobre 2010

COPEGUS 200 mg, comprimé pelliculés en flacon

B/28 (CIP : 362 003-9)

B/42 (CIP : 361 590-8)

B/112 (CIP : 362 004-5)

B/168 (CIP : 361 591-4)

COPEGUS 400 mg, comprimé pelliculés en flacon

B/14 (CIP : 377 795-3)

B/56 (CIP : 377 797-6)

Laboratoires ROCHE

ribavirine

Code ATC : J05AB04

Liste I

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 :

COPEGUS 200 mg : 7 mars 2003

COPEGUS 400 mg : 21 décembre 2006

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication (rectificatif d'AMM du 19/02/2010) :

« Traitement des patients atteints d'hépatite C chronique, en association à l'IFN-peg alfa-2a (PEGASYS), en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine ».

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ribavirine

1.2. Indications

COPEGUS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisé uniquement en association avec l'IFN-peg alfa-2a (PEGASYS) ou avec l'IFN alfa-2a. COPEGUS ne doit pas être utilisé en monothérapie.

L'association de COPEGUS à l'IFN-peg alfa-2a ou à l'IFN alfa-2a est indiquée chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris chez les patients avec cirrhose compensée. L'association de COPEGUS à l'IFN-peg alfa-2a est également indiquée chez les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable), y compris chez les patients avec cirrhose compensée.

COPEGUS, en association à l'IFN-peg alfa-2a, est indiqué chez les patients naïfs et **les patients en échec à un précédent traitement par IFN alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine.**

1.3. Posologie

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

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de COPEGUS sont administrés par voie orale, en deux prises au moment des repas (matin et soir). Compte tenu du risque tératogène de la ribavirine, les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés.

Posologie

COPEGUS est utilisé en association avec l'IFN-peg alfa-2a ou l'interféron alfa-2a. La dose exacte et la durée du traitement dépendent de l'interféron utilisé.

Se reporter au RCP du peginterféron alfa-2a ou de l'interféron alfa-2a pour plus d'informations sur la posologie et la durée de traitement lorsque COPEGUS est utilisé en association avec l'un de ces produits.

1.3.1 Posologie en association avec l'IFN-peg alfa-2a

Doses à administrer :

La posologie recommandée de COPEGUS en association avec l'IFN-peg alfa-2a en solution injectable dépend du génotype viral et du poids du patient.

Durée du traitement :

La durée du traitement associant COPEGUS® et l'IFN-peg alfa-2a dépend du génotype viral. Les patients infectés par le VHC de génotype 1, qui ont un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4, quelle que soit la charge virale, doivent être traités pendant 48 semaines.

Un traitement d'une durée de 24 semaines peut être envisagé chez les patients infectés par :

- un génotype 1 avec une charge virale initiale faible ($\leq 800\ 000$ UI/ml) ou
- un génotype 4 chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24.

Cependant, une durée totale de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute qu'une durée de traitement de 48 semaines. Chez ces patients, la tolérance de la bithérapie et des facteurs pronostiques supplémentaires comme le degré de fibrose doivent être pris en compte lors de la détermination de la durée de traitement. Une diminution de la durée de traitement chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale initiale élevée (> 800 000 UI/ml) chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24 doit être envisagée avec encore plus de prudence puisque les données disponibles sont limitées et suggèrent que cette diminution de la durée de traitement peut avoir un impact négatif significatif sur l'obtention d'une réponse virologique soutenue. (Tableau 1)

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 qui ont un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4, quelle que soit la charge virale initiale, doivent être traités pendant 24 semaines. Un traitement d'une durée de 16 semaines seulement peut être envisagé chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec une charge virale initiale faible (\leq 800 000 UI/ml) dont le taux d'ARN du VHC devient négatif à la semaine 4 de traitement et reste négatif à la semaine 16. Une durée totale de traitement de 16 semaines peut être associée à un taux de réponse plus faible et est associée à un risque plus élevé de rechute qu'une durée de traitement de 24 semaines. Chez ces patients, la tolérance de la bithérapie et la présence de facteurs cliniques ou pronostiques supplémentaires, comme le degré de fibrose, doivent être pris en compte lorsqu'une modification de la durée standard du traitement de 24 semaines est envisagée. Une diminution de la durée de traitement chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec une charge virale initiale élevée (> 800 000 UI/ml) dont le taux d'ARN du VHC devient négatif à la semaine 4 doit être envisagée avec plus de prudence car cette durée de traitement plus courte peut avoir un impact négatif significatif sur l'obtention d'une réponse virologique soutenue. (Tableau 1).

Les données disponibles chez les patients infectés par un génotype 5 ou 6 sont limitées. Par conséquent, une bithérapie avec 1000/1200 mg de ribavirine pendant 48 semaines est recommandée.

Tableau 1. Posologie recommandée de COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a chez les patients infectés par le VHC

Génotype	Dose quotidienne de COPEGUS	Durée du traitement	Nombre de comprimés à 200/400 mg
Génotype 1 charge virale faible avec RVR*	<75 kg = 1000 mg	24 semaines	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	\geq 75 kg = 1200 mg	ou 48 semaines	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
Génotype 1 charge virale élevée avec RVR*	<75 kg = 1000 mg	48 semaines	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	\geq 75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
Génotype 4 avec RVR*	<75 kg = 1000 mg	24 semaines	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	\geq 75 kg = 1200 mg	ou 48 semaines	6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
Génotype 1 ou 4 sans RVR*	<75 kg = 1000 mg	48 semaines	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	\geq 75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
Génotype 2 ou 3 charge virale faible avec RVR**	800 mg	16 semaines	4 x 200 mg (2 le matin, 2 le soir)
		ou 24 semaines	ou 2 x 400 mg (1 le matin, 1 le soir)
Génotype 2 ou 3 charge virale élevée avec RVR**	800 mg	24 semaines	4 x 200 mg (2 le matin, 2 le soir)
			ou 2 x 400 mg (1 le matin, 1 le soir)
Génotype 2 ou 3 sans RVR**	800 mg	24 semaines	4 x 200 mg (2 le matin, 2 le soir) ou 2 x 400 mg (1 le matin, 1 le soir)

*RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à semaine 4 et ARN du VHC indétectable à semaine 24

**RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC négatif) à semaine 4

Charge virale faible : \leq 800 000 UI/ml

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml

L'impact clinique final d'une diminution de la durée du traitement initial à 16 semaines au lieu de 24 semaines, après avoir pris en compte la nécessité de re-traiter les patients non-répondeurs et les patients rechuteurs, n'est pas connu.

Hépatite C chronique – patients ayant été précédemment traités (extension d'indication):
La posologie recommandée de COPEGUS[®], en association avec 180 microgrammes une fois par semaine d' IFN-peg alfa-2a, est de 1000 mg par jour ou de 1200 mg par jour pour les patients dont le poids est respectivement < 75 kg et ≥ 75 kg, quel que soit le génotype.

Les patients chez lesquels le virus est détectable à la semaine 12 doivent arrêter le traitement. La durée totale de traitement recommandée est de 48 semaines. Si le traitement est envisagé chez des patients infectés par un virus de génotype 1, n'ayant pas répondu à un précédent traitement par IFN pégylé et ribavirine, la durée totale de traitement recommandée est de 72 semaines.

Co-infection par le VIH et le VHC :

La posologie recommandée de COPEGUS[®], associé à 180 microgrammes d'IFN-peg alfa-2a une fois par semaine, est de 800 milligrammes/jour pendant 48 semaines, quel que soit le génotype. L'efficacité et la tolérance de l'association avec des doses de ribavirine supérieures à 800 milligrammes/jour sont actuellement en cours d'études. Une durée de traitement de moins de 48 semaines n'a pas été suffisamment étudiée.

Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse – patients naïfs :
 L'obtention d'une réponse virologique précoce à la semaine 12, définie par une diminution de 2 log de la charge virale ou par la non-détection d'ARN du VHC, s'est révélée prédictive d'une réponse soutenue (Tableau 2).

Tableau 2. Valeur prédictive de la réponse virologique la semaine 12 à la posologie recommandée lors d'un traitement par COPEGUS en association avec le peginterféron

Génotype	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine 12	Absence de réponse soutenue	Valeur prédictive	Réponse à la semaine 12	Réponse soutenue	Valeur prédictive
Génotype 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Génotype 2 et 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Une valeur prédictive négative similaire a été observée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC et recevant l'IFN-peg alfa-2a, seul ou associé à COPEGUS[®] (respectivement 100 % (130/130) et 98 % (83/85)). Chez les patients co-infectés traités par l'association, des valeurs prédictives positives de 45 % (50/110) et 70 % (59/84) ont été observées respectivement pour les génotypes 1 et 2/3.

Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse - patients ayant été précédemment traités :

Chez les patients non-répondeurs re-traités pendant 48 ou 72 semaines, il a été observé que la suppression du virus à la semaine 12 (ARN du VHC indétectable défini comme < 50 UI/ml) était prédictive d'une réponse virologique soutenue. Si la suppression du virus n'était pas atteinte à la semaine 12, les probabilités de ne pas obtenir une réponse virologique soutenue avec 48 ou 72 semaines de traitement étaient respectivement de 96% (363 sur 380) et 96% (324 sur 339). Si la suppression du virus était atteinte à la semaine 12, les probabilités d'obtenir une réponse virologique soutenue avec 48 ou 72 semaines de traitement étaient respectivement de 35% (20 sur 57) et 57% (57 sur 100).

1.3.2 Posologie en association avec l'IFN alfa-2a

Doses à administrer :

La posologie recommandée de COPEGUS® en association avec l'IFN alfa-2a en solution injectable dépend du poids du patient (Tableau 3).

Durée du traitement :

Les patients doivent être traités par l'association avec l'IFN alfa-2a pendant au moins six mois. Les patients atteints d'infection à VHC de génotype 1 doivent être traités par l'association pendant 48 semaines. Chez les patients infectés par un autre génotype du VHC, la décision de poursuivre le traitement jusqu'à 48 semaines doit être fonction d'autres facteurs pronostiques (tels que charge virale initiale élevée, sexe masculin, âge > 40 ans et fibrose septale avérée).

Tableau 3 : Posologie recommandée de COPEGUS en association avec l'interféron alfa-2a

Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de Copegus®	Durée du traitement	Nombre de comprimés à 200 mg
<75 kg	1000 mg	24 ou 48 semaines	5 (2 le matin, 3 le soir)
≥75 kg	1200 mg	24 ou 48 semaines	6 (3 le matin, 3 le soir)

Cf. RCP pour les populations particulières

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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 (dans l'extension d'indication)

- REBETOL (ribavirine)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique comporte 4 études dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 Résumé des études présentées.

Etude	Objectifs	Nombre et type de patients
Etude Pivot : efficacité /tolérance chez les non-répondeurs		
REPEAT <i>Etude pivot</i>	Traitement des patients infectés par le VHC qui n'ont pas répondu à un précédent traitement par PEG-IFN alfa-2b + ribavirine (VIRAFERONPEG) pendant au moins 12 sem	N= 950 VHC+ non répondeurs au PEG-IFN alfa-2b + ribavirine
Etude support : efficacité/tolérance chez les non-répondeurs		
HALT-C	Traitement des patients infectés par le VHC et à un stade avancé qui n'ont pas répondu à un précédent traitement par interféron (pégylé ou non) en mono ou association à la ribavirine	N=1050 VHC+ à un stade avancé de fibrose et non-répondeurs
Etude support : efficacité chez les rechuteurs		
WV16143	Traitement des patients infectés par le VHC après rechute : efficacité de l'IFN-peg alfa-2a+ ribavirine.	N=64 patients en rechute à l'issue d'un précédent traitement de 24 sem par IFN-peg alfa-2a
Etudes supports : efficacité/tolérance		
Etude M 78014	Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de l'IFN-peg +RBV à 48 sem vs 72 sem.	N=225 patients naïfs VHC+ de génotype 1
Etude M 78019	Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de l'IFN-peg + RBV à 48 sem vs 72 sem.	N= 162 patients naïfs VHC+ qui n'avaient pas obtenu de réponse virologique à 4 sem

Seules les données en rapport avec l'extension d'indication (étude REPEAT et HALT-C) seront prises en compte pour l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance. Chez les patients naïfs et les patients en rechute, la bithérapie par IFN-peg alfa-2a (PEGASYS) et ribavirine (COPEGUS) a été prise en compte dans les évaluations précédentes. Les données d'efficacité de l'étude WV16143 seront présentées à titre indicatif.

3.1. Efficacité chez les patients ayant une hépatite chronique C, non-répondeurs à un précédent traitement

3.1.1 Etude MV17150 – REPEAT¹

Objectif

L'objectif de cette étude, ouverte, était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par IFN-peg alfa-2a (PEGASYS) associé à la ribavirine (COPEGUS) chez des patients non-répondeurs à l'IFN-peg alfa-2b (VIRAFERONPEG) associé à la ribavirine. La non-réponse était définie par un taux d'ARN du VHC sérique positif à la fin d'une période minimale de 12 semaines de traitement par IFN-peg alfa-2b ($\geq 1\mu\text{g/kg/semaine}$) associé à la ribavirine ($\geq 800\text{ mg/jour}$).

¹ Jensen D. et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alfa2b: A randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150:528-540.

Les différents schémas thérapeutiques évalués ont été :

- Traitement avec une dose d'induction (IFN-peg alfa-2a à double dose : 360µg/sem pendant 12 semaines) suivi de la dose habituelle de 180 µg/sem *versus* traitement avec la dose habituelle de 180 µg/sem pendant toute la durée du traitement,
- Allongement de la durée de traitement à 72 semaines *versus* la durée habituelle de 48 semaines, conduisant à la constitution de 4 groupes en croisant ces 4 possibilités.

Population

- **Critères d'inclusion** : Patients adultes (≥ 18 ans), avec une hépatite chronique C sérologiquement et histologiquement confirmée, un ARN VHC quantifiable (> 600 UI/ml), une maladie hépatique compensée et n'ayant pas répondu à un traitement préalable par l'IFN-peg alfa-2b/ribavirine administré pendant au moins 12 semaines.
- **Principaux critères de non-inclusion** : patients ayant arrêté le traitement par l'IFN-peg alfa-2b/ribavirine pour effet indésirable hématologique ; patients ayant des antécédents de dépression sévère ou autres troubles psychiatriques ; patients ayant reçu un autre traitement systémique antiviral ou immuno-modulateur dans les 6 mois précédant l'inclusion. Par ailleurs, les patients ayant une co-infection VHA, VHB ou VIH n'étaient pas éligibles.

Traitements

Les patients (N=950) ont été randomisés en 4 groupes :

- **Groupe A** : PEGASYS 360 microgrammes/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 microgrammes/semaine pendant 60 semaines supplémentaires
- **Groupe B** : PEGASYS 360 microgrammes/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 microgrammes/semaine pendant 36 semaines supplémentaires
- **Groupe C** : PEGASYS 180 microgrammes/semaine pendant 72 semaines
- **Groupe D** : PEGASYS 180 microgrammes/semaine pendant 48 semaines

Tous les patients ont reçu du COPEGUS (ribavirine : 1000 ou 1200 mg/jour, selon le poids corporel) en association à PEGASYS. Tous les groupes de traitement comportaient un suivi de 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Critère principal de jugement

Réponse virologique prolongée (ARN -VHC indétectable) à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement de 48 ou 72 semaines.

Résultats d'efficacité

L'analyse porte sur la population en intention de traiter (ITT), correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Parmi les 950 patients inclus, 8 ont été randomisés sans recevoir de traitement (5 patients pour refus de traitement et 3 pour violation du protocole).

- l'âge médian des patients était de 49 ans [min-max : 18 – 74],
- 91% des patients étaient porteurs d'un virus de génotype 1,
- 79% à 86% des patients avaient une charge virale supérieure à 800 000 UI/ml,
- 25 à 30% des patients étaient cirrhotiques,
- le mode de contamination le plus fréquent était lié à l'utilisation de drogues injectables.

La durée médiane du traitement antérieur par IFN-peg alfa-2b/ribavirine était de 190 à 201 jours selon les groupes (moyenne de 225 jours), et la dose médiane de 1,5 µg/kg d'IFN-peg alfa-2b et de 1000 mg de ribavirine.

- **Efficacité selon la dose thérapeutique d'IFN (avec ou sans dose d'induction) et la durée de traitement (48 semaines versus 72 semaines)**

La réponse virologique prolongée (RVP) obtenue dans chaque groupe de traitement est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Réponse virologique prolongée observée dans chaque groupe (analyse ITT)

	Groupe A 360/180 µg* 72 sem (N=317)	Groupe B 360/180 µg* 48 sem (N=156)	Groupe C 180 µg* 72 sem (N=156)	Groupe D 180 µg* 48 sem (N=313)	Odds Ratio (95% CI)	p
A vs D	16%	-	-	9%	2,00 [1,21-3,31]	0,006
A vs B	16%	7%	-	-	2,77 [1,36-5,67]	0,004
C vs D	-	-	14%	9%	1,80 [0,97-3,32]	0,060
B vs C	-	7%	14%	-	0,49 [0,23-1,03]	0,049
A vs C	16%	-	14%	-	1,11 [0,64-1,93]	0,714
B vs D	-	7%	-	9%	0,79 [0,38-1,64]	0,530

* dose d'INF-peg alfa-2a, en association à COPEGUS (1000 ou 1200 mg/jour, selon le poids corporel)

- L'interféron pégylé administré à double dose (360 µg/sem) pendant 3 mois suivi de la dose habituelle (groupes A et B) n'a pas été associé à une meilleure réponse virologique prolongée par rapport au schéma habituel de traitement (180 µg/sem pendant toute la durée de traitement) (groupes C ou D).
- L'allongement de la durée de traitement de 48 à 72 semaines a été associé à une meilleure réponse virologique prolongée (selon une analyse de régression logistique).

- **Analyse de l'efficacité en sous-groupes (génotype, charge virale et statut cirrhotique)**

Une analyse en sous-groupes a été effectuée en fonction des trois principaux paramètres ayant un impact potentiel sur la RVP à savoir le génotype, la charge virale initiale ainsi que le stade de la maladie (cirrhose). La réponse virologique obtenue suite à un nouveau traitement a été moins fréquente chez les patients de génotype 1, les patients à forte charge virale initiale et les patients cirrhotiques (*Tableau 3*). A noter cependant que le nombre de patients infectés par le VHC de génotype non-1 et de patients avec une faible charge virale initiale était très faible dans cette étude.

Tableau 3 : Réponse virologique prolongée (RVP) : analyse en sous-groupes (génotype, charge virale et statut cirrhotique)

	Groupe A 360/180 µg* 72 sem (N=317)		Groupe B 360/180 µg* 48 sem (N=156)		Groupe C 180 µg* 72 sem (N=156)		Groupe D 180 µg* 48 sem (N=313)	
	N	RVP	N	RVP	N	RVP	N	RVP
Patients ayant reçu au moins une dose de traitement	317	52 (16%)	156	11 (7%)	156	22(14%)	313	27 (9%)
Génotype 1	288	42 (15%)	142	10 (7%)	142	18 (13%)	284	21 (7%)
Génotype non-1	29	10	14	1	14	4	29	6
CV<= 800 000 UI/ml	61	22 (36%)	22	2	25	5	62	9 (15%)
CV> 800 000 UI/ml	244	29 (12%)	130	9 (7%)	128	17 (13%)	233	16 (7%)
Cirrhotique	79	3 (4%)	45	2 (4%)	46	3 (7%)	88	4 (5%)
Non cirrhotique	237	49 (21%)	110	8 (7%)	109	19 (17%)	223	23 (10%)

* dose INF-peg alfa-2a associé à COPEGUS (1000 ou 1200 mg/jour, selon le poids corporel)

• **Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse**

La suppression du virus à la semaine 12 (ARN du VHC indétectable défini comme < 50 UI/ml)² a été identifiée comme facteur prédictif d'une réponse virologique prolongée.

En effet, chez les patients qui avaient un ARN du VHC indétectable à la 12^{ème} semaine, la réponse virologique prolongée a été de 57% (57/100) après 72 semaines et de 35% (20/57) après 48 semaines de traitement.

En revanche, chez les patients qui avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables à la 12^{ème} semaine de traitement, la RVP n'était que de 4% après 72 semaines (15/339) ou 48 semaines (17/380) de traitement.

En conséquence, les patients traités de nouveau qui n'ont pas eu de réponse virologique précoce (c'est à dire les patients qui ont eu des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables à la 12^{ème} semaine) ont peu de chance de devenir des répondeurs quelque soit la durée de traitement.

² A noter que la proportion de patients ayant une ARN du VHC indétectable à la 12^{ème} semaine a été de 24 % dans le groupe A, 14% dans le groupe B, 16% dans le groupe C et 11% dans le groupe D.

3.1.2 Etude HALT-C³ et étude WV16143⁴ (études supports)

Dans l'étude HALT-C, des patients ayant une hépatite chronique C et une fibrose avancée ou une cirrhose et étant non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha ou interféron alpha pégylé en monothérapie ou en association à la ribavirine ont été traités par PEGASYS 180 microgrammes par semaine en association à la ribavirine 1000/1200 mg par jour.

Les patients ayant obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable après 20 semaines de traitement ont poursuivi le traitement par PEGASYS/ribavirine pour une durée totale de traitement de 48 semaines et ont ensuite été suivis 24 semaines après la fin du traitement.

La réponse virologique prolongée obtenue varie en fonction du traitement précédemment reçu (Tableau 4). Globalement, une RVP a été observée chez 18% des patients en échec à un précédent traitement à base d'interféron. La RVP a été de 35% chez les patients ayant une ARN du VHC indétectable à la 12^{ème} semaine.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée (RVP) dans l'étude HALT-C en fonction du traitement précédemment reçu chez des patients non-répondeurs⁵.

Précédent traitement	PEGASYS 180 µg & COPEGUS 1000/1200 mg RVP à 48 semaines
Interféron	27% (70/255)
Interféron pégylé	34% (13/38)
Interféron et ribavirine	13% (90/692)
Interféron pégylé et ribavirine	11% (7/61)

Dans l'étude WV16143 réalisée chez des patients ayant rechuté (n=64) suite à un traitement par bithérapie pégylée (PEGASYS 180µg/semaine associé à COPEGUS 800, 1000 ou 1200 mg/jour) de 24 semaines, le nouveau traitement par bithérapie pégylée pendant 48 semaines a induit une réponse virologique prolongée chez 55% des patients. Cette RVP a été de 72% chez les patients ayant obtenu une ARN du VHC indétectable à la 12^{ème} semaine.

3.2. Tolérance chez les patients non-répondeurs à un précédent traitement (selon le RCP)

Globalement, le profil de tolérance de COPEGUS en association à l'IFN-peg alfa-2a chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement a été similaire à celui des patients naïfs. Dans l'étude clinique réalisée chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha-2b pégylé/ribavirine, traités soit pendant 48 semaines, soit pendant 72 semaines, la fréquence d'arrêt du traitement par COPEGUS et du traitement par l'IFN-peg alfa-2a pour cause d'effets indésirables ou d'anomalies biologiques a été de 6% - 7%, dans les groupes traités pendant 48 semaines et de 12% - 13% dans les groupes traités pendant 72 semaines. Chez les patients avec une cirrhose ou évoluant vers une cirrhose, la fréquence d'arrêt du traitement par COPEGUS®/IFN-peg alfa-2a a été plus élevée dans les groupes traités pendant 72 semaines (13% et 15%) que dans les groupes traités pendant 48 semaines (6% et 6%). Les patients qui ont arrêté un précédent traitement par interféron alpha-2b pégylé/ribavirine à cause d'une toxicité hématologique ont été exclus du recrutement dans cette étude.

³ Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-1023.

⁴ Berg C, Goncalves Jr FL, Bernstein DE et al. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse : efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13: 435-440.

⁵ Everson G, Hoefs J, Seeff L et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C : lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006; 44: 1675-1684.

Dans l'étude clinique réalisée chez des patients non-répondeurs avec une fibrose sévère ou une cirrhose (Score d'Ishak de 3 à 6) et une numération plaquettaire initiale basse de 50 000/mm³, les anomalies hématologiques observées pendant les 20 premières semaines de l'étude correspondaient à une anémie (26% des patients avaient un taux d'hémoglobine < 10 g/dl), une neutropénie (30% avaient un nombre absolu de neutrophiles < 750/mm³) et une thrombopénie (13% avaient une numération plaquettaire < 50 000/mm³).

3.3. Conclusion

L'extension d'indication au traitement des patients atteints d'hépatite C chronique non-répondeurs à un précédent traitement antiviral, est fondée sur les résultats de l'étude REPEAT, réalisée chez 950 patients non-répondeurs (91% de génotype 1) à une bithérapie par INF-peg alfa-2b/ribavirine (VIRAFERONPEG/REBETOL).

A la posologie recommandée par l'AMM (PEGASYS 180 µg & COPEGUS 1000/1200 mg), la réponse virologique prolongée (ARN -VHC indétectable à la 24^{ème} semaine après la fin du traitement), a été de 9% dans le groupe de patients traité pendant 48 semaines et de 14% dans le groupe traité pendant 72 semaines.

L'analyse exploratoire des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique a montré que :

- le doublement de la dose d'interféron pégylé (360 µg/sem) pendant 3 mois suivi de la dose habituelle de 180 µg/sem n'est pas associé à une meilleure réponse virologique prolongée par rapport au schéma habituel de 180 µg/sem pendant toute la durée de traitement.
- le traitement administré pendant une durée de 72 semaines a été associé à une meilleure réponse virologique prolongée par rapport à la durée standard de 48 semaines (14% vs 9%).
- les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique précoce (c'est à dire les patients qui ont eu des taux plasmatiques d'ARN-VHC détectables à la 12^{ème} semaine) lors du retraitement ont peu de chance de devenir des répondeurs quelque soit la durée du traitement.

Globalement, le profil de tolérance de COPEGUS en association à PEGASYS chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement par bithérapie pégylée ou non pégylée et ribavirine a été similaire à celui des patients naïfs. Cependant les patients ayant arrêté leur précédent traitement par interféron alpha-2b pégylé/ribavirine à cause d'une toxicité hématologique n'ont pas été inclus dans cette étude.

La Commission regrette le nombre limité de données chez les patients non-répondeurs de génotype 2 ou 3, l'absence de données chez les patients prétraités par la bithérapie PEGASYS/COPEGUS compte-tenu de l'évolution des habitudes de prescription actuelles en France ayant consacré la dominance du PEGASYS/COPEGUS sur le VIRAFERONPEG/REBETOL, et l'absence de données comparatives versus la bithérapie VIRAFERONPEG/REBETOL.

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 : cirrhose, insuffisance hépato-cellulaire, carcinome hépatocellulaire.

Chez les patients en échec à un précédent traitement, COPEGUS entre dans le cadre d'un traitement curatif de 1^{ère} intention en bithérapie avec l'IFN-peg alfa-2a (PEGASYS).

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

Il existe une alternative thérapeutique, l'association VIRAFERONPEG/REBETOL.

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 interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, 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 (GTNDO⁶).

Les données des essais cliniques réalisés chez les patients prétraités non répondeurs à une bithérapie pégylée alfa2b/ribavirine (VIRAFERONPEG/REBETOL) ont montré l'impact du traitement sur le taux de réponse virologique prolongée, en particulier chez les patients ayant été traités 72 semaines.

Le traitement par COPEGUS associé à l'IFN-peg alfa-2a des patients prétraités en échec semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la bithérapie COPEGUS/IFN-peg alfa-2a dans cette extension d'indication aux patients prétraités en échec.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine.

⁶ Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients infectés par le VHC n'a pas été modifiée depuis la conférence de consensus « traitement de l'hépatite C » de février 2002⁷.

La conférence de consensus préconisait uniquement le retraitement par IFN-peg et ribavirine des patients ayant rechuté après un traitement par IFN en monothérapie. Cette indication de traitement des patients ayant rechuté était incluse dans l'AMM de COPEGUS.

Ces recommandations n'ayant pas été actualisées, la place de COPEGUS dans la stratégie thérapeutique des patients non-répondeurs s'appuie sur l'étude pivot REPEAT concernant cette extension d'indication.

Le traitement actuellement indiqué chez les patients en cas d'échec à un premier traitement par IFN alfa (pégylé ou non pégylé) et ribavirine ou par IFN alfa en monothérapie est soit PEGASYS/COPEGUS ou VIRAFERONPEG/REBETOL en l'absence d'intolérance ou de contre indication à la ribavirine.

Le niveau d'efficacité du nouveau traitement, 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

En effet, le bénéfice d'une bithérapie pégylée paraît faible chez les non-répondeurs à une bithérapie standard, surtout en cas de fibrose sévère et paraît incertain chez les non-répondeurs à une bithérapie pégylée, sauf si le premier traitement a dû être diminué ou arrêté précocement en raison des effets secondaires biologiques et/ou cliniques ou si les doses étaient d'emblée insuffisantes.

La décision de poursuivre le traitement est fondée sur l'indéteçtabilité du taux sérique d'ARN du VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'absence d'efficacité virologique à la semaine 12 (diminution de la charge virale de moins de 2 logs ou un ARN VHC détectable) impose l'arrêt du traitement et l'indication d'une autre stratégie.

4.4. Population cible

La prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France (données INVS 2004⁸) 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 232 196 personnes (167 869 - 296 523).

Seulement 59,1% de ces personnes sont diagnostiquées, soit 137 228 patients (99 210-175 245)². Une part de ceux-ci ne pourra être traitée suite à une contre-indication au traitement (décompensation hépatique par exemple). La population peut être estimée à environ 10%⁹ (données 2006 dans les pôles de référence - stades cirrrose et cirrrose décompensée).

En conséquence, la population susceptible de recevoir un traitement serait de l'ordre de 89 000 à 158 000 personnes.

⁷ Conférence de consensus « traitement de l'hépatite C. Février 2002. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Vhc-2002.pdf

⁸ 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

⁹ 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

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 France¹⁰, avec une proportion de personnes pouvant bénéficier d'un traitement estimée¹¹ 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 pouvant bénéficier d'un nouveau traitement (dans l'extension de l'indication) :

- une étude européenne récente¹² 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 60 000 patients (43 000 à 74 000).
- selon les études observationnelles ADEQUATION et HECOS¹³, la part des patients traités non-répondeurs et en rechute serait d'environ 30 à 40% (soit de 30 000 à 70 000 patients).

Dans la mesure où les patients en rechute étaient déjà inclus dans l'indication précédente, la population cible correspondant à l'extension d'indication peut-être estimée entre 30 000 à 70 000 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/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

¹⁰ Roudot-Thoraval F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ;26 :B138-B143

¹¹ 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

¹² Lettmeier B. et al. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2008 Oct;49(4):528-36.

¹³ 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.