

**AVIS DE LA COMMISSION**

**2 juillet 2003**

**COPEGUS 200 mg, comprimé pelliculé Flacon B/42 – B/168**

**Laboratoires ROCHE**

ribavirine

Liste I

Date de l'AMM : 7 mars 2003

- 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 de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

ribavirine

### 1.2 Originalité

Il s'agit d'une spécialité similaire à la spécialité (ribavirine) REBETOL (Lab. Schering Plough).

### 1.3 Indication

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

ribavirine (COPEGUS) ne doit pas être utilisé en monothérapie.

#### **Patients jamais traités**

Traitement de patients adultes atteints d'hépatite chronique C histologiquement prouvée, n'ayant jamais été traités, avec des transaminases élevées, un ARN-VHC sérique positif et présentant une fibrose ou une activité inflammatoire élevée, y compris les patients avec cirrhose compensée. Les patients ne présentant qu'une fibrose portale (fibrose minime) doivent avoir un score inflammatoire élevé.

#### **Patients rechuteurs**

Traitement de patients adultes atteints d'hépatite chronique C, ayant préalablement répondu à une monothérapie par l'interféron alpha (ARN-VHC négatif à la fin du traitement) mais ayant rechuté par la suite.

### 1.4 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 sont administrés par voie orale, en deux prises au moment des repas (matin et soir). Les comprimés ne doivent pas être cassés ni écrasés. La ribavirine étant considérée comme un agent tératogène potentiel, la prudence s'impose en cas de manipulation de comprimés cassés.

La posologie recommandée en association avec l'interféron alfa-2a ou le peg-interféron alfa-2a en solution injectable dépend du poids du patient :

Tableau 1 Posologie de COPEGUS		
Poids du patient (kg)	Dose quotidienne de ribavirine	Nombre de comprimés à 200 mg
< 75	1000 mg	5 (2 le matin, 3 le soir)
≥ 75	1200 mg	6 (3 le matin, 3 le soir)

**Durée du traitement :**

Au vu des résultats des essais cliniques, il est recommandé que les patients reçoivent l'association pendant au moins six mois. Les patients qui n'ont pu obtenir une réponse virologique (au moins une réduction de 99 % de l'ARN-VHC) après 12 semaines de traitement associant ribavirine (COPEGUS) et PEG-INTERFERON alfa-2a sont peu susceptibles d'obtenir une réponse virologique prolongée lors de la poursuite du traitement.

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 prendre en compte d'autres facteurs pronostiques (tels qu'une charge virale initiale élevée, le sexe masculin, l'âge > 40 ans et une fibrose septale avérée).

**Modification de la posologie en cas de réactions indésirables et populations particulières** – Se référer au RCP.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2003 -1)

- J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
- 05 : Antiviraux à usage systémique
- A : Antiviraux à action directe
- B : Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase exclus
- 04 : ribavirine

## **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

### **2.2.1 Médicaments de comparaison**

ribavirine (REBETOL)

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.

## **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

Les données pharmacocinétique et clinique disponibles confirment que la spécialité est similaire à la spécialité REBETOL dont le principe actif est la ribavirine (même Dénomination Commune Internationale)

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. 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 : cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires.

Il s'agit d'un traitement curatif.

La ribavirine entre dans le cadre d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention en association avec peg-interféron alfa-2a ou interféron alfa-2a.

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

L'alternative ribavirine (REBETOL) n'a pas été spécifiquement étudiée en association à l'interféron alpha 2a.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à ribavirine (REBETOL).

### **4.3. 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 + 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<sup>ème</sup> 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 avec la bithérapie interféron+ ribavirine.

### **4.4. population cible**

Selon la conférence de consensus « Traitement de l'hépatite C » du 27-28 février 2002, 400 000 à 500 000 personnes sont atteintes d'hépatite C chronique.

Le nombre de patients dépistés chaque année est d'environ 15 000 (10 000 personnes contaminées de longue date et 5 000 nouvelles contaminations).

Parmi ces 15 000 patients, environ 80% développent une hépatite C chronique sont éligibles au traitement, soit environ 12 000 patients.

### **4.5 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 l'indication et posologie de l'AMM.

Ce médicament doit bénéficier d'un double circuit de distribution (hôpital et ville) : circulaire DSS/SD 3 A/DHOS/DSS n°2002-590 du 5 décembre 2002.

#### **4.4.1 Conditionnement**

Le conditionnement B /168 correspond à une utilisation pour un traitement de 28 jours à la posologie de 1000 mg par jour. Le conditionnement B/42 est adapté à une semaine de traitement en fonction de la posologie.

#### **4.4.2 Taux de remboursement : 65 %**