

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 juillet 2013

COPEGUS 200 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 362 003 9 5)

B/42 (CIP : 34009 361 590 8 2)

B/112 (CIP : 34009 362 004 5 6)

B/168 (CIP : 34009 361 591 4 3)

COPEGUS 400 mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 377 795 3 1)

B/56 (CIP : 34009 377 797 6 0)

Laboratoire ROCHE

DCI	Ribavirine
Code ATC (2012)	J05AB04 (Antiviraux à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	<p>« COPEGUS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisé uniquement en association avec le peginterféron alfa-2a ou avec l'interféron alfa-2a. COPEGUS ne doit pas être utilisé en monothérapie.</p> <p>L'association de COPEGUS au peginterféron alfa-2a ou à l'interféron 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 au peginterféron 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 au peginterféron alfa-2a, est indiqué chez les patients naïfs et les patients en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure par reconnaissance mutuelle)	Date initiale : 07/03/2003 (COPEGUS 200 mg). 21/12/2006 (COPEGUS 400 mg).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à une 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. Médicament inscrit sur la liste de rétrocession.

Classement ATC	2012	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J05	Antiviraux à usage systémique
	J05A	Antiviraux à action directe
	J05AB	Nucléosides et nucléotides (inhibiteurs de la transcriptase reverses exclus)
	J05AB04	Ribavirine

02 CONTEXTE ET HISTORIQUE

Examen de la demande de renouvellement d'inscription des spécialités COPEGUS, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/09/2008, par avis publié au JO du 26/05/2009.

Les spécialités COPEGUS sont des médicaments à base de ribavirine, un analogue nucléosidique de synthèse, indiqués dans le traitement de l'hépatite chronique C, uniquement en association au peginterféron alfa-2a (PEGASYS) ou à l'interféron alfa-2a (ROFERON-A). COPEGUS ne doit pas être utilisé en monothérapie.

L'AMM initiale de COPEGUS 200 mg était limitée au traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C histologiquement prouvée avec des transaminases élevées (avis de la Commission du 02/07/2003). Ses indications ont par la suite été élargies au traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases normales, ainsi que des patients co-infectés par le VIH (avis de la Commission du 04/10/2006) ; puis au traitement des patients en échec d'un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine (avis de la Commission du 20/10/2010).

Dans ces différents avis et lors du premier renouvellement d'inscription des spécialités COPEGUS (avis de la Commission du 15/10/2008), la Commission a conclu à un SMR important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

L'association de COPEGUS au peginterféron alfa-2a ou à l'interféron 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 au peginterféron 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 au peginterféron alfa-2a, est indiqué chez les patients naïfs et les patients en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni deux nouvelles études cliniques relatives aux spécialités COPEGUS, publiées postérieurement au dernier avis de la Commission, en date du 20/10/2010 :

- L'étude PROPHEYSYS¹ : étude de cohorte, observationnelle, prospective, internationale, dont l'objectif était d'évaluer en vie réelle la réponse virologique et la tolérance du traitement par l'association [peginterféron (alfa-2a ou alfa-2b) + ribavirine] ;
- L'étude Nicot *et al.*² : étude prospective, française, dont l'objectif était d'évaluer l'influence du génotype du virus de l'hépatite C et des paramètres pharmacologiques sur la réponse virologique au traitement par l'association [peginterféron alfa-2a + ribavirine].

Ces études confirment les résultats d'efficacité observés dans les essais cliniques, notamment en termes de réponse virologique soutenue.

04.2 Tolérance et effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance, dont celles issues des deux nouvelles études cliniques et des derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

Le profil de tolérance des spécialités COPEGUS a été actualisé et des modifications de RCP ont été réalisées depuis le dernier avis de la Commission, en date du 20/10/2010.

¹ Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, *et al.* High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHEYSYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology*. 2012;56:2039-50.

² Nicot F, Alric L, Barange K, *et al.* Influence of HCV genotype 1 subtypes on the virus response to PEG interferon alpha-2a plus ribavirin therapy. *J Med Virol*. 2011;83:437-44.

Ces modifications de RCP concernent principalement les éléments suivants :

- ajout des effets indésirables « érythroblastopénie » et « idées d'homicide » et de l'interaction médicamenteuse avec l'azathioprine (12/04/2011) ;
- ajout d'une mise en garde et précaution d'emploi concernant les patients insuffisants rénaux (04/08/2011) ;
- ajout de l'effet indésirable « rejet de greffe de foie et de rein » (15/03/2012 et 30/04/2012) ;
- ajout des effets indésirables « insuffisance rénale » et « syndrome néphrotique » (31/08/2012).

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA hiver 2012), les spécialités COPEGUS ont fait l'objet de 34 697 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hépatite chronique C et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Les traitements antiviraux de référence sont les deux associations suivantes :

- peginterféron alfa-2a (PEGASYS) + ribavirine (COPEGUS) ;
- peginterféron alfa-2b (VIRAFERONPEG) + ribavirine (REBETOL).

La mise à disposition de bocéprévir (VICTRELIS)³ et télaprévir (INCIVO)⁴, inhibiteurs de protéase du VHC, a modifié la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHC de génotype 1. Dans cette population, une trithérapie [peginterféron + ribavirine + inhibiteur de protéase] constitue une nouvelle alternative thérapeutique qui pourrait être adaptée à certains profils de patients non préalablement traités ou en échec de traitement par une bithérapie ou une monothérapie. Il est à noter que COPEGUS ne dispose pas encore d'une AMM en association à bocéprévir et télaprévir.

La place des spécialités COPEGUS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis le dernier avis de la Commission, en date du 20/10/2010.

³ HAS (Haute Autorité de Santé). VICTRELIS 200 mg, gélule. Avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2011. Disponible sur www.has-sante.fr

⁴ HAS (Haute Autorité de Santé). INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2011. Disponible sur www.has-sante.fr

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20/10/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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), pouvant nécessiter une transplantation et engager le pronostic vital du patient. La co-infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers la cirrhose.

Les spécialités COPEGUS entrent dans le cadre d'un traitement curatif de première intention, en bithérapie avec le peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COPEGUS reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités COPEGUS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Les conditionnements ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20/07/2005, elle recommande pour les traitements d'une durée de 1 mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.