



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

4 octobre 2006

**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)

**Laboratoires ROCHE**

Ribavirine

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 et du rectificatif d'AMM : 7 mars 2003, 19 octobre 2005

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.

**Extension d'indication :**

- ***En association avec le peginterféron alfa-2a (PEGASYS) ou l'interféron alfa-2a (ROFERON-A) dans le traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales,***
- ***En association avec le peginterféron alfa-2a (PEGASYS) dans le traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif.***

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

ribavirine

### 1.2. Originalité

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

### 1.3. Indication

***(nouveau libellé incluant l'extension d'indication chez les patients ayant des transaminases normales et les patients co-infectés par le VIH)***

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. Ces associations sont indiquées aussi bien chez les patients jamais traités que chez les patients ayant préalablement répondu à l'interféron alfa, et ayant ensuite rechuté après l'arrêt du traitement.

### 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 de COPEGUS 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.

#### Posologie

COPEGUS est utilisé en association au peginterféron alfa-2a ou l'interféron alfa-2a. La dose exacte et la durée du traitement dépendent du génotype.

#### ***Posologie en association avec le peginterféron alfa-2a :***

##### *Doses à administrer*

La posologie recommandée de COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a en solution injectable dépend du génotype viral et du poids du patient (voir Tableau 1).

##### *Durée du traitement*

La durée du traitement associant COPEGUS et peginterféron alfa-2a dépend du génotype viral. Les patients infectés par le VHC de génotype 1, quelle que soit la charge virale, doivent être traités pendant 48 semaines.

Les patients infectés par le VHC de génotype 2/3, quelle que soit la charge virale, doivent être traités pendant 24 semaines (voir Tableau 1).

Génotype	Dose quotidienne de COPEGUS	Durée du traitement	Nombre de comprimés à 200 mg
Génotype 1	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semaines 48 semaines	5 (2 le matin, 3 le soir) 6 (3 le matin, 3 le soir)
Génotype 2/3	800 mg	24 semaines	4 (2 le matin, 2 le soir)

En général, les patients infectés par le génotype 4 sont considérés comme difficiles à traiter et les données limitées de l'étude (N = 66) sont compatibles avec une posologie identique à celle utilisée pour le génotype 1. La présence de facteurs de risque supplémentaires doit être également prise en compte lors de la détermination de la durée du traitement. Cette posologie doit être également envisagée pour les patients infectés par le génotype 5 ou 6.

#### *Co-infection par le VIH et le VHC*

La posologie recommandée de COPEGUS, associé à 180 microgrammes de peginterféron 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 ou d'un traitement de moins de 48 semaines n'ont pas été étudiées.

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

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 prolongée (voir Tableau 2).

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

Une valeur prédictive négative similaire a été observée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC et recevant peginterféron alfa-2a, seul [100% (130/130)] ou associé à COPEGUS [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.

#### **Modification de la posologie en cas de réactions indésirables**

Si des réactions indésirables sévères ou des anomalies biologiques apparaissent pendant le traitement associant COPEGUS + peginterféron alfa-2a ou interféron alfa-2a, modifier les posologies de chaque produit jusqu'à disparition des réactions indésirables. Des recommandations d'adaptation posologique ont été établies durant les essais cliniques (voir Recommandations d'adaptation posologique pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement, Tableau 3).

Si l'intolérance persiste malgré les adaptations posologiques, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre l'administration de COPEGUS ou de l'association COPEGUS + peginterféron alfa-2a ou interféron alfa-2a.

<b>Tableau 3. Recommandations d'adaptation posologique pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement</b>		
Constantes biologiques	Réduire la dose de COPEGUS à 600 mg/jour* si :	Arrêter COPEGUS si : **
Hémoglobine (patients sans maladie cardiaque)	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hémoglobine (patients avec un antécédent de maladie cardiaque stable)	Diminution $\geq$ 2 g/dl de l'hémoglobine sur une période de 4 semaines de traitement (diminution définitive de la dose)	<12 g/dl après une période de 4 semaines à dose réduite

\* Les patients dont la dose de COPEGUS a été réduite à 600 mg/jour reçoivent un comprimé à 200 mg le matin et deux comprimés à 200 mg le soir.

\*\* Si l'anomalie est corrigée, COPEGUS peut être réadministré à 600 mg/jour, puis augmenté à 800 mg/jour selon l'appréciation du médecin. Toutefois, il est déconseillé de revenir à la posologie initiale.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

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

- REBETOL (ribavirine)

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

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

➤ **Extension d'indication : traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales.**

L'extension d'indication a été obtenue sur la base d'une étude contrôlée (étude NR 16071) dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité virologique de la bithérapie PEGASYS + COPEGUS chez des patients infectés par le VHC et ayant des ALAT normales, traités pendant 24 ou 48 semaines.

Cette étude a été réalisée chez 514 patients adultes (moyenne d'âge 44 ans) ayant une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des transaminases normales (taux d'ALAT compris entre 20 et 21 U/L) et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique, et n'ayant jamais été traités par interféron ou ribavirine. Les patients de génotype 1 représentaient 68% des patients inclus. Les patients cirrhotiques et les patients co-infectés par le VHA, VHB et VIH n'ont pas été inclus dans cette étude.

Les patients ont été randomisés dans l'un des 3 bras suivants :

- PEGASYS 180 µg/semaine+ COPEGUS 800 mg/j(ribavirine) pendant 24 semaines (N=212 )
- PEGASYS 180 µg/semaine+ COPEGUS 800 mg/j (ribavirine) pendant 48 semaines (N=210 )
- groupe contrôle sans traitement pendant 72 semaines (N=69)

Le critère principal de jugement a été la réponse virologique prolongée en fonction du génotype virale : ARN-VHC indétectable (< 50 UI/ml par Cobas Amplicor HCV test V2.0) 24 semaines après la fin du traitement ou à la 72<sup>ème</sup> semaine pour les patients non traités.

**Efficacité** : Réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt du traitement

	PEGASYS +COPEGUS 24 semaines de traitement N = 212	PEGASYS +COPEGUS 48 semaines de traitement N= 210	GROUPE Contrôle N=69	Odds ratio (48 semaines versus 24 semaines de traitement)
<b>Tous patients</b>	<b>63 (30%)</b>	<b>109 (52 %)</b>	<b>0</b>	<b>3,13 p&lt;0,001</b>
<b>Génotype 1</b>	<b>19/144 (13%)</b>	<b>57/141 (40%)***</b>	0	<b>4,47 p&lt;0,001</b>
Faible charge virale *	14 (16%)	42 (47%)		
Charge virale élevée**	5 (9%)	14 (27%)		
<b>Génotype 2- 3</b>	<b>42/58 (72%)</b>	<b>46/59 (78%)</b>	0	<b>1,40 NS</b>
Faible charge virale*	24 (80%)	25 (81%)		
Charge virale élevée**	18 (64%)	21 (75%)		
Génotype 4	1/8	5/9		

\* ≤ 800.000 UI/ml

\*\* > 800 000 UI/ml

\*\*\* posologie de ribavirine non optimale pour le génotype 1 (800 mg/j au lieu de 1000 mg ou 1200mg/j en fonction du poids corporel)

Chez les patients infectés par le génotype 1, la bithérapie PEGASYS / COPEGUS pendant 48 semaines de traitement a montré une efficacité supérieure à celle observée après une durée de traitement de 24 semaines (40% versus 13 %).

Chez les patients infectés par le génotype 2-3, la bithérapie PEGASYS / COPEGUS pendant 48 semaines de traitement a montré une efficacité non statistiquement différente de celle observée après une durée de traitement de 24 semaines.

La réponse virologique dépend du génotype du patient.

➤ **Extension d'indication : traitement des patients adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée**

L'extension d'indication a été obtenue sur la base d'une étude contrôlée (étude 15 961) dont l'objectif principal a été d'évaluer et de comparer chez des patients infectés à la fois par le VIH et par le VHC, l'efficacité de PEGASYS en monothérapie par rapport à la bithérapie PEGASYS + COPEGUS ou ROFERON-A + COPEGUS.

Cette étude a été réalisée chez 868 patients naïfs, âgés de plus de 18 ans (âge médian 40 ans), et ayant :

- une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des ALAT élevés et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique. Environ 15% de patients étaient cirrhotiques (score METAVIR F3 et F4). La répartition des génotypes était comparable à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC (60% d'infection avec un génotype 1 et 40% avec un génotype non-1).
- une infection VIH stable avec un nombre moyen de CD4 de 500/μl (plus de 90% des patients avaient un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup>). Soixante pour cent des patients avaient une charge virale indétectable (<50 copies/ml). La majorité des patients (85%) était sous multithérapie antirétrovirale hautement active.

Les patients ont été randomisés dans l'un des trois bras suivants :

- PEGASYS 180 μg par semaine + placebo
- PEGASYS 180 μg par semaine + COPEGUS 800 mg par jour
- ROFERON-A 3 MUI 3 fois par semaine + COPEGUS 800 mg par jour

Le traitement a duré 48 semaines avec un suivi sans traitement de 24 semaines.

Le critère principal de jugement a été la réponse virologique prolongée en fonction du génotype virale : ARN-VHC indétectable (< 50 UI/ml par Cobas Amplicor HCV test V2.0) 24 semaines après la fin du traitement.

**Efficacité** : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

	<b>PEGASYS 180 μg + COPEGUS 800 mg N=289</b>	<b>PEGASYS 180 μg N=286</b>	<b>ROFERON-A 3 MUI + COPEGUS 800 mg N=285</b>
<b>Tous les patients</b>	<b>40% (116/289)*</b>	<b>20% (58/286)*</b>	<b>12% (33/285)*</b>
<b>Génotype 1</b>	<b>29% (51/176)</b>	<b>14% (24/175)</b>	<b>7% (12/171)</b>
Charge virale faible	61% (28/46)	38% (17/45)	19% (8/42)
Charge virale forte	18% (23/130)	5% (7/130)	3% (4/129)
<b>Génotype 2-3</b>	<b>62% (59/95)</b>	<b>36% (32/90)</b>	<b>20% (18/89)</b>
Charge virale faible	61% (17/28)	38% (9/24)	27% (8/30)
Charge virale forte	63% (42/67)	35% (23/66)	17% (10/59)
<b>Génotype 4</b>	<b>(6/16)</b>	<b>(1/20)</b>	<b>(3/24)</b>

\* PEGASYS 180 mcg + COPEGUS 800 mg versus ROFERON + COPEGUS 800 mg : OR (IC 95%) = 5,40 (3,42 - 8,54), p< 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

\* PEGASYS 180 mcg + COPEGUS 800 mg versus PEGASYS 180 mcg : OR (IC 95%) = 2,89 (1,93 - 4,32), p< 0,0001

\* ROFERON-A 3MUI + COPEGUS 800 mg versus PEGASYS 180 mcg : OR (IC 95%) = 0,53 (0,33 - 0,85), p= 0,0084

Chez les patients cirrhotiques(F3-F4), une réponse virologique prolongée a été observée chez 30% (13/44) des patients traités par la bithérapie COPEGUS/PEGASYS.

### 3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été ceux connus pour être associés à la prise d'interféron : syndrome pseudo-grippal (fatigue, fièvre, céphalées, myalgies, nausées, diarrhée, asthénie) et troubles psychiatriques (dépression, insomnie, irritabilité).

Les effets indésirables les plus fréquents avec COPEGUS en association à PEGASYS 180 mcg ont été essentiellement légers à modérés et n'ont pas nécessité de modifier la dose, ni l'interruption du traitement.

Le profil des effets indésirables observé a été comparable à celui déjà observé avec l'association COPEGUS/PEGASYS chez les patients atteints d'hépatite chronique à transaminases élevées.

Le profil des effets indésirables chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC été similaire à celui observé avec l'association COPEGUS/PEGASYS chez des patients atteints d'une mono-infection par le VHC. Le traitement a été associé à des diminutions du nombre absolu de CD4 dans les 4 premières semaines de traitement, réversibles à la suite d'une diminution posologique ou de l'arrêt du traitement. Aucun impact négatif sur le contrôle de la virémie VIH n'a été observé pendant le traitement ou durant le suivi. Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est < 200/ $\mu$ l sont limitées (n=31).

### 3.3. Conclusion

#### ➤ Patients infectés par le VHC ayant des transaminases normales (étude NR 16071)

Dans l'étude ayant évalué la réponse virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement chez des patients ayant un ARN viral détecté et des transaminases normales, traités par la bithérapie PEGASYS/COPEGUS, les résultats ont été comparables à ceux obtenus chez les patients ayant des transaminases élevées. Chez les patients infectés par le génotype 1, un traitement de 48 semaines s'est montré plus efficace qu'un traitement de 24 semaines (40 % de réponse virologique prolongée versus 13 %).

Chez les patients infectés par le génotype 2-3, un traitement de 48 semaines a eu une efficacité non statistiquement différente de celle observée avec une durée de traitement de 24 semaines (78% de réponse virologique prolongée versus 72%).

Le profil des effets indésirables observé a été comparable à celui déjà observé avec l'association PEGASYS/COPEGUS chez les patients atteints d'hépatite chronique à transaminase élevées.

#### ➤ Patients co-infectés par le VIH et le VHC (étude NR 15 961)

L'efficacité et la tolérance de la bithérapie PEGASYS/COPEGUS dans le traitement des patients co-infectés par le VHC et le VIH ont été évaluées chez des adultes ayant une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des ALAT élevés et une histologie hépatique compatible avec une hépatite chronique et une infection VIH stable.

Après 48 semaines de traitement et 24 semaines de suivi post thérapeutique (semaine 72), l'efficacité virologique (réponse virologique prolongée) de la bithérapie PEGASYS/COPEGUS a été significativement supérieure à celle de PEGASYS seul (40% versus 20%,  $p < 0,0001$ ) et à celle de ROFERON-A/COPEGUS (40% versus 12%,  $p < 0,0001$ ), quel que soit le génotype viral.

La réponse virologique prolongée a été plus élevée chez les patients infectés par un génotype 2/3 (62%) que chez ceux infectés par un génotype 1 (29%). Toutefois, les patients ayant un génotype 1 et une charge virale faible ( $\leq 800\ 000$  UI/ml) ont eu un taux de réponse virologique prolongée similaire à celui obtenu chez les patients de génotype 2/3.

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé chez des patients atteints de mono-infection par le VHC. La bithérapie PEGASYS/COPEGUS n'a pas eu d'impact négatif sur l'évolution de l'infection VIH en termes de charge virale VIH.

Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est <200/ $\mu$ l sont limitées (n= 31). L'efficacité et la tolérance de l'association avec des doses de

ribavirine supérieures à 800 milligrammes/jour ou d'un traitement de moins de 48 semaines n'ont pas été étudiées.

En conclusion, les résultats de ces études confirment la supériorité de la bithérapie PEGASYS/COPEGUS sur la bithérapie interféron standard/COPEGUS et la monothérapie PEGASYS dans le traitement de l'hépatite chronique C.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

- **Extension d'indication : traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales.**

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

COPEGUS entre dans le cadre d'un traitement curatif de 1<sup>ère</sup> intention en association au peginterféron alfa-2a (PEGASYS).

Le rapport efficacité/effets indésirables de COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a (PEGASYS) est moyen dans cette indication.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique chez les patients ayant des transaminases normales.

#### Intérêt de santé publique :

Bien que le poids de santé publique de l'hépatite C soit modéré, celui induit par les patients susceptibles de bénéficier de COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a est faible car ces patients ne représentent qu'une partie des patients VHC+.

Il existe un besoin de santé publique de réduire la morbi-mortalité liée à l'infection par le virus de l'hépatite C. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si COPEGUS associé au peginterféron alfa-2a apporte une réponse à ce besoin.

En effet, les données des essais cliniques réalisés chez des patients ayant des transaminases normales ont uniquement montré l'impact du traitement sur le taux de réponse virologique prolongée.

Or, les résultats sur ce critère intermédiaire ne permettent pas de juger de l'impact de COPEGUS associé au peginterféron alfa-2a en termes de morbi-mortalité pour des patients à transaminases normales, chez qui l'évolution vers la chronicité est généralement faible (en l'absence notamment de co-facteurs classiques d'aggravation et/ou lésions de fibrose modérée à sévère).

De plus, on ne dispose pas de moyen de repérage des patients susceptibles de tirer un bénéfice de COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a ou à l'interféron alfa-2a alors que ce traitement risque d'induire une morbidité liée à ses effets indésirables non négligeables. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a.

Le service médical rendu par COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a (PEGASYS) est important.



➤ **Extension d'indication : traitement des patients adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée**

La gravité de l'hépatite chronique C est liée au passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner des complications à long terme : cirrhose, insuffisance hépatocellulaire, carcinome hépatocellulaire. Chez les patients infectés à la fois par le VIH et le VHC, l'atteinte hépatique est plus grave et la vitesse de progression vers la cirrhose est deux fois plus rapide.

COPEGUS entre dans le cadre d'un traitement curatif de 1<sup>ère</sup> intention en association avec le peginterféron alfa-2a (PEGASYS).

Le rapport efficacité/effets indésirables de COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a (PEGASYS) est moyen dans cette indication.

**Intérêt de Santé Publique Attendu**

L'hépatite C représente un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la co-infection VHC et VIH est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés.

Il existe un besoin de santé publique de réduire la morbi-mortalité liée à l'infection par le virus de l'hépatite C. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a apporte une réponse à ce besoin.

Les données de l'étude clinique réalisée chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH n'ont montré d'impact de la bithérapie PEGASYS + COPEGUS que sur le taux de réponse virologique prolongée. Les résultats sur ce critère intermédiaire ne permettent pas d'estimer l'impact de COPEGUS en association au peginterféron alfa-2a sur la réduction du risque de complications ou de mortalité par hépatite C chez les patients co-infectés.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a dans cette indication.

Le service médical rendu par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a (PEGASYS) chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC est important.

**4.2. Amélioration du service médical rendu**

Les données présentées, concernant les deux extensions d'indication, ne sont pas de nature à modifier l'appréciation portée sur l'apport thérapeutique de la bithérapie PEGASYS/COPEGUS dans le cadre de l'examen de la spécialité PEGASYS (avis de la Commission du 6 juillet 2005 et 15 mars 2006).

**4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

➤ **Extension d'indication : traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales.**

La stratégie de traitement des patients ayant une hépatite C chronique avec des transaminases normales est la suivante :

- Le traitement repose sur la bithérapie interféron pégylé + ribavirine
- La dose de ribavirine est fonction du génotype :
  - 800 mg/j chez les patients de génotype 2/3
  - 1 000 à 1 200 mg/j chez les patients de génotype 1, en fonction du poids :
    - < 75 kg : 1 000 mg
    - ≥ 75 kg : 1 200 mg
- La durée de traitement recommandé est en fonction du génotype :
  - 24 semaines chez les patients de génotype 2/3
  - 48 semaines chez les patients de génotype 1
- En cas de non réponse virologique après 12 semaines de traitement (réduction de la charge virale < 2 log<sub>10</sub> copies/ml), le traitement doit être arrêté.

- **Extension d'indication : traitement des patients adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée**

Selon la conférence européenne de consensus sur le traitement des hépatites chroniques B et C chez des patients co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB<sup>1</sup> :

La démarche thérapeutique prend en compte les sévérités respectives de la maladie VIH et de l'hépatopathie liée au VHC afin de préciser l'ordre de priorité des traitements anti-VHC et anti-VIH. Le traitement de l'hépatite C ne s'envisage donc pour tous les patients que lorsque les bénéfices thérapeutiques à attendre sont supérieurs aux risques encourus.

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique prolongée (RVP) définie par un ARN du VHC indétectable, 24 semaines après la fin du traitement.

- Le traitement repose sur la bithérapie interféron pégylé + ribavirine
- La dose de ribavirine est fonction du génotype et de la charge virale
  - ◆ 800 mg/jour chez les patients de génotype 2/3 et les patients de génotype 1 ayant une charge virale  $\leq 800\,000$  UI/ml
  - ◆ 1000 à 1200 mg/jour chez les patients de génotype 1 à forte charge virale
- La durée de traitement recommandée à ce jour est de 48 semaines quel que soit le génotype
- En cas de non réponse virologique après 12 semaines de traitement (réduction de la charge virale  $< 2 \log_{10}$  copies/ml), le traitement doit être arrêté.
- Si l'ARN VHC est toujours détectable après 24 semaines de traitement, le traitement doit être arrêté.

#### 4.4. Population cible

- **Extension d'indication : traitement de l'hépatite chronique C chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales.**

Le nombre de patients peut être estimé<sup>2</sup> à :

- " Patients porteurs du génotype 1 : ces patients représentent environ 60% des cas soit 62 500 malades dont 10 à 30 % ont des lésions histologiques avec un score Métavir  $\geq 2$  soit 6 250 à 18 750 malades.
- Patients porteurs du génotype 2-3 : ces patients représentent environ 30% des cas soit 31 250 malades (cependant ces malades ne sont pas tous demandeurs du traitement).

La population cible peut-être estimée à :

- 6 250 à 18 750 porteurs du génotype 1
- 31 250 porteurs du génotype 2-3

Cette population est surestimée dans la mesure où il convient d'exclure les patients ayant une contre-indication au traitement. Néanmoins, elle se situe dans la fourchette proposée.

La population ayant des manifestations extra-hépatiques sévères est vraisemblablement incluse dans l'estimation proposée pour les porteurs du génotype 1 et les porteurs du génotype 2-3".

---

<sup>1</sup> Alberti et al. Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. Journal of Hepatology 42 (2005) : 615-624.

<sup>2</sup> Cf. avis de la Commission de Transparence du 6 juillet 2005 concernant PEGASYS dans l'extension d'indication dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients adultes ayant un ARN VHC sérique positif et des transaminases normales.

- **Extension d'indication : traitement des patients adultes co-infectés par le VIH (infection VIH stable), ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée**

La prévalence de l'infection par le VIH est estimée à environ 100 000 personnes à la fin 2003 (source ANRS AC 23) et environ 25 % des patients infectés par le VIH sont porteurs du VHC, ce qui représente 25 000 personnes<sup>3</sup>.

Parmi les personnes porteurs du VHC, environ 69 % sont virémiques (ARN VHC+) et un traitement anti-VHC est prescrit dans environ 36% des cas<sup>4</sup>.

Ainsi, la population cible de COPEGUS chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC est d'environ 7500 personnes.

#### **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 la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription. Cependant, un conditionnement en flacon n'est pas adapté pour cette spécialité pharmaceutique considérée comme agent tératogène potentiel. Un conditionnement unitaire serait préférable.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %.

---

<sup>3</sup> Delfraissy J-F et al. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH – recommandations du groupe d'experts. Rapport 2004. Med Sc Flammarion.

<sup>4</sup> BHE. Prévalence des co-infections par le virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004.