

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 septembre 2018

*ribavirine***COPEGUS 200mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 28 (CIP : 34009 362 003 9 5)

Boîte de 112 (CIP : 34009 362 004 5 6)

Boîte de 168 (CIP : 34009 361 591 4 3)

COPEGUS 400mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 377 797 6 0)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	J05AP01 (antiviraux à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement d'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« COPEGUS est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC).»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) - COPEGUS 200 mg : 07/03/2003 Rectificatif de l'AMM (modification de l'indication) : 19/10/2005 et 19/02/2010 - COPEGUS 400 mg : 21/12/2006 Rectificatif de l'AMM (modification de l'indication) : 19/02/2010
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.
Classification ATC	2018 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AP Antiviraux pour le traitement des infections à HCV J05AP01 Ribavirine

02 CONTEXTE

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 05/09/2013, par tacite reconduction.

Les spécialités COPEGUS sont des médicaments à base de ribavirine, un analogue nucléosidique de synthèse, indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique, uniquement en association avec d'autres médicaments et ne doivent pas être utilisées en monothérapie.

Dans son dernier avis de renouvellement du 10/07/2013, la Commission a considéré que le SMR de COPEGUS restait important dans le traitement des patients atteints de l'hépatite C chronique en association avec le peginterféron alfa-2a ou avec l'interféron alfa-2a.

Depuis le 19/04/2016, l'indication de l'AMM a été modifiée et ne mentionne plus l'interféron comme l'unique agent pouvant être associé à la ribavirine compte tenu de la mise à disposition des agents antiviraux directs (AAD) pouvant être combinés à la ribavirine.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« COPEGUS est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Les études ayant évalué l'efficacité de la ribavirine en association aux AAD ont déjà été prises en compte par la Commission et sont détaillées dans les avis des spécialités d'AAD^{1,2,3,4,5,6,7,8,9} correspondantes ainsi que dans l'actualisation 2017 du « Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C »¹⁰.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance, dont celles issues des derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 5 juillet 2012 au 4 juillet 2017).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission le 10/07/2013, des modifications ont été apportées au RCP, notamment dans les sections :

- « Contre-indications » : suppression de la contre-indication en cas de décompensation ou d'insuffisance hépatique, spécifique à l'utilisation de l'interféron ;

¹ Haute Autorité de Santé. SOVALDI. Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014. 2014. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf

² Haute Autorité de Santé. OLYSIO. Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13651_OLYSIO_PIC_INS_Avis3_CT13651.pdf

³ Haute Autorité de Santé. DAKLINZA. Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014. Disponible en ligne : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiele22012015_ct13899.pdf

⁴ Haute Autorité de Santé. HARVONI. Avis de la Commission de la transparence du 4 mars 2015. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13953_HARVONI_PIC_INS_Avis2_CT%2013953.pdf

⁵ Haute Autorité de Santé. VIEKIRAX/EXVIERA. Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14069_VIEKIRAX_EXVIERA_PIC_INS_Avis3_CT14068_CT14069.pdf

⁶ Haute Autorité de Santé. EPCLUSA. Avis de la Commission de la transparence du 19 octobre 2016. Disponible en ligne : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15354_EPCLUSA_PIC_REEV_AAD_Avis2_CT15354.pdf

⁷ Haute Autorité de Santé. ZEPATIER. Avis de la Commission de la transparence du 19 octobre 2016. Disponible en ligne : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15357_ZEPATIER_PIC_REEV_AAD_Avis2_CT15357.pdf

⁸ Haute Autorité de Santé. MAVIRET. Avis de la Commission de la transparence du 6 décembre 2017. Disponible en ligne : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16434_MAVIRET_PIC_INS_Avis2_CT16434.pdf

⁹ Haute Autorité de Santé. VOSEVI. Avis de la Commission de la transparence du 6 décembre 2017. Disponible en ligne : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16443_VOSEVI_PIC_INS_Avis2_CT16443.pdf

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C. Actualisation 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2728866/fr/antiviraux-d-action-directe-dans-le-traitement-de-l-hepatite-c-strategie-therapeutique

- « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : synthèse des risques propres à l'utilisation concomitante de la ribavirine en association à l'interféron (effets indésirables psychiatriques et du système nerveux central sévères, troubles oculaires sévères, affections dentaires et parodontales, inhibition de la croissance parfois irréversible chez les enfants et les adolescents) ;
- « Effets indésirables » : ajout d'effets indésirables essentiellement rapportés en association avec l'interféron
 - o Très fréquent : neutropénie ;
 - o Fréquent : acouphènes et hypotension ;
 - o Peu fréquent : pneumonie.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 41 245 comprimés de COPEGUS tout dosage confondu (33 655 comprimés de COPEGUS 200 mg et 7 590 comprimés de COPEGUS 400 mg) ont été vendus en France entre le 1^{er} juin 2017 et le 1^{er} juin 2018.

04.4 Stratégie thérapeutique^{10,11,12}

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur les combinaisons à base d'AAD, sans interféron. L'ajout de la ribavirine permet, dans certains cas, de prévenir l'impact clinique des résistances virologiques.

Aucun traitement ne peut être considéré comme optimal pour tous les patients. Il est capital d'utiliser le traitement le mieux adapté à chaque situation clinique et virologique. Le choix du traitement doit être individualisé, en accord avec le patient, l'objectif étant d'atteindre une efficacité maximale alliée à la meilleure observance, en raison du risque de développement de résistances. Les éléments à prendre en compte lors du choix du traitement sont :

- la sévérité de la fibrose et la gravité de la maladie hépatique en cas de cirrhose,
- le génotype et la charge virale initiale,
- la démonstration de l'efficacité selon le génotype viral,
- la durée optimale de traitement,
- le risque de résistances (variants préexistants ou risque de développement de résistance),
- les comorbidités et les interactions médicamenteuses potentielles,
- les conditions de vie du patient et la tolérance attendue.

¹¹ Association française pour l'étude du foie, Société de pathologie infectieuse de langue française. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. Paris: AFEF; 2017. Disponible en ligne : <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textesofficiels/recommandations/RecommandationsAFEFmars2017.pdf>

¹² European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Disponible en ligne : <http://www.easl.eu/medias/cpg/2018/EASL%20Recommendations%20on%20Treatment%20of%20Hepatitis%20C%202018/English-report.pdf>

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 10/07/2013 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 à long terme une cirrhose, une insuffisance hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire. Parmi les 6 génotypes du virus de l'hépatite C, le génotype 1 est prédominant.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Les spécialités COPEGUS entrent dans le cadre d'un traitement de première ou seconde intention, en association aux AAD.

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

05.2 Recommandations de la Commission

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