|  |  |
| --- | --- |
| Ribavirine | **PHARMACODYNAMIE** |

Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides (à l'exclusion des inhibiteurs de la transcriptase inverse) ; code ATC : J05AB04.

**Mécanisme d'action :**

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse, qui a montré in vitro une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel la ribavirine associée au peginterféron alfa-2a ou à l'interféron alfa-2a exerce ses effets contre le VHC est inconnu.

Chez les patients répondeurs atteints d'hépatite C, traités par peginterféron alfa-2a 180 µg, les taux d'ARN du VHC baissent selon une courbe biphasique. La première phase de déclin se produit dans les 24 à 36 heures qui suivent la première dose de peginterféron alfa-2a et elle est suivie d'une seconde phase de déclin qui se prolonge sur les 4 à 16 semaines suivantes chez les patients qui obtiennent une réponse prolongée. Copegus n'a pas eu d'effet significatif sur la cinétique virale initiale au cours des premières 4 à 6 semaines chez les patients traités par l'association de Copegus et d'interféron alfa-2a pégylé ou d'interféron alfa.

Des formulations orales de la ribavirine en monothérapie ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques dans le traitement de l'hépatite chronique C. Les résultats de ces études ont montré que la ribavirine en monothérapie ne permettait pas d'éliminer le virus de l'hépatite C (ARN du VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 à 12 mois de traitement et 6 mois de suivi.

**Résultats des essais cliniques :**

***Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a :***

*Valeur prédictive de la réponse :*

Cf Posologie et Mode d'administration : tableau 2.

*Résultats des études chez les patients naïfs :*

L'efficacité et la tolérance de l'association Copegus et peginterféron alfa-2a ont été établies dans deux études pivots (NV15801 + NV15942), qui ont inclus un total de 2405 patients. La population étudiée comprenait des patients jamais traités par interféron, avec une hépatite chronique C confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des taux d'ALAT élevés et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique C. L'étude NR15961 n'a porté que sur des patients co-infectés par le VIH et le VHC (cf tableau 13). Ces patients présentaient une infection VIH stable et le nombre moyen de CD4 était de 500/µl.

L'étude NV15801 (1121 patients traités) a comparé l'efficacité de 48 semaines de traitement par peginterféron alfa-2a (180 µg une fois par semaine) et Copegus (1000/1200 mg par jour) à l'efficacité de peginterféron alfa-2a utilisé en monothérapie ou de l'association interféron alfa-2b et ribavirine. L'association peginterféron alfa-2a et Copegus était significativement plus efficace que l'association interféron alfa-2b et ribavirine ou que peginterféron alfa-2a en monothérapie.

L'étude NV15942 (1284 patients traités) a comparé l'efficacité de deux durées de traitement (24 semaines ou 48 semaines) et de deux doses de Copegus (800 mg ou 1000/1200 mg).

Les schémas thérapeutiques, la durée du traitement et les réponses virologiques des patients atteints d'une mono-infection par le VHC ou d'une co-infection par le VIH et le VHC sont présentés respectivement dans les tableaux 6, 7, 8 et 14. La réponse virologique est définie par la non-détection d'ARN du VHC avec le test Cobas Amplicor**TM** VHC, version 2.0 (limite de détection 100 copies/ml, soit l'équivalent de 50 UI/ml) et la réponse prolongée est représentée par la non-détection d'ARN du VHC approximativement 6 mois après la fin du traitement.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 6 : Réponses virologiques dans l'ensemble de la population (incluant les patients non cirrhotiques et cirrhotiques) | | | |
|  | Étude NV15942 | Étude NV15801 | |
| Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg N = 436 48 semaines | Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg N = 453 48 semaines | Ribavirine 1000/1200 mg et IFN alfa-2a 3 MUI N = 444 48 semaines |
| Réponse à la fin du traitement | 68 % | 69 % | 52 % |
| Réponse prolongée tous génotypes | 63 % | 54 %(1) | 45 %(1) |

(1)  L'intervalle de confiance à 95 % est de 3 à 16 % ;  
p = 0,003 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Les réponses virologiques des patients mono-infectés par le VHC traités par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a, en fonction du génotype et de la charge virale initiale, et en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique rapide à la semaine 4, sont présentées respectivement dans le tableau 7 et dans le tableau 8. Les résultats de l'étude NV15942 justifient la recommandation d'un traitement en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique à la semaine 4 (cf tableaux 1, 7 et 8).

En général, les différents schémas thérapeutiques n'ont pas été influencés par l'existence ou non d'une cirrhose ; par conséquent, les recommandations de traitement pour les génotypes 1, 2 ou 3 sont indépendantes de cette caractéristique initiale.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tableau 7 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a | | | | |
|  | Étude NV15942 | | | |
| Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines | Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines | Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines | Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines |
| Génotype 1 | 29 % (29/101) | 42 % (49/118)(b) | 41 % (102/250)(a) | 52 % (142/271)(a)(b) |
| - Charge virale faible | 41 % (21/51) | 52 % (37/71) | 55 % (33/60) | 65 % (55/85) |
| - Charge virale élevée | 16 % (8/50) | 26 % (12/47) | 36 % (69/190) | 47 % (87/186) |
| Génotype 2/3 | 84 % (81/96) | 81 % (117/144) | 79 % (78/99) | 80 % (123/153) |
| - Charge virale faible | 85 % (29/34) | 83 % (39/47) | 88 % (29/33) | 77 % (37/48) |
| - Charge virale élevée | 84 % (52/62) | 80 % (78/97) | 74 % (49/66) | 82 % (86/105) |
| Génotype 4 | 0 % (0/5) | 67 % (8/12) | 63 % (5/8) | 82 % (9/11) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Étude NV15801 | |
| Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines | Copegus 1000/1200 mg et IFN  alfa-2b 3 MUI 48 semaines |
| Génotype 1 | 45 % (134/298) | 36 % (103/285) |
| - Charge virale faible | 53 % (61/115) | 44 % (41/94) |
| - Charge virale élevée | 40 % (73/182) | 33 % (62/189) |
| Génotype 2/3 | 71 % (100/140) | 61 % (88/145) |
| - Charge virale faible | 76 % (28/37) | 65 % (34/52) |
| - Charge virale élevée | 70 % (72/103) | 58 % (54/93) |
| Génotype 4 | 77 % (10/13) | 45 % (5/11) |

Charge virale faible : <= 800 000 UI/ml.

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

(a)  Copegus 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines versus Copegus 800 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 1,52 (1,07 à 2,17) ; p = 0,020 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

(b)  Copegus 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 48 semaines versus Copegus 1000/1200 mg + peginterféron alfa-2a 180 µg, pendant 24 semaines : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,12 (1,30 à 3,46) ; p = 0,002 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

La possibilité d'envisager une durée plus courte de traitement de 24 semaines chez les patients de génotype 1 et 4 a été étudiée en fonction d'une réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans les études NV15942 et ML17131 (cf tableau 8).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 8 : Réponse virologique prolongée en fonction d'une réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 1 et 4 après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC | | | |
|  | Étude NV15942 | | Étude ML17131 |
| Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines | Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines | Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines |
| Génotype 1 avec RVR | 90 % (28/31) | 92 % (47/51) | 77 % (59/77) |
| - Charge virale faible | 93 % (25/27) | 96 % (26/27) | 80 % (52/65) |
| - Charge virale élevée | 75 % (3/4) | 88 % (21/24) | 58 % (7/12) |
| Génotype 1 sans RVR | 24 % (21/87) | 43 % (95/220) | - |
| - Charge virale faible | 27 % (12/44) | 50 % (31/62) | - |
| - Charge virale élevée | 21 % (9/43) | 41 % (64/158) | - |
| Génotype 4 avec RVR | (5/6) | (5/5) | 92 % (22/24) |
| Génotype 4 sans RVR | (3/6) | (4/6) | - |

Charge virale faible : <= 800 000 UI/ml.

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

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

Bien que limitées, les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute (cf tableau 9).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 9 : Rechute de la réponse virologique à la fin du traitement chez la population présentant une réponse virologique rapide | | | |
|  | Étude NV15942 | | Étude NV15801 |
| Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines | Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines | Copegus 1000/1200 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 semaines |
| Génotype 1 avec RVR | 6,7 % (2/30) | 4,3 % (2/47) | 0 % (0/24) |
| - Charge virale faible | 3,8 % (1/26) | 0 % (0/25) | 0 % (0/17) |
| - Charge virale élevée | 25 % (1/4) | 9,1 % (2/22) | 0 % (0/7) |
| Génotype 4 avec RVR | (0/5) | (0/5) | 0 % (0/4) |

La possibilité de raccourcir la durée de traitement à 16 semaines chez les patients de génotype 2 ou 3 a été étudiée en fonction de la réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans l'étude NV17317 (cf tableau 10).

Dans l'étude NV17317, chez les patients infectés par un génotype viral 2 ou 3, tous les patients ont reçu du peginterféron alfa-2a 180 µg une fois par semaine en sous-cutané et une dose de Copegus de 800 mg et ont été randomisés pour une durée de traitement de 16 ou 24 semaines. La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines a été plus faible (65 %) que celle obtenue avec un traitement de 24 semaines (76 % ; p < 0,0001).

La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines et un traitement de 24 semaines a également été examinée au cours d'une analyse rétrospective dans un sous-groupe de patients qui avaient une charge virale initiale faible et dont le taux d'ARN du VHC était négatif à la semaine 4 (cf tableau 10).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 10 : Réponse virologique prolongée globale et en fonction de la réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 2 ou 3 après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients infectés par le VHC | | | |
|  | Étude NV17317 | | |
| Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 16 semaines | Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines | Différence entre les traitements (IC 95 %) |
| Génotype 2 ou 3 (p < 0,0001) | 65 % (443/679) | 76 % (478/630) | -10,6 % (-15,5 % ; -0,06 %) |
| Génotype 2 ou 3 avec RVR (p = 0,0006) | 82 % (378/461) | 90 % (370/410) | -8,2 % (-12,8 % ; -3,7 %) |
| - Charge virale faible (p = 0,11) | 89 % (147/166) | 94 % (141/150) | -5,4 % (-12 % ; 0,9 %) |
| - Charge virale élevée (p = 0,002) | 78 % (231/295) | 88 % (229/260) | -9,7 % (-15,9 % ; -3,6 %) |

Charge virale faible : <= 800 000 UI/ml initialement.

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml initialement.

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

(a)  On ne sait pas actuellement si une posologie plus élevée de Copegus (exemple : 1000/1200 mg/jour selon le poids) conduit à des taux de réponse virologique prolongée plus élevés qu'une posologie de 800 mg/jour, lorsque la durée du traitement est réduite à 16 semaines.

Les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 16 semaines est associée à un risque plus élevé de rechute (cf tableau 11).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 11 : Rechute de la réponse virologique après la fin du traitement chez les patients de génotype 2 ou 3 avec une réponse virologique rapide | | | |
|  | Étude NV17317 | | |
| Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 16 semaines | Copegus 800 mg et PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 semaines | Différence entre les traitements (IC 95 %) |
| Génotype 2 ou 3 avec RVR (p < 0,0001) | 15 % (67/439) | 6 % (23/386) | 9,3 % (5,2 % ; 13,6 %) |
| - Charge virale faible (p = 0,04) | 6 % (10/155) | 1 % (2/141) | 5 % (0,6 % ; 10,3 %) |
| - Charge virale élevée (p = 0,0002) | 20 % (57/284) | 9 % (21/245) | 11,5 % (5,6 % ; 17,4 %) |

*Patients ayant une hépatite chronique C non répondeurs à un précédent traitement :*

Dans l'étude MV17150, des patients qui étaient non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé et ribavirine ont été randomisés dans 4 groupes différents de traitements :

* peginterféron alfa-2a 360 µg/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg/semaine pendant 60 semaines supplémentaires ;
* peginterféron alfa-2a 360 µg/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 µg/semaine pendant 36 semaines supplémentaires ;
* peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine pendant 72 semaines ;
* peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine pendant 48 semaines.

Tous les patients ont reçu Copegus (1000 ou 1200 mg/jour) en association avec le peginterféron alfa-2a. Tous les bras de traitement comportaient un suivi de 24 semaines après l'arrêt du traitement.

L'analyse par régression multiple et l'analyse poolée des groupes de patients évaluant l'influence de la durée de traitement et l'utilisation d'une dose d'induction ont clairement identifié la durée de traitement de 72 semaines comme le facteur principal pour parvenir à une réponse virologique prolongée. Les différents taux de réponse virologique prolongée (RVP) en fonction de la durée de traitement, des données démographiques et des meilleures réponses au traitement précédent sont présentées dans le tableau 12.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 12 : Réponse virologique (RV) à la semaine 12 et réponse virologique prolongée (RVP) chez les patients ayant présenté une réponse virologique à la semaine 12, après traitement par Copegus en association avec du peginterféron alfa-2a chez des patients non répondeurs à un précédent traitement par peginterféron alfa-2b/ribavirine | | | |
|  | Copegus 1000/1200 mg et peginterféron alfa-2a 360/180 ou 180 µg | | |
| 72 ou 48 semaines (N = 492) Patients avec RV à la semaine 12(1) (N = 876) | 72 semaines (N = 473) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12(2) (N = 100) | 48 semaines (N = 469) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12(2) (N = 57) |
| Population totale | 18 % (157/876) | 57 % (57/100) | 35 % (20/57) |
| - Charge virale faible | 35 % (56/159) | 63 % (22/35) | 38 % (8/21) |
| - Charge virale élevée | 14 % (97/686) | 54 % (34/63) | 32 % (11/34) |
| Génotype 1/4 | 17 % (140/846) | 55 % (52/94) | 35 % (16/46) |
| - Charge virale faible | 35 % (54/154) | 63 % (22/35) | 37 % (7/19) |
| - Charge virale élevée | 13 % (84/663) | 52 % (30/58) | 35 % (9/26) |
| Génotype 2/3 | 58 % (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| - Charge virale faible | (2/5) | - | (1/2) |
| - Charge virale élevée | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Statut cirrhotique |  |  |  |
| - Cirrhose | 8 % (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| - Absence de cirrhose | 22 % (137/633) | 59 % (51/87) | 34 % (17/50) |
| Meilleure réponse durant un précédent traitement |  |  |  |
| - Baisse de l'ARN du VHC >= 2log10 | 28 % (34/121) | 68 % (15/22) | (6/12) |
| - Baisse de l'ARN du VHC < 2log10 | 12 % (39/323) | 64 % (16/25) | (5/14) |
| - Meilleure réponse précédente manquante | 19 % (84/432) | 49 % (26/53) | 29 % (9/31) |

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

Charge virale faible : <= 800 000 UI/ml.

(1)  Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte (ARN du VHC indétectable, < 50 UI/ml) à la semaine 12 ont été considérés comme présentant une réponse virologique à la semaine 12. Les patients dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la semaine 12 ont été exclus de l'analyse.

(2)  Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte à la semaine 12 mais dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la fin du suivi ont été considérés comme étant non répondeurs.

Dans l'étude HALT-C, des patients ayant une hépatite chronique C et une fibrose avancée ou une cirrhose non répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa ou interféron alfa pégylé en monothérapie ou en association avec la ribavirine ont été traités par du peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine et par Copegus 1000/1200 mg/jour. Les patients qui ont obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable après 20 semaines de traitement ont poursuivi le traitement par peginterféron alfa-2a en association avec Copegus pour une durée totale de traitement de 48 semaines et ont ensuite été suivis 24 semaines après la fin du traitement. La probabilité d'obtention d'une réponse virologique prolongée varie en fonction du traitement précédemment reçu (cf tableau 13).

|  |  |
| --- | --- |
| Tableau 13 : Réponse virologique prolongée dans l'étude HALT-C en fonction du traitement précédemment reçu chez des patients non répondeurs | |
| Précédent traitement | Copegus 1000/1200 mg et peginterféron alfa-2a 180 µg 48 semaines |
| Interféron | 27 % (70/255) |
| Interféron pégylé | 34 % (13/38) |
| Interféron et ribavirine | 13 % (90/692) |
| Interféron pégylé et ribavirine | 11 % (7/61) |

*Patients VHC avec des ALAT normales :*

Dans l'étude NR16071, les patients VHC avec des valeurs normales d'ALAT ont été randomisés pour recevoir 180 µg/semaine de peginterféron alfa-2a et 800 mg/jour de Copegus pendant 24 ou 48 semaines, avec une période de suivi de 24 semaines sans traitement, ou ne recevoir aucun traitement pendant 72 semaines. Les réponses virologiques prolongées rapportées dans les bras de traitement de cette étude étaient similaires à celles des bras de traitement correspondants de l'étude NV15942.

*Enfants et adolescents :*

Dans l'étude investigateur CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), 65 enfants et adolescents (6 à 18 ans) atteints d'hépatite chronique C ont été traités par peginterféron alfa-2a 100 µg/m2 une fois par semaine et Copegus 15 mg/kg/jour, durant 24 semaines (génotypes 2 et 3) ou 48 semaines (autres génotypes). Des données de tolérance préliminaires et limitées n'ont montré aucune différence manifeste par rapport au profil de tolérance connu de la bithérapie chez les adultes atteints d'hépatite chronique C mais il est important de noter que l'impact potentiel sur la croissance n'a pas été étudié. Les résultats d'efficacité étaient similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

*Patients co-infectés par le VIH et le VHC :*

Les réponses virologiques des patients traités par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a en fonction du génotype et de la charge virale initiale chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC sont présentées ci-dessous dans le tableau 14.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 14 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par Copegus en association avec le peginterféron alfa-2a chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC | | | |
|  | Étude NR15961 | | |
| Interféron alfa-2a 3 MUI et Copegus 800 mg 48 semaines | Peginterféron alfa-2a 180 µg et placebo 48 semaines | Peginterféron alfa-2a 180 µg et Copegus 800 mg 48 semaines |
| Tous les patients | 12 % (33/285)(a) | 20 % (58/286)(a) | 40 % (116/289)(a) |
| Génotype 1 | 7 % (12/171) | 14 % (24/175) | 29 % (51/176) |
| - Charge virale faible | 19 % (8/42) | 38 % (17/45) | 61 % (28/46) |
| - Charge virale élevée | 3 % (4/129) | 5 % (7/130) | 18 % (23/130) |
| Génotype 2/3 | 20 % (18/89) | 36 % (32/90) | 62 % (59/95) |
| - Charge virale faible | 27 % (8/30) | 38 % (9/24) | 61 % (17/28) |
| - Charge virale élevée | 17 % (10/59) | 35 % (23/66) | 63 % (42/67) |

Charge virale faible : <= 800 000 UI/ml.

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml.

(a)  Peginterféron alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg versus interféron alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 5,40 (3,42 à 8,54), p < 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).  
Peginterféron alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg versus peginterféron alfa-2a 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,89 (1,93 à 4,32), p < 0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).  
Interféron alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg versus peginterféron alfa-2a 180 µg : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 0,53 (0,33 à 0,85), p = 0,0084 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Une étude ultérieure (NV18209) menée chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH a comparé le traitement avec 180 µg/semaine de peginterféron alfa-2a et soit 800 mg par jour de Copegus, soit 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (>= 75 kg) par jour de Copegus pendant 48 semaines. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer de façon statistique les données d'efficacité. Les profils de tolérance dans les deux groupes Copegus étaient similaires au profil de tolérance connu du peginterféron alfa-2a en association à Copegus et ne montraient pas de différence significative, à l'exception d'une légère augmentation de l'anémie dans le bras recevant Copegus à dose élevée.

***Ribavirine en association avec l'interféron alfa-2a :***

L'efficacité thérapeutique de l'interféron alfa-2a seul et en association avec la ribavirine a été comparée dans des essais cliniques chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients rechuteurs qui présentaient une hépatite chronique C prouvée sur le plan virologique, biochimique et histologique. Six mois après la fin du traitement, la réponse virologique et biochimique prolongée ainsi que l'amélioration histologique ont été évaluées.

Le taux de réponses virologiques et biochimiques prolongées a été multiplié par 10 (de 4 % à 43 % ; p < 0,01) chez les patients rechuteurs (M 23136 ; N = 99). L'efficacité de l'association thérapeutique a également été confirmée par le taux de réponses en fonction du génotype ou de la charge virale initiale du VHC. Dans les groupes association et interféron seul, les taux de réponses prolongées étaient respectivement de 28 % versus 0 % chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et de 58 % versus 8 % chez les patients infectés par le VHC de génotype non-1. De plus, l'amélioration histologique était en faveur de l'association thérapeutique.

Une étude publiée sur un petit effectif de patients n'ayant jamais été traités (N = 40), a donné des résultats significatifs avec l'interféron alfa-2a (3 MUI 3 fois par semaine) et la ribavirine (monothérapie 6 % vs association 48 %, p < 0,04).