

L'association de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b (Rebetron^{MD})

Rebetron^{MD} est une association médicamenteuse composée de ribavirine et d'interféron alfa-2b qui est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique. Rebetron^{MD} a été commercialisé en mars 1999 par la compagnie Schering Canada Inc.

Indication

Rebetron^{MD} est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes qui n'ont jamais été traités à l'aide d'interférons alpha (Intron A^{MD}, Roferon-A^{MD} et Infergen^{MD}) ou qui ont déjà été traités mais qui ont fait une rechute⁽¹⁾. De plus, une étude est présentement en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette association médicamenteuse chez les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine⁽²⁾.

Pharmacologie et mécanisme d'action

L'interféron alfa-2b inhiberait la réplication virale en empêchant l'adhésion du virus à la cellule hôte, en inhibant l'induction des protéines et des ribonucléotides intracellulaires et en stimulant les lymphocytes T^(3,4). Ce mécanisme d'action lui procure une activité antivirale et immunomodulatrice⁽⁴⁾.

La ribavirine est un nucléoside synthétique analogue à la guanosine^(5,6). Tout comme celui de l'interféron, le mécanisme d'action exact de la ribavirine n'est pas élucidé. La ribavirine semble interférer avec la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ce qui inhibe la synthèse des protéines et la réplication de certains virus⁽¹⁾. La ribavirine semble également agir comme un stimulant du système immunitaire^(3,7). De plus, la ribavirine inhiberait la réponse pro-inflammatoire de l'infection virale, ce qui diminuerait les dommages hépatocytaires⁽³⁾. Cependant, la ribavirine en monothérapie n'a démontré aucune action inhibitrice contre les enzymes spécifiques du virus de l'hépatite C, ni contre la réplication de ce virus^(3,8). Le mécanisme par lequel la ribavirine augmente l'activité antivirale de l'interféron alfa-2b est inconnu à ce jour⁽⁵⁾.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'interféron alfa-2b et de la ribavirine sont présentés au tableau I. L'administration parentérale de l'interféron est nécessaire, car sa biodisponibilité est presque nulle lors d'une administration orale. Une administration SC permet d'atteindre une concentration adéquate et une distribution tissulaire rapide⁽⁹⁾.

La ribavirine est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle et transportée activement dans presque toutes les cellules de l'organisme⁽¹⁰⁾. La nourriture ralentit la vitesse d'absorption de la ribavirine et augmente légèrement la biodisponibilité^(6,10). Au niveau intracellulaire, la ribavirine est phosphorylée principalement en ribavirine triphosphate. La ribavirine doit être déphosphorylée pour être transportée au niveau extracellulaire. Les érythrocytes ne possèdent pas les enzymes nécessaires à la déphosphorylation de la ribavirine intracellulaire. On observe ainsi une accumulation plus importante de ribavirine dans les érythrocytes. Des études effectuées chez les animaux suggèrent que seule l'hémolyse permettrait la libération de la ribavirine. Une diminution de la demi-vie des érythrocytes a d'ailleurs été observée⁽¹⁰⁾.

Tableau I : Paramètres pharmacocinétiques de l'interféron alpha 2-b et de la ribavirine^(6,9-11)

PARAMÈTRES	INTERFÉRON	RIBAVIRINE
Biodisponibilité	Orale : minimale SC : 80 %	Orale : 50-64 %
Demi-vie plasmatique	2-3 heures si injection SC	44 heures après une dose unique de 600 mg 298 heures après des doses multiples (600 mg bid)
Métabolisme	Dégradation extensive par les enzymes du tractus gastro-intestinal et le rein	Hépatique : deux métabolites sont formés dont un avec une activité antivirale similaire à la ribavirine
Élimination	Principalement rénale sous forme de métabolites	Principalement rénale sous forme de métabolites
Liaison aux protéines plasmatiques	Non disponible	Minimale

Légende : Bid : deux fois par jour

Essais cliniques

Dans les études cliniques, la réponse au traitement a été définie selon les recommandations du *National Institute of Health*. Ainsi deux critères d'efficacité ont été évalués soit la normalisation du niveau d'alanine aminotransférase (ALT) sérique (réponse biochimique) et le niveau indétectable d'ARN viral (réponse virologique)^(7,8).

Trois essais cliniques majeurs, multicentriques, randomisés et avec placebo ont évalué l'efficacité de l'association interféron alfa-2b et ribavirine pendant 24 à 48 semaines chez des patients qui n'avaient jamais été traités de même que chez les patients qui avaient répondu à un traitement d'interféron alfa-2b mais qui ont rechuté dans la première année suivant l'arrêt de la médication^(5,12,13). Les patients inclus dans ces études recevaient l'interféron alfa-2b à raison de trois millions d'unités

internationales (UI) trois fois par semaine associé ou non à 1000 mg ou 1200 mg par jour de ribavirine selon le poids du patient.

Les résultats sont présentés au tableau II. Ces études démontrent que l'association médicamenteuse pendant 24 à 48 semaines est supérieure à l'interféron alfa-2b seul pour obtenir une réponse complète et pour diminuer les rechutes^(5,12,13). Une amélioration histologique au niveau hépatique est également observée peu importe le traitement initié^(5,12,13). Par ailleurs, peu de différence sont observés dans la population totale entre un traitement de 24 ou 48 semaines. Cependant, l'analyse de sous-groupes permet de supposer qu'un traitement de 24 semaines serait suffisant chez les patients présentant plus de trois facteurs prédisant une réponse favorable. Les facteurs identifiés sont les suivants: un génotype viral de type 2 ou 3, une charge virale inférieure à deux millions de copies/mL, moins de 40 ans, peu de fibrose hépatique et le sexe féminin⁽⁸⁾. Des études devront confirmer cette tendance afin de déterminer la durée optimale de la thérapie médicamenteuse.

Tableau II : Études cliniques sur l'efficacité de l'association médicamenteuse interféron alfa-2b et ribavirine.

Auteurs (références)	Nombre de patients	Réponse virologique à la fin du traitement ¹		Réponse biochimique à la fin du traitement ¹		Réponse virologique six mois après l'arrêt du traitement ¹		Réponse biochimique six mois après l'arrêt du traitement ¹	
		Interféron seul	Interféron et ribavirine	Interféron seul	Interféron et ribavirine	Interféron seul	Interféron et ribavirine	Interféron seul	Interféron et ribavirine
McHutchison ² et al. ⁽⁴⁾	912	24 %	50 %	28 %	65 %	13 %	38 %	16 %	36 %
Poynard ² et al. ⁽⁵⁾	832	33 %	52 %	44 %	71 %	19 %	43 %	24 %	50 %
Davis ³ et al. ⁽⁶⁾	345	47 %	82 %	57 %	89 %	5 %	49 %	5 %	47 %

Notes :

1. $p < 0,001$ pour la comparaison entre les deux traitements pour tous les résultats présentés.
2. Résultats après 48 semaines de traitement des études effectuées chez des patients n'ayant jamais été traités avec de l'interféron.
3. Résultats après 24 semaines de traitement de l'étude effectuée chez des patients ayant rechuté après un traitement avec de l'interféron.

Effets indésirables

Rebetron^{MD} est généralement bien toléré. Les effets indésirables, relativement fréquents, sont d'une intensité légère à modérée⁽⁵⁾. Les principaux effets indésirables sont résumés au tableau III. Dans les études cliniques, seulement 6 à 9 % des patients recevant

la thérapie combinée ont cessé leur médication en raison d'effets indésirables^(6,14). La dépression est la raison principale pour cesser le traitement^(12,13,14). La fatigue, les céphalées et les symptômes grippaux sévères sont d'autres motifs fréquents de cessation. Peu d'effets indésirables sont exacerbés par l'ajout de la ribavirine à l'interféron alfa-2b. Lors de l'association médicamenteuse, seulement le prurit, la nausée, la dyspnée et le rash ont été rapportés plus fréquemment^(12,13,14).

L'anémie hémolytique est le principal effet indésirable associé à la ribavirine. La diminution de l'hémoglobine se produit dans les deux premières semaines et se stabilise après quatre semaines en raison d'une réponse compensatoire de la réticulocytose^(5,6,14). La diminution moyenne observée est de 26 à 31 g/L^(5,6,8,12,14). Cette

anémie peut provoquer des symptômes respiratoires et cardiovasculaires surtout chez les patients à risques^(6,14,15). L'anémie est la principale raison pour diminuer les doses de ribavirine^(3,5,13). Suite à une réduction de dose, l'hémoglobine augmente de 10 à 15 g/L et se maintient pendant tout le traitement⁽⁷⁾. À l'arrêt du traitement, l'hémoglobine revient à sa valeur initiale en quatre à huit semaines^(5,6,8,12-14).

Les effets indésirables psychiatriques les plus souvent rapportés sont la dépression, l'insomnie et l'irritabilité^(12,14). On note que moins de 1 % des patients auront des comportements suicidaires⁽⁶⁾. Une diminution de la dose d'interféron permet parfois de contrôler les symptômes psychiatriques sévères. Des psychostimulants et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine ont déjà été essayés avec succès mais l'efficacité de ces agents chez les patients recevant de l'interféron n'a jamais été investiguée^(6,14). À l'arrêt de la médication, les symptômes diminuent en quelques jours⁽¹⁴⁾.

L'effet myélosuppressif de cette association médicamenteuse résulte rarement en une diminution significative des globules blancs et des plaquettes^(5,14). Aucune infection ou hémorragie n'a été associée à l'utilisation de ce produit. Cependant des modifications de la dose d'interféron alfa-2b sont recommandées lorsque ces éléments sanguins chutent (voir section posologie)^(6,14).

Tableau III : Effets indésirables de l'association médicamenteuse interféron alfa-2b et ribavirine (adapté des références 1,12,13)

Effets indésirables*	
Symptômes grippaux (céphalées, fatigue, fièvre, myalgie, arthralgie...)	Jusqu'à 68 %
Symptômes psychiatriques (insomnie, dépression, irritabilité...)	Jusqu'à 39 %
Symptômes gastro-intestinaux (nausées, anorexie, diarrhées...)	Jusqu'à 38 %
Symptômes dermatologiques (Alopécie, prurit, éruptions cutanées...)	Jusqu'à 21 %
Symptômes respiratoires (dyspnée, toux, pharyngite...)	Jusqu'à 19 %
Anémie : hémoglobine < 100 g/L	8-9 %
Thrombopénie : plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L	2-5 %
Neutropénie : neutrophiles absolus < 0,5 x 10 ⁹ /L	1-2 %

Note : * Entre parenthèses, on retrouve les principaux effets indésirables, du plus fréquent au moins fréquent.

Interactions médicamenteuses

Une administration concomitante d'antiacides et de ribavirine a démontré une légère diminution de la biodisponibilité de la

ribavirine^(6,10). Par contre, cette diminution ne semble pas être cliniquement significative⁽¹⁰⁾. *In vitro*, la phosphorylation des analogues de la pyrimidine tels la zidovudine et le d4T est inhibée tandis que la phosphorylation des analogues de la purine comme la didanosine est augmentée par la ribavirine diminuant ou augmentant leur activité antivirale respectivement^(6,10). La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue mais l'association doit être utilisée avec prudence⁽⁶⁾. Les médicaments qui inhibent la recaptation de l'adénosine tel le dipyridamole peuvent théoriquement diminuer le transport intracellulaire de la ribavirine ce qui pourrait diminuer son activité clinique. Aucune étude n'a démontré une interaction avec les enzymes du cytochrome P-450⁽¹⁰⁾.

Mises en garde et contre-indications

Rebetron^{MD} est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la ribavirine, à l'interféron alfa-2b ou à un de ses composants^(1,6).

La ribavirine est tératogène chez l'animal à des fractions de la dose utilisée chez l'humain⁽¹⁴⁾. On ne doit pas administrer Rebetron^{MD} aux femmes enceintes ni aux hommes dont la partenaire est enceinte⁽¹⁾. Il est recommandé d'utiliser deux moyens de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à six mois suivant l'arrêt de la médication⁽¹⁾.

Il n'est pas recommandé d'utiliser cette association médicamenteuse chez les patients ayant des antécédents d'une maladie cardiaque importante ou instable et chez ceux présentant une hémoglobinopathie primaire^(1,6). La ribavirine et l'interféron alfa-2b doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des troubles psychiatriques spécialement ceux ayant des antécédents de dépression^(1,6). Cette association médicamenteuse doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 83,3 mL/s^(1,6,10). En gériatrie, il est important d'évaluer la fonction rénale avant de débiter un traitement⁽¹⁰⁾. En pédiatrie, l'efficacité et l'innocuité de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b seuls ou en association n'ont pas été établies^(6,9).

Posologie

La dose recommandée est de trois millions UI d'interféron alfa-2b en injection SC trois fois par semaine en association avec 1000 mg (400 mg le matin et 600 mg le soir) ou 1200 mg (600 mg matin et soir) de ribavirine. On recommande une dose quotidienne de 1000 mg pour les patients de 75 kg et moins et une dose de 1200 mg chez les patients de plus de 75 kg⁽¹⁾. L'injection d'interféron alfa-2b au coucher permet de diminuer la fréquence et l'intensité des effets indésirables⁽¹¹⁾. Le fabricant recommande un traitement d'une durée de 24 à 48 semaines chez les patients

n'ayant jamais reçu de l'interféron alpha et de 24 semaines chez les patients qui ont été traités avec l'interféron⁽¹⁾.

Le tableau IV présente les modifications posologiques recommandées selon l'évolution du patient. Chez les patients qui ont des antécédents de maladies cardio-vasculaires stables les recommandations sont plus conservatrices concernant l'anémie. Si l'hémoglobine est abaissée de 20 g/L ou plus durant quatre semaines consécutives, la dose quotidienne de ribavirine doit être diminuée à 600 mg. Le traitement devrait être cessé si l'hémoglobine demeure inférieure à 120 g/L quatre semaines après la réduction de la dose de ribavirine⁽¹⁾.

Tableau IV : Modifications posologiques recommandées (adapté de la référence 1)

Paramètres sanguins	Diminution de la dose de ribavirine à 600 mg une fois par jour	Diminution de la dose d'interféron alfa-2b à 1,5 millions UI	Abandon définitif du traitement par Rebetron ^{MD}
Hémoglobine	< 100 g/L		< 85 g/L
Globules blancs		< 1,5 x 10 ⁹ /L	< 1,0 x 10 ⁹ /L
Neutrophiles absolus		< 0,75 x 10 ⁹ /L	< 0,5 x 10 ⁹ /L
Plaquettes		< 50 x 10 ⁹ /L	< 25 x 10 ⁹ /L
Créatinine			>120 µmol/L
ALT/AST			2 x la valeur de départ ET >10 x la limite supérieure
Bilirubine conjuguée			2,5 x la limite supérieure
Bilirubine libre	>85 µmol/L		> 68 µmol/L pendant plus de 4 semaines

Suivi du patient

Afin d'évaluer la réponse du patient à la thérapie médicamenteuse le taux d'ALT et le niveau d'ARN viral sont mesurés. Selon le fabricant, l'ALT devrait être mesurée aux semaines 2, 4, 12 et 24 de traitement⁽¹⁾.

Avant le début du traitement, il est important d'effectuer un test de grossesse chez les femmes, d'évaluer la formule sanguine, la créatinine, la fonction thyroïdienne et la bilirubine. Il est recommandé d'effectuer un monitoring de la formule sanguine complète deux et quatre semaines après le début du traitement et

selon la nécessité clinique ensuite⁽⁶⁾. De plus, il est important d'être attentif aux symptômes de dépression ou à tout autre trouble psychiatrique^(1,6).

Présentations et coût

Le tableau V montre les différentes présentations possibles et le prix coûtant du pharmacien pour un traitement de deux semaines avec Rebetron^{MD}. Ce médicament est inscrit à la liste des médicaments de la Régie de l'assurance-maladie du Québec⁽¹⁶⁾.

Le prix coûtant pour le pharmacien de l'interféron alfa-2b (Intron A^{MD}) pour un traitement de deux semaines à la posologie recommandée de trois millions UI trois fois par semaine est de 203,94 \$⁽¹⁶⁾. Donc, le coût de l'ajout de la ribavirine à l'interféron alpha-2b est d'environ 548 \$ ou 627 \$ selon le poids du patient.

Tableau V : Présentations et coût de Rebetron^{MD} (1,16)

Poids du patient	Contenu d'une boîte	Prix par boîte
75 kg et moins	70 capsules de ribavirine de 200 mg et 6 fioles unidoses de 3 millions UI d'interféron alfa-2b	752,20 \$
75 kg et moins	70 capsules de ribavirine de 200 mg et 1 stylo multidoses de 18 millions UI d'interféron alfa-2b	752,20 \$
Plus de 75 kg	84 capsules de ribavirine de 200 mg et 6 fioles unidoses de 3 millions UI d'interféron alfa-2b	831,18 \$
Plus de 75 kg	84 capsules de ribavirine de 200 mg et 1 stylo multidoses de 18 millions UI d'interféron alfa-2b	831,18 \$

La solution injectable d'interféron alfa-2b est prête à l'emploi, limpide et incolore. Les seringues ainsi que les tampons d'alcool nécessaires à l'injection sont fournis lorsque les fioles unidoses sont utilisées. Les fioles ou le stylo d'interféron doivent être conservés au réfrigérateur. Cependant à des fins de transport, l'interféron est stable à la température ambiante pendant une période maximale de sept jours et peut être remis au réfrigérateur en tout temps pendant cette période. Les capsules de ribavirine sont blanches et opaques. Elles sont faites de gélatine dure et renferment une poudre blanche. Les capsules portent le logo de Schering-Plough et l'inscription « 200 mg » à l'encre bleue⁽¹⁾. On conserve les capsules soit au réfrigérateur entre 2 et 8°C ou à la température ambiante (entre 15 et 30°C)⁽¹⁾.

Place dans la thérapie

Depuis 1987 et jusqu'à tout récemment, l'interféron utilisé en monothérapie pendant 48 semaines était le traitement standard de l'hépatite C chronique^(7,8). Les trois interférons approuvés au Canada pour cette indication possèdent une activité équivalente⁽⁷⁾. En 1998, des essais cliniques majeurs ont démontré que l'association médicamenteuse de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b chez les adultes atteints de l'hépatite C chronique était plus efficace que l'utilisation de l'interféron seul. De plus, ce taux de réponse est plus fréquemment maintenu avec l'utilisation de Rebetron^{MD}^(5,12,13). Les résultats de ces études permettent de recommander l'utilisation de Rebetron^{MD} chez les adultes qui n'ont jamais été traités avec de l'interféron alfa et chez ceux qui ont été traités antérieurement mais qui ont rechuté. Par contre, des essais cliniques devront préciser la durée optimale du traitement avec Rebetron^{MD} et confirmer la présence de facteurs prédisposants à une réponse favorable. Une étude pharmacoéconomique canadienne est nécessaire compte tenu du coût supplémentaire généré par l'ajout de la ribavirine à l'interféron. De plus, d'autres études devront être effectuées afin d'évaluer si un traitement avec Rebetron^{MD} diminue les complications à long terme de l'hépatite C chronique.

Conclusion

Selon les résultats des essais cliniques, Rebetron^{MD} est plus efficace pour diminuer l'ARN virale et l'ALT sérique que l'interféron seul^(5,12,13). Les effets indésirables sont fréquents mais d'une intensité légère à modérée. De plus, une faible proportion de patients cesseront leur traitement en raison d'effets indésirables.

Plusieurs questions demeurent encore sans réponse concernant l'utilisation optimale de Rebetron^{MD}. Des études futures devraient optimiser le traitement actuel et surtout l'évolution de génie génétique devrait permettre l'utilisation de nouveaux antiviraux pour traiter l'hépatite C chronique.

Préparé par : Isabelle Boulanger B.Pharm., résidente en pharmacie au CHUQ-HDQ. *

Révisé par : Dr Marc Bradette et par Nathalie Marcotte, B. Pharm., M.Sc.

* Mme Boulanger était résidente au moment de la rédaction de ce bulletin. Ce bulletin a été révisé à nouveau en octobre 2000.

Références :

- Schering Canada Inc. Monographie de Rebetron^{MD} (ribavirine et interféron alpha 2-b). Pointe-Claire, Québec 1999.
- Dieterich DT, Purwo JM, Rajapaksa R. Activity of combination therapy with interferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patient co-infected with HIV. *Semin Liver Dis* 1999;19 (suppl 1):87-94.
- Davis GL. Combination therapy with interferon alfa and ribavirin as retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999 ;19 :49-55.
- Keeffe EB, Hollinger FB, Consensus interferon study group. Therapy of hepatitis C :consensus interferon trials. *Hepatology* 1997 ;26 (suppl 1) :101S-7S.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998 ;352 :1426-32.
- McEvoy GK, éditeur. AHFS, Drug information 1999. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 1999: 543-553.
- Gish RG. Standards of treatment in chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999 ;19 :35-47.
- Christie JML, Chapman RWG. Combination therapy for chronic hepatitis C :interferon and ribavirin. *Hosp Med* 1999 ;60 :357-61.
- McEvoy GK, éditeur. AHFS, Drug information 1999. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 1999: 897-927.
- Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999 ;19 :17-24.
- Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (suppl 1) :112S-21S.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interféron alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998 ;339 :1485-92.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interféron alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998 ;339 :1493-9.
- Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C -relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999 ;19 :67-75.
- Reichard O, Schwarcz R, Weiland O. Therapy of hepatitis C :alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 1997 ;26 (suppl 1) :108S-11S.
- La liste des médicaments de la Régie de l'assurance-maladie du Québec. Gouvernement du Québec; avril 2000.