



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

6 avril 2011

**REBETOL 200 mg, gélules**

**B/84 (CIP : 351 971 9)**

**REBETOL 200 mg, gélules**

**B/112 (CIP : 373 277 8)**

**REBETOL 200 mg, gélules**

**B/140 (CIP : 351 972 5)**

**REBETOL 200 mg, gélules**

**B/168 (CIP : 351 973 1)**

**REBETOL 40 mg/ml, solution buvable**

**Flacon de 100 ml avec seringue pour administration orale de 10 ml (CIP : 365866 8)**

**Laboratoire SCHERING-PLOUGH**

Ribavirine

Liste I

Code ATC : J05AB04

Médicaments soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux 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 des AMM de REBETOL 200 mg, gélules :

- AMM initiale en monothérapie chez les adultes : 7 mai 1999 ;
- AMM en pédiatrie en association avec l'interféron standard : 25 janvier 2005 ;
- Dernier rectificatif d'AMM (extension d'indication) : 11 novembre 2009.

Date des AMM de REBETOL 40 mg/ml, solution buvable :

- AMM chez les adultes et en pédiatrie en association à l'interféron standard : 25 janvier 2005 ;
- Dernier rectificatif d'AMM (extension d'indication) : 11 novembre 2009.

Motif de la demande : extension d'indication dans le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus, et des adolescents atteints d'hépatite C chronique en bithérapie avec l'interféron alfa-2b pégylé.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Ribavirine

## 1.2. Indications

« REBETOL est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C chronique (VHC) chez les adultes, les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents, et doit être utilisé uniquement en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b. REBETOL ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il n'y a pas de données de sécurité ou d'efficacité sur l'utilisation de REBETOL avec d'autres formes d'interféron (c'est-à-dire autre qu'alfa-2b).

*Patients naïfs :*

- Patients adultes :

REBETOL est indiqué, en association avec l'interféron alfa-2b ou le peginterféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, avec des alanine aminotransférases (ALAT) élevées, et qui ont un acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif. Sont également inclus, en association avec le peginterféron alfa-2b, les patients ayant une cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable (*cf.* rubrique mises en garde et précautions d'emploi du RCP).

- Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents :

**REBETOL est indiqué, en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC positif.**

**Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance, dont la réversibilité n'est pas certaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (*cf.* Mises en garde et précautions d'emploi du RCP).**

*Patients préalablement traités :*

- Patients adultes :

REBETOL est indiqué, en association avec l'interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant préalablement répondu (avec une normalisation des ALAT à la fin du traitement) à un traitement avec l'interféron alpha en monothérapie mais ayant ensuite rechuté. REBETOL est indiqué, en association avec le peginterféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association à la ribavirine (*cf.* rubrique pharmacodynamie du RCP) ».

## 1.3. Posologie et modalités d'administration

« Le traitement doit être initié, et suivi, par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

REBETOL doit être utilisé en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b.

Se reporter également au RCP de peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b pour les informations relatives à la prescription de ces produits.

## **Posologie à administrer**

La posologie de REBETOL dépend du poids du patient. Les gélules de REBETOL sont administrées quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

### **Patients adultes :**

La posologie de REBETOL dépend du poids du patient (**Tableau 1**). REBETOL doit être utilisé en association avec le peginterféron alfa-2b (1,5 microgrammes/kg/semaine) ou l'interféron alfa-2b (3 millions d'unités internationales (MUI) trois fois par semaine). Le choix de la posologie dépend des caractéristiques du patient. La posologie administrée doit être choisie en fonction de la sécurité et de l'efficacité attendues du traitement combiné pour ce patient.

<b>Tableau 1 : Posologie de REBETOL gélules en fonction du poids</b>		
Poids du patient (kg)	Posologie quotidienne de REBETOL	Nombre de gélules à 200 mg
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 – 80	1.000 mg	5 <sup>b</sup>
81 – 105	1.200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1.400 mg	7 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> : 2 le matin, 2 le soir.

<sup>b</sup> : 2 le matin, 3 le soir.

<sup>c</sup> : 3 le matin, 3 le soir.

<sup>d</sup> : 3 le matin, 4 le soir.

### **REBETOL gélules en association avec le peginterféron alfa-2b :**

#### *Durée du traitement – Patients naïfs*

*Prédictibilité d'une réponse virologique prolongée* : Les patients infectés par un virus de génotype 1 qui n'ont pas obtenu un ARN-VHC indétectable ou qui n'ont pas démontré une réponse virologique adéquate à la 4<sup>ème</sup> ou à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement ont très peu de chance de devenir des répondeurs avec réponse virologique prolongée et l'arrêt de leur traitement doit être envisagé (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques du RCP).

- **Génotype 1 :**

- Les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement doivent poursuivre le traitement 9 mois de plus (soit une durée totale de 48 semaines).
- Les patients ayant, à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, un taux d'ARN-VHC détectable mais ayant diminué de  $\geq 2$  log par rapport à la valeur initiale doivent être réévalués à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement et, si l'ARN-VHC est indétectable, ils doivent poursuivre le traitement complet (soit une durée totale de 48 semaines). Cependant, si l'ARN-VHC est encore détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
- Dans le sous-groupe de patients de génotype 1 avec une faible charge virale (<600.000 UI/ml) ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement et restant indétectable à la 24<sup>ème</sup> semaine, le traitement peut soit être arrêté après ces 24 semaines de traitement soit être poursuivi 24 semaines supplémentaires (soit une durée totale de traitement de 48 semaines). Cependant, un traitement d'une durée de 24 semaines peut être associé à un risque plus élevé de rechute par rapport à un traitement de 48 semaines (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques du RCP).

- Génotype 2 ou 3 : Il est recommandé que tous les patients soient traités pendant 24 semaines, à l'exception des patients co-infectés VHC-VIH qui doivent être traités 48 semaines.
- Génotype 4 : En général, les patients de génotype 4 sont considérés comme plus difficiles à traiter et les données limitées de l'étude (n = 66) sont compatibles avec une durée de traitement identique à celle utilisée chez les génotypes 1.

*Durée du traitement – Patients co-infectés VHC-VIH*

Pour les patients co-infectés VHC-VIH, la durée recommandée de traitement par REBETOL, posologie adaptée au poids, est de 48 semaines, quel que soit le génotype (voir **Tableau 1**).

*Prédictibilité d'une réponse et de l'absence de réponse chez les patients co-infectés VHC-VIH*

L'obtention d'une réponse virologique précoce à la 12<sup>ème</sup> semaine, définie comme une diminution de 2 log de la charge virale ou des niveaux indétectables de l'ARN-VHC, s'est révélée être prédictive d'une réponse prolongée. La valeur prédictive négative pour l'obtention d'une réponse prolongée chez les patients co-infectés VHC-VIH traités par REBETOL en association avec le peginterféron alfa-2b a été de 99% (67/68 ; Etude 1) (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques du RCP). Une valeur prédictive positive de 50 % (52/104 ; Etude 1) a été observée chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant le traitement combiné.

*Durée du traitement – Retraitement*

Prédictibilité d'une réponse virologique prolongée : tous les patients, quel que soit leur génotype, ayant un taux sérique d'ARN-VHC en dessous des limites de détection à la 12<sup>ème</sup> semaine devraient être traités 48 semaines. Les patients retraités qui n'ont pas eu de réponse virologique (c'est-à-dire un ARN-VH inférieur à la limite de détection) à la 12<sup>ème</sup> semaine ont peu de chance de devenir des répondeurs après 48 semaines de traitement (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques du RCP).

Une durée de retraitement supérieure à 48 semaines chez les patients non-répondeurs de génotype 1 n'a pas été étudiée avec l'interféron alfa-2b pégylé en association avec la ribavarine.

REBETOL gélules en association avec l'interféron alfa-2b :

*Durée du traitement :*

En fonction des résultats des études cliniques, il est recommandé que les patients soient traités pendant au moins six mois. Au cours des études cliniques où les patients étaient traités pendant un an, les patients qui n'ont pas eu une réponse virologique après six mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

- Génotype 1 : Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de six mois (soit un total de un an) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif après six mois de traitement.
- Génotypes Non-1 : La décision de poursuivre le traitement jusqu'à un an chez les patients avec un ARN-VHC négatif après six mois de traitement est fonction d'autres facteurs de pronostic (par exemple, âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale).

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents :

Remarque : Pour les patients de moins de 47 kg, ou qui ne peuvent pas avaler les gélules, se reporter au RCP de REBETOL 40 mg/ml solution buvable.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose est déterminée en fonction du poids pour REBETOL et en fonction de la surface corporelle pour peginterféron alfa-2b et interféron alfa-2b.

*Posologie à administrer en association avec le peginterféron alfa-2b :*

La posologie de peginterféron alfa-2b recommandée est de 60 µg/m<sup>2</sup>/semaine en sous-cutané, en association avec 15 mg/kg/jour de REBETOL (**Tableau 2**).

*Posologie à administrer en association avec l'interféron alfa-2b :*

Lors des études cliniques réalisées dans cette population, les posologies de ribavirine et d'interféron alfa-2b utilisées étaient respectivement de 15 mg/kg/jour et de 3 millions d'unités internationales (MUI)/m<sup>2</sup> trois fois par semaine (**Tableau 2**).

<b>Tableau 2 : Posologie de REBETOL gélule 200 mg chez l'enfant et adolescent en fonction du poids</b>		
<b>Poids du patient (kg)</b>	<b>Posologie quotidienne de REBETOL</b>	<b>Nombre de gélules à 200 mg</b>
<b>47 - 49</b>	<b>600 mg</b>	<b>3 gélules<sup>a</sup></b>
<b>50 - 65</b>	<b>800 mg</b>	<b>4 gélules<sup>b</sup></b>
<b>&gt; 65</b>	<b>Se reporter au tableau de dose pour les adultes (Tableau 1)</b>	

<sup>a</sup> : 1 le matin, 2 le soir.

<sup>b</sup> : 2 le matin, 2 le soir.

**Patients pesant moins de 47 kg ou ne pouvant pas avaler les gélules (Tableau 2b) :**

<b>Tableau 2b : Posologie de REBETOL 40 mg/ml solution buvable chez l'enfant et adolescent</b>	
<b>Poids (kg)</b>	<b>Dose mesurée (matin / soir)</b>
<b>10-12</b>	<b>2 ml / 2 ml</b>
<b>13-14</b>	<b>3 ml / 2 ml</b>
<b>15-17</b>	<b>3 ml / 3 ml</b>
<b>18-20</b>	<b>4 ml / 3 ml</b>
<b>21-22</b>	<b>4 ml / 4 ml</b>
<b>23-25</b>	<b>5 ml / 4 ml</b>
<b>26-28</b>	<b>5 ml / 5 ml</b>
<b>29-31</b>	<b>6 ml / 5 ml</b>
<b>32-33</b>	<b>6 ml / 6 ml</b>
<b>34-36</b>	<b>7 ml / 6 ml</b>
<b>37-39</b>	<b>7 ml / 7 ml</b>
<b>40-41</b>	<b>8 ml / 7 ml</b>
<b>42-44</b>	<b>8 ml / 8 ml</b>
<b>45-47</b>	<b>9 ml / 8 ml</b>

*Durée du traitement chez les enfants et adolescents*

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Par extrapolation des données cliniques sur l'association avec l'interféron non pégylé dans la population pédiatrique (valeur prédictive négative de 96 % pour l'association interféron alfa-2b/REBETOL), les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12ème semaine de traitement ont très peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et des adolescents recevant l'association interféron alfa-2b (pegylé ou non)/REBETOL si la

diminution de l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est  $< 2 \log_{10}$  par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.

- Génotype 2 ou 3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.
- Génotype 4 : Seuls 5 enfants et adolescents de génotype 4 ont été traités dans l'essai clinique peginterféron alfa-2b/REBETOL. La durée de traitement recommandée est de 1 an. Il est recommandé d'interrompre le traitement des enfants et adolescents recevant l'association peginterféron alfa-2b/REBETOL si la diminution de l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est  $< 2 \log_{10}$  par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement ».

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

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 inverse exclus  
J05AB04 : ribavirine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments strictement comparables

Néant.

La bithérapie PEGASYS (interféron alfa-2a pégylé) en association avec la ribavirine sous forme de comprimé (COPEGUS 200 et 400 mg) n'est pas indiquée chez les enfants âgés de 3 ans et plus et chez les adolescents atteints d'hépatite C chronique.

Les génériques ribavirine 200 mg en comprimé (J.O. du 4 juin 2010) n'ont pas d'AMM en pédiatrie.

#### 2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Néant.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant.

### 2.4. Autres comparateurs

Néant.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte notamment une étude clinique de phase III non comparative (étude P02538) chez des enfants de 3 ans et plus et des adolescents.

#### 3.1. Efficacité

##### Étude P02538

Etude non comparative multicentrique de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance de la combinaison interféron pégylé alpha 2b associé à la ribavirine chez 107 enfants de 3 ans et plus (n=67) et adolescents (n=40) non préalablement traités ayant une hépatite C chronique non décompensée confirmée par biopsie hépatique et un ARN-VHC détectable.

##### Critères d'inclusion

- Patients de 3 à 17 ans  $\leq$  90 kg ;
- Anticorps anti HCV ou ARN-VHC depuis plus de 6 mois ;
- Biopsie hépatique témoignant d'une activité fibrosique et/ou anti-inflammatoire.

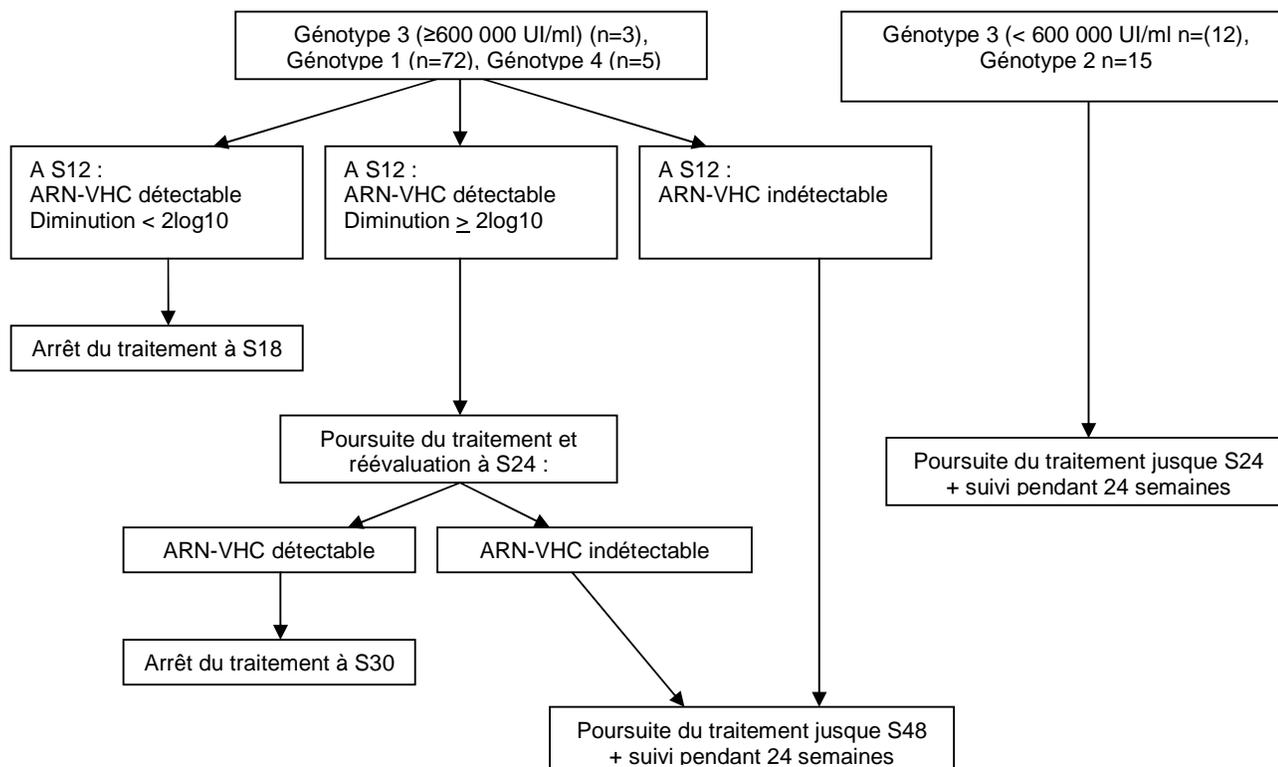
##### Critères de non-inclusion

- ALT > 10 x limite supérieure à la normale ;
- Maladie hépatique décompensée ;
- Co-infection VHB/HIV ;
- Diabète sucré insulino-dépendant ou diabète sucré non insulino-dépendant mal contrôlé ;
- Troubles psychiatriques préexistants.

##### Traitement à l'étude

PEG interféron alpha 2b 60  $\mu$ g/m<sup>2</sup> en une injection SC hebdomadaire associé à la ribavirine 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes (max 1200 mg/jour) pendant 24 ou 48 semaines avec un suivi 24 semaines après l'arrêt du traitement.

##### Schéma de l'étude :



### Objectif principal

Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association PEG interféron alpha 2b / ribavirine chez des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents atteints d'hépatite C chronique.

### Critère principal

Proportion de patients dans chaque groupe présentant une Réponse Virologique Prolongée (RVP) définie comme un ARN-VHC plasmatique indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement. Un suivi à long terme (5 ans) est en cours de réalisation afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique et la tolérance, notamment en ce qui concerne la croissance.

### Résultats

#### *Caractéristiques démographiques :*

107 sujets ont été inclus dont 67 patients de 3 à 11 ans et 40 patients de 12 à 17 ans. Soixante douze patients (67%) étaient de génotype 1, 15 patients de génotype 2, 15 patients de génotype 3, et 5 patients de génotype 4.

La transmission verticale était le principal mode de contamination chez les patients étudiés (70%).

La durée moyenne depuis l'exposition au virus était de 8 ans.

#### *Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la durée de traitement, 24 semaines après l'arrêt du traitement*

Génotype	Tout âge confondu (n=107)	
	24 semaines	48 semaines
	n	n
Tous	26/27	44/80
1	-	38/72
2	14/15	-
3	12/12	2/3
4	-	4/5

#### *Réponse virologique en fonction des caractéristiques des patients*

		VHC génotype 1	VHC génotype 2	VHC génotype 3	VHC génotype 4
		n (%)	n	n	n
Réponse globale		38/72 (52,8)	14/15	14/15	4/5
Sexe	Filles	22/39 (56,4)	9/9	3/4	3/4
	Garçons	16/33 (48,5)	5/6	11/11	1/1
Age	3-11 ans	24/47 (51,1)	5/6	9/10	3/4
	12-17 ans	14/25	9/9	5/5	1/1
Charge virale à l'inclusion	< 600 000 UI/ml	28/39 (71,8)	10/11	5/5	3/3
	≥ 600 000 UI/ml	9/31 (29,0)	4/4	9/9	0/1
Forme pharmaceutique de la ribavirine	Gélules	15/22	9/9	3/3	1/1
	Solution buvable	23/50 (46,0)	5/6	11/12	3/4

Au total, tous génotypes confondus, 64,5% (69/107) des patients obtiennent une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt du traitement, 52,8% (38/72) des patients de génotype 1 et 91% (32/35) des patients infectés par le génotype 2-3-4.

Chez les patients infectés par le génotype 2-3-4, 91% des patients (32/35) ont maintenu une réponse virologique 24 semaines après l'arrêt d'un traitement d'une durée de 24 ou 48 semaines.

La réponse virologique prolongée est dépendante du génotype du patient, de la charge virale du patient à l'inclusion et de la forme pharmaceutique de la ribavirine associée dans la bithérapie. Le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude de bioéquivalence de la forme solution buvable de ribavirine par rapport à la forme gélule de ribavirine.

Il n'existe pas d'étude comparative par rapport à la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé. À noter cependant que la réponse virologique observée 24 semaines après l'arrêt du traitement chez les enfants et adolescents ayant été traités par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé est globalement meilleure que celle observée habituellement dans la même population traitée par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé.

Par ailleurs, la réponse virologique observée chez l'enfant et adolescents est peu différente de celle observée chez l'adulte traité par la même bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé.

### **3.2. Tolérance : étude P02538**

(Extrait RCP)

Dans l'étude clinique P02538 « portant sur 107 enfants et adolescents (âgés de 3 à 17 ans), traités par peginterféron-alfa 2b en association avec REBETOL, des modifications de doses ont été nécessaires chez 25% des patients, le plus souvent pour cause d'anémie, de neutropénie ou de perte de poids. En général, le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant le retard de croissance.

Le traitement combiné par interféron pégylé alfa-2b et REBETOL, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, entraîne une inhibition de la croissance, dont la réversibilité est incertaine (voir rubrique mises en garde et précautions d'emploi du RCP). La perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient très fréquentes au cours du traitement (entre le début et la fin du traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient de 15 percentiles et de 8 percentiles respectivement) et la vitesse de croissance était inhibée (était <3<sup>ème</sup> percentile chez 70% des patients).

Entre le début du traitement et la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance <3<sup>ème</sup> percentile). Selon les données intermédiaires issues du suivi à long terme de cette étude, 22 % (16/74) des enfants avaient une diminution > 15 percentiles du percentile de la taille, parmi lesquels 3 (4 %) enfants avaient une diminution > 30 percentiles bien que le traitement ait été arrêté depuis plus d'un an. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubaires (voir rubrique mises en garde et précautions d'emploi).

Dans cette étude, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (80%), le mal de tête (62%), la neutropénie (33%), la fatigue (30%), l'anorexie (29%) et l'érythème au point d'injection (29%). Seul 1 sujet a arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable (thrombocytopenie). La majorité des effets indésirables rapportés dans l'étude était d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 7% (8/107) des patients et comprenaient : douleur au point d'injection (1%), douleur aux extrémités (1%), mal de tête (1%), neutropénie (1%) et fièvre (4%). Les effets indésirables importants suivants sont apparus pendant le traitement dans cette population : la nervosité (8%), l'agressivité (3%), la colère (2%), la dépression/humeur dépressive (4%) et l'hypothyroïdie (3%) ; 5 sujets ont reçu un traitement par levothyroxine pour hypothyroïdie/TSH élevée ».

L'utilisation de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé chez les enfants et adolescents ayant de troubles psychiatriques sévères ou des antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépressions sévères, idées suicidaires ou tentative de suicide, est contre-indiquée.

### 3.3. Conclusion

Dans l'étude clinique non comparative réalisée chez des enfants et adolescents traités par ribavirine (15 mg/kg/jour) et interféron pégylé alfa 2b (60 µg/m<sup>2</sup> une fois par semaine), la réponse virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement a été de 52,8% (38/72) chez les patients infectés par le génotype 1 et de 91% (32/35) chez les patients infectés par le génotype 2-3-4.

Il n'existe pas d'étude comparative par rapport à la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé. À noter cependant que la réponse virologique observée 24 semaines après l'arrêt du traitement chez les enfants et adolescents ayant été traités par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé est globalement meilleure que celle observée habituellement dans la même population traitée par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé. Par ailleurs, la réponse virologique observée chez les enfants et adolescents est peu différente de celle observée chez l'adulte traité par la même bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b pegylé.

Chez les patients âgés de 3 à 17 ans, la perte de poids et l'inhibition de la croissance, dont la réversibilité n'est pas certaine, étaient fréquents. Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21% des enfants bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans.

Trente /107 enfants ou adolescents (28%) ont eu des effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que nervosité (8%), dépression/humeur dépressive (4%), agitation (4%), agressivité (3%), altération de l'humeur (3%), impatience (3%), insomnie (3%), colère (2%).

L'utilisation de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée.

Le profil des autres effets indésirables observé est du même ordre que celui observé chez les patients adultes.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

Chez l'enfant, l'évolution de la maladie n'est pas superposable à celle de l'adulte, le délai de progression est plus long. L'infection par le VHC est rare chez l'enfant et généralement asymptomatique.

Il s'agit d'un traitement curatif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention en bithérapie (en association au peginterféron alfa-2b ou à l'interféron alfa-2b) chez les patients non préalablement traités.

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

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique chez les enfants de plus de 3 ans et adolescents.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents atteints d'hépatite C chronique non préalablement traités, REBETOL, en association avec le peginterféron alfa-2b, conserve l'intérêt reconnu par la Commission à son utilisation chez l'adulte par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine (avis de la Commission du 11 juillet 2001).

Cependant, la Commission rappelle que le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents et que la décision de traiter doit être prise au cas par cas.

### 4.3. Place de l'association ribavirine et interféron pégylé alfa 2b dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent non préalablement traités

Chez l'enfant, l'histoire naturelle de l'hépatite C est mal connue puisque cette infection est rare et généralement asymptomatique.

Par rapport à l'évolution chez l'adulte, certaines spécificités ont été rapportées :

- Les transaminases et la charge virale sont habituellement plus faibles et fluctuantes ;
- Les lésions histologiques sont plus modérées ;
- La maladie chronique est asymptomatique dans la majorité des cas ;
- Chez certains enfants (environ dans 20 % des cas), une négativation spontanée de la virémie et des anticorps anti-VHC peut-être observée dans les 3 premières années ;
- Les manifestations extra-hépatiques sont très rares.

Le risque de complications à l'âge adulte serait relativement faible et tardif en l'absence d'autre maladie hépatique ou d'absorption d'alcool qui sont des paramètres connus d'accélération de la fibrose.

Il n'existe pas de consensus international clairement établi pour traiter les enfants et adolescents atteints d'hépatite C chronique.

Chez l'enfant et l'adolescent, l'efficacité en termes d'efficacité virologique du traitement peginterféron-alfa 2b associé à la ribavirine est du même ordre que celle constatée chez l'adulte.

L'objectif du traitement est l'éradication virale à long terme.

La décision de traiter par l'association ribavirine et peginterféron-alfa 2b non pégylé (en l'absence de contre-indication aux 2 spécialités associées) est à nuancer en fonction :

- De la relative bénignité à moyen terme de l'infection dans la majorité des cas ;
- Des effets indésirables des spécialités associées (notamment retard staturo-pondéral, effets indésirables psychiatriques et asthénie).

La décision doit être prise au cas par cas et doit prendre en compte un ensemble de facteurs individuels :

- Les signes de progression de la maladie (notamment inflammation et fibrose hépatiques) ;
- Les facteurs pronostiques de réponse (âge - génotype du VHC- charge virale - forte demande de la famille) ;
- Les cofacteurs de risque (co-infection VIH /VHB - déficit immunitaire- chimiothérapie).

Ces différents facteurs individuels permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement, d'autant que l'évolution de l'hépatite C chronique n'est pas bien connue chez les enfants et adolescents et que le bénéfice à long terme du traitement n'est pas établi.

#### **4.4. Population cible**

Selon les auteurs (conférence de consensus 2002<sup>1</sup>), la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population des enfants est estimée de 0,1 % à 0,4% soit 8 700 à 35 000 enfants.

Environ 30 à 60 % des enfants ayant des anticorps VHC développent une hépatite C chronique et sont éligibles au traitement, soit 2600 à 21 000 enfants. Selon avis d'expert, 10% de cette population tous âges confondus pourraient bénéficier de ce traitement<sup>2</sup>.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

##### **4.5.1. Conditionnement :**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

##### **4.5.2. Taux de remboursement : 65%**

<sup>1</sup> FONTAINE H, Conférence de consensus : L'hépatite C dans certaines populations de malades : les enfants, les hémophiles et les thalassémiques, les hémodialysés et les transplantés rénaux, Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 : B91-B104.

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence de VIRAFERONPEG (30 juin 2010).