



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

04 janvier 2006

REBETOL 200 mg, gélule

B / 84 gélules : 351 971-9

B/ 140 gélules : 351 972-5

B/ 168 gélules : 351 973-1

Laboratoire SCHERING PLOUGH EUROPE

ribavirine

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.

Date de l'AMM : : 07/05/1999 - rectificatif du 25 janvier 2005

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents.

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 extension d'indication au traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités.

1.3 Indications

Rebetol est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, et doit être utilisé uniquement en association avec peginterféron alfa-2b (chez les adultes) ou interféron alfa-2b (chez les adultes, enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents).

Rebetol ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il n'y a pas de données de sécurité d'emploi ou d'efficacité sur l'utilisation de Rebetol avec d'autres formes d'interféron (c'est-à-dire, autre que l'interféron alfa-2b) chez l'adulte ou sur l'utilisation de Rebetol avec peginterféron alfa-2b chez les enfants ou adolescents.

Se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b pour les informations relatives à chacun de ces produits.

Patients naïfs :

Patients adultes : Rebetol est indiqué, en association avec peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif.

Extension d'indication :

Enfants et adolescents : Rebetol est destiné à être utilisé, en association avec l'interféron alfa-2b, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif.

La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents.

Patients rechuteurs

Patients adultes : Rebetol est indiqué, en association avec peginterféron alfa-2b ou 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.

1.3. Posologie (dans l'extension d'indication)

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

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : (pour les patients de moins de 47 kg, ou qui ne peuvent pas avaler les gélules, se reporter au RCP de ribavirine 40 mg /ml solution buvable).

Lors des études cliniques réalisées dans cette population, les posologies de ribavirine et d'interféron alfa-2b utilisées étaient 15 mg/kg/jour et 3 MUI/m2 respectivement.

Rebetol gélules est administré quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

Tableau 2 Posologie de Rebetol chez l'enfant et adolescent en fonction du poids

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

a : 1 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 2 le soir

Durée du traitement chez les enfants et adolescents

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12ème semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique maintenue (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12ème semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2 ou 3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Utilisation chez les patients de moins de 18 ans : Rebetol sous forme de gélules ou de solution buvable peut être utilisé en association avec l'interféron alfa-2b chez les enfants (3 ans et plus) et adolescents.

Le choix de la forme dépend des caractéristiques individuelles du patient.

La sécurité et l'efficacité de Rebetol avec l'interféron pégylé ou une forme d'interféron. autre que l'interféron alfa-2b n'ont pas été évaluées chez ces patients.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE

J05 : ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE

J05A : ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE

J05AB : NUCLEOSIDES ET NUCLEOTIDES, INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE EXCLUS

J05AB04 : Ribavirine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison (enfants et adolescents)

REBETOL solution buvable (pour les patients de moins de 47 kg et qui ne peuvent pas avaler des gélules)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

ribavirine (COPEGUS) en association à l'interféron alpha-2a
(non indiqué chez l'enfant et l'adolescent)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES dans l'extension d'indication

3.1 Efficacité

Deux études non comparatives ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'association, ribavirine (REBETOL) et interféron alfa 2 b (INTRONA ou VIRAFERON) chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique non décompensée confirmée par biopsie hépatique et un ARN-VHC détectable.

- une étude ouverte de phase II en 2 temps (cohorte 1 et cohorte 2) réalisée chez 96 patients non préalablement traités ou en rechute (traitement antérieur par interféron seul), non co-infectés VIH et VHB.

Cohorte 1 (61 patients) : étude de recherche de la dose optimale de ribavirine associée à interféron alfa-2b 3 MUI/m² trois fois par semaine

Cohorte 2 (35 patients) : étude à la dose optimale de ribavirine de 15 mg/kg/jour associée à interféron alfa-2b 3 MUI/m² trois fois par semaine

- une étude ouverte de phase III réalisée chez 70 patients non préalablement traités non co-infectés par le VIH et le VHB.

Les données concernant les 118 patients qui ont reçu dans les 2 études le traitement optimal (ribavirine 15 mg/kg/jour et interféron alfa-2b 3 MUI/m² trois fois par semaine) pendant 48 semaines ont été regroupées. (La durée de traitement mentionnée dans l'AMM n'est que de 24 semaines chez les patients infectés par un virus de génotype 2/3)

Caractéristiques des 118 patients inclus :

- 63 enfants ont été traités avec REBETOL gélule et 55 enfants avec REBETOL solution buvable (la bioéquivalence entre les formes gélules et solution buvable a été démontrée chez l'adulte)
- 78 % des patients étaient infectés par un virus de génotype 1 et 22 % de génotype 2/3/4
- 54 % des enfants avaient une charge virale >2 millions de copies /ml
- la durée moyenne d'exposition au virus était de 10,6 ans (0,8-17)
- 8 /118 patients avaient reçu un traitement antérieur par Interféron seul
- hépatite C minime à modérée

Les patients ont été suivis pendant une période de 24 mois après l'arrêt du traitement.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients avec négativation de l'ARN VHC 24 semaines après l'arrêt du traitement (en fonction du génotype)

Résultats :

Réponse virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement (réponse virologique maintenue)	
	Ribavirine (Rebetol) 15 mg/kg/jour + Interféron alfa-2b 3 MUI/m² 3 fois par semaine
Réponse tous génotypes confondus (N=118)	54 (46%)
Génotype 1 (N=92)	33 (36%)
Génotype 2/3/4 (N=26)	21 (81%)

113 (96%) des patients ont terminé les 24 semaines de traitement
69 (59%) des patients ont terminé les 48 semaines de traitement

Chez les patients infectés par le génotype 1, 36 % des patients ont eu une réponse virologique maintenue avec la bithérapie : ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé pendant 48 semaines de traitement.

Chez les patients infectés par le génotype 2-3-4, 81 % des patients ont eu une réponse virologique maintenue en avec la bithérapie : ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylé pendant 48 semaines de traitement.

La réponse virologique maintenue est dépendante du génotype du patient.

Globalement, les résultats obtenus en termes de réponse virologique 24 semaines après le traitement chez les enfants et adolescents ayant été traités par la bithérapie ribavirine + Interféron alfa-2b non pégylée_sont comparables à ceux observés chez les patients adultes.

4.2 Effets indésirables

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants et adolescents de 3 à 16 ans, le profil des événements indésirables observés sur le nombre d'enfants et adolescents a été similaire à celui observé chez les adultes.

6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables.
32% ont arrêté leur traitement du fait d'un échec thérapeutique.

Les effets Indésirables survenus chez plus de 10 % des enfants et des adolescents ont été les suivants :

- réaction au point d'injection, inflammation au point d'injection
- fatigue, fièvre, céphalées, symptômes pseudo-grippaux, malaise, frissons, perte de poids, retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge)
- hypothyroïdie
- sensations vertigineuses
- douleur abdominale, anorexie, diarrhée, nausées, vomissements
- arthralgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
- dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, irritabilité
- anémie
- infection virale
- alopecie, rash
- pharyngite

Un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 centiles) et du poids (diminution moyenne de 13 centiles) a été observé au cours du traitement.

Un rattrapage a généralement été observé 6 mois après l'arrêt du traitement.

Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 enfants (14 %) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 centiles, dont 5 enfants (6 %) avec une perte > 30 centiles plus d'un an après l'arrêt du traitement.

Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Des idées suicidaires ou des tentatives de suicide au cours du traitement et lors du suivi durant les 6 mois après le traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %).

Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence.

L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement et de faire une prise en charge psychiatrique appropriée.

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

Les réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et difficultés de concentration sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents.

30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

L'Agence Européenne a demandé un suivi régulier de la tolérance ainsi qu'une analyse des caractéristiques des enfants et des adolescents traités.

4.3 Conclusion

Dans les 2 études non comparatives ayant évalué la réponse virologique 24 semaines après l'arrêt du traitement chez des enfants et adolescents ayant un ARN viral détecté, traités par ribavirine (15 mg/kg/jour) et interféron alfa 2b (3 MUI/m² trois fois par semaine), les résultats ont été comparables à ceux obtenus chez les patients adultes.

Chez les patients infectés par le génotype 1, 36 % des patients ont maintenu une réponse virologique 24 semaines après l'arrêt d'un traitement d'une durée de 48 semaines.

Chez les patients infectés par le génotype 2-3-4, 81 % des patients ont maintenu une réponse virologique 24 semaines après l'arrêt d'un traitement d'une durée de 48 semaines.

Des effets indésirables spécifiques des enfants ont été observés dans les études cliniques :

- un ralentissement de la croissance (taille et poids corporel)
- des idées suicidaires ou des tentatives de suicide au cours du traitement et lors du suivi durant les 6 mois après le traitement (plus fréquents chez les enfants et adolescents que chez les adultes).

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 (chez l'enfant et l'adolescent)

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

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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} intention en bithérapie (en association à l'interféron alfa 2 b) chez les patients non préalablement traités.

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique de l'hépatite C est modéré. Celui qui concerne cette pathologie chez les enfants et les adolescents concernés par l'indication de la bithérapie REBETOL/INTRONA ou VIRAFERON (patients virémiques (ARN-VHC +) en l'absence de décompensation hépatique) est faible.

La réduction de la morbi-mortalité liée à l'infection par le virus de l'hépatite C est un besoin de santé publique. Les données disponibles, ne permettent pas de déterminer si REBETOL/INTRONA ou VIRAFERON apporte une réponse à ce besoin.

Les données des essais cliniques réalisés chez l'enfant et l'adolescent ont uniquement montré l'impact du traitement sur le taux de réponse virologique prolongée (à 24 semaines). Il est difficile à partir de ce critère de juger de l'impact de REBETOL/INTRONA ou VIRAFERON en termes de morbi-mortalité chez l'enfant et l'adolescent pour lesquels 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 à l'heure actuelle de moyen de repérage des patients susceptibles de tirer un bénéfice de cette bithérapie (en dehors de la biopsie hépatique qui n'est pas un geste anodin). Il n'est par ailleurs pas exclu que cette bithérapie puisse induire des effets indésirables non négligeables et lourds de conséquence chez l'enfant (retard de croissance, troubles psychiatriques (idées suicidaires) ; ces derniers étant plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la bithérapie REBETOL/INTRONA ou VIRAFERON dans cette indication chez les enfants et les adolescents.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique chez les enfants et adolescents.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu (chez l'enfant et l'adolescent)

L'association ribavirine (REBETOL) et interféron alfa 2b (INTRONA et VIRAFERON) présente les caractéristiques suivantes :

- une possibilité de prise en charge des enfants infectés par le VHC à partir de l'âge de 3 ans par une forme galénique adaptée
- une efficacité en termes de réponse virologique comparable à celle observée chez l'adulte
- un profil de tolérance similaire à celui de l'adulte avec cependant une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance et des effets indésirables psychiatriques plus fréquents
- un schéma d'administration contraignant incluant 3 injections par semaine

Compte tenu de ces caractéristiques et en l'absence d'alternative ayant obtenu une indication en pédiatrie dans l'hépatite C chronique, l'association ribavirine (REBETOL) et interféron alfa 2b (INTRONA et VIRAFERON) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le cadre de la prise en charge actuelle des enfants et des adolescents (en l'attente des résultats des études évaluant l'efficacité et la tolérance de la ribavirine associée à l'interféron alfa 2b pégylé).

4.3. Place de REBETOL en association à l'interféron 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 interféron 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 interféron 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 co-facteurs 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 (chez l'enfant et l'adolescent)

Selon les auteurs (conférence de consensus 2002), 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.

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 posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%