



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 janvier 2011

VIREAD 245 mg comprimés pelliculés
Flacon / 30 comprimés (Code CIP : 358 500-1)

Laboratoires GILEAD SCIENCES

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)

Code ATC : J05AF07

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint

Date de l'AMM (Procédure centralisée) : 12 septembre 2008 – rectificatif 6 septembre 2010

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez les patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une **maladie hépatique décompensée**.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)

1.2. Indication (incluant l'extension d'indication **en Gras**)

« Infection par le VIH-1

Viread est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par Viread en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles Viread était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5 000 copies/ml).

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux le choix d'un traitement par Viread doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients.

Infection par le virus de l'hépatite B

Viread est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique (voir rubrique 5.1) présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées
- **une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) ».**

1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et/ou le traitement de l'hépatite B chronique.

Exceptionnellement, chez des patients ayant des difficultés pour avaler, Viread peut être administré après avoir délité le comprimé dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

Chez l'adulte : La dose recommandée pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour au cours d'un repas.

Hépatite B chronique : La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativation AgHBe et indélectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4).

Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.

- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une

réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Chez l'enfant : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2 du RCP).

Chez la personne âgée : Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale : Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux.

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

Les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min.

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) : Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées.

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) : Il est recommandé d'administrer 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, mais ceci n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse : En l'absence de comprimés offrant d'autres dosages, il n'est pas possible d'adapter convenablement la posologie. Par conséquent, l'utilisation du médicament chez ce groupe de patients n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, des intervalles prolongés entre les doses pourront être définis comme suit :

Insuffisance rénale sévère : 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) peuvent être administrés toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine).

Patients sous hémodialyse : 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) peuvent être administrés tous les 7 jours après la fin d'une séance d'hémodialyse*.

Ces adaptations de la posologie n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques. Les simulations indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

* Généralement, une administration hebdomadaire sur la base de 3 séances d'hémodialyse par semaine d'environ 4 heures chacune, ou après 12 heures d'hémodialyse cumulées.

Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour les patients non hémodialisés avec une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Si Viread est arrêté chez des patients atteints d'hépatite B chronique avec ou sans co-infection par le VIH, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4 du RCP).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
 J05 : Antiviraux à usage systémique
 J05A : Antiviraux à action directe
 J05AF : Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosides et nucléotides
 J05AF07 : tenofovir

2.1. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les analogues nucléosidiques ou nucléotidique indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique.

Spécialités (DCI)	Indications
ZEFFIX (lamivudine) - 100 mg, cp pelliculés, B/28 - 5 mg/ml, sb, 240 ml Commercialisation : 20/08/1999	Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant : - une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. - une maladie hépatique décompensée en association à un deuxième antiviral exempt de résistance croisée à la lamivudine
HEPSERA (adéfovir dipivoxil) - 10 mg, cp, B/30 Commercialisation : 08/04/2003	Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant : - une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées ; - une maladie hépatique décompensée .
BARACLUDE (entécavir)* - 0,5 mg, cp pelliculés, B/30 - 1 mg, cp pelliculés, B/30 - 0,05 mg/ml, sb, 210 ml Commercialisation : 04/09/2006	Traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Cette indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB, des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et des patients ayant un VHB résistant à la lamivudine.
SEBIVO (telbivudine)* 600 mg cp pelliculés B/28 JO : 15/04/2008	Traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

* Médicaments n'ayant pas l'AMM pour le traitement des patients atteints de l'hépatite B avec une maladie hépatique décompensée.

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3.1. Rappel des données dans le traitement du VHB chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée (Conclusion de l'avis de la CT du 8 juillet 2009)¹

Chez les patients principalement naïfs de traitement (590 patients naïfs de traitement / 51 patients prétraités) AgHBe négatifs porteurs d'un virus mutant de l'hépatite B (étude GS-US-174-0102) et AgHBe positifs porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B (étude GS-US-174-0103) l'efficacité du ténofovir a été supérieure à 48 semaines de traitement à celle de l'adéfovir en termes de réponse complète (définie comme un taux d'ADN de VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell) : 71% versus 49% chez les patients AgHBe négatifs ($p < 0,001$) et 67% versus 12% chez les patients AgHBe positifs ($p < 0,001$).

Les pourcentages de patients ayant une charge virale ADN du VHB < 400 copies/ml ont été plus élevés dans les groupes ténofovir que dans les groupes adéfovir.

En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement en termes de réponse histologique définie comme une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell. Chez les patients AgHBe positifs (étude GS-US-174-0103), le pourcentage de patients ayant eu un taux d'ALAT normalisé et ayant obtenu une négativation de l'AgHBs a été plus élevé que dans le groupe adéfovir et aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement en termes de séroconversion AgHBe.

Chez les patients prétraités par un nucléoside ($n = 51$) à 48 semaines dans l'analyse combinée a posteriori de 2 sous groupes des études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, la réponse complète a été comparable à 48 semaines à celle observée chez les patients naïfs de traitement ($n = 375$).

A 96 semaines de traitement : les réponses virologique (charge virale plasmatique VHB ≤ 400 copies/ml), biochimique (normalisation des ALAT) et sérologique (négativation AgHBe, séroconversion HBe chez les patients AgHBe positifs, négativation AgHBs et séroconversion HBs) ont été maintenues chez les patients traités par ténofovir dans les 2 études.

Aucune donnée ne permet de préciser la durée du traitement.

Des évaluations par des tests de résistance génotypique ont été réalisées chez tous les patients inclus dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 et ayant eu un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48 ($n = 39$) et à la semaine 96 ($n = 24$).

Aucune mutation associée à une résistance au ténofovir n'a été identifiée chez les patients inclus dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 et ayant eu un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la 48^{ème} semaine et à la 96^{ème} semaine.

Le profil de tolérance à 48 semaines dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 des patients inclus dans les groupes ténofovir a été comparable à celui des patients des groupes adéfovir à l'exception des nausées (5,4% versus 0,9%), de la diarrhée (1,4% versus 0,5%) et des douleurs abdominales (1,6% versus 0,9 %).

La poursuite du traitement par ténofovir jusqu'à 96 semaines n'a donné lieu à aucun effet indésirable nouveau ni aucune modification du profil de tolérance (nature ou sévérité des effets indésirables).

Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir dans la pratique clinique.

¹ Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 8 juillet 2009 relatif à l'examen de la spécialité VIREAD dans l'extension d'indication au traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique (VIREAD 245mg comprimé. EI Avis 2-CT 6313)

La tolérance rénale du ténofovir n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients ayant une insuffisance rénale, ténofovir ne devra être utilisé que s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels.

3.2. Extension d'indication au traitement du VHB chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée

Le dossier s'appuie sur une étude de phase II (GS-US-174-0108), d'une durée de 168 semaines (étude en cours), dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du fumarate de ténofovir disoproxil (VIREAD), de l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil (TRUVADA), et de l'entécavir (BARACLUDE), chez des patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité et du profil de résistance.

➤ Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase II, double aveugle, multicentrique et randomisée.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 69 ans, avec une maladie hépatique décompensée (score CPT² de 7 à 12, ou avoir eu dans le passé un score CPT \geq 7 et un score CPT \leq 12 à l'inclusion), un ADN plasmatique du VHB $\geq 10^3$ copies/ml, un taux d'ALAT < 10 x la valeur supérieure de la normale et une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min.

Les patients ayant une co-infection VIH, VHC et VHD, un carcinome hépatocellulaire et ceux précédemment traités par le ténofovir, l'entécavir ou l'adéfovir dipivoxil depuis au moins 24 mois, ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Les patients éligibles ont été randomisés (N=112) selon le ratio 2 : 2 : 1 dans un des groupes de traitement suivants :

- 45 sujets ont été traités par le ténofovir disoproxil sous forme de fumarate (VIREAD 245 mg, 1 cp/jour).
- 45 sujets ont été traités par l'association fixe de 200 mg d'emtricitabine et de 245 mg de ténofovir disoproxil sous forme de fumarate (TRUVADA, 1 cp/jour).
- 22 sujets ont été traités par l'entécavir 0,5 mg ou 1 mg (BARACLUDE, 1 cp/jour). La dose d'entécavir a été de 1 mg par jour pour les patients ayant été exposés à la lamivudine pendant plus de 6 mois et/ou avec antécédents de mutations de résistance à la lamivudine.

En cas de mauvaise réponse virologique au traitement (baisse ≥ 2 log₁₀ copies / ml de l'ADN plasmatique du VHB par rapport à l'inclusion et ADN plasmatique du VHB > 10.000 copies / ml [ou ADN plasmatique du VHB > 1000 copies / ml pour les sujets avec une charge virale initiale < 10.000 copies / ml] à la Semaine 8) l'investigateur avait l'option à partir de la semaine 8 de changer pour un traitement par TRUVADA en ouvert.

L'évaluation des traitements de l'étude est rapportée sur une période de 48 semaines.

Les deux critères principaux de jugement étaient des critères de tolérance :

- arrêt du traitement du fait d'un événement indésirable
- augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl ou un taux confirmé de phosphates sériques < 2 mg/dl.

Les critères secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité clinique en termes de :

- réponse virologique (charge virale plasmatique VHB ≤ 400 copies/ml)
- réponse biochimique (normalisation des ALAT)
- baisse ≥ 2 points du score CPT par rapport à la période initiale de l'étude
- réponse sérologique (négativité de l'AghBe et séroconversion)

² Le **score de Child-Pugh Turcotte (CPT)** est réalisé à partir de 5 paramètres (bilirubinémie, albuminémie, taux de prothrombine, présence ou non d'une ascite ou d'une encéphalopathie) qui mettent en évidence la sévérité de la maladie hépatique. Plus le score est élevé, plus la maladie hépatique est sévère. Classiquement les cirrhoses compensées sont Child A (score 5-6 points) et les cirrhoses décompensées ont des scores de Child B (7-9 points) ou C (10-15 points). On discute une transplantation hépatique à partir d'un score CPT ≥ 7 .

➤ Résultats

Les patients inclus (N=112) étaient majoritairement des hommes (83,9%), asiatiques (53,6%) ou caucasiens (42%), âgés de 18 à 69 ans (moyenne 51 ans). Ils étaient atteints d'une hépatite B chronique définie par un AgHBs positif depuis au moins 6 mois et la majorité (65,2%) était AgHBe négatif. A l'inclusion, le taux moyen d'ADN du VHB était de 5,9 log10 copies/ml et 63,4% avait un taux sérique de transaminase ALAT > Limite normale supérieure (LNS). La clairance de la créatinine sérique médiane était de 86 ml/min (min-max : 45 - 139) dans le groupe ténofovir, 96 ml/min (49 – 137) dans le groupe emtricitabine/ténofovir et 93,5 ml/min (52 – 137) dans le groupe entécavir. Le score Child-Pugh-Turcotte (CPT) médian était de 7 (5 –12) dans les différents groupes de traitement. Le nombre de patients avec un score CPT > 9 était très faible (16 patients au total, dont 7 dans le groupe ténofovir). Environ la moitié des patients (52%) avait reçu un traitement antérieur par lamivudine (dont 40% pendant au moins 6 mois), 21% un traitement antérieur par adéfovir dipivoxil et 19% présentait des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine.

Les analyses sont basées sur la population de patients randomisés et traités (au moins une dose d'un médicament étudié) à l'exception des analyses portant sur :

- la normalisation des ALAT : prise en compte des patients présentant des transaminases ALAT > LNS (Limite normale supérieure) à l'entrée de l'étude ;
- la diminution du score CPT > 2 points : prise en compte des patients avec un score CPT ≥ 7 à l'entrée dans l'étude ;
- la disparition de l'AgHBe et séroconversion HBe : prise en compte des patients présentant un Ag Hbe > 0 à l'entrée dans l'étude.

Les résultats sont décrits sans hypothèse de test statistique, compte tenu de la faiblesse des effectifs (tableau 1).

Tableau 1 : Paramètres de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients décompensés à la semaine 48

Paramètre	Étude 174-0108		
	Ténofovir disoproxil 245 mg (N = 45)	Emtricitabine 200 mg/ ténofovir disoproxil 245 mg (N = 45)	Entécavir (0,5 ou 1mg) (N = 22)
Critères principaux de jugement (tolérance)			
Arrêt de traitement en raison d'effets indésirables, n/N (%)	3/45 (7%)	2/45 (4%)	2/22
Augmentation confirmée de la créatinine sérique ≥ 0,5 mg/dl ou taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl, n/N (%)	4/45 (9%)	3/45 (7%)	1/22
Critères secondaires de jugement (efficacité)			
ADN du VHB < 400 copies/ml, n/N (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22
ALAT normal, n/N (%)	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22
ALAT normalisée, n/N	12/26	16/25	7/17
Baisse ≥ 2 points du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude, n/N	7/27	12/25	5/12
Négativisation AgHBe	3/14	4/15	0/7
Séroconversion HBe	3/14	2/15	0/7

Dans le groupe traité par le ténofovir, 3 (7%) patients ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable ; chez 4 (9%) patients, une augmentation confirmée de la créatinine sérique ≥ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphates sériques < 2 mg/dl a été observé au cours des 48 premières semaines de traitement.

En termes d'efficacité, la réponse virologique (charge virale plasmatique VHB ≤ 400copies/ml) a été d'environ 70 % dans le groupe ténofovir.

Résistance : L'analyse de la résistance à un an, a été réalisée sur un échantillon de 13 patients virémiques (avec ADN du VHB > 400 copies/ml), dont 8 dans le groupe ténofovir : aucune mutation de résistance au ténofovir n'a été identifiée.

3.3. Conclusion

Le profil de sécurité d'emploi et d'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes atteints d'hépatite B chronique avec une **maladie hépatique décompensée** a été évalué dans le cadre d'une étude clinique contrôlée de phase II (GS-US-174-0108), en double aveugle, au cours de laquelle les patients ont reçu un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'emtricitabine plus fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'entécavir (n = 22) pendant 48 semaines.

Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une hépatite B chronique décompensée depuis au moins 6 mois et la majorité (65,2%) était AgHBe négatif, avec un score CPT médian de 7 (5-12). La clairance de la créatinine sérique médiane était de 86 ml/min (min-max : 45 - 139) dans le groupe ténofovir.

Les résultats observés à 48 semaines de traitement sont rassurants au regard des données cliniques précédemment observées chez les patients ayant une maladie hépatique compensée : la réponse virologique (ADN du VHB < 400 copies/ml) a été de l'ordre de 70% et aucun effet indésirable inattendu n'a été mis en évidence. Trois patients (7%) ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable et chez 4 patients (9%), une augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl ou un taux confirmé de phosphates sériques < 2 mg/dl a été observé au cours des 48 premières semaines de traitement. Il est à noter que cette étude a inclus un nombre très limité de patients ayant score de CPT > 9 (16 patients au total, dont 7 dans le groupe ténofovir) ; ces patients étant exposé à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux ou hépatiques, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres rénaux et hépatobiliaires dans cette population de patients (Cf. RCP rubrique 4.4. mise en garde spéciales et précautions d'emploi).

Aucune mutation de résistance associée au ténofovir n'a été identifiée au cours des 48 semaines de traitement.

Ces données sont limitées compte tenu de la faiblesse des effectifs et ne permettent pas de conclure sur la comparaison du fumarate de ténofovir et de l'entécavir. Des données supplémentaires de cette étude (en cours pour une durée de suivi de 168 semaines) sont attendues pour apprécier la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hépatite B chronique est une maladie qui peut conduire à la cirrhose et ses complications qui sont le carcinome hépatocellulaire et la décompensation de la cirrhose. La décompensation de la cirrhose qui associe une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale peut conduire à des complications telles que l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, l'ascite et son infection spontanée ou l'hémorragie par rupture de varices oesophagiennes ou cardio-tubérositaires. La décompensation de la cirrhose est un élément pronostique très péjoratif.

VIREAD entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (cf. RCP). Le principal risque associé à l'utilisation du ténofovir est sa toxicité rénale, en particulier dans cette population de patients cirrhotiques à risque plus élevé de développer une insuffisance rénale.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques chez les patients avec une maladie hépatique décompensée.

Intérêt de santé publique

L'hépatite B représente, en France, un fardeau de santé publique faible (< 3 000 DALYs perdues par an d'après les estimations de l'OMS). Le fardeau représenté par les patients atteints d'hépatite B chronique décompensée est au mieux faible.

La lutte contre les hépatites B et C est une priorité de santé publique et l'amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie des personnes atteintes d'hépatite chronique B (ou C) est un des axes stratégiques du Plan National de Lutte contre les Hépatites B et C, 2009-2012.

Malgré l'insuffisance des données cliniques disponibles, compte tenu de la place du produit dans la stratégie thérapeutique, un impact faible en termes de morbi-mortalité peut être attendu pour la spécialité VIREAD. Les résultats présentés ne posent pas, à priori, de problème de transposabilité à la pratique courante.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour VIREAD dans le traitement de l'hépatite B chronique décompensée. Cet intérêt est faible.

Compte tenu :

- de son niveau d'efficacité,
- de son profil de résistance,
- de sa place dans la stratégie thérapeutique,
- et malgré le risque néphrotoxicité grave mais rare,

le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles et de l'expérience clinique sur l'utilisation de cette spécialité dans le traitement de l'hépatite chronique B, la Commission estime que VIREAD apporte une Amélioration du Service médicale Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique décompensée en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Des recommandations ont été diffusées en 2009 par l'European Association for the Study of the Liver (EASL)³.

L'objectif du traitement antiviral dans l'hépatite B chronique est d'obtenir rapidement une diminution significative de la charge virale et l'arrêt de la multiplication virale, puis de maintenir ce contrôle virologique dans le temps. Le contrôle virologique permet une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique.

➤ **Chez les patients ayant une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation,**

Lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alpha (pégylé ou non pégylé) pendant une durée limitée à 1 an, la seconde sur la prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique pendant une durée prolongée, et sans doute toute la vie, pour une majorité de malades.

- **Le traitement par interféron est principalement indiqué chez les patients ayant une maladie hépatique compensée⁴**, avec des facteurs prédictifs de réponse virologique, c'est-à-dire un taux élevé d'ALAT (3 fois la limite supérieure de la normale) et une répllication virale faible ou modérée (ADN du VHB < 7 log₁₀ UI/mL) avant le traitement.

L'efficacité du traitement est jugée à la 12^{ème} semaine sur la diminution de l'ADN du VHB d'au moins un log₁₀, et l'obtention d'un ADN du VHB inférieur à 2000 UI par ml à la semaine 24, critères qui conditionnent la poursuite du traitement.

L'interféron alpha augmente le risque de sepsis et de décompensation chez les patients avec une cirrhose avancée.

- **Le traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique** est principalement indiqué chez les malades AgHBe positifs n'ayant pas de facteur prédictif de réponse à l'interféron, et chez la plupart des malades AgHBe négatifs. Il est également recommandé chez tous les malades ayant une cirrhose, et ce, quel que soit le statut HBe. L'ADN du VHB doit être régulièrement suivi. L'objectif est que l'ADN du VHB soit indétectable par PCR.

Lorsqu'un traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est décidé, l'entécavir (BARACLUDE) et le ténofovir (VIREAD) sont recommandés en première ligne en raison de leur activité antivirale et de leur profil de résistance supérieurs à ceux des autres analogues (adefovir, lamivudine, telbuvudine) avec une tolérance relativement bonne.

➤ **Chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée :**

Les patients ayant une cirrhose décompensée devraient être traités dans des unités spécialisées compte tenu de la complexité du traitement antiviral ; et ces patients peuvent être candidats à une transplantation hépatique.

La maladie hépatique au stade terminal est une urgence. Le traitement est indiqué même si la charge virale est faible dans le but de prévenir le risque de réactivation virale récurrente. Aussi, les analogues puissants avec un bon profil de résistance (ténofovir, entécavir) doivent être utilisés. Toutefois, il existe peu de données sur la sécurité d'emploi de ces molécules en cas de cirrhose décompensée. Une amélioration clinique lente est observée sur une période de 3-6 mois. Cependant, certains patients avec une maladie hépatique très avancée peuvent ne pas en tirer de bénéfice et devront être proposés à la transplantation hépatique. Dans ce cas, l'intérêt du traitement par analogue nucléosidique sera de diminuer le risque de récurrence virale sur le greffon.

³ EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B : *Journal of Hepatology* 50 (2009) 227-242-540.

⁴ L'interféron est **contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée**

Place de VIREAD dans la stratégie thérapeutique

Dans l'hépatite B chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, VIREAD (ténofovir) est recommandé comme traitement de 1^{ère} intention compte tenu de son efficacité virologique, de son profil de tolérance et de résistance.

Le ténofovir pouvant provoquer une toxicité rénale⁵, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale, en particulier dans cette population de patients cirrhotiques à risque plus élevé de développer une insuffisance rénale. La tolérance rénale du ténofovir n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (ClCr < 80 ml/min). **Par conséquent, chez les patients ayant une insuffisance rénale, ténofovir ne devra être utilisé que s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. L'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (cf. RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).**

4.4. Population cible

La population cible pouvant bénéficier d'un traitement par ténofovir dans l'extension d'indication est représentée par les patients infectés par le virus de l'hépatite B et ayant une cirrhose décompensée.

La prévalence du portage de l'antigène HBs en France métropolitaine est estimée⁶ à 0,65%, (IC95 % : 0,45-0,93), ce qui correspond à 280 821 personnes (IC95% : 179 730 - 381 913) porteuses chroniques de l'AgHBs. On distingue schématiquement le portage chronique asymptomatique (30% des cas) et l'hépatite chronique (70% des cas)⁷. A partir de ces données, le nombre de patients atteints d'une hépatite chronique B pourrait être estimé à environ 196 500 patients.

Parmi les patients atteints d'hépatite B chronique⁸, l'incidence de la cirrhose est de 2 à 10%, soit 3930 à 19 600 patients cirrhotiques. Parmi ces patients, l'incidence de la décompensation hépatique est estimée à environ 4%.

Par conséquent, la population cible de VIREAD dans l'indication des patients atteints d'hépatite B ayant une cirrhose décompensée pourrait être estimée entre 200 et 800 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65% (*dans l'hépatite B*)

⁵ Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (Cf. RCP).

⁶ Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire 2007. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf.

⁷ CMIT. Hépatite virale B. In E. PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2010 : pp 355 – 359.

⁸ EASL International consensus conference on hepatitis B. 13-14 September 2002, Geneva, Switzerland. J Hepatol 2003; 39: S3-S25. http://www.hepfi.org/nnac/pdf/easl_hbv.pdf