



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

20 juin 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 14 mars 2007 (JO du 03 avril 2007)

**BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé**  
**B/30 (CIP : 376 289-7)**

**BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé**  
**B/30 (CIP : 376 291-1)**

**BARACLUDE 0,05 mg/ml, solution buvable**  
**B/1 flacon (CIP : 376 292-8)**

**Laboratoires BRISTOL- MYERS SQUIBB**

entecavir monohydraté

Code ATC : J05AF10 (Antiviraux à usage systémique)

Liste I

Médicament 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.

Date de l'AMM (procédure centralisée): 26 juin 2006

Motif de la demande: renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

### Indications thérapeutiques :

« BARACLUE est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique 5.1 du RCP) 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.
- une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Pour les maladies hépatiques compensées et décompensées, l'indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de nucléosides AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB. Pour les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP. »

### Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), BARACLUE a fait l'objet de 22 049 prescriptions (66% pour la présentation à 0,5 mg et 34% pour la présentation à 1 mg en comprimé pelliculé).

La spécialité en solution buvable n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

### Actualisation des données cliniques :

Le laboratoire a fourni 9 nouvelles publications :

- des données de suivi à long terme<sup>1,2</sup> de patients traités par entecavir
- une étude<sup>3</sup> randomisée, ouverte, d'une durée de 52 semaines, comparant l'entecavir à l'adefovir chez des patients AgHBe positifs ayant une hépatite B chronique.
- une méta-analyse<sup>4</sup> ayant évalué l'efficacité relative des traitements indiqués dans l'hépatite B chronique chez des patients naïfs pendant 12 mois.
- les résultats<sup>5</sup> partiels, de suivi de la cohorte VIRGIL (the European Network of excellence for Vigilance against Viral Resistance) ayant analysé 161 patients atteints d'une hépatite chronique B et traités par entecavir en monothérapie entre 2005 et mai 2008 dans 7 centres Européens de référence. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'influence d'une précédente exposition à des analogues nucléos(t)idiques sur l'efficacité de l'entecavir et d'identifier des facteurs prédictifs d'une réponse virologique à l'entecavir.
- des données de résistance à 5 ans<sup>6</sup>.
- les résultats<sup>7</sup> de la cohorte VIRGIL (2005 et mai 2010, 10 centres Européens de référence).
- deux études<sup>8,9</sup> prises en compte dans l'avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2011.

<sup>1</sup> Chang TT, Liaw YF, Wu SS et col. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52:886-93

<sup>2</sup> Chang TT, Lai CL, Yoon SK et col. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51:422-30

<sup>3</sup> Leung N, Peng CY, Hann HW et col. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomised international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49:72-79

<sup>4</sup> Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y et col. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1218-29

<sup>5</sup> Reijnders JGP, Deterding K, Petersen J et col. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493-500

<sup>6</sup> Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ et col. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-14

<sup>7</sup> Zoutendijk R, Reijnders JGP, Brown A et col. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology*. 2011 May 11. doi:10.1002/hep.24406.[Epub ahead of print]

<sup>8</sup> Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H et col. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation : A randomized open-label study. *Hepatology* 2011, 53:62-72.

<sup>9</sup> Liaw YF, Sheen IS, Lee CM et col. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53(1):62-72

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la transparence.

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR du 29 mars 2010 au 28 septembre 2010) ont déjà été prises en compte dans l'avis précédent de la Commission.

Par ailleurs, les données<sup>10</sup> acquises de la science sur l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence du 29 novembre 2006 et du 5 octobre 2011. La place des spécialités BARACLUE dans la stratégie thérapeutique, décrite ci-après, n'est pas modifiée.

#### Place dans la stratégie thérapeutique (rappel)

Chez les patients ayant une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alpha (pegylé ou non pegylé) 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 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'entecavir (BARACLUE) et le ténofovir (VIREAD) sont recommandés en première ligne en raison de leur activité antivirale et de leur profil de résistance supérieur à ceux des autres analogues (adefovir, lamivudine, telbuvidine) avec une tolérance relativement bonne.

Dans l'hépatite B chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée<sup>11</sup>, l'entecavir (BARACLUE) est recommandé comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que le ténofovir (VIREAD). Cependant, chez les patients avec résistance pré-existante du VHB à la lamivudine, BARACLUE n'est pas recommandé en monothérapie, en particulier chez ceux ayant une maladie hépatique décompensée. Le RCP précise que : « Un VHB préalablement résistant à la lamivudine est associé à un risque accru d'une résistance ultérieure à l'entecavir, quel que soit le stade de la maladie hépatique ; chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, un rebond virologique peut être associé à des complications cliniques graves de la maladie hépatique sous-jacente. Par conséquent, chez les patients ayant à la fois une maladie hépatique décompensée et une résistance pré-existante du VHB à la lamivudine, l'utilisation d'une association d'entecavir et d'un deuxième antiviral (qui ne présente pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entecavir) est à privilégier plutôt qu'une monothérapie par entecavir ». Du fait d'un profil de résistance favorable et de l'absence de résistance croisée, un traitement par ténofovir en monothérapie ou en association est préconisé en première intention en cas de résistance à la lamivudine.

---

<sup>10</sup> EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 50 (2009) 227-42

<sup>11</sup> Cf. avis de la Commission de la transparence du 5 octobre 2011

Réévaluation du Service Médical Rendu :

L'hépatite B est une maladie virale fréquente pouvant engager le pronostic vital.

Elle 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 œsophagiennes ou cardio-tubérositaires. La décompensation de la cirrhose est un élément pronostique très péjoratif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%