

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 6 juillet 2016

entecavir

BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 376289 7 6)

BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 376291 1 9)

BARACLUDE 0,05 mg/ml, solution buvable

B/1 flacon (CIP : 34009 376292 8 7)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	J05AF10 (Antiviraux à usage systémique)
Motif de l'examen	Extension d'indication (pédiatrie)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« BARACLUDE est indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les <u>patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans</u>, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une répllication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. »

SMR	Important
ASMR	<p>Considérant,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité démontrée versus placebo, avec un bon profil de tolérance et de résistance, - le nombre limité d'alternatives thérapeutiques, parmi lesquelles seul le ténofovir (VIREAD) dispose d'une AMM chez l'enfant (à partir de 12 ans), - la quantité d'effet qui semble comparable à celle observée avec la spécialité VIREAD, <p>la Commission considère que BARACLUDGE, apporte, au même titre que VIREAD, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ayant une maladie hépatique compensée.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Lorsque le traitement anti-VHB est indiqué chez l'enfant, BARACLUDGE constitue une option thérapeutique de choix chez les patients âgés de 2 à moins de 18 ans, naïfs de traitement nucléosidique et présentant une maladie hépatique compensée.</p> <p>Dans tous les cas, la prescription de l'entécavir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 26 juin 2006 (procédure centralisée) Rectificatif du 22 août 2014 : extension d'indication pédiatrique, objet du présent dossier.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes : hépato/gastro-entérologie, infectiologie ou médecine interne.
Classification ATC	2014 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AF Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques J05AF10 Entecavir

02 CONTEXTE

BARACLUDGE (entecavir), est un puissant antiviral de la classe des analogues nucléosidiques, autorisé depuis juin 2006 pour le traitement des patients adultes infectés par le VHB. Une extension d'indication a été octroyée le 22 août 2014 « *chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées* ».

Le présent dossier concerne la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de BARACLUDGE dans cette extension d'indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« BARACLUDGE 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 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP.

BARACLUDGE est également indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une

inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Pour initier le traitement des patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP. »

04 POSOLOGIE

➤ BARACLUDE 0,05 mg/ml, solution buvable et BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé

[...]Population pédiatrique

« La décision de traiter les patients pédiatriques doit être basée sur une prise en compte des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doit être mesuré au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants.

L'élévation des taux sériques d'ALAT doit être persistante pendant au moins 6 mois avant de traiter les patients pédiatriques ayant une maladie hépatique compensée, et AgHBe positifs; et pendant au moins 12 mois avant de traiter les patients AgHBe négatifs.

Forme 0,5 mg comprimé pelliculé : Les patients pédiatriques ayant un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir une dose quotidienne de 0,5 mg en comprimé ou 10 ml (0,5 mg) de solution buvable, avec ou sans aliments.

La solution buvable doit être utilisée chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 32,6 kg.

Forme 0,05 mg/ml, solution buvable : La dose quotidienne recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 10 kg est présentée dans le tableau ci-dessous. La dose peut être prise avec ou sans aliments. La solution buvable doit être utilisée chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 32,6 kg. Les patients pédiatriques ayant un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir 10 ml (0,5 mg) de solution buvable ou un comprimé de 0,5 mg une fois par jour.

Posologie chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans	
Poids corporel ^a	Dose recommandée de Solution Buvable une fois par jour ^b
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Au moins 32,6 kg ^b	10,0 ml

a : Le poids corporel doit être arrondi à 0,1 kg près

b : Les enfants avec un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir 10,0 ml (0,5 mg) de solution buvable ou un comprimé à 0,5 mg une fois par jour.

Durée du traitement chez les patients pédiatriques

La durée optimale du traitement n'est pas connue. Selon les recommandations actuelles de prise en charge en pédiatrie, l'arrêt du traitement peut être considéré comme suit :

- chez les patients pédiatriques AgHBe positifs, le traitement doit être administré pendant au moins 12 mois après l'atteinte d'un taux indétectable d'ADN-VHB et d'une séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection d'anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs à au moins 3-6 mois d'intervalle), ou jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN-VHB doivent être suivis régulièrement après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP) ;
- chez les patients pédiatriques AgHBe négatifs, le traitement doit être administré jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité.

Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été étudiées. [...]

➤ **BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé**

[...] *Population pédiatrique*

Pour l'administration d'une dose appropriée dans la population pédiatrique, BARACLUDE solution buvable ou BARACLUDE 0,5 mg comprimés pelliculés sont disponibles. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hépatite B est une maladie virale à tropisme hépatique potentiellement grave. Sa forme aiguë est majoritairement asymptomatique et évolue vers la guérison dans 90% des cas. Sa forme chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs), six mois après l'hépatite aiguë. Deux évolutions sont alors possibles : le portage chronique inactif de l'AgHBs et l'hépatite chronique active, susceptible d'induire des complications graves (cirrhose, cancer du foie). En France, la prévalence du portage de l'AgHBs est de l'ordre 0,65% et on estime à environ 2 500, le nombre nouvelles infections par an.

Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères¹. L'incidence l'infection de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant. Entre 2004 et 2007, le BEH² rapporte une incidence de 348 nouveaux cas par an (IC 95% [313 ; 384]) chez les sujets de moins de 16 ans, dont environ 1/3 (93 cas [84 ; 103]) passant à la chronicité.

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 et la progression de la maladie hépatique.

Les traitements disponibles pour la prise en charge de l'infection chronique par le VHB sont les traitements immunomodulateurs (interféron alpha pégylé ou non pégylé) et les antiviraux d'action directe (analogue nucléosidique ou nucléotidique : lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir, telbivudine).

¹ Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.

² InVs : Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH). Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. 19 mai 2009/n°20-21

Chez les patients adultes, 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 car ces traitements ne font que contrôler la réplication virale et il n'est possible de les arrêter qu'en cas de séroconversion documentée HBs voire HBe.

- Le traitement par interféron vise à obtenir une éradication virale définitive et sa durée peut donc être limitée. Ce traitement est indiqué principalement chez les patients ayant une maladie hépatique compensée³, AgHBe positifs et présentant des facteurs de bon pronostic de séroconversion Hbe : ALAT élevées (> 3N); Score d'activité \geq A2 ; réplication virale faible ou modérée [AND-VHB < 7 log₁₀ UI/mL], génotypes A ou B. 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 ayant 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. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 6 mois après séroconversion HBe pour les patients porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif) et indéfiniment pour les patients à virus mutant précocore (AgHBe négatif) sauf dans les rares cas de séroconversion HBs avec apparition d'Ac anti-HBs.

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

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements sont insuffisamment validés (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles avec un suivi spécialisé (si possible par une équipe spécialisée).

Dans la mise à jour des recommandations de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)⁴ parues en 2012, les auteurs indiquent qu'une approche conservatrice doit être mise en place et que seuls l'effet et la tolérance de l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir ont été évalués dans cette population.

En France, le panel d'experts du rapport Dhumeaux 2014¹ précise que les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de contamination, du fait d'une évolution le plus souvent bénigne dans cette population avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec un risque d'émergence de résistance chez l'adolescent. L'instauration du traitement n'est discuté que lorsque les transaminases sont élevées (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/l), depuis au moins 6 à 12 mois, et la charge virale (ADN du VHB) >2 000 UI/ml. Les traitements mentionnés sont :

- l'interféron standard, qui permet d'obtenir une séroconversion HBe chez 30% des patients. Cependant, ce médicament bloque la croissance et doit donc être évité à la puberté où il cause, de plus, des troubles majeurs du caractère. Il induit également une asthénie importante susceptible de gêner la scolarité ;

³ L'interféron est **contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée**

⁴ EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2012; 57: 167-242-185.

- la lamivudine, qui permet d'obtenir une séroconversion HBe chez 23% des patients. Toutefois, ce médicament présente un risque important de sélection de variants résistants (2/3 cas après 2 ans) ;
- l'adéfovir, associé à une séroconversion HBe chez 32% des patients après 4 ans.
- le ténofovir disoproxil indiqué dans le traitement des patients âgés de plus de 12 ans atteints d'hépatite B, qui entraîne une négativation de l'ADN du VHB dans 90% des cas, après 18 mois de traitement. La surveillance rénale (clairance de la créatinine et phosphatémique) est recommandée tous les mois la première année du traitement, puis tous les 3 mois.

Au moment de l'élaboration de ces recommandations, seul le ténofovir disoproxil avait une AMM en Europe (à partir de novembre 2012) chez les adolescents, les autres options thérapeutiques décrites relèvent d'un usage hors AMM en Europe chez l'enfant et l'adolescent.

A noter qu'aux USA, 5 médicaments ont été approuvés pour le traitement de l'hépatite chronique B en pédiatrie (interféron- α [1 à < 18 ans] et lamivudine [3 à <18 ans] ; adéfovir et le ténofovir [tous les deux \geq 12 à <18 ans] ; et plus récemment, l'entécavir [2 à <18 ans]).

➤ Couverture du besoin thérapeutique

Il est reconnu que la majorité des jeunes enfants sont dans la phase de tolérance immunitaire et il n'y a actuellement aucun bénéfice établi du traitement des enfants à ce stade de la maladie. Cependant, d'autres vont entrer dans la phase immunitaire active et potentiellement développer des complications graves pendant l'enfance.

En Europe, VIREAD (ténofovir) est le seul médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'hépatite chronique B en pédiatrie (AMM restreinte chez l'adolescent de 12 ans à moins de 18 ans atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée). Cependant, son utilisation dans cette population est limitée par sa toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique. D'autres médicaments peuvent être utilisés hors AMM, en accord avec les recommandations de bonne pratique actuelles, mais possèdent de nombreuses limites (toxicité ou risque élevé de développement de résistance).

Il y a encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

➤ Médicament disposant d'une AMM en pédiatrie

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis SMR ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VIREAD, (ténofovir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui*	Traitement des adolescents <u>âgés de 12 à moins de 18 ans</u> atteints d'hépatite B chronique présentant : • une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées	Avis du 6 novembre 2013 SMR : important ASMR : « Au vu des données disponibles, la Commission considère que la spécialité VIREAD 245 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans l'extension d'indication au traitement des « adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active ».	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

➤ Autres antiviraux d'action directe (hors AMM)

DCI	Spécialité Laboratoire	Forme pharma	Indication
lamivudine	ZEFFIX <i>GlaxoSmithKline</i>	Cp pelliculé 100 mg	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent
		Solution buvable 5 mg/ml	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent
adéfovir dipivoxil	HEPSERA <i>Gilead Sciences</i>	Cp 10 mg	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent
telbivudine	SEBIVO <i>Novartis Pharma</i>	Cp pelliculé 600 mg	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent

► Conclusion

Le seul comparateur cliniquement pertinent est le ténofovir disoproxil (VIREAD). Cependant, son AMM est restreinte aux patients de 12 ans à moins de 18 ans. Les autres antiviraux d'action directe cités sont utilisés hors AMM, en accord avec les recommandations de bonne pratique actuelles.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger : (Europe, Amérique du Nord, Japon)

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Évaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne	Oui (22.08.2006)	Adultes & enfants naïfs à partir de 2 ans
Australie	Oui (05.04.2006)	Adultes & adolescents à partir de 16 ans
Canada	Oui (16.06.2006)	Adultes
États-Unis	Oui (29.03.2005)	Adultes & enfants à partir de 2 ans
Japon	Oui (26.07.2006)	Adultes
Suisse	Oui (10.06.2006)	Adultes

Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge			
	Oui/Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières	Ville	Hôpital
Allemagne	Oui	Prise en charge de toutes les indications de l'AMM.	Oui	Oui
Angleterre	Oui	Prise en charge de toutes les indications de l'AMM.	Oui	Oui
Espagne	Oui	Prise en charge du patient adulte.	Non	Oui
Italie	Oui	Prise en charge du patient adulte présentant une maladie hépatique compensée.	Oui	Oui

En Europe, BARACLUDE est également commercialisé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Pays de Galles, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis et motif de la demande	Avis du 29 novembre 2006 Inscription de BARACLUDE sur les listes des spécialités remboursées aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
Indication	« BARACLUDE est indiqué dans le 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 répllication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvée(s). 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 ».
SMR	Important.
ASMR (libellé)	« Chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ayant une maladie hépatique compensée, l'entécavir (BARACLUDE) apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la lamivudine (ZEFFIX) en termes d'efficacité et de moindre émergence de résistance virologique ».

Date de l'avis et motif de la demande	Avis du 5 octobre 2011 (extension d'indication chez les patients adultes ayant <u>maladie hépatique décompensée</u>).
Indication	BARACLUDE 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 <u>maladie hépatique décompensée</u> (voir rubrique 4.4 du RCP). [...]
SMR	Important.
ASMR (Libellé)	« Au vu des données disponibles et en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant, la Commission estime que BARACLUDE apporte, au même titre que VIREAD (ténofovir), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique décompensée ».

Date de l'avis et motif de la demande	Avis du 20 juin 2012 (Renouvellement de l'inscription)
Indications	BARACLUDE 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 répllication 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.
SMR	Important dans les indications de l'AMM.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), comprenant 1 étude de phase IIb et une étude de phase III, réalisées chez des patients âgés de 2 à moins de 18 ans, présentant une infection chronique compensée par le VHB et étant naïfs de traitement nucléosidique :

- **AI463-028** : étude clinique non comparative de phase IIb de recherche de dose visant à déterminer celle permettant d'obtenir une exposition au traitement chez l'enfant et l'adolescent équivalente à celle observée chez l'adulte.
- **AI463-189** : étude clinique de phase III de supériorité versus placebo (PBO) chez des patients pédiatriques atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positifs, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées, naïfs de traitement nucléosidique.

Seuls les résultats de l'étude de phase III (AI463-189) seront pris en compte dans le cadre cette évaluation.

09.1 Efficacité

Etude AI463-189

- Méthodologie

Référence	Non publiée.
Objectif et méthode	Étude de phase III contrôlée versus placebo (PBO), randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était démontrer l'efficacité et la tolérance de l'entacavir (ETV) chez des patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans, en termes de proportion de patients atteignant à la fois une suppression de l'ADN viral du VHB et une séroconversion HBe (AgHBe indétectable ET anticorps anti-HBe détectables) à 48 semaines de traitement (S48).
Cadre, lieu et période de l'étude	44 centres dans 14 pays : Allemagne (3 centres), Argentine (1 centre), Belgique (1 centre), Canada (1 centre), Corée (3 centres), États-Unis (14 centres), Grèce (1 centre), Inde (2 centres), Israël (3 centres), Pologne (3 centres), Roumanie (3 centres), Royaume-Uni (2 centres), Russie (4 centres), Taïwan (3 centres). Période : 07/07/2010 au 21/03/2014.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Garçons et filles âgés de 2 ans à moins de 18 ans▪ Antécédent d'infection par le VHB, défini par un AgHBs positif à l'inclusion et à au moins un autre moment au cours des 24 semaines précédant l'inclusion▪ AgHBe détectable et anticorps anti-HBe indétectables à l'inclusion et à au moins un autre moment au cours des 4 semaines précédant l'inclusion▪ Taux d'ALAT de 1,5 à 10 fois < à la limite normale supérieure (ULN) à l'inclusion et à au moins un autre moment entre les 8^{ème} et 24^{ème} semaines précédant l'inclusion▪ Charge virale élevée (ADN VHB $\geq 10^5$ copies/mL) à l'inclusion et preuve de présence d'ADN viral au moins 1 fois pendant 4 semaines et plus avant l'inclusion
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (2 :1), après stratification sur l'âge des patients [2 à ≤ 6 ans, >6 à ≤ 12 ans et >12 à <18 ans], pour recevoir : <ul style="list-style-type: none">▪ soit un traitement par ETV à la dose de 0,015 mg/kg/j avec un maximum de 0,5 mg/j, administré par voie orale sous forme de solution buvable ou de comprimés,▪ soit un PBO administré également sous forme de solution buvable et de comprimés. Les patients traités par ETV recevaient le traitement pendant au moins 96 semaines, selon le schéma de l'étude. Les patients du groupe PBO pouvait passer à un traitement en ouvert par ETV dès la semaine 52 en cas d'absence de séroconversion AgHBe. Les analyses principales portaient sur les résultats à S48. Les données étaient toutefois disponibles jusqu'à 96 semaines.

Critères de jugement	Critère de jugement principal Proportion de patients atteignant les 2 critères suivants à S48 (critère composite) :
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ charge virale < 50 UI/ml (environ 300 copies/ml), <u>ET</u> ▪ séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables).
Nombre de sujets nécessaires	Critères de jugement secondaires, notamment
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ charge virale < 50 UI/ml ▪ séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables) ▪ proportion de patients avec un taux d'ALAT ≤ 1 fois l'ULN
	<p>Avec un échantillon de 123 patients par groupe, l'étude a une puissance de 90% pour démontrer la supériorité de l'ETV par rapport au PBO en supposant un taux de réponse sur le critère de jugement principal de 20% avec l'ETV (estimé sur la base des résultats de l'étude AI 463-022, une étude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ETV versus la LVD chez le patient adulte naïf AgHBe+) et de 1% avec le PBO (estimé sur les bases des données disponibles dans la littérature scientifique). Un seuil de significativité bilatéral de 0,05 a été utilisé.</p> <p>Alors que l'analyse du critère principal était basé sur un échantillon de 123 patients (cohorte initiale), le nombre total de patients de l'étude a été augmenté à 180 pour des raisons réglementaires (cohorte globale).</p>

• Résultats

➤ Population d'étude

Un total de 180 patients (âge moyen de 10,6 ans) a été inclus dans l'étude. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB étaient comparables entre les groupes de traitement. Le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,0 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 103 UI/L (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Étude AI 463-189

	Groupe ETV	Groupe PBO	Total
N traités	120	60	180
Age (ans)			
Moyenne (ET)	10,5 (4,87)	10,8 (4,82)	10,6 (4,84)
Médiane (min – max)	12,0 (2 - 17)	12,0 (2 - 17)	12,0 (2 - 17)
Strates de randomisation			
≥2 - ≤6 ans ; n (%)	27 (22,5)	14 (23,3)	41 (22,8)
>6 - ≤12 ans ; n (%)	31 (25,8)	15 (25)	46 (25,6)
>12 - <18 ans ; n (%)	62 (51,7)	31 (51,7)	93 (51,7)
Sexe, n (%)			
Garçons	78 (65,0)	31 (51,7)	109 (60,6)
Filles	42 (35,0)	29 (48,3)	71 (39,4)
Type, n (%)			
Asiatique	57 (47,5)	30 (50,0)	87 (48,3)
Africain/Afro-Américain	14 (11,7)	2 (3,3)	16 (8,9)
Blancs	44 (36,7)	27 (45)	71 (39,4)
Autres	5 (4,1)	1 (1,7)	6 (3,4)
Charge virale (log₁₀ UI/mL)			
Moyenne (ET)	8,11 (0,966)	7,96 (1,013)	8,06 (0,982)
< 8 log ₁₀ UI/mL ; n (%)	47 (39,2)	31 (51,7)	78 (43,3)
≥ 8 log ₁₀ UI/mL ; n (%)	73 (60,8)	29 (48,3)	102 (56,7)
Statut vis-à-vis des antigènes et anticorps, n (%)			
AgHBs positif	120 (100)	59 (98,3)	179 (99,4)
AgHBe positif	120 (100)	60 (100)	180 (100)
Anticorps anti-HBe positif	3 (2,5)	1 (1,7)	4 (2,2)
Anticorps anti-HBe intermédiaire	1 (0,8)	0	1 (0,6)
Taux d'ALAT (UI/L)			
Moyenne (ET)	107,1 (5,388)	94,4 (12,273)	102,8 (5,442)
≤ 2 x ULN, n(%)	23 (19,2)	17 (28,3)	40 (22,2)
> 2 x ULN, n(%)	97 (80,8)	43 (71,7)	140 (77,8)

ET = Écart-type de la moyenne

➤ Efficacité

L'analyse principale a été réalisée sur les données de la cohorte initiale (N=123 patients) à la semaine 48. Les résultats à 96 semaines, ainsi que les données de la cohorte globale (N=180 patients) étaient également disponibles.

A la semaine 48, la proportion de patients ayant eu une charge virale (CV) < 50 UI/mL et une séroconversion AgHBe (critère principal de jugement) a été supérieure dans le groupe ETV comparé au groupe PBO (24,4% vs 2,4% ; différence = 20,2%, IC95% [9,1 ; 31,4] ; p=0,0049). La proportion de patients ayant eu une séroconversion AgHBe (objectif principal d'un traitement antiviral) a été 24% versus 12%, mais la différence n'a pas été statistiquement significative. La proportion de patients ayant eu une charge virale < 50 UI/mL (environ 300 copies/ml) a été supérieure dans le groupe ETV (46%) comparé au groupe placebo (2,4%).

Les résultats sur les autres critères secondaires ainsi que les analyses à 96 semaines confortent les résultats sur le critère principal (Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Résultats à 48 semaines de l'étude AI 463-189 en termes d'efficacité de l'entécavir (ETV) sur le critère principal et les principaux critères secondaires de traitement (cohorte initiale, N=123, analyse ITT)

Critères ; % (n/N)	ETV	Placebo	Différence [IC 95%] ; p
Critère de jugement principal : CV* < 50 UI/ml et séroconversion AgHBe	24,4 (20/82)	2,4 (1/41)	20,2 [9,1 ; 31,4] p = 0,005
Critères de jugement secondaires			
CV* < 50 UI/ml	46,3 (38/82)	2,4 (1/41)	41,8 [29,4 ; 54,2] p<0,0001
Séroconversion HBe	24,4 (20/82)	12,2 (5/41)	12,1 [-1,5 ; 25,7] p : NS
ALAT normalisée	67,1 (55/82)	22 (9/41)	45,2 [29,2 ; 61,2] p < 0,0001
Critères de jugement exploratoires			
Négatation AgHBe	25,6 (21/82)	12,2 (5/41)	-
Négatation AgHBs	2,4 (2/82)	2,4 (1/41)	-
Séroconversion HBs	1,2 (1/82)	0/41	-

*CV=charge virale (ADN VHB)

Tableau 3 : Résultats à 96 semaines de l'étude AI 463-189 en termes d'efficacité de l'entécavir (ETV) sur le critère principal et les principaux critères secondaires de traitement (cohorte initiale, analyse ITT)

Critères ; % (n/N)	ETV	Patients initialement sous Placebo, traités par ETV à partir de S48**
Critère de jugement principal : CV* < 50 UI/mL et séroconversion AgHBe	35,4 (29/82)	28,1 (9/32)
Critères de jugement secondaires		
CV* < 50 UI/ml	61 (50/82)	62,5 (20/32)
Séroconversion HBe	35,4 (29/82)	31,3 (10/32)
ALAT normalisée	82,9 (68/82)	87,5 (28/32)

*CV=charge virale (ADN VHB)

**Les patients du groupe PBO n'ayant pas présenté de séroconversion à S48 ont switché vers un traitement par ETV en ouvert.

Les analyses de la cohorte globale (N=180 patients) sont cohérentes avec celles de la cohorte initiale.

09.2 Résistance

Les données de résistance à 1 an et à 2 ans de traitement sont issues de l'étude AI 463-189 de phase III.

Au cours de l'étude, seul 1 patient (présentant les substitutions rtM204M/V, rtL180M/L et rtS202S/G) a présenté une émergence de résistance à l'ETV à 1 an de traitement et 4 patients à 2 ans (3 présentant les substitutions rtM204M/V, rtL180M/L, et rtS202S/G identifiant une résistance à ETV et 1 présentant la substitution rtA181T/A identifiant une résistance à l'adéfovir dipivoxil). Ainsi le risque cumulatif de développement d'une résistance était de 0,67% à 1 an et 3,3% à 2 ans.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues de l'étude AI 463-189

À la semaine 48, au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 61,7% des patients du groupe ETV et chez 71,7% des patients du groupe PBO, la plupart ont été d'intensité légère à modérée. Les EI de grade 3-4 ont été peu fréquents (3,3% dans le groupe ETV vs. 5% dans le groupe PBO). L'incidence des EI jugés liés au traitement a également été comparable entre les deux groupes (8,3% vs. 10%). Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à un EI dans le groupe ETV (contre 2 patients dans le groupe PBO, 2 cas d'exacerbation hépatique).

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 48 premières semaines de suivi.

Tableau 4 : Tolérance générale à 48 semaines - étude AI463-189

	Groupe ETV	Groupe PBO
N traités	120	60
Au moins un EI, n(%)	74 (61,7)	43 (71,7)
EI de grade 3-4, n(%)	4 (3,3)	3 (5)
EI jugé relié au traitement, n(%)	10 (8,3)	6 (10)
Arrêt du traitement suite à un EI, n(%)	0	2 (3,3)
Décès, n(%)	0	0
EI les plus fréquents (≥10%)		
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (12,5)	6 (10)
Rhinopharyngite	11 (9,2)	7 (11,7)
Fièvre	11 (9,2)	7 (11,7)
Vomissement	9 (7,5)	8 (13,3)
Toux	8 (6,7)	6 (10)
Diarrhée	3 (2,5)	6 (10)

Evénements d'intérêt particulier

Les élévations brutales du taux d'ALAT, les progressions de la maladie hépatique ainsi que les cas de tumeurs ont été surveillés plus particulièrement dans cette étude.

Aucun cas de tumeur ou de progression de la maladie hépatique n'a été rapporté.

En revanche, 7 élévations brutales du taux d'ALAT ont été observées au cours du traitement (2 dans le groupe ETV et 5 dans le groupe PBO). Toutefois, chez les 2 patients du groupe ETV, l'événement était lié à une diminution de la charge virale et a été résolu sans intervention, alors

que chez les 5 patients du groupe PBO, l'événement était lié à une augmentation de la charge virale et a parfois nécessité la mise en place d'un traitement de recours.

La fonction rénale n'a pas été modifiée au cours de l'étude avec un maintien du taux de créatinine sérique entre l'instauration du traitement et la semaine 48 et aucun EI biologique de grade 1-4 sur ce critère.

9.3.2 Données issues des PSUR

La première date d'autorisation de mise sur le marché de BARACLIDE a été octroyée aux Etats-Unis le 29 mars 2005, date de référence pour l'élaboration des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR). Depuis le dossier de renouvellement d'inscription de septembre 2011, un PSUR a été soumis aux Autorités de Santé ; il couvre la période du 29 mars 2011 au 28 mars 2012.

L'estimation du nombre de patients exposés au produit est fondée sur les chiffres de ventes, la posologie moyenne et la durée de traitement. Sur la période avril 2005 à décembre 2011, 175 021 768 mg d'ETV ont été vendus, ce qui correspond à 959 024 patients.

Au cours de la période couverte par le PSUR, 549 observations médicalement confirmées (462 observations initiales et 87 suivis) ont été colligées dont 256 ont été classées comme graves. Sur l'ensemble de ces observations 494 sont spontanées, 21 sont issues de la littérature et 34 sont issues des études cliniques. Par ailleurs 306 observations non médicalement confirmées ont été colligées sur la période dont 71 ont été classées comme graves.

Sur l'ensemble de ces observations initiales médicalement confirmées, les événements indésirables les plus représentés ont été, par ordre de fréquence décroissante :

ADN de l'hépatite B augmenté (19), alopecie (15), inefficacité médicamenteuse (14), résistance aux médicaments (13), alanine aminotransférase augmentée (13), céphalée (13), intolérance au médicament (8), fatigue (8), surdosage (8), tumeur hépatique maligne (8), hépatite B (7), échappement virologique (7), créatine phosphokinase sanguine augmentée (7), numération des globules blancs (7), sensation vertigineuse (7).

9.3.3 Données issues du PGR

Le laboratoire a soumis un PGR actualisé (version 9, datée du 16 mai 2012) avec le PSUR couvrant la période du 29 mars 2011 au 28 mars 2012.

Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Exacerbation des hépatites,
- Développement de résistance à l'entécavir,
- Développement de mutation (M184V) de résistance au VIH en cas d'utilisation de chez les patients co-infectés VIH/VHB et ne recevant pas simultanément un traitement efficace contre le VIH.

Les risques potentiels importants sont les suivants :

- Carcinogénicité
- Toxicité mitochondriale, incluant l'acidose lactique

Les informations manquantes sont les suivantes :

- Données de tolérance à long terme et suivi des études cliniques
- Population pédiatrique
- Grossesse
- Patients âgés (65 ans et plus)
- Exacerbation aiguë d'hépatite B chronique

L'utilisation en pédiatrie est notée « information manquante » dans la mesure où les résultats à long terme des études ne sont pas encore disponibles. Le PGR n'a pas fait l'objet de remarque particulière.

09.4 Résumé & discussion

Une étude contrôlée de phase III a comparé en double aveugle (étude AI 463-189, en cours) l'efficacité et la tolérance de l'entécavir versus placebo chez 180 enfants et adolescents naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positif, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées.

Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir en double aveugle un traitement par l'entécavir de 0,015 mg/kg jusqu'à 0,5 mg/jour (N = 120) ou un placebo (N = 60). La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (de 2 à 6 ans ; > 6 à 12 ans ; et > 12 à < 18 ans).

A l'inclusion, la charge virale moyenne (ADN-VHB) était de 8,0 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 103 UI/L pour la première cohorte (les 123 premiers sujets traités).

Le critère d'efficacité principal était la proportion de patients atteignant les 2 critères suivants (critère composite) à la semaine 48 : charge virale < 50 UI/mL (environ 300 copies/ml) et séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectable).

L'analyse principale a été réalisée sur les données de la cohorte initiale (N=123 patients) à la semaine 48. Les résultats à 96 semaines, ainsi que les données de la cohorte globale (N=180 patients) étaient également disponibles.

A la semaine 48 (S48), la proportion de patients ayant eu une charge virale < 50 UI/mL et une séroconversion HBe a été supérieure dans le groupe entécavir comparé au groupe PBO (24,4% versus 2,4% ; différence = 20,2%, IC_{95%} [9,1 ; 31,4] ; p=0,0049). La proportion de patients ayant eu une séroconversion HBe (objectif principal d'un traitement antiviral) a été 24% versus 12%, mais la différence n'a pas été statistiquement significative. La proportion de patients ayant eu une charge virale < 50 UI/mL a été supérieure dans le groupe entécavir (46%) comparé au groupe placebo (2,4%), mais inférieure au taux de réponse rapporté chez les patients adultes AgHBe positifs (67%). Seul 1 patient (1,2%) du groupe entécavir (versus 0 dans le groupe placebo) a obtenu une séroconversion HBs à S48.

Les résultats à 96 semaines confortent ceux observés à 48 semaines, mais ne permettent pas de conclure sur l'efficacité relative versus PBO car les patients du groupe PBO n'ayant pas obtenu de séroconversion à S48 ont reçu un traitement par entécavir en ouvert. La proportion de patients ayant eu une séroconversion HBe a été de 35% dans le groupe entécavir versus 24% chez ceux initialement randomisés dans le groupe PBO.

Les analyses de la cohorte globale (N=180 patients) sont cohérentes avec celles de la cohorte initiale.

Le faible pourcentage de séroconversions (HBe et HBs) observé dans cette étude illustre la nécessité d'un traitement au long cours pour une grande majorité des patients.

D'une manière générale le profil de tolérance et de résistance a été satisfaisant. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu l'entécavir ont été comparables à ceux observés chez l'adulte.

09.5 Programme d'études

Sans objet

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements contre l'infection par le VHB sont insuffisamment validés (majorité d'usage hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles avec un suivi spécialisé (si possible par une équipe spécialisée).

Dans la mise à jour des recommandations de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)⁴ parues en 2012, les auteurs indiquent qu'une approche conservative doit être mise en place.

En France, le panel d'experts du rapport Dhumeau 2014 précise que les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de contamination, du fait que l'évolution est le plus souvent bénigne dans cette population avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec un risque d'émergence de résistance chez l'adolescent. L'instauration du traitement n'est discuté que lorsque les transaminases sont élevés (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/l), depuis au moins 6 à 12 mois, et la charge virale (ADN du VHB) > 2 000 UI/ml.

En Europe, VIREAD (ténofovir) est le seul médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'hépatite chronique B en pédiatrie (AMM restreinte chez l'adolescent de 12 ans à moins de 18 ans atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée). Cependant, son utilisation dans cette population est limitée par sa toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique. D'autres médicaments peuvent être utilisés hors AMM (interféron α , lamivudine et adéfovir) en accord avec les recommandations de bonne pratique actuelles, mais possèdent de nombreuses limites (toxicité ou risque élevé de développement de résistance) (cf. rubrique 05).

Place de BARACLUDE

Lorsque le traitement anti-VHB est indiqué chez l'enfant, BARACLUDE constitue une option thérapeutique de choix chez les patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans, naïfs de traitement nucléosidique et présentant une maladie hépatique compensée.

Dans tous les cas, la prescription de l'entécavir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères (glomérulonéphrites, surinfections D [delta], cirrhose et carcinome hépatocellulaire). L'incidence de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif pour les enfants atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'extension d'indication en pédiatrie.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant, VIREAD est le seul médicament disposant d'une AMM chez l'enfant (AMM à partir de 12 ans).

▶ Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique représenté par l'infection par le VHB est important. Dans la population correspondant à l'extension d'indication (enfants et adolescents). Ce poids est faible du fait d'un nombre très restreint d'enfants concernés par rapport à la population totale des patients atteints de VHB en France. Cette faible incidence est notamment due au mode de transmission du virus, à la faible fréquence des contaminations périnatales, ainsi qu'à l'existence d'un vaccin limitant les risques d'infection.

La réduction de la morbi-mortalité liée à l'hépatite B correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites. Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact potentiel de BARACLUE sur la morbi-mortalité des enfants traités (absence de démonstration de supériorité versus placebo sur la séroconversion HBe à 48 semaines de traitement). En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable, en particulier du fait du faible effectif d'enfants inclus dans l'étude et de l'hétérogénéité de leur profil.

Néanmoins, BARACLUE devrait contribuer, au même titre que les autres antiviraux disponibles, à répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuelle des données, BARACLUE n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BARACLUE est important dans l'extension d'indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement : 65%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant,

- l'efficacité démontrée versus placebo, avec un bon profil de tolérance et de résistance,
- le nombre limité d'alternatives thérapeutiques, parmi lesquelles seul le ténofovir (VIREAD) dispose d'une AMM chez l'enfant (à partir de 12 ans),
- la quantité d'effet qui semble comparable à celle observée avec la spécialité VIREAD,

la Commission considère que BARACLUDGE, apporte, au même titre que VIREAD, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ayant une maladie hépatique compensée.

011.3 Population cible

Il n'existe pas de donnée épidémiologique précise sur la prévalence de l'infection par le VHB chez l'adolescent en France. Entre 2004 et 2007, le BEH² rapporte une incidence de 348 nouveaux cas par an (IC 95% [313 ; 384]) chez les sujets de moins de 16 ans, dont environ 1/3 (93 cas [84 ; 103]) passent à la chronicité.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfant âgés de 2 à 18 ans susceptibles de recevoir BARACLUDGE en France. Cette population est vraisemblablement très restreinte (quelques dizaines d'enfants par an), étant donné le faible nombre de patients éligibles à un traitement durant l'enfance.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.