



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2011

BARACLUDE 0,5 mg comprimé pelliculé

B/30 (CIP 376289-7)

BARACLUDE 1 mg comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 376291-1)

BARACLUDE 0,05 mg/ml solution buvable

B/1 flacon (CIP : 376292-8)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Entecavir

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 : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez les patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une **maladie hépatique décompensée** (rectificatif d'AMM du 28 février 2011).

1 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Entecavir

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

« 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. »

1.3. Posologie

« Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite chronique B.

BARACLUE doit être pris par voie orale, une fois par jour.

Maladie hépatique compensée

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique : la posologie recommandée est de 0,5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments.

Patients résistants à la lamivudine (c'est-à-dire avec la mise en évidence d'une virémie pendant leur traitement par la lamivudine, ou de mutations de résistance à la lamivudine [LVD_r]) (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) : la posologie recommandée est de 1 mg une fois par jour, et doit être prise dans ce cas à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Maladie hépatique décompensée

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée, la posologie recommandée est de 1 mg une fois par jour à prendre à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique 5.2 du RCP). Chez les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP.

Durée du traitement :

La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'interruption du traitement peut être envisagée comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs espacés d'au moins 3 à 6 mois) ou jusqu'à la séroconversion HBs, ou en cas de perte d'efficacité (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Chez les patients AgHBe négatifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé pendant plus de 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

L'arrêt du traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée ou une cirrhose. »

Enfants et adolescents, personnes âgées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique : cf. Résumé des Caractéristiques du produit

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	: Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05	: Antiviraux à usage systémique
J05A	: Antiviraux à action directe
J05AF	: Inhibiteurs de la transcriptase reverse non nucléosides
J05AF10	: Entecavir

2.2. 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 pelliculé, 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. La mise sous traitement par lamivudine doit être envisagée seulement lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique plus élevée n'est disponible ou approprié - 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 .
SEBIVO (telbivudine)** 600 mg cp pelliculé B/28 Commercialisation : 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.
VIREAD (ténofovir disoproxil)* 245 mg cp pelliculé B/30 Commercialisation : 14/02/2002 (AMM dans le VHB depuis 12/09/2008)	Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant : <ul style="list-style-type: none"> • 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 Viread est également indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1.

* Les recommandations de la Société européenne d'Hépatologie (EASL : rapport d'experts, Clinical Practical guidelines, Journal of Hepatology 2009) conseillent l'entecavir (BARACLUDÉ) et le ténofovir (VIREAD) en première ligne chez le patient ayant une maladie hépatique décompensée. ZEFFIX, HEPSERA ne sont plus recommandés en première ligne en raison d'une moindre activité antivirale et d'une barrière génétique de résistance plus faible.

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

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 29 novembre 2006)

Le dossier clinique était constitué de 3 études cliniques comparatives chez des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, présentant une maladie hépatique compensée.

Conclusion de la Commission sur ces études

➤ Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique :

Chez les patients AgHBe positifs porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B et chez les patients AgHBe négatifs porteurs d'un virus mutant de l'hépatite B, l'entecavir a été plus efficace que la lamivudine après 48 semaines de traitement en termes d'amélioration histologique, virologique (réduction de la charge virale – pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable) et biochimique (normalisation des ALAT). Les pourcentages de patients avec séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection d'anticorps anti-HBe) n'ont pas été statistiquement différents entre les 2 groupes entecavir et lamivudine chez les patients AgHBe positifs.

Les profils de tolérance de l'entecavir et de la lamivudine ont été comparables.

Aucune émergence de résistance n'a été observée à 96 semaines chez les patients traités par entecavir non porteurs de mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion.

➤ Patients résistants à la lamivudine

Chez les patients AgHBe positifs porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B, l'entecavir a été plus efficace que la lamivudine après 48 semaines de traitement en termes d'amélioration histologique, virologique (réduction de la charge virale – ADN du VHB indétectable) et biochimique (normalisation des ALAT). Les pourcentages de patients avec séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des anticorps anti-HBe) n'ont pas été statistiquement différents entre les 2 groupes entecavir et lamivudine.

Les profils de tolérance de l'entecavir et de la lamivudine ont été comparables.

La fréquence totale des rebonds virologiques dus aux mutations de résistance à l'entecavir a été de 9 % entre la 48^{ème} et la 96^{ème} semaine chez les patients résistants à la lamivudine.

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

Le dossier s'appuie sur les résultats à 24 et 48 semaines¹ d'une étude de phase III (Essai AI463048), d'une durée de 96 semaines, qui compare l'efficacité et la tolérance de l'entecavir (BARACLUE) versus l'adéfovir (HEPSERA) chez des patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

Les données à 96 semaines de cette étude, versées au dossier à titre indicatif, ne seront pas analysées dans ce document car elles sont en cours d'évaluation par l'EMA.

¹ Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H et coll. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: A randomized open-label study. Hepatology. 2011 Apr 18. doi: 10.1002/hep.24361.

➤ Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, ouverte et multicentrique.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 16 ans et avoir une maladie hépatique décompensée (score CPT² ≥ 7), une charge virale (ADN plasmatique du VHB) ≥ 10⁵ copies/ml. Les patients greffés étaient éligibles à condition que la décompensation hépatique soit due à l'infection par le VHB et non à un rejet. Les patients pré-traités par lamivudine, famciclovir, interférons alfa ou un autre immunomodulateur étaient éligibles.

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- ALAT > 15 x Limite Supérieure Normale (LSN),
- antécédent récent de pancréatite,
- co-infection par le VIH, le VHC et le VHD,
- pathologie hépatique autre (alcoolique, auto-immune...)
- traitement antérieur par entecavir, adéfovir, ténofovir

Traitements

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir, en ouvert :

- entecavir, à la dose de 1 mg en une prise par jour,
- adéfovir, à la dose de 10 mg en une prise par jour.

Le protocole prévoyait un ajustement des doses en fonction de la clairance de la créatinine : diminution de la dose journalière chez les patients traités par entecavir et espacement des prises chez les patients traités par adéfovir.

Les patients devaient être traités pendant une durée minimale de 24 semaines, pouvant aller jusqu'à 96 semaines à partir de la première dose prise par le dernier patient randomisé. Après les 24 premières semaines de traitement, les décisions thérapeutiques dépendaient de la réponse virologique du patient :

- les patients non répondeurs à 24 semaines (réduction de la charge virale < 1 log₁₀ par rapport à la valeur initiale de l'ADN du VHB) pouvaient continuer le traitement ou l'interrompre pour être traités selon le choix de l'investigateur,
- les patients non répondeurs à 52 semaines (charge virale ADN VHB ≥ 10⁴ copies/ml et une réduction < 2 log₁₀ de la charge virale) devaient interrompre le traitement de l'étude.

Critères de jugement

• Critère principal

- réduction moyenne de la charge virale ADN du VHB (log₁₀ copies/ml) à la 24^{ème} semaine de traitement, ajustée sur la charge virale à l'inclusion et la résistance à la lamivudine.

• Critères secondaires

Ils incluaient :

- réduction de la charge virale (ADN du VHB) à la 48^{ème} semaine de traitement,
- charge virale < 300 copies/ml, aux semaines 24 et 48,
- normalisation des ALAT (≤ 1 x LSN chez les patients présentant un taux à l'inclusion > 1 x LSN) aux semaines 24 et 48,
- amélioration du score Child-Pugh-Turcotte à la 48^{ème} semaine,
- amélioration du score MELD (Model for End-Stage Liver Disease³) à la 48^{ème} semaine de traitement.

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 décompensées ont des scores de 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.

³ Le **MELD Score** permet d'évaluer le degré d'insuffisance hépatocellulaire à partir de la créatininémie, du taux de bilirubine totale plasmatique et de l'International Normalized Ratio (INR).

➤ Résultats

• Population de l'étude

Un total de 431 patients ont été sélectionnés parmi lesquels 195 ont été randomisés pour recevoir l'un des deux traitements de l'étude (entécavir, n = 101 ; adéfovir, n = 94).

Les caractéristiques médicales et démographiques des patients inclus sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (patients randomisés)

	Entécavir 1 mg n =101	Adéfovir 10 mg n = 94	Total n = 195
Age moyen (années)	51 ± 1,2	53 ± 1,1	52 ± 0,8
Hommes : n (%)	78 (78)	64 (70)	142 (74)
Asiatiques	55 (55)	49 (54)	104 (54)
Caucasiens	35 (35)	28 (31)	63 (33)
Patients AgHBe positifs, n (%)	54 (54)	50 (55)	104 (54)
ADN VHB, moyenne (log ₁₀ copies/ml)	7,53 ± 0,183	8,16 ± 0,228	7,83 ± 0,146
ALAT (UI/l), moyenne	99,2 ± 11,12	100,0 ± 8,56	99,6 ± 7,09
Présence d'une mutation de résistance à la lamivudine, n (%)	36 (36)	30 (33)	66 (35)
Score Child-Pugh-Turcotte, moyenne	8,81 ± 0,198	8,35 ± 0,190	8,59 ± 0,139
Stade Child-Pugh-Turcotte, n (%)			
A (score entre 5 et 6 points)	7 (7)	10 (11)	17 (9)
B (score entre 7 et 9 points)	63 (63)	61 (67)	124 (65)
C (score entre 9 et 15 points)	30 (30)	20 (22)	50 (26)
Score de MELD, moyenne	17,07 ± 0,500	15,30 ± 0,484	16,23 ± 0,354

Moyenne ± erreur standard

Trente-neuf (38 %) patients du groupe entécavir et 35 (39 %) patients du groupe adéfovir avaient déjà été traités par au moins un médicament spécifique de l'hépatite B, essentiellement par la lamivudine (39 patients du groupe entécavir et 34 patients du groupe adéfovir). Un traitement antérieur par interféron a été rapporté chez 3 patients du groupe entécavir et 4 du groupe adéfovir. Les patients présentaient une clairance de la créatinine en moyenne de 84,5 ± 2,31ml/min.

Cent trente trois (68 %) patients ont complété les 48 premières semaines de l'étude et 58 (30 %) patients l'ont interrompu avant la 48^{ème}. Le principal motif d'arrêt de traitement a été le décès (16 % dans le groupe entécavir versus 18 % dans le groupe adéfovir).

• Efficacité

L'entécavir a été supérieur à l'adéfovir sur le critère principal d'efficacité : réduction moyenne du taux sérique d'ADN du VHB à la semaine 24 par rapport au début de l'étude, ajustée sur la charge virale à l'inclusion et la résistance à la lamivudine (différence -1,74, IC 95 % = [-2,30, -1,18], p < 0,0001).

Les résultats sur les critères de jugement à la semaine 24 et à la semaine 48 sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critères de jugement de l'efficacité à la semaine 24 et à la semaine 48 (analyse ITTm : patients ayant reçus au moins une dose de traitement)

Paramètre	Semaine 24		Semaine 48	
	Entecavir 1mg n = 100	Adéfovir 10mg n = 91	Entecavir 1mg n = 100	Adéfovir 10mg n = 91
Réduction moyenne de la charge virale (ADN du VHB log10 copies/ml)	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
ADN du VHB < 300 copies/ml, (%)	49*	16	57*	20
Négativisation AgHBe, n/N (%)	0/54 (0)	7/51 (14)	6/54 (11)	9/51 (18)
Séroconversion HBe, n/N (%)	0/54 (0)	6/51 (12)	3/54 (6)	5/51 (10)
Disparition de l'AgHBs, n/N (%)	1/100 (1)	0/91 (0)	5/100 (5)	0/91 (0)
ALAT normalisée ($\leq 1 \times \text{LSN}$) ^a , n/N (%)	46/78 (59)*	28/71 (39)	49/78 (63)*	33/71 (46)
Score CPT stable ou amélioré, n/N (%)	66/100 (66)	65/91 (71)	61/100 (61)	61/91 (67)
Score CPT amélioré, n/N (%)	25/93 (27)	22/81 (27)	35/93 (38)	29/81 (36)
Score MELD : évolution moyenne	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7

^a Dénominateur : patients présentant des taux anormaux au début de l'étude.

* p<0,05

Chez les patients ayant des mutations de résistance à la lamivudine au début de l'étude, la réponse virologique (ADN du VHB < 300 copies/ml) a été de 44 % dans le groupe entecavir versus 20 % dans le groupe adéfovir à la semaine 24 et de 50% versus 17 % à la semaine 48.

- Tolérance

L'incidence des événements indésirables a été de 89 % (91/102) dans le groupe entecavir versus 97 % (86/89) dans le groupe adéfovir. Les principaux événements indésirables observés dans l'étude sont résumés dans le tableau 3 (exposition d'environ 2 ans, essai en cours).

Tableau 3 : Evénements indésirables les plus fréquents (≥ 15 % dans l'un des deux groupes)

Événement	Entecavir 1mg n = 102, (%)	Adéfovir 10mg n = 89, (%)
Fièvre	21 (21)	19 (21)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (19)	14 (16)
Œdème périphérique	18 (18)	21 (24)
Ascite	17 (17)	18 (20)
Toux	17 (17)	15 (17)
Douleur abdominale	16 (16)	13 (15)
Diarrhée	15 (15)	18 (20)
Allongement du temps de prothrombine	14 (14)	14 (16)
Fatigue	13 (13)	13 (15)
Tumeur hépatique maligne	12 (12)	15 (17)
Céphalées	7 (7)	18 (20)

L'incidence des événements indésirables graves (69 % versus 66 %) ⁴ et de grades 3 ou 4 (54 % versus 47 %) ⁵ et les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'événements indésirables (7 %

⁴ Décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité significative ou définitive, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, anomalie congénitale, surdosage, abus et dépendances, événement médicalement significatif.

⁵ Grade 3 : Incapacité d'exercer les activités habituelles ; Grade 4 : Invalidante, handicape significativement le sujet/patient malgré un traitement symptomatique.

versus 6 %) ont été comparables dans les 2 groupes de traitement. Les événements indésirables graves et de grades 3 ou 4 les plus fréquents ont été une insuffisance hépatique, une manifestation spécifique d'une insuffisance hépatique (augmentation de la bilirubine, allongement du temps de prothrombine, encéphalopathie hépatique) ou une complication associée à une manifestation de la cirrhose décompensée, par exemple une ascite (péritonite bactérienne, sepsis/choc septique).

Les taux cumulés d'augmentation de la créatinine sérique supérieure ou égale à 0,5 mg/dl ont été comparables dans les deux groupes de traitement (17 % versus 24 %).

La survenue de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou de décès a été comparable dans les deux groupes de traitement : le taux cumulé de CHC au cours de l'étude a été de 12 % versus 20 % et le taux de mortalité cumulé de 23 % versus 33 % ; les causes de décès étant généralement liées à la fonction hépatique, comme attendu dans cette population de patient.

L'incidence des événements indésirables de grades 2 à 4 considérés comme liés au traitement a été de 12 % dans les deux groupes de traitement. Ces événements ont été pour la plupart comparables dans les deux groupes de traitement et de même nature que ceux déjà connus et rapportés dans le RCP. Les nouveaux événements indésirables de grades 2 à 4 jugés liés au traitement observés dans cette étude incluaient : diminution des bicarbonates sanguins (entecavir 2 %, adefovir 0 %) et insuffisance rénale (entecavir < 1 %, adéfovir 2 %).

Anomalies biologiques : à 48 semaines, seuls 1 % des patients traités par entecavir présentaient des élévations d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois la LSN et > 2 fois le niveau initial. Aucun patient ne présentait des élévations d'ALAT > 10 fois la LSN. Des taux d'albumine < 2,5 g/dl ont été observés chez 30 % des patients, des taux de lipase > 3 fois le niveau initial chez 10 % et de plaquettes < 50 000/mm³ chez 20 % des patients.

Une mise en garde a été intégrée dans le RCP (rubrique 4.4 du RCP) indiquant que : chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, en particulier ceux ayant un score Child-Pugh-Turcotte (CPT) de classe C, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. De plus, les patients ayant une maladie hépatique décompensée peuvent encourir un risque plus élevé d'acidose lactique et d'effets indésirables rénaux tel qu'un syndrome hépato-rénal. Par conséquent, les paramètres cliniques et biologiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population.

3.3. Mise à jour des données de résistance et de tolérance

Depuis le dernier examen par la Commission, les données de résistance à 3 ans puis à 5 ans ont été analysées par l'EMA à partir des données génotypiques et phénotypiques des patients traités par entecavir pour une durée allant jusqu'à 5 ans. Ces nouvelles données ont fait l'objet de mises à jour du RCP.

De même, l'analyse des rapports périodiques de sécurité d'emploi (PSUR) successifs a conduit à mettre à jour les rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du RCP.

3.3.1. Mise à jour des données de résistance observées chez les patients traités par entecavir (Cf. RCP)

- chez les patients naïfs, l'émergence de mutation de résistance génotypique à l'entecavir est estimée à 0,2 % à 1 an de traitement, 0,5 % à 2 ans, 1,2 % à 3, 4 et 5 ans. L'émergence de résistance génotypique à l'entecavir avec rebond virologique est estimée à 0,2 % à 1 et 2 ans, 0,8 % à 3, 4 et 5 ans de traitement.
- chez les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, le risque de développer une résistance à l'entecavir est plus élevé que chez les patients non résistants à la lamivudine et augmente avec le temps. Dans les études conduites chez les patients résistants à la lamivudine, la probabilité cumulée d'émergence de résistance génotypique à l'entecavir a été de 6 % après 1 an de traitement, 15 % à 2 ans, 36 % à 3 ans, 47 % à 4 ans et 51 % à 5 ans. L'émergence de

résistance génotypique à l'entecavir avec rebond virologique a été de 1 % à 1 an, 11 % à 2 ans, 27 % à 3 ans, 41 % à 4 ans et 44 % à 5 ans.

Ces données ont conduit à préciser la place de l'entecavir chez les patients résistants à la lamivudine (voir paragraphe 4.4 du RCP : mise en gardes spéciales et précautions d'emploi) :

« *Un VHB préalablement résistant à la lamivudine est associé à un risque accru d'une résistance ultérieure à l'entecavir, quelque 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* ».

3.3.2. Mise à jour des données de tolérance

Depuis l'AMM initiale de BARACLUDGE, 11 PSUR ont été complétés et soumis aux autorités. L'analyse des PSUR successifs a conduit à mettre à jour la rubrique 4.8 (effets indésirables) afin de mentionner les effets indésirables suivants considérés comme pouvant être imputables au traitement par entecavir :

- Rash,
- Alopécie,
- Réaction anaphylactoïde,

et d'ajouter que des cas d'acidose lactique ont été rapportés, souvent en association avec la décompensation hépatique, d'autres conditions médicales graves ou d'expositions médicamenteuses.

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 29 mars 2010 au 28 septembre 2010 et a été soumis au CHMP en novembre 2010.

Compte tenu des ventes réalisées, il est estimé qu'environ 225 000 patients ont été traités par entecavir au cours du premier semestre 2010, dont 4 683 en France.

Durant la période couverte par ce dernier PSUR aucun nouveau signal de tolérance n'a été observé, en dehors d'un cas isolé de purpura thrombocytopénique.

3.4. Conclusion

Le profil de sécurité d'emploi et d'efficacité de l'entecavir chez les patients adultes (> 16 ans) atteints d'hépatite B chronique avec une **maladie hépatique décompensée** a été évalué dans une étude clinique contrôlée de phase III (A1463048), ouverte, d'une durée de 96 semaines (étude en cours), comparant l'efficacité et la tolérance de l'entecavir (BARACLUDGE, 1 mg en une prise par jour) versus l'adéfovir (HEPSERA, 10 mg en une prise par jour).

Les patients inclus (n =195 : entecavir, n = 101 ; adéfovir, n = 94) avaient un âge moyen de 52 ans, une maladie hépatique décompensée avec un score CPT ≥ 7 (score moyen 8,6), 54% étaient AgHBe positifs et la charge virale (ADN plasmatique du VHB) moyenne était de 7,8 log₁₀ copies/ml. Environ 38% des patients étaient pré-traités par la lamivudine et la présence de mutation de résistance à la lamivudine était de 35%.

Les données à 24 et 48 semaines de l'étude ont montré une supériorité de l'entecavir par rapport à l'adéfovir en termes d'efficacité virologique :

réduction moyenne du taux sérique d'ADN du VHB à la semaine 24 par rapport au début de l'étude, ajustée sur la charge virale à l'inclusion et la résistance à la lamivudine⁶ : différence : - 1,74 [-2,30, -1,18], p < 0,0001. Cette différence s'est maintenue jusqu'à 48 semaines.

proportion de patients avec une charge virale indétectable (ADN du VHB < 300 copies/ml) : 49% versus 16 % [différence 33 %] à 24 semaines et 57 % versus 20 % [différence 38 %] à la

⁶ Critère principal de jugement de l'efficacité

semaine 48. Chez les patients ayant des mutations de résistance à la lamivudine au début de l'étude, cette réponse virologique a été de 44% dans le groupe entecavir versus 20% dans le groupe adéfovir à la semaine 24 et de 50 % versus 17 % à la semaine 48.

Par ailleurs l'entecavir a été plus efficace que l'adéfovir après 24 et 48 semaines de traitement en termes d'amélioration biochimique (normalisation des ALAT à 48 semaines : 63 % versus 46%). En revanche, les pourcentages de patients avec séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection d'anticorps anti-HBe à 48 semaines : 6 % versus 10 %) et l'amélioration de l'atteinte hépatique (score CPT stable ou amélioré à 48 semaines : 61 % versus 67 % ; et évolution du score MELD : - 2,6 versus -1,7) n'ont pas été différents entre l'entecavir et l'adéfovir.

En ce qui concerne la tolérance, l'incidence des événements indésirables de grades 2 à 4 considérés comme liés au traitement a été comparable entre l'entecavir et l'adéfovir (12 %) et ces événements ont été pour la plupart de même nature que ceux déjà connus et rapportés dans le RCP. Les nouveaux événements indésirables de grades 2 à 4 jugés liés au traitement observés dans cette étude incluaient : diminution des bicarbonates sanguins (entecavir 2 %, adéfovir 0 %) et insuffisance rénale (entecavir < 1 %, adéfovir 2 %).

Une mise en garde a été intégrée dans le RCP (rubrique 4.4 du RCP) indiquant que chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, en particulier ceux ayant un score CPT de classe C, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves (quelle qu'en soit la cause) a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. De plus, les patients ayant une maladie hépatique décompensée peuvent encourir un risque plus élevé d'acidose lactique et d'effets indésirables rénaux tel qu'un syndrome hépato-rénal. Par conséquent, les paramètres cliniques et biologiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population.

L'actualisation des données de résistance, allant jusqu'à 5 ans, confirme que l'entecavir possède une barrière génétique de résistance élevée chez les patients naïfs de traitement nucléosidique. Par contre, les patients résistants à la lamivudine ont un risque élevé de développer ultérieurement une résistance, quel que soit le stade de la maladie hépatique.

En conséquence, une monothérapie par entecavir n'est pas une option optimale en cas de résistance à la lamivudine, en particulier chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée qui sont plus vulnérables en cas de un rebond virologique.

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

BARACLUE 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).

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 améliorer 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.

Au vu des résultats versus adéfovir et 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 BARACLUE. Les résultats présentés ne posent pas, a priori, de problème de transposabilité à la pratique courante.

BARACLUE pourrait contribuer à répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour BARACLUE dans la maladie hépatique décompensée. Comme pour le ténofovir, cet intérêt peut être quantifié comme faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles et en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant, la Commission estime que BARACLUE 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.

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)⁷.

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.

⁷ EASL Jury. EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42.

➤ **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 compensée⁸**, 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'entecavir (BARACLUDE) 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.

➤ **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, entecavir) 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.

Place de VIREAD dans la stratégie thérapeutique (avis de la CT du 19 janvier 2011)

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 rénale⁹, 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).

⁸ L'interféron est **contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée**

⁹ 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).

Place de BARACLUE dans la stratégie thérapeutique

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

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.

4.4 Population cible

La population cible pouvant bénéficier d'un traitement par entecavir 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 estimée¹⁰ 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)¹¹. À 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 chronique¹², 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 BARACLUE 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 l'extension d'indications et posologies de l'AMM.

3.4.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

3.4.2. Taux de remboursement : 65 %

¹⁰ 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 .

¹¹ CMIT. Hépatite virale B. In E. PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2010 : pp 355 – 359.

¹² 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