



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

16 novembre 2011

**ZUTECTRA 500 UI, solution injectable en seringue préremplie  
B/5 seringues préremplies en verre de 1 ml (CIP : 578 757 1)**

**Laboratoires AELSLIFE SAS**

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B

Code ATC (2010) : J06BB04

Liste I

Prescription hospitalière

Date de l'AMM : 30 novembre 2009 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B  
Médicament dérivé du sang.

### 1.2. Indication

« Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB  $\geq$  6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.

Zutectra est uniquement indiqué chez l'adulte.

L'utilisation concomitante d'agents virostatiques adéquats doit être envisagée, si nécessaire, comme prophylaxie standard de la réinfection par le virus de l'hépatite B. »

### 1.3. Posologie

« Chez les adultes négatifs pour l'ADN du VHB  $\geq$  6 mois après une transplantation hépatique:

- patients ayant un poids corporel  $<$  75 kg : 500 UI (1 ml)/semaine
- patients ayant un poids corporel  $\geq$  75 kg : 1 000 UI (2 fois 1 ml)/semaine

Avant l'instauration du traitement sous-cutané par Zutectra, les taux sériques d'anti-HBs doivent être stabilisés par une immunoglobuline adéquate de l'hépatite B administrée par voie intraveineuse jusqu'à atteindre un taux supérieur ou égal à 300–500 UI/l. La première dose de Zutectra doit être administrée approximativement 14 à 21 jours après la dernière dose intraveineuse à des taux sériques d'anti-HBs stabilisés afin d'assurer la couverture en anti-HBs adéquate pendant la transition de l'administration intraveineuse à l'administration sous-cutanée. La dose de Zutectra peut être adaptée jusqu'à 1 000 UI/semaine afin de maintenir un taux sérique d'anti-HBs  $>$  100 UI/l chez les patients négatifs pour l'AgHbs et l'ADN du VHB.

Les taux sériques d'anticorps anti-HBs des patients doivent être surveillés régulièrement.

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Zutectra chez les enfants.

#### Mode d'administration

Zutectra doit être administré par voie sous-cutanée.

Zutectra est accompagné d'une notice reprenant les instructions d'utilisation détaillées à suivre.

L'injection du médicament par le patient ou par un soignant dans le cadre d'un traitement à domicile nécessite un apprentissage assuré par un médecin expérimenté dans la formation des patients pour le traitement à domicile. Le patient ou le soignant recevra des instructions sur les techniques d'injection, la manière de remplir le journal de traitement et les mesures à prendre en cas d'événements indésirables graves. Une période de surveillance suffisante avec des taux sériques minimaux stables d'anti-HBs  $>$  100 UI/l, ainsi qu'un schéma posologique fixe sont nécessaires. En outre, le patient ou le soignant doit respecter la technique d'injection et le schéma posologique afin d'assurer des taux sériques minimaux d'anti-HBs  $>$  100 UI/l après des périodes prolongées entre les contrôles des taux. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

J	: Anti-infectieux à usage systémique
J06	: Immunsérums et immunoglobulines
J06B	: immunoglobulines
J06BB	: immunoglobulines spécifiques
J06BB04	: immunoglobulines de l'hépatite B

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments strictement comparables

Sans objet

#### 2.2.2 Médicaments non strictement comparables

- IVHEBEX 5000 UI/100 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion : immunoglobuline humaine de l'hépatite B indiquée en « prévention de la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B. » et administrée par voie intraveineuse. (ASMR I le 7 novembre 2001). Pour cette spécialité, le traitement est instauré le jour de l'intervention, en opératoire.

- deux spécialités d'immunoglobuline humaine de l'hépatite B injectables par voie intramusculaire font actuellement l'objet d'une ATU de cohorte, mais elles ne sont pas indiquées en prévention de la réinfection après transplantation hépatique.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Agents antiviraux actifs contre le virus de l'hépatite B.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé cinq études cliniques : une étude d'efficacité (étude 958) et une étude de pharmacocinétique en dose unique de ZUTECTRA administrée par voie sous cutanée (étude 956) qui n'a été prise en compte que pour l'analyse de la tolérance. Les trois autres études sont des études de pharmacocinétiques qui concernent des préparations d'immunoglobulines autres que ZUTECTRA et sont administrées par voie intraveineuse ; elles n'ont donc pas été prises en compte.

### 3.1. Efficacité

#### 3.1.1 Etude 958

##### Objectif

Evaluer l'efficacité de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B en injection sous cutanée en prévention de l'infection du greffon chez des patients ayant eu une transplantation hépatique consécutive à une hépatite B.

##### Méthode

Etude prospective, non comparative.

Critères d'inclusion :

- Patients adultes (18 à 75 ans),
- Ayant eu une transplantation hépatique depuis au moins 3 mois,
- Recherche d'HBsAg négative,
- Ayant eu un traitement prophylactique de longue durée avec des doses et des intervalles d'injections stables d'immunoglobuline de l'hépatite B par voie intraveineuse,
- Bilan hépatique stable,
- Concentration de base d'anticorps anti HBs  $\geq 300$  IU/l – 500 IU/l après la dernière administration intraveineuse d'immunoglobuline de l'hépatite B et avant l'initiation du traitement par immunoglobuline par voie sous cutanée.

Critère de non inclusion :

- Patients ADN-VHB positifs

Traitement :

Immunoglobuline anti HBs humaine administrée 1 fois par semaine par voie sous-cutanée à la dose de 500 UI (1ml) pour les patients de <75 kg et de 1 000 UI (2 ml) pour les patients > 75 kg.

La dose administrée pouvait être augmentée à 1 000 UI/ semaine si la concentration sérique d'anticorps anti HBs était < 200 UI/l après la 3<sup>ème</sup> administration.

La dose administrée pouvait être réduite ou suspendue si la concentration sérique d'anticorps anti HBs était > 500 UI/l.

Une dose supplémentaire ou plus devait être administrée si la concentration d'anticorps anti HBs était  $\leq 120$  UI/l, afin d'assurer une concentration minimale de 100 UI/l recommandée pour la prophylaxie de l'infection du foie transplanté.

Les patients dont les concentrations sériques diminuaient au dessous de 100 UI/l même après une adaptation de la dose à 1 000 UI/ semaine devaient arrêter leur participation à l'étude.

Le traitement par voie sous cutanée était instauré 3 à 4 semaines après la dernière injection intraveineuse, en fonction du résultat des dosages d'anticorps.

La durée du traitement était de 18 à 24 semaines (extension facultative de 6 semaines avec auto-administration à domicile pour les patients maîtrisant la technique d'injection).

Critères de jugement :

- critère de jugement principal  
Taux d'échec du traitement évalué à partir des concentrations d'anticorps anti HBs mesurées avant la première injection à J1 et avant chaque injection suivante à J8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127 et pour l'extension facultative à J148 et 169. Les dosages étaient centralisés.  
Un échec du traitement était défini comme :
  1. soit une concentration d'anticorps anti HBs < 100 UI/l à la dernière visite
  2. soit des concentrations d'anticorps anti HBs descendant au dessous de 100 UI/l en cours d'étude et entraînant une sortie d'essai.
- Critère de jugement secondaire  
Nombre d'hépatites B diagnostiquées sur les signes cliniques, le bilan hépatique et la recherche d'HBsAg qui était effectuée en début d'étude, à J1, 29, 57, 85, 127 et à J169 en cas de participation à l'extension facultative.
- Faisabilité : après formation des patients, pourcentage d'auto-administration
- Délai jusqu'à la première auto-administration.

Résultats

Au total, 30 patients ont été inclus. Parmi eux, 7 ont été inclus avant un amendement supprimant l'administration intramusculaire de ZUTECTRA et permettant un ajustement de la

dose quotidienne en fonction du poids et de la concentration sérique en anticorps anti HBs. Ces patients n'ont reçu que 5 doses ou moins de ZUTECTRA et n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité.

Vingt trois patients ont terminé la période de 18 semaines de traitement et 16 la période de 24 semaines. Ils étaient âgés de 29 à 72 ans, leur âge médian était de 51 ans.

La durée médiane entre la transplantation et la première administration d'immunoglobulines par voies sous cutanée était de 4,7 ans (0,52 à 10,7 ans).

Le délai moyen entre la dernière administration intraveineuse et la première administration par voie sous cutanée était de  $20,3 \pm 22,2$  jours.

Un agent antiviral était ou avait été pris par 18 patients/23 : lamivudine (n=15), tenofovir (n=1), valaciclovir (n=1) et valganciclovir (n=1).

Il n'y a pas eu d'échec à 18 et à 24 semaines.

Il n'y a pas eu de réinfection par le virus de l'hépatite B.

Faisabilité des injections :

Pendant les 18 premières semaines de l'étude, 287 administrations ont été faites par les patients eux-mêmes et 122 par le personnel de l'étude. Un patient a réalisé une auto-administration lors de la première injection de l'étude et 22 patients lors de la dernière.

### **3.2. Tolérance**

#### **3.2.1 Etude 956**

Dans cette étude pharmacocinétique ouverte randomisée en 2 groupes parallèles, 30 patients adultes volontaires sains âgés de 18 à 55 ans ont reçu une injection unique de 30 UI/kg de ZUTECTRA (1 560 à 3 000 UI), par voie intra musculaire pour un groupe et par voie sous cutanée pour l'autre.

Deux événements indésirables ont été considérés comme ayant une relation possible avec le traitement : fatigue importante (voie SC) et nausée (voie IM) et 9 réactions locales légères au site d'injection ont été considérées comme en relation certaine avec le traitement : 1 urticaire et 3 hématomes pour la voie SC, 1 hématome et 4 cas de douleurs pour la voie IM.

#### **3.2.2 Etude 958**

Au total, 24 patients/30 ont eu un événement indésirable. Sept événements indésirables ont été considérés comme ayant une relation possible avec le traitement : céphalées (n=3), douleurs abdominales (n=1), fatigue (n=1), hématurie (n=1), hématome au site d'injection (n=1) ; un événement indésirable a été considéré comme ayant une relation probable avec le traitement : hématome au site d'injection ; deux événements indésirables ont été considérés comme ayant une relation certaine avec le traitement : hématomes au site d'injection. Ils ont tous été d'intensité légère ou modérée.

Il n'y a pas eu d'événement grave considéré comme lié au traitement.

Il est mentionné dans le RCP de ZUTECTRA qu'en raison du risque de réaction anaphylactique que comporte l'injection d'immunoglobuline humaine contre l'hépatite B, les patients doivent être surveillés pendant 20 minutes après administration.

### **3.3. Conclusion**

Au total, 23 patients ont été traités par ZUTECTRA pendant 18 semaines en prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B après une greffe du foie ; 16 d'entre eux ont continué le traitement 16 semaines supplémentaires, soit 24 semaines en tout.

Aucun patient n'a eu un échec (concentration d'anticorps anti HBs < 100 UI/l lors de la dernière visite ou concentrations d'anticorps anti HBs < 100 UI/l en cours d'étude et entraînant une sortie d'essai) ou une réinfection par le virus de l'hépatite B.

Cependant, comme cela est précisé dans l'EPAR de ZUTECTRA, le délai de récurrence est souvent supérieur à la durée de l'étude d'efficacité, soit 6 mois. Il a malgré tout été considéré que les résultats observés étaient de l'ordre de ceux obtenus avec les traitements médicaux disponibles chez les patients ayant eu une greffe du foie.

Bien que le nombre élevé d'auto-administrations témoigne de leur probable faisabilité, L'EMA a demandé au laboratoire de réaliser une étude post AMM afin de mieux évaluer l'observance au traitement en cas d'auto-administration à domicile.

Les événements indésirables les plus fréquents au cours des 2 études ont été des réactions locales d'intensité légère. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave considéré comme lié au traitement.

Il est cependant rappelé que le RCP de ZUTECTRA mentionne qu'en raison du risque de réaction anaphylactique que comporte l'injection d'immunoglobuline humaine contre l'hépatite B, les patients doivent être surveillés pendant 20 minutes après administration.

Zutectra est un médicament dérivé du sang et soumis à une obligation de traçabilité. Il est précisé dans le RCP de ZUTECTRA qu'« il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du médicament lors de chaque administration de ZUTECTRA chez un patient afin de pouvoir relier le patient et le numéro de lot du médicament. Cette recommandation s'applique également à la consignation des informations dans le journal du traitement pendant l'auto-administration du médicament dans le cadre d'un traitement à domicile ».

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La récurrence d'hépatite B après transplantation hépatique peut mettre en cause le pronostic vital.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

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 l'indication de ZUTECTRA (prévention de la réinfection par le VHB après transplantation hépatique) est au mieux faible.

La lutte contre les infections par les virus des 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).

Du fait de l'existence d'alternative thérapeutique par voie injectable et au vu des données cliniques disponibles, non comparatives et à court terme, aucun impact de ZUTECTRA n'est attendu sur la morbi-mortalité. Un impact potentiel de ZUTECTRA est attendu, du fait de sa voie d'administration, sur la qualité de vie des patients traités et sur l'organisation des soins (auto-administration possible à domicile et diminution du nombre d'hospitalisations). Cependant, en l'absence de données, cet impact ne peut être quantifié.

ZUTECTRA ne répond pas au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZUTECTRA dans la prévention de la réinfection par le VHB après transplantation hépatique.

Cette spécialité est un médicament de première intention. En raison des caractéristiques des patients inclus dans l'étude d'efficacité, ZUTECTRA ne peut être administré qu'au moins 6 mois après la greffe, alors que IVheBex peut être administré dès le jour de l'intervention, en per-opératoire.

Il existe une alternative thérapeutique (IVheBex).

Le service médical rendu par cette spécialité est important

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Bien que les données d'efficacité et de sécurité disponibles soient quantitativement limitées, la Commission de la transparence a pris en compte les modifications de l'organisation des soins que pourrait apporter la spécialité ZUTECTRA.

En conséquence, ZUTECTRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB  $\geq$  6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

#### **4.3.1 Stratégie thérapeutique**

La prévention de la récurrence virale B post-greffe repose sur une association d'immunoglobuline humaine de l'hépatite B et d'antiviraux ces derniers permettant de diminuer les doses d'immunoglobuline. L'immunoprophylaxie par immunoglobuline humaine de l'hépatite B est instaurée immédiatement<sup>1</sup>.

#### **4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Zutectra est une immunoglobuline humaine de l'hépatite B administrée par voie sous cutanée. Contrairement à l'autre immunoglobuline humaine de l'hépatite B disponible, IVheBex 5000 UI/ 10 ml administrée par voie intraveineuse, ZUTECTRA sous-cutané, qui peut être auto administré, ne peut être utilisé qu'au moins 6 mois après la greffe (l'efficacité de ZUTECTRA n'a pas été étudiée chez des patients greffés depuis moins de 6 mois).

### **4.4. Population cible**

En France, d'après les données de l'agence de la biomédecine, 20 à 40 transplantations hépatiques (2-4 %) ont été réalisées pour cirrhose virale B chaque année entre 2005 et 2010<sup>2</sup>. Une partie des greffes réalisées pour hépatite fulminante et carcinome hépatocellulaire est également liée à une infection par le virus B. Au total environ 100 greffes par an seraient consécutives à une infection par le virus B (avis d'expert).

On estime le nombre de patients transplantés en France pour infection par le virus B à 1 000 -1 500 patients (avis d'expert).

Par conséquent, la population cible de ZUTECTRA est estimée à environ 1 000 à 1 500 patients.

### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication et posologie de l'AMM.

#### **4.5.1 Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription

#### **4.5.2 Compléments demandés à la firme**

La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de ZUTECTRA, sur l'ensemble des patients nouvellement traités par ZUTECTRA et sur les points suivants :

- les caractéristiques des patients traités,
- les modalités d'utilisation de ZUTECTRA, notamment le lieu d'administration, la posologie et la fréquence d'utilisation, les traitements associés (les traitements antiviraux en particulier), les traitements antérieurs par immunoglobulines, le maintien du traitement à moyen et long termes,
- l'efficacité de ZUTECTRA sur la prévention de l'hépatite B sur des critères biologiques,
- les effets indésirables des patients traités par ZUTECTRA, notamment les phénomènes allergiques, avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs.

La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence.

Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation de ZUTECTRA.

Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

<sup>1</sup> Samuel D. Transplantation hépatique pour hépatite chronique B. Gastroentérologie clinique et biologique.2008. ;32 : S25-S33

<sup>2</sup> Rapport 2010 sur la greffe hépatique de l'agence de biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>

## ANNEXE

### ***Justificatif de la demande de données complémentaires***

Pour la spécialité ZUTECTRA, immunoglobuline humaine de l'hépatite B, indiquée dans la « prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients adultes négatifs pour l'ADN du VHB  $\geq$  6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B, des données complémentaires ont été demandées par la Commission de la transparence au cours de la séance du 02/11/2011.

Cette demande d'informations complémentaires est justifiée par le manque de données, à moyen et long termes, dans le dossier soumis à la Commission de la Transparence sur les trois principaux points suivants :

- les modalités d'utilisation de ZUTRECTRA (lieu d'administration, traitements associés, posologie administrée, fréquence d'utilisation, observance) ;
- la tolérance, à moyen et long termes (phénomènes allergiques notamment) ;
- le maintien de l'efficacité au-delà de six mois.