

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mars 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 22/07/2005
(JO du 22/06/2006)

ZEFFIX 100 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 28 (CIP : 351 967-1)

ZEFFIX 5 mg/ml, solution buvable
Boîte de 1 flacon (CIP : 351 969-4)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Lamivudine

Code ATC : J05AF05

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie.
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 29 juillet 1999

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

Indications thérapeutiques

« ZEFFIX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées ;
- une maladie hépatique décompensée. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2009), la spécialité ZEFFIX 100 mg a fait l'objet de 7 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

ZEFFIX 5mg/ml n'est pas suffisamment prescrite pour apparaître dans les panels de prescription dont nous disposons.

Place dans la stratégie thérapeutique (cf. annexe)

L'interféron alpha pégylé et les nouveaux traitements antiviraux (ténofovir ou entécavir) représentent actuellement les traitements de première ligne de l'hépatite B chronique.

ZEFFIX conserve néanmoins une place limitée notamment chez la femme enceinte, les patients avec une hépatite B décompensée, ainsi que chez les patients dont la maladie est contrôlée sous ZEFFIX.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte¹. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM.

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

Conditionnements :

Le conditionnement en boîte de 28 comprimés est adapté à une posologie de 1 comprimé par jour pendant 28 jours de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : 65%.

¹ EASL Jury. EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B : *Journal of Hepatology* 50 (2009) 227-242-540

Annexe

Stratégie thérapeutique selon les recommandations 2009 de l'European Association for the Study of the Liver (EASL).

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.

Traitement initial : le ténofovir (VIREAD), l'interféron (pégylé ou non pégylé) et l'entécavir (BARACLUDE) peuvent être utilisés en première ligne.

Deux stratégies de traitement sont possibles :

➤ Un traitement d'une durée limitée dans le temps par :

- **L'interféron alpha pégylé** chez les patients AgHBe positifs qui ont le plus de chance d'avoir une séroconversion HBe et les patients AgHBe négatifs qui ont le plus de chance d'avoir une réponse maintenue à l'arrêt du traitement. Ce sont des patients qui avant traitement ont des taux élevés d'ALAT ($> 3 \times \text{LSN}$) et un taux d'ADN VHB $< 7 \log_{10}$ copies/ml.

Ou

- **Un inhibiteur nucléosidique** chez les patients AgHBe positifs qui développent une séroconversion HBe en cours de traitement.

La séroconversion HBe est plus fréquente chez les patients qui avant traitement ont des taux élevés d'ALAT ($> 3 \times \text{LSN}$) et un taux d'ADN VHB $< 7 \log_{10}$ copies/ml.

La stratégie d'un traitement pendant une durée limitée dans le temps nécessite de préférence des antiviraux puissants avec une barrière aux résistances la plus élevée possible comme l'entécavir (BARACLUDE®) ou ténofovir (VIREAD®) de façon à faire diminuer rapidement la virémie sous le seuil de l'indétectabilité et éviter les rebonds virologiques liés à la résistance du VHB.

➤ Un traitement à long terme par :

- **Un inhibiteur nucléosidique** chez les patients pour lesquels un contrôle virologique ne peut être obtenu sans traitement et qui nécessitent un traitement au long cours, c'est-à-dire les patients AgHBe positifs qui n'ont pas de séroconversion HBe et les patients AgHBe négatifs. Cette stratégie est également recommandée chez les patients avec une cirrhose quel que soit leur statut AgHBe.

En cas de non réponse primaire (diminution de la charge virale $< 1 \log_{10}$ à 12 semaines) à l'adéfovir (HEPSERA®), une substitution par l'entécavir (BARACLUDE®) ou le ténofovir (VIREAD®) est recommandé.

En cas de réponse virologique partielle (charge virale détectable avec PCR temps réel) :

- Chez les patients qui reçoivent lamivudine (ZEFFIX), adéfovir (HEPSERA) ou telbivudine (SEBIVO®) avec une réponse virologique partielle à 24 semaines, 2 stratégies sont envisageables :

- substitution par un antiviral plus puissant entécavir (BARACLUDE®) ou ténofovir (VIREAD)
- addition d'un antiviral plus puissant n'ayant pas de résistance croisée : ajouter ténofovir (VIREAD) à lamivudine (ZEFFIX), ou telbivudine (SEBIVO); ajouter entécavir (BARACLUDE) à adéfovir (HEPSERA).

- Chez les patients qui reçoivent entécavir (BARACLUDE) ou ténofovir (VIREAD) avec une réponse virologique partielle à la semaine 48, certains experts proposent d'ajouter l'autre antiviral afin d'empêcher la survenue de résistance au long terme. La tolérance au long terme de ténofovir (VIREAD) et d'entécavir (BARACLUDE) n'est pas connue.

En cas d'échec thérapeutique défini par une résistance au traitement antiviral incluant la lamivudine (ZEFFIX), l'adéfovir (HEPSERA), l'entécavir (BARACLUDE) ou la telbivudine (SEBIVO®), le ténofovir (VIREAD) peut être recommandé en substitution ou en association, cependant la tolérance à long terme de certaines associations est inconnue.