

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

23 janvier 2002

ZEFFIX 100 mg, comprimés pelliculés, plaquette thermoformée B/28
ZEFFIX 5 mg/ml, solution buvable, 1 flacon de 240 ml

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Lamivudine

Liste I

Prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes ou services spécialisés en Gastro-entérologie, Hépatologie, Maladies de l'Appareil Digestif Médecine interne et Infectiologie

Renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en Gastro-entérologie, Hépatologie ou en Maladie de l'Appareil Digestif ou en Médecine interne et Infectiologie.

Date de l'AMM : 29 juillet 1999 et modificatif du 23 avril 2001

Spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des Collectivités

Motif de la demande : modifications des conditions d'inscription suite à un rectificatif du résumé des caractéristiques du produit

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif :

Lamivudine

1.2 Indication actualisée:

- Hépatite B chronique non décompensée

Zeffix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique non décompensée. L'hépatite B doit être documentée par l'existence d'une répllication virale et, à l'histologie, par une inflammation hépatique active et/ou une fibrose.

Cette indication est basée sur l'analyse de marqueurs sérologiques et de données histologiques, principalement obtenue à partir d'études réalisées sur deux ans chez des patients Ag HBe positifs, avec atteinte hépatique non décompensée.

- Hépatite B décompensée

Zeffix est aussi indiqué chez les patients adultes avec une hépatite B décompensée.

1.3 Posologie actualisée:

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

La posologie recommandée de Zeffix est de 100 mg une fois par jour. Zeffix peut être pris en dehors ou au cours des repas.

Durée du traitement :

. Chez les patients Ag HBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion Ag HBe (détection des Ac anti-HBe avec disparitions de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB) confirmée par deux prélèvements sériques consécutifs à 3 mois d'intervalle au minimum ou jusqu'à la séroconversion Ag HBs.

Cette recommandation est basée sur des données limitées. L'arrêt du traitement peut également être envisagé chez les patients Ag HBe positifs en cas de perte d'efficacité mise en évidence par un retour persistant des valeurs sériques d'ALAT ou d'ADN du VHB aux valeurs mesurées avant traitement, une détérioration des signes histologiques hépatiques, ou d'autres signes d'hépatite.

. Chez les patients Ag HBe négatifs (« pré-core » mutants), la durée optimale de traitement n'est pas connue. Un arrêt du traitement peut être envisagé après séroconversion Ag HBs ou en cas de perte d'efficacité comme définies ci-dessus.

. Chez les patients qui développent un mutant YMDD (par extrapolation à partir des patients non YMDD), l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de séroconversion Ag HBe avec disparition de l'ADN du VHB confirmée par deux prélèvements sériques consécutifs (à 3 mois d'intervalle au minimum) ou en cas de perte d'efficacité comme définie ci-dessus.

. Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée l'arrêt du traitement n'est pas recommandé.

Si le traitement par Zeffix est interrompu, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de dépister d'éventuels signes de rechute de l'hépatite.

Insuffisants rénaux et hépatiques : se référer au résumé des caractéristiques du produit.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC 2001

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe
F	:	Inhibiteurs de la transcriptase reverse non nucléosides
05	:	lamivudine

2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

Interféron alfa-2a (ROFERON) - Interféron alfa-2b (VIRAFERON) - Interféron alfa-2b (INTRONA) - Vidarabine (VIRA MP) spécialité inscrite sur la seule liste des spécialités agréées aux Collectivités

2.3 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun médicament comparable n'est actuellement remboursable aux assurés sociaux.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Lors de l'examen du dossier ZEFFIX le 16 février 2000, la Commission a souhaité réexaminer le dossier 1 an plus tard afin de mieux préciser :

- le devenir des patients porteurs de la mutation YMDD
- la durée du traitement dans les diverses situations
- la durée du maintien de la séro-conversion après arrêt du traitement
- la place de ZEFFIX versus l'interféron α chez les patients naïfs

Dans ce cadre, le suivi à plus long terme (2 à 4 ans selon les études) de certains patients inclus dans les études de phase III du dossier d'AMM, a apporté des précisions sur leur évolution histologique et clinique.

Ces précisions ont été mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit du 23 avril 2001.

L'incidence de la mutation YMDD et le devenir des patients porteurs de cette mutation :

L'incidence de la mutation YMDD du VHB augmente avec la durée du traitement : 20 % après 1 an, 53 % après 3 ans, 70 % après 4 ans ; elle peut être encore plus importante chez l'immunodéprimé ».

Chez les patients avec un VHB mutant YMDD , la poursuite du traitement par la lamivudine a permis d'observer une amélioration continue des marqueurs sériques (biochimiques, virologiques) et des paramètres histologiques, et peut conduire à une séroconversion Ag HBe.

La durée du traitement dans les diverses situations :

Chez les patients n'ayant pas développé de séroconversion Ag HBe dans les études contrôlées après un an et ayant par la suite bénéficié de deux années supplémentaires de traitement par la lamivudine, 77 patients sur 128 (60 %) ont présenté une amélioration de l'inflammation hépatique et 26 sur 51 (51%) une amélioration de la fibrose septale en ponts.

Dans une étude asiatique conduite chez 58 patients, une séroconversion Ag HBe (perte d'Ag HBe et détection d'Ac anti-HBe) a été observée après un suivi de 4 ans chez 27 patients sur 58 traités par lamivudine. Parmi les 41 patients qui avaient un taux d'ALAT anormalement élevé avant traitement, 24 patients ont développé une séroconversion Ag HBe.

Des données limitées supplémentaires indiquent qu'un traitement par la lamivudine pendant 2 ans a permis de maintenir la suppression de l'ADN du VHB et la normalisation du taux d'ALAT chez les patients infectés par le VHB pré-core mutant .

La durée du maintien de la séro-conversion après arrêt du traitement :

La séroconversion Ag HBe a été maintenue chez 34 patients sur 42 suivis pendant environ 2 ans après arrêt du traitement . De plus, une séroconversion Ag HBs a été obtenue chez 9 de ces patients .

La place de ZEFFIX versus l'interféron α chez les patients naïfs

Aucune étude complémentaire versus l'interféron α n'a été réalisée.

Les études en cours menés par la firme évaluent l'efficacité de la lamivudine dans le cadre d'associations d'antiviraux ou d'antiviral et interféron.

Par ailleurs, la firme a précisé que des données complémentaires issues du suivi mis en place en Europe seront prochainement disponibles et permettront de mieux préciser :

- la durée optimale de traitement
- l'analyse des facteurs prédictifs de l'émergence de la mutation YMDD
- le bénéfice du traitement à long terme chez les pré-core mutants

L'ensemble de ces nouvelles données ne conduit pas Commission à modifier ses conclusions antérieures :

« I - Chez les patients naïfs (peu nombreux actuellement en France), l'AMM situe ZEFFIX comme une alternative à l'interféron α . Cependant il n'est pas possible actuellement de faire une comparaison clinique assurée entre ces deux médicaments (ni de leur éventuelle association).

D'autre part, s'il est mentionné que ZEFFIX est bien toléré, que son délai d'action est court, il faut prendre en compte que les données concernant :

- les conséquences cliniques des très fréquentes mutations YMDD,
 - l'efficacité chez les mutants « pre-core »
 - la durée de traitement
- sont très limitées.

II - Chez les patients qui présentent une contre-indication à l'interféron α et chez les patients avec atteinte hépatique décompensée, ZEFFIX est le seul traitement de première intention.

III - Chez les patients non répondeurs à l'interféron α , ZEFFIX est le seul traitement de deuxième intention »