



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

ZEFFIX 100 mg, comprimé pelliculé

B/28 comprimés (CIP : 34009 351 967 1 2)

ZEFFIX 5 mg/mL, solution buvable

B/1 flacon de 240mL (CIP : 34009 351 969 4 1)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	lamivudine
Code ATC (2013)	J05AF05 (antiviral à usage systémique : analogue nucléosidique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant : • Une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une répllication 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 29/07/1999 Principal rectificatif : 02/07/2010 (restriction d'indication en 2 ^{ème} intention)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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
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 nucléosides et nucléotides J05AF05 lamivudine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22/07/2010 (JO du 24/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 31 mars 2010, la Commission de la transparence a considéré que le SMR de ZEFFIX était important dans les indications de l'AMM.

Il est à noter que depuis cet avis, ZEFFIX a fait l'objet d'un rectificatif d'AMM (2 juillet 2010) restreignant son indication en seconde intention « ***lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique plus élevée n'est disponible ou approprié*** ». L'adéfovir (HEPSERA) et la telbivudine (SEBIVO) ont fait l'objet de la même restriction. Cette modification d'indication est cohérente avec le précédent avis de renouvellement et a été prise en compte par la Commission dans son avis du 16 février 2011.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« 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. 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. »

03.2 Posologie

« La posologie recommandée de ZEFFIX est de 100 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée, la lamivudine doit systématiquement être utilisée en association à un deuxième antiviral, exempt de résistance croisée à la lamivudine, afin de réduire le risque de résistance et d'obtenir rapidement l'inhibition du virus. »

cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité issues de 4 publications :

- trois méta-analyses^{1,2,3}, comparant l'efficacité relative des traitements de l'hépatite B,
- une méta-analyse⁴, comparant la lamivudine à l'interféron pegylé.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/2009 au 31/07/2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » avec notamment une mise à jour des informations sur les risques d'exacerbations de l'hépatite.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

ZEFFIX n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans le panel de prescription IMS.

D'après les données GERS (ville et hôpital), 20 412 boîtes de ZEFFIX 100 mg, comprimé pelliculé et 778 boîtes de ZEFFIX 5 mg/mL, solution buvable ont été vendues en 2014.

¹ Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M and al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139: 1218-1229

² Wiens A, Lenzi L, Venson R, Correr CJ and al. Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B : a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2013; 33(2): 144-151

³ Dakin H, Filder C, Harper C. Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Value in Health* 2010; 13: 934-945

⁴ Li WC, Wang MR, Kong L, Ren Wg and al. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or serconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *BMC Infectious Diseases* 2011;11:165-177

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hépatite B chronique et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6}.

Chez les patients ayant une hépatite chronique modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alpha (pegylé ou non pegylé) 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 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.

Chez les patients ayant une hépatite chronique avec une cirrhose décompensée, un traitement antiviral par analogue nucléosidique doit être instauré de façon urgente. L'interféron alpha est contre indiqué chez ces patients.

Lorsqu'un traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est décidé, l'entécavir (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 (adéfovir, lamivudine, telbivudine) avec une tolérance relativement bonne.

La lamivudine permet d'obtenir une diminution rapide de la réplication virale et conserve une place dans la stratégie thérapeutique, notamment chez les patients ayant une hépatite B décompensée. Au même titre que l'adéfovir (HEPSERA) et la telbivudine (SEBIVO), son indication est désormais restreinte en seconde intention « lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié ».

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 31 mars 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'hépatite B chronique est une maladie qui peut conduire à la cirrhose et ses complications que sont le carcinome hépatocellulaire et la décompensation de la cirrhose. Celle-ci associe une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale et 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 cardiotubérositaires. La décompensation de la cirrhose est un élément pronostique très péjoratif.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

⁵ Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de Recommandations 2014, sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf

⁶ EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):167-85.

► Conformément à l'AMM, il s'agit d'un traitement de seconde intention, « lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié ».

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEFFIX reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

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 de traitement.