



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

telbivudine

SEBIVO 600 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (code CIP : 34009 379 935 7 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	J05AF11 (Inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques et nucléotidiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« SEBIVO est indiqué dans le 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. L'initiation d'un traitement par SEBIVO doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale de l'AMM : 24 avril 2007 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.	
Classification ATC	2017 J J05 J05A J05AF J05AF11	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques et nucléotidiques telbivudine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15 avril 2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20 février 2013, la Commission a considéré que le SMR de SEBIVO était important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« SEBIVO est indiqué dans le 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.

L'initiation d'un traitement par SEBIVO doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période de 1^{er} septembre 2013 au 31 août 2016).

Des nouveaux signaux ont été identifiés et ont conduit à modifier le PGR depuis le dernier avis de la Commission du 20 février 2013, il s'agit :

- De l'ajout d'un risque identifié : « interaction médicamenteuse entre telbivudine et l'interféron alpha 2a pégylé »
- De l'ajout de deux risques potentiels : « Manque d'efficacité (avec ou sans développement de résistance antivirale) », « Neuropathie périphérique en monothérapie ou en combinaison avec la telbivudine et un autre interféron (autre que l'interféron alpha 2a pégylé) ».

L'analyse du PSUR 14 a conduit à une réévaluation de la balance bénéfice/risque par le PRAC en avril 2017. A l'issue de cette réévaluation et malgré le maintien de la balance bénéfice/risque dans l'indication, l'EMA a sollicité le renforcement de l'avertissement sur le risque d'acidose lactique avec ou sans stéatose hépatique ainsi qu'une mise à jour du PGR et une présentation détaillée des cas mortels dans le prochain PSUR.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission le 20 février 2013, des modifications ont été apportées au RCP et notamment concernant l'information relative au risque d'acidose lactique dans les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » (cf tableau en annexe).

04.3 Données de prescription

SEBIVO n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS.

04.4 Stratégie thérapeutique

Chez les patients ayant une hépatite 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.

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.

Au même titre que la lamivudine, l'indication d'un traitement par telbivudine est désormais restreinte en seconde intention « lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié ».

La telbivudine n'a pas d'AMM dans le traitement de l'hépatite chronique B en cas de maladie hépatique décompensée.

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 20 février 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hépatite B chronique est une pathologie grave pouvant entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie et mettre en jeu le pronostic vital,
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.
- ▀ 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 ».
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses, à savoir les autres antiviraux de seconde intention dans le traitement de l'hépatite B (lamivudine et adéfovir dipivoxil).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité SEBIVO 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 et posologie de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnement

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.

**Annexe 1 : Modifications du RCP intervenues depuis le 20 avril 2012 : tableau comparatif
Sebivo 600 mg comprimés pelliculés**

Modifications liées à la procédure EMEA/H/C/713/II/39/G du 19/09/2015

Modifications liées à la procédure EMEA/H/C/PSUSA/00002880/201608 du 23 juin 2017

	Version du 20 avril 2012	Version du 23 juin 2017																												
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	[...] <u>Acidose lactique</u> Des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques/nucléotidiques. La telbivudine étant un analogue nucléosidique, ce risque ne peut être exclu. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être arrêté en cas d'élévation rapide des aminotransférases, d'hépatomégalie progressive ou d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante. Des cas sévères, parfois fatals, ont été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique, une insuffisance rénale et une élévation des taux de lactate sérique. Il conviendra d'être prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients (en particulier des femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus de maladie hépatique. Ces patients doivent être étroitement surveillés. [...]	[...] <u>Acidose lactique</u> De rares cas d'acidose lactique ont été rapportés avec la telbivudine depuis la commercialisation. Ces cas ont été plus fréquemment rapportés comme étant secondaires à d'autres pathologies graves (par exemple rhabdomyolyse) et/ou associés à des événements musculaires (par exemple myopathie, myosite). Pour ces cas secondaires, certains ont également été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique et une insuffisance rénale. Dans certains cas, des issues fatales ont été rapportées lorsque l'acidose lactique était secondaire à une rhabdomyolyse. Les patients doivent être étroitement surveillés. Des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques/nucléotidiques. La telbivudine étant un analogue nucléosidique, ce risque ne peut être exclu. Le traitement par la telbivudine doit être arrêté en cas d'élévation rapide des aminotransférases, d'hépatomégalie progressive ou d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante. Des cas sévères, parfois fatals, ont été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique, une insuffisance rénale et une élévation des taux de lactate sérique. Il conviendra d'être prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients (en particulier des femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus de maladie hépatique. Ces patients doivent être étroitement surveillés. [...]																												
4.8 Effets indésirables	[...] Tableau 2 Effets indésirables <table><tr><th colspan="2">Troubles du métabolisme et de la nutrition</th></tr><tr><td>Rare*</td><td>Acidose lactique comme événement secondaire souvent associé à des états graves (par exemple: défaillance multiviscérale ou septicémie)</td></tr><tr><th colspan="2">Affections du système nerveux</th></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Sensations vertigineuses, céphalées</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique</td></tr><tr><th colspan="2">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</th></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Toux</td></tr></table>	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Rare*	Acidose lactique comme événement secondaire souvent associé à des états graves (par exemple: défaillance multiviscérale ou septicémie)	Affections du système nerveux		Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées	Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Fréquent	Toux	[...] Tableau 2 Effets indésirables <table><tr><th colspan="2">Troubles du métabolisme et de la nutrition</th></tr><tr><td>Rare*</td><td>Acidose lactique comme événement secondaire souvent associé à des états graves (par exemple: défaillance multiviscérale ou septicémie)</td></tr><tr><th colspan="2">Affections du système nerveux</th></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Sensations vertigineuses, céphalées</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique</td></tr><tr><th colspan="2">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</th></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Toux</td></tr></table>	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Rare*	Acidose lactique comme événement secondaire souvent associé à des états graves (par exemple: défaillance multiviscérale ou septicémie)	Affections du système nerveux		Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées	Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Fréquent	Toux
Troubles du métabolisme et de la nutrition																														
Rare*	Acidose lactique comme événement secondaire souvent associé à des états graves (par exemple: défaillance multiviscérale ou septicémie)																													
Affections du système nerveux																														
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées																													
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique																													
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales																														
Fréquent	Toux																													
Troubles du métabolisme et de la nutrition																														
Rare*	Acidose lactique comme événement secondaire souvent associé à des états graves (par exemple: défaillance multiviscérale ou septicémie)																													
Affections du système nerveux																														
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées																													
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique																													
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales																														
Fréquent	Toux																													

	Affections gastro-intestinales		Affections gastro-intestinales	
	Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'amylase, diarrhée, augmentation des taux sanguins de lipase, nausées, douleur abdominale	Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'amylase, dDiarrhée, augmentation des taux sanguins de lipase, nausées, douleur abdominale
	Affections hépatobiliaires		Affections hépatobiliaires	
	Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase	Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase
	Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins d'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins d'aspartate aminotransférase
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
	Fréquent	Rash	Fréquent	Rash
	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Affections musculo-squelettiques et systémiques	
	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase
	Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, myopathie/myosite, douleur des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur au niveau du cou et du flanc	Peu fréquent	Myopathie/myosite aArthralgie, myalgie, myopathie/myosite, douleur des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur au niveau du cou et du flanc
	Rare*	Rhabdomyolyse	Rare*	Rhabdomyolyse
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
	Fréquent	Fatigue	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Malaise	Peu fréquent	Malaise
	Investigations		Investigations	
	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase, augmentation des taux sanguins d'amylase	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase, augmentation des taux sanguins d'amylase
	Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins de l'aspartate aminotransférase
	[...]		[...]	
			Déclaration des effets indésirables suspectés	
			La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V	