

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B

ZUTECTRA 500 UI,

solution injectable en seringue préremplie

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Prévention de la réactivation de l'hépatite B
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication « Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. Les résultats de tests effectués au moins 3 mois avant la THO doivent avoir confirmé que les patients sont négatifs pour l'ADN du VHB, et ces patients doivent être négatifs pour l'Ag HBs avant le début du traitement. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZUTECTRA est un traitement de première intention dans la prévention de la réinfection par le VHB chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique et ayant un ADN viral négatif au moins 3 mois avant la transplantation, et l'Ag HBs négatif au moment de l'instauration du traitement.</p> <p>ZUTECTRA, associé à un analogue nucléosidique, peut être débuté une semaine après la transplantation hépatique, en relais d'une immunoglobuline anti-VHB administrée par voie intraveineuse.</p> <p>La durée du traitement dépendra du niveau de risque du patient à avoir une réactivation du virus, et peut aller de 4 semaines (faible risque), à un traitement d'un an ou à vie (notamment pour les patients co-infectés VHD).</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>La Commission considère que l'actualisation du schéma thérapeutique de ZUTECTRA 500 UI n'est pas de nature à modifier le niveau de l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) selon l'avis précédent (avis de la CT du 16/11/2011) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prévention de la réinfection par le VHB chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs</p>

	et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.
Population cible	La population cible peut être estimée à environ 350 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ZEUS	9
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Synthèse des données d'utilisation	12
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.5 Population cible	16
5.6 Autres recommandations de la Commission	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	La Commission a précédemment évalué la spécialité ZUTECTRA dans l'indication « Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB ≥ 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
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. Les résultats de tests effectués au moins 3 mois avant la THO [transplantation hépatique orthotopique] doivent avoir confirmé que les patients sont négatifs pour l'ADN du VHB, et ces patients doivent être négatifs pour l'Ag HBs avant le début du traitement. »
DCI (code ATC)	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B (J06BB04)
Présentation concernée	ZUTECTRA 500 UI, solution injectable en seringue préremplie – 5 seringues préremplies en verre de 1 ml (CIP : 34009 578 757 1 8)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Grifols France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 30/11/2009 (Procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication le 16/12/2015 (objet de la présente demande)
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament dérivé du sang • Médicament à prescription hospitalière (PH) – Statut particulier : sans objet
Posologie dans l'indication évaluée	Injections sous-cutanées chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des taux sériques résiduels d'anti-HBs. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une immunoglobuline humaine de l'hépatite B.
Mécanisme d'action	L'immunoglobuline de l'hépatite B contient principalement des immunoglobulines G (IgG) avec une teneur élevée en anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : cette spécialité est prise en charge dans la même indication que l'AMM. – Pour les Etats-Unis : non applicable

¹ HAS. Avis de la commission de la transparence relatif à la spécialité ZUTECTRA. 16/11/2011. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_1147586/fr/zutectra-immunoglobuline-humaine-de-l-hepatite-b

Autres indications de l'AMM	Sans objet. Cette extension d'indication remplace le précédent libellé d'indication.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué ZUTECTRA dans l'indication suivante « Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB ≥ 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 » et lui a octroyé un SMR important et une 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 ≥ 6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. (Avis du 16/11/2011) ¹ .
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 9 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (audition) Fédération SOS hépatites & maladies du foie. – Expertise externe : Non.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie et épidémiologie

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est associée à une morbi-mortalité élevée, en particulier en raison du risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications qui sont le carcinome hépatocellulaire (CHC) et la décompensation de la cirrhose. La décompensation de la cirrhose qui associe une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale 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 cardio-tubérositaires. La décompensation de la cirrhose est un élément pronostique très péjoratif.

Cette évolution défavorable dépend de nombreux facteurs liés au virus, à l'hôte et à l'environnement. Environ 316 millions de personnes sont porteuses chroniques du VHB dans le monde et environ 887 000 décès sont liés au VHB chaque année². La prévalence de l'antigène HBs, marqueur d'une hépatite B chronique en France métropolitaine en 2004, est estimée à 0,65%, soit environ 300 000 personnes, dont 45% connaissent leur statut.

D'après les données publiées par l'Agence de la biomédecine, en 2024, 1 439 greffes hépatiques ont été réalisées en France³. En 2023, 28 greffes hépatiques ont été réalisées dans un contexte de cirrhose post-hépatite B et/ou D soit 1,9% des greffes hépatiques sur cette même année⁴. Ce chiffre ne tient pas compte des THO pour CHC, cause majoritaire. Le chiffre repris par le groupe européen ELITA

² HAS. Recommandations de prise en charge des personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B. 21/09/2023.

³ Agence de la biomédecine. Prélèvement et greffe d'organes : bilan d'activité 2024 et baromètre d'opinion 2025. Disponible sur <https://presse.agence-biomedecine.fr/bilan-dactivite-2024-et-barometre-dopinion-2025/>

⁴ Agence de la biomédecine. Données chiffrées par type de greffe. Greffe hépatique. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-hepatique-0>

(*European Liver and Intestine Transplantation Association*) correspond à une **prévalence de la transplantation hépatique pour VHB ou VHD de l'ordre de 6 à 8%** entre 2011 et 2017⁵.

La réinfection par le VHB chez les patients transplantés hépatiques en raison d'une hépatopathie associée au virus B est due à la réactivation du VHB dans des sites extra-hépatiques, en dépit d'un bilan biologique indiquant une clairance préalable de l'antigène HBs, entraînant une nouvelle invasion du greffe. Elle peut survenir quelques semaines ou plusieurs années après la transplantation. Les patients sont préalablement positifs aux antigènes de surface du VHB (AgHBs) ou positifs aux anticorps anti-HBc. En l'absence de mesures prophylactiques, le risque de réinfection du greffon à partir de sites extra-hépatiques est élevé avec une survie du greffon à 5 ans < 40%⁵.

Le risque de réinfection du greffon a été considérablement réduit par la mise à des thérapies antivirales qui ont permis de réduire le risque de réinfection post-greffe en permettant aux patients candidats d'obtenir des taux d'ADN VHB indétectables avant la transplantation. Le risque serait estimé à moins de 5%⁶.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les caractéristiques clinicopathologiques varient entre une hépatite légère spontanément résolutive et une hépatite cholestatique fibrosante en passant par une hépatite chronique active et une hépatite fulminante. La maladie est associée à une baisse considérable du taux de survie des greffons et du taux global de survie des patients⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge médicamenteuse pour prévenir le risque de réactivation du VHB chez les patients transplantés hépatiques dépend du niveau de risque virologique.

Dans les recommandations européennes de 2017⁶, le risque de récurrence du VHB chez les patients ayant reçu une greffe hépatique suite à une hépatite B était précédemment classé selon 2 niveaux : le risque élevé et le risque faible prenant en compte notamment le taux d'ADN VHB et les co-infections possibles VIH et VHD.

En termes de prise en charge, elles indiquent que :

- Tous les patients sur la liste d'attente de greffe doivent être traités par des antiviraux ;
- L'association d'immunoglobuline anti-hépatite B (Ig-VHB) et d'un antiviral est recommandée après la transplantation hépatique pour prévenir le risque de réactivation de VHB ;
- Les patients avec un faible risque de réactivation peuvent arrêter les Ig-VHB et continuer une prophylaxie par antiviral uniquement ;
- Les patients AgHBs négatif recevant un greffe d'un donneur anti-HBc positif devraient recevoir une prophylaxie par antiviral.

Plus récemment, en 2020, le groupe d'experts ELITA a proposé la définition de 3 groupes de patients à risque⁵ :

⁵ C.Duvoux, L.S.Belli, J.Fung et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; Sep;54(5):583-605.

⁶ European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* août 2017;67(2):370 - 98.

⁷ Orphanet. Réinfection par l'hépatite B après transplantation hépatique. Disponible sur : [Orphanet: Réinfection par l'hépatite B après transplantation hépatique](#)

- Les patients à bas risque : ADN VHB indétectable en pré-greffe, quelle que soit l'indication de la greffe (cirrhose ou hépatite fulminante) ;
- Les patients à haut risque :
 - ADN VHB détectable au moment de la greffe,
 - Les patients avec une réactivation de VHB résultant d'une insuffisance hépatique aiguë ou chronique secondaire au VHB ;
- Les populations spécifiques : co-infection VHD, patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, patients à risque de mauvaise observance aux traitements antiviraux après la greffe.

La situation des patients transplantés y est décrite plus précisément que dans les recommandations européennes. **L'utilisation concomitante d'un antiviral de 3ème génération avec une Ig-VHB est devenue le standard de prise en charge.**

La prise en charge en post-greffe est définie ainsi :

Tout d'abord, la prévention de la réactivation du VHB post-greffe par un **antiviral (analogue nucléosidique de 3ème génération) doit être maintenue toute la vie du patient**, l'arrêt total n'est à ce jour pas recommandé.

- **Pour les patients à faible risque :** Un arrêt du traitement par Ig-VHB peut être envisagé après 4 semaines avec un taux cible d'anti-HBs compris entre 50 et 100 UI/mL, chez les patients continuant d'être traités à long terme par des antiviraux de 3ème génération ;
- **Pour les patients à haut risque :**
 - L'Ig-VHB peut être arrêtée après la greffe une fois l'ADN viral devenu indétectable ; la durée optimale de traitement n'est pas établie, mais l'association d'un antiviral avec Ig-VHB est conseillée pendant 1 an après la négativation de l'ADN viral ;
 - Des taux d'anticorps anti-HBs doivent être maintenus à un certain niveau (> 500UI/ml pendant les 3 premiers mois, puis > 100-250 pendant les 3 mois suivants, puis > 50-100 UI/mL par la suite) ;
 - L'usage des Ig-VHB à la demande (selon le suivi biologique réalisé concernant les anticorps anti-HBs) est plus coût-efficace et devrait être préféré, sauf chez les patients à risque de mauvaise observance pour lesquels un calendrier d'injections est à prévoir ;

Chez les patients co-infectés VHD, une prophylaxie par antiviral et Ig-VHB au long cours est recommandée. La prophylaxie des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire est la même et basée sur les mêmes critères virologiques que les patients qui ne sont pas atteints par ce cancer.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
IVHEBEX (Immunoglobuline humaine de l'hépatite B) LFB Biomédicaments	Prévention de la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique.	07/11/2001 (ins.)	Important	L'immunoglobuline IV anti Hbs est le seul traitement disponible pour prévenir la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique. IVheBex représente une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I)

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les immunoglobulines humaines de l'hépatite B disponibles, à savoir les spécialités IVHEBEX et ZUTECTRA, ainsi que les antiviraux de l'hépatite B. Néanmoins, en raison des tensions récurrentes d'approvisionnement et de l'évolution des résistances aux antiviraux, il persiste un besoin à disposer de nouvelles immunoglobulines humaines et d'antiviraux dans cette indication.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ZUTECTRA (immunoglobuline humaine de l'hépatite B) repose sur une étude de phase III non comparative (étude ZEUS), réalisée chez 49 patients ayant reçu une transplantation hépatique orthotopique, et tous traités par ZUTECTRA au moins une semaine après la transplantation.

Le laboratoire a également fourni les résultats :

- d'une étude prospective non interventionnelle conduite en France et en Espagne entre 2015 et 2021 (étude Roche 2022⁸) avec un suivi de 2 ans pour évaluer l'efficacité et la tolérance ainsi que la qualité de vie des patients traités par ZUTECTRA ; l'intervalle entre la TH et le début du traitement par ZUTECTRA était très variable d'un patient à l'autre (moyenne [± ET] : 91,7 [± 94,1] mois) ;
- d'une autre étude observationnelle prospective, monocentrique, réalisée entre 2014 et 2018 à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière⁹. Les patients recevaient ZUTECTRA 1 mois après la dernière dose d'Ig-VHB administrée par voie IV, dont les objectifs étaient d'évaluer l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur l'auto-administration de ZUTECTRA en termes de

⁸ Roche B, et al. Long-Term Effectiveness, Safety, and Patient-Reported Outcomes of Self-Administered Subcutaneous Hepatitis B Immunoglobulin in Liver Post-Transplant Hepatitis B Prophylaxis: A Prospective Non-Interventional Study. Ann Transplant. 2022

⁹ Lebray P et al. Hepatitis B or Delta liver transplant patients at risk of recurrence: Long term effectiveness and budget impact of low-dose subcutaneous anti hepatitis B immunoglobulin plus patient education program. Journal of Liver Transplantation vol.7 (2022)

bénéfice pour le patient, la faisabilité clinique et des coûts du passage de l'administration IV à l'administration SC, et de s'assurer de l'absence de réactivation du VHB.

Les résultats ne seront pas décrits dans la suite de l'avis prenant en compte notamment le délai entre la transplantation et la mise sous traitement de ZUTECTRA qui ne correspond pas à l'AMM, le caractère monocentrique de l'étude de Lebray et al.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ZEUS

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ZUTECTRA pour la prévention d'une réinfection par le VHB après une transplantation hépatique orthotopique (THO) chez des patients négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB. L'étude a duré 22 mois, entre le 15/12/2012 et le 24/09/2014, exclusivement en Europe (Espagne, France, Italie, Royaume-Uni).

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être en insuffisance hépatite suite à une infection au VHB, être Ag HBs négatif 7 ou 14 jours après la THO, avoir un ADN VHB indétectable au moment de l'opération, et les patients co-infectés VHD pouvaient participer à l'étude. Les patients co-infectés VIH ou VHC au moment de la transplantation étaient exclus de l'étude.

Une visite de sélection était réalisée au moment de la THO, puis l'inclusion des patients dans l'étude se faisait 8-9 jours ou 15-16 jours après la transplantation, avec un passage de l'immunoglobuline anti-VHB (Ig-VHB) par voie intraveineuse au ZUTECTRA.

Traitement reçu

Au total, 49 patients ont reçu ZUTECTRA par injection sous-cutanée, toutes les semaines ou tous les 15 jours, à des doses dépendant des concentrations sériques minimales d'anticorps anti-HBs (cibles définies dans le protocole). Après une période de suivi à l'hôpital au cours des 4 semaines suivant la THO (visites régulières toutes les semaines, ou tous les 15 jours), les patients (ou les aidants) qui ont respecté la technique d'injection et les patients qui ont présenté des concentrations sériques d'anticorps anti-HBs suffisamment élevées (> 100 UI/L) ont été autorisés à commencer l'administration à domicile (suivi tous les mois).

A noter que les patients dont les concentrations sériques d'anticorps anti-HBs diminuaient à 100 UI/L ou moins, même après adaptation de la posologie, devaient être exclus de l'étude.

La période de traitement était de 24 semaines au total, et était suivie d'une visite de clôture à J169.

Les patients pouvaient recevoir comme traitement concomitant un agent antiviral dans le cadre de la prophylaxie standard de la réinfection par VHB.

Population de l'étude

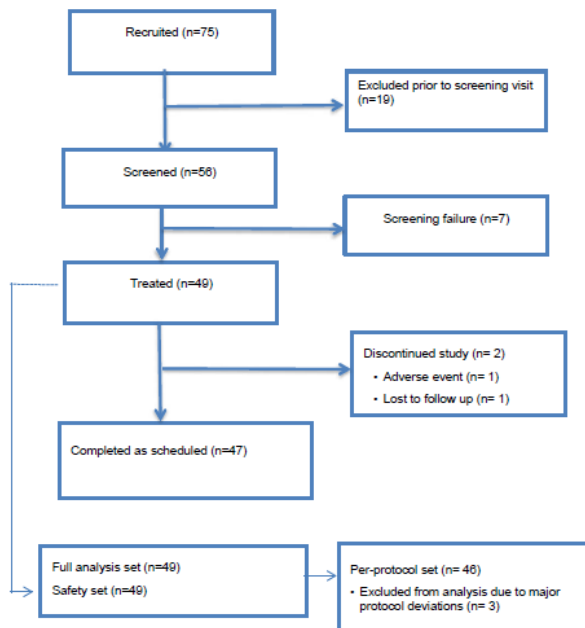


Figure 1 - Flow chart des patients de l'étude ZEUS

Sur les 75 patients recrutés, 56 ont reçu la visite de sélection, et 7 ont été exclus (4 pour ADN VHB ou Ag Hbs positif).

Les différentes populations d'analyse étaient :

- La population FAS (et la population de tolérance), composée des 49 patients ayant reçu au moins une dose de ZUTECTRA ;
- La population per protocole composée des 46 patients n'ayant pas eu de déviation majeure au protocole ;

Les patients (n=49) avaient un âge moyen de 52 ans, et étaient majoritairement des hommes (83,7%). Dans 91,8% des cas, la THO était réalisée en raison d'une cirrhose induite par le VHB ; un carcinome hépatocellulaire a été considéré comme une cause de greffe dans quasiment un cas sur deux, et 42,9% des patients étaient co-infectés par le VHD.

Il est à noter que l'ADN-VHB était détectable dans les 4 semaines ou les 3 mois avant la THO pour 10 patients (20,4%), mais il était indétectable au moment de la THO pour 48/49 des patients (une donnée manquante).

Avant la greffe, la majorité des patients recevaient un traitement par Ig-VHB ou par antiviral (81,6%). Lors de la phase de traitement, tous les patients recevaient un traitement par antiviraux (entécavir pour plus d'un patient sur deux, lamivudine pour un quart des patients et tenofovir pour un cinquième des patients), et des agents immunosuppresseurs (majoritairement le tacrolimus).

Le traitement sous-cutané par ZUTECTRA a été instauré entre le 8^{ème} et le 11^{ème} jour après la THO chez 37/49 patients (75,5%) et entre le 15^{ème} et le 18^{ème} jour chez les 12/49 patients (24,5%) ; un schéma posologique toutes les deux semaines a été sélectionné pour 59,2% des patients. Environ les deux tiers des patients (61,2%) étaient éligibles à l'auto-administration de ZUTECTRA à domicile au jour 29 selon l'évaluation de l'investigateur et la quasi-majorité (91,7%) à J113.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux d'échec après 24 semaines de traitement défini comme :

- Des concentrations sériques d'anti-HBs ≤ 100 UI/L (mesurées à chaque visite de suivi) pendant la phase de traitement actif (24 semaines) ;
- Et/ou des réinfections liées au VHB chez les patients ayant des concentrations sériques > 100 UI/L.

Le critère de jugement secondaire, sans contrôle du risque alpha, était le nombre de patients présentant une réinfection par le VHB, défini par Ag HBs positif ou des signes cliniques.

Résultats sur le critère de jugement principal

Aucun échec du traitement n'est survenu au cours de la période d'étude de 6 mois ; des concentrations sériques d'anti-HBs supérieures ≥ 100 UI/L ont été mesurées chez tous les patients, et aucun signe de réinfection par le VHB n'a été observé au cours de l'étude.

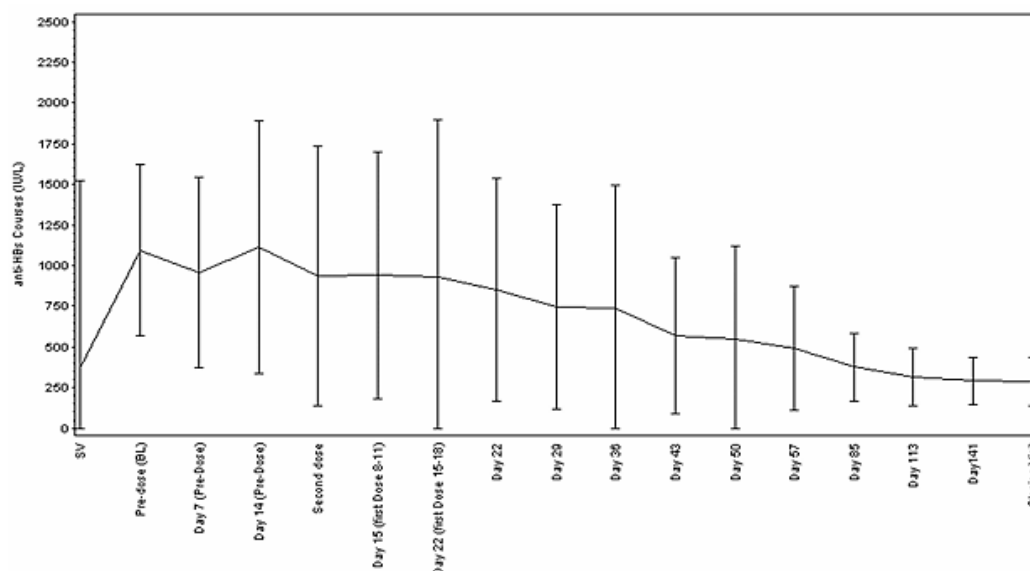


Figure 2 - Evolution des taux d'anti-HBs au cours de l'étude ZEUS

A titre informatif, aucun patient n'a présenté un test positif pour l'Ag HBs ou l'ADN VHB au cours de l'étude.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude ZEUS dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Etude pivotale ZEUS

La durée moyenne du traitement par ZUTECTRA était de 130,5 jours ($\pm 38,1$) sous administration hebdomadaire et de 143,2 jours ($\pm 16,2$) avec l'administration bimensuelle.

Au total, 139 événements indésirables (EI) ont été observés chez 45/49 patients (91,8%). Les EI les plus fréquents survenus au cours de l'étude étaient l'infection à cytomégalovirus chez 12 patients (24,5%) et le rejet d'une greffe de foie ou la suspicion d'un rejet de greffe de foie chez 5 patients (10,2%), dont 3 ont été classés comme EI graves.

Deux patients sont décédés au cours de l'étude, un rejet de greffe aigu et un CHC métastatique, non considérés comme liés au traitement.

Etude observationnelle Roche 2022

Un total de 342 EI a été rapporté chez 111/195 (56,9%) patients, parmi lesquels 133 EI chez 52 patients (26,7%) ont été considérés comme étant graves, et 7 événements avec issue fatale chez 6 patients. Aucun des décès n'a été évalué comme étant lié au traitement par ZUTECTRA.

Des EI ayant entraîné l'arrêt de l'étude ont été rapportés par 9 patients.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ZUTECTRA (version 2.0, 30/11/2014) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Réactions au site d'injection – Hypersensibilité non spécifique (avec ses symptômes potentiellement associés : céphalées, frissons, vertiges, pyrexie, vomissements et nausées, réactions allergiques, réactions cutanées transitoires, arthralgie, etc.) à l'un des composants ou aux immunoglobulines humaines – Réactions allergiques, réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Interférence avec les tests sérologiques – Transmission d'agents infectieux
Important potential interaction	<ul style="list-style-type: none"> – Interaction avec les vaccins à virus vivant atténué
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Patients co-infectés par le VIH et/ou le virus de l'hépatite C (VHC) ne sont pas inclus dans l'étude 987.

Résumé de caractéristiques du produit

« Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre de 4 810 administrations sous-cutanées de Zutectra durant quatre essais cliniques terminés et de 1 006 administrations durant une étude de sécurité post-AMM non interventionnelle (étude PASS). ».

L'EI le plus fréquent est la réaction au point d'injection (douleur, urticaire, hématome, érythème).

« Les immunoglobulines normales peuvent provoquer occasionnellement des réactions indésirables telles que des frissons, des céphalées, une fièvre, des vomissements, des réactions allergiques, des nausées, une arthralgie, une pression artérielle basse et des douleurs lombaires modérées. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Lors de l'évaluation précédente en 2011, la Commission de la transparence souhaitait « disposer de données complémentaires, à moyen et long terme, 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 terme,

- 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 ».

L'EPAR de ZUTECTRA¹⁰ fait référence à une étude PASS (N°978). Le laboratoire nous indique que les résultats sont disponibles dans le RCP de ZUTECTRA : « L'étude de sécurité post-AMM non interventionnelle (PASS 978) a recruté 61 patients adultes ayant bénéficié, 6 mois auparavant, d'une transplantation de foie due à une insuffisance hépatique induite par l'hépatite B. L'étude avait pour objectif d'évaluer le niveau d'observance chez des patients utilisant Zutectra par voie sous-cutanée en auto-administration à domicile dans le cadre d'une prévention de la réinfection par l'hépatite B. Les patients devaient être traités par Zutectra conformément aux informations et à la posologie indiquées dans le RCP. L'observance a pu être établie sur la base des taux sériques d'anti-HBs mesurés chez 57 patients (sur 61) (93 %) pour lesquels aucune valeur n'a été inférieure à 100 UI/l avec un taux sérique moyen d'anti-HBs mesuré à la dernière visite de 254,3 UI/l. Au total, 42/61 patients (68,9 %) ont reçu un traitement antiviral et 19 patients ont reçu une monothérapie par Zutectra pendant cette étude. Aucun échec thérapeutique, défini sur la base de taux positifs d'ADN du VHB et d'AgHBs, n'a été observé sur l'ensemble de la période d'étude. Aucune réinfection n'a été observée. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude ».

L'EPAR indique également l'étude 974 (étude non comparative) réalisée chez 66 patients ayant reçu une greffe rénale dans les 3 mois avant la mise sous traitement par ZUTECTRA. Les résultats cliniques ne seront pas décrits étant donné la temporalité entre la greffe et la mise sous traitement par ZUTECTRA qui ne correspond pas à celle de l'AMM actuellement en vigueur.

3.5 Modification du parcours de soins

ZUTECTRA s'administre par voie sous-cutanée, toutes les semaines ou toutes les 2 semaines selon les taux sériques résiduels d'anti-HBs. La durée du traitement dépend du niveau de risque du patient. Les injections peuvent être réalisées par le patient s'il en a les capacités et à la suite de la réalisation d'un programme d'éducation thérapeutique.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude n'est en cours ou à venir dans l'indication évaluée ou dans d'autres indications.

¹⁰ EMA. Assessment report concernant la spécialité ZUTECTRA. 16 novembre 2015.

4. Discussion

L'extension d'indication de la spécialité ZUTECTRA relative à la modification du schéma d'administration, repose sur une étude non comparative réalisée chez 49 patients ayant reçu une greffe hépatique (THO) dans un contexte d'infection préalable au VHB (étude ZEUS). Le traitement débutait 8-11 jours ou 15-18 jours après la THO pour une durée de 24 semaines, en relais d'une immunoglobuline anti-VHB administrée par voie intraveineuse. Tous les patients devaient avoir un ADN viral indétectable au moment de la transplantation.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec après 24 semaines de traitement défini comme :

- **Des concentrations sériques d'anti-HBs \leq 100 UI/L** (mesurées à chaque visite de suivi) pendant la phase de traitement actif (24 semaines) ;
- **Et/ou des réinfections liées au VHB** chez les patients ayant des concentrations sériques $>$ 100 UI/L.

Aucun échec du traitement n'est survenu au cours de la période d'étude de 6 mois ; des concentrations sériques d'anti-HBs supérieures \geq 100 UI/L ont été mesurées chez tous les patients, et aucun signe de réinfection par le VHB n'a été observé au cours de l'étude.

Cependant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Le suivi n'était que de 6 mois ;
- La stratégie de prise en charge actuelle prévoit des durées de traitement par immunoglobulines anti-VHB différentes selon le niveau de risque des patients ; certains patients, à faible risque, pourraient bénéficier d'un traitement par immunoglobulines anti-VHB (quelle que soit la voie d'administration) de 1 mois avant le maintien d'une monothérapie par antiviral au long cours. L'étude a été réalisée antérieurement à ces recommandations ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de ZUTECTRA sur la morbi-mortalité par rapport à IVHEBEX (Immunoglobuline humaine de l'hépatite B). L'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie, et sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ZUTECTRA est un traitement de première intention dans la prévention de la réinfection par le VHB chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique et ayant un ADN viral négatif au moins 3 mois avant la transplantation, et l'Ag HBs négatif au moment de l'instauration du traitement.

ZUTECTRA, associé à un analogue nucléosidique, peut être débuté une semaine après la transplantation hépatique, en relais d'une immunoglobuline anti-VHB administrée par voie intraveineuse.

La durée du traitement dépendra du niveau de risque du patient à avoir une réactivation du virus, et peut aller de 4 semaines (faible risque), à un traitement d'un an ou à vie (notamment pour les patients co-infectés VHD).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est IVHEBEX (immunoglobuline anti-VHB).

5.3 Service Médical Rendu

- La réactivation du VHB en post-greffe est une complication grave de la transplantation du foie et est associée à une baisse importante du taux de survie des greffons, et donc peut mettre en jeu le pronostic vital des patients.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte-tenu de l'absence d'échec au traitement par ZUTECTRA observée chez 49 patients transplantés hépatiques dans une étude non comparative (étude ZEUS).
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par IVHEBEX,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - d'un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et vie, et sur l'organisation des soins,

ZUTECTRA 500 UI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZUTECTRA 500 UI est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZUTECTRA 500 UI sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de l'absence d'échec au traitement par ZUTECTRA, critère de jugement pertinent, chez l'ensemble des patients inclus et traités dans l'étude ZEUS,
- un profil de tolérance jugé favorable,

et malgré :

- le design non comparatif de l'étude,
- un recul limité avec une période de suivi de 24 semaines,

la Commission considère que l'actualisation du schéma thérapeutique de ZULECTRA 500 UI n'est pas de nature à modifier le niveau de l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) selon l'avis précédent (avis de la CT du 16/11/2011) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prévention de la réinfection par le VHB chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.

5.5 Population cible

La population cible de ZULECTRA correspond aux patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB, ayant reçu une transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant d'estimer avec précision cette population cible.

Selon les données françaises de l'Agence de Biomédecine, 1 439 greffes hépatiques ont été réalisées en France en 2024³.

Selon les données européennes du groupe ELITA, les greffes hépatiques suite à une hépatopathie associée au virus B (cirrhose ou CHC) concerneraient 6 à 8% de ce type de greffes⁵.

Les données de consommation de ZULECTRA fournies par le laboratoire indiquent qu'environ 8 500 seringues sont vendues chaque année. A raison de deux injections par mois en moyenne dont la dose unitaire peut être de 500 UI ou de 1000 UI selon la concentration sanguine en anticorps anti-HBs, cette consommation correspondrait à celle de 177 patients (dose de 1000 UI) jusqu'à 354 patients (dose de 500 UI) en une année. Ce chiffre pourrait prendre en compte les 86-115 cas incidents par an, mais également les cas prévalents correspondant à des patients avec des durées de traitement supérieures à un an.

La population cible ne peut être estimée avec précision, mais peut être approchée avec les données de consommation (population rejointe) à environ 350 patients traités par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.