

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juillet 2009

VIREAD 245 mg comprimés pelliculés
Flacon / 30 comprimés (Code CIP 3585001)

Laboratoires GILEAD SCIENCES

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)

Code ATC : J05AFO7

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 12 septembre 2008 – rectificatif 22 avril 2009
Procédure centralisée

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez les patients adultes atteints d'hépatite B chronique

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)

1.2. Indication

Rappel :

« Infection par le VIH-1 : VIREAD est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par VIREAD en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles le fumarate de ténofovir disoproxil était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5 000 copies/ml).

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux le choix d'un traitement par VIREAD doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients. »

Extension de l'indication :

« Infection par le virus de l'hépatite B : Viread est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

Cette indication se base sur les réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques observées principalement chez des patients adultes naïfs de traitement par un nucléoside présentant une hépatite B chronique AgHBe positif ou AgHBe négatif avec fonction hépatique compensée».

1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et/ou le traitement de l'hépatite B chronique.

Exceptionnellement, chez des patients ayant des difficultés pour avaler, Viread peut être administré après avoir délité le comprimé dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

Chez l'adulte : La dose recommandée pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour au cours d'un repas.

Hépatite B chronique : La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativation AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4).

Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.

- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Chez l'enfant : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale : Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux.

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

Les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min.

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) : Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées.

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) : Il est recommandé d'administrer 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, mais ceci n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse : En l'absence de comprimés offrant d'autres dosages, il n'est pas possible d'adapter convenablement la posologie. Par conséquent, l'utilisation du médicament chez ce groupe de patients n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, des intervalles prolongés entre les doses pourront être définis comme suit :

Insuffisance rénale sévère : 245 mg de ténofovir disoproxil peuvent être administrés toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine).

Ces adaptations de la posologie n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques. Les simulations indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées ».

Patients sous hémodialyse - Personnes âgées - Insuffisants hépatiques : cf.RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
 J05 : Antiviraux à usage systémique
 J05A : Antiviraux à action directe
 J05AF : Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosides et nucléotides
 J05AF07 : tenofovir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les médicaments strictement comparables sont les analogues nucléosidiques et nucléotidique indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique.

Spécialités (DCI)	Indications
ZEFFIX (lamivudine) - 100 mg, cp pelliculés, B/28 - 5 mg/ml, sb, 240 ml Commercialisation : 20/08/1999	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 .
HEPSERA (adéfovir dipivoxil) - 10 mg, cp, B/30 Commercialisation : 08/04/2003	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 aminotransférases (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées ; - une maladie hépatique décompensée .
BARACLUDE (entécavir) - 0,5 mg, cp pelliculés, B/30 - 1 mg, cp pelliculés, B/30 - 0,05 mg/ml, sb, 210 ml Commercialisation : 04/09/2006	Traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Cette indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB, des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et des patients ayant un VHB résistant à la lamivudine.
SEBIVO (telbivudine) 600 mg cp pelliculés B/28 JO : 15/04/2008	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.

2.2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments à même visée thérapeutique sont les interférons alfa (pégylés ou non) indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique :

Spécialités (DCI)	Indications dans l'hépatite B
INTRONA (Interféron alfa-2b) solution injectable (voie I.V.) Commercialisation : 03/2001	Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.
PEGASYS (Interféron alfa-2b pégylé) solution injectable (voie I.V.) Commercialisation : 04/2003	Hépatite chronique B : PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une réplication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
ROFERON-A (Interféron alfa-2a) solution injectable (voie I.V.) Commercialisation : 10/2000	Hépatite chronique B de l'adulte, histologiquement prouvée, avec présence de marqueurs de la réplication virale, c'est-à-dire ADN VHB ou antigène Hbe.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique est constitué de 4 études cliniques chez des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, ayant une maladie hépatique compensée.

3.1. Efficacité

- Deux études cliniques de phase III comparatives randomisées en double aveugle ont comparé l'efficacité du ténofovir (VIREAD) à celle de l'adéfovir (HEPSERA) pendant 48 semaines. Cette première phase de traitement était suivie d'un traitement en ouvert par ténofovir (VIREAD) jusqu'à 240 semaines (en cours de réalisation).

Ces 2 études ont été réalisées chez des patients AgHBe négatifs (naïfs de traitement et prétraités) porteurs d'un virus mutant de l'hépatite B (Etude GS-US-174-0102) et chez des patients AgHBe positifs (naïfs de traitement excepté 8 patients prétraités) porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B (Etude GS-US-174-0103).

- Une étude clinique de phase II randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité du ténofovir (VIREAD) seul versus une bithérapie, ténofovir (VIREAD) associé à l'emtricitabine (EMTRIVA), chez des patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs ayant eu une réponse incomplète à un traitement à l'adéfovir (HEPSERA) pendant plus de 24 semaines (Etude GS-US-174-0106). EMTRIVA n'a pas l'indication, Hépatite B.

- Une étude clinique randomisée en double aveugle a comparé ténofovir (VIREAD) 245 mg à l'adéfovir (HEPSERA) 10mg chez les patients co- infectés VIH /VHB prétraités par la lamivudine (étude ACTG 5127) pendant 48 semaines.

Compte tenu de leurs développements cliniques concomitants, aucune étude clinique comparative n'a été réalisée par rapport l'entecavir (BARACLUDE) et à la telbivudine (SEBIVO).

3.1.1 Deux études de phase III réalisées chez les patients naïfs de traitement et prétraités AgHBe négatifs (Etude GS-US-174-0102) et chez les patients AgHBe positifs (Etude GS-US-174-0103)

Méthode : les deux études¹ ont été réalisées selon une méthodologie similaire.

Elles ont comparé, après randomisation, l'efficacité du ténofovir (VIREAD) et de l'adéfovir (HEPSERA) chez des patients AgHBe négatifs (mutation pré-core présumée) et AgHBe positifs après 48 semaines d'un traitement en double aveugle. Cette première phase de traitement était suivie d'un traitement en ouvert par ténofovir (VIREAD) jusqu'à 240 semaines :

- 375 patients AgHBe négatifs dans l'étude GS-US-174-0102 (groupe ténofovir N=250 ; groupe adéfovir N = 125),

- 266 patients AgHBe positifs dans l'étude GS-US-174-0103 (groupe ténofovir N = 176 ; groupe adéfovir N =90)

Une biopsie hépatique a été réalisée dans les 6 mois précédant le traitement et à la 48^{ème} semaine.

¹ Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Eng J Med 2008d;359:2442-55.

Critères d'inclusion communs aux 2 études :

- Homme ou femme âgé de 18 ans - 69 ans
- Maladie hépatique compensée
- Score nécro-inflammatoire de Knodell ≥ 3
- Sérologies VIH VHC VHD négatives

Critères d'inclusion spécifiques :

Etude GS-US-174-0102 :

- Patients Ag HBe négatifs (porteurs d'un virus mutant)
- Ayant reçu ou non de la lamivudine (n=41) ou de l'emtricitabine (n=2)
- ADN sérique du VHB $>10^5$ copies/ml
- ALAT \geq LSN et < 10 XLSN

Etude GS-US-174-0103 :

- Patients Ag HBe positifs (porteurs d'un virus sauvage)
- Patients naïfs de traitement (excepté 8 patients préalablement traités par lamivudine/déviaton au protocole)
- ADN sérique du VHB $>10^6$ copies/ml
- ALAT ≥ 2 et < 10 XLSN

Traitements :

- Groupe ténofovir : 300mg 1 fois par jour
- Groupe adéfovir : 10 mg 1 fois par jour

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une réponse complète à la 48^{ème} semaine (population en intention de traiter).

La réponse complète était un critère composite virologique et histologique défini par :

- un taux ADN VHB sérique < 400 copies/ml
- et
- une diminution d'au moins 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell (sans aggravation de la fibrose).

Ce critère composite n'a pas inclus de critère biochimique (diminution des transaminases hépatiques) qui a été évalué en critère secondaire.

Critères de jugement secondaires, notamment :

- Pourcentage de patients ayant une réponse histologique (diminution de 2 points au moins du score nécro-inflammatoire de Knodell (sans aggravation de la fibrose)
- Réduction médiane de la charge virale (ADN du VHB) par rapport à l'inclusion
- Pourcentage de patients avec une charge virale plasmatique VHB ≤ 400 copies/ml
- Pourcentage de patients ayant des ALAT normalisées
- Pourcentage de patients ayant une négativation AgHBe et une séroconversion HBe (détection d'anticorps anti-HBe)
- Pourcentage de patients ayant une négativation AgHBs et une séroconversion HBs (détection d'anticorps anti-HBs)

Caractéristiques des patients à l'inclusion, notamment :

Caractéristiques	Etude GS-US-174-0102 AgHBe négatifs		Etude GS-US-174- 0103 (AgHBe positifs)	
	ténofovir (N=250)	adéfovir (N=125)	ténofovir (N=176)	adéfovir (N=90)
Age, moyenne (années)	44	43	34	34
Genre masculin, %	77	78	68	71
Origine géographique, %				
Patients caucasiens	64	65	52	51
Patients asiatiques	25	24	36	36
ADN VHB, moyenne (log ₁₀ copies/ml)	6,86	6,98	8,64	8,88
ALAT (UI/mol), moyenne	128	164	142	155
Traitement antérieur par lamivudine, %	17	18	4*	0
Score nécrotico-inflammatoire de Knodell, moyenne	7,8	7,8	8,3	8,5
Score de fibrose de Knodell, moyenne	2,3	2,4	2,3	2,5
Score de fibrose de Knodell = 4 (cirrhose), %	19	20	20	21
Génotype VHB				
A, %	12	11	24	21
B, %	9	14	15	11
C, %	12	10	25	30
D, %	64	63	32	35

*8 patients (4%) ayant reçu un traitement par lamivudine ont été inclus en dépit des critères d'éligibilité.

Résultats à 48 semaines

Résultats de l'étude GS 174-0102 et l'étude GS 174-0103 en termes d'efficacité du ténofovir (VIREAD) et de l'adéfovir (HEPSERA) sur le critère principal et les principaux critères secondaires à la 48^{ème} semaine de traitement (ITT)

	Etude GS 174-0102 (AgHBe négatifs)			Etude GS 174-0103 (AgHBe positifs)		
Critères	Ténofovir 245 mg n = 250	Adéfovir 10 mg n = 125	p	Ténofovir 245 mg n = 176	Adéfovir 10 mg n = 90	p
Critère principal : Réponse complète (n/N)^a (virologique et histologique)	71% (177/250)	49% (61/125)	p < 0,001	67% (117/176)	12% (11/90)	p < 0,001
Réponse histologique (n/N)^b	72% (181/250)	69% (86/125)	NS	74% (131/176)	68% (61/90)	NS
Réduction médiane du taux d'ADN du VHB (log₁₀ copies/ml)	-4,7	-4,0	p < 0.05	-6,4	-3,7	p < 0.05
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	93% (233/250)	63% (79/125)	p < 0,001	76% (134/176)	13 % (12/90)	p < 0,001
ALAT (%) ALAT normalisée ^d	76% 180/250	77% 91/125	NS	68% 115/169	54% 49/90	p = 0,032
Sérologie HBe						
Négativation AgHBe/	N/A	N/A	N/A	22% (34/153)	18% (14/80)	NS
Séroconversion HBe	N/A	N/A	N/A	21% (32/153)	18% (14/80)	NS
Sérologie HBs						
Négativation AgHBs/	0/250	0/125	-	3% (5/158)	0% (0/82)	p = 0,018
Séroconversion H Bs	0/250	0/125	-	1% (2/158)	0% (0/82)	NS

^a Réponse complète définie comme un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell ;

^b Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell ;

^c La réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial reflète uniquement la différence entre le taux initial d'ADN du VHB et la limite de détection (LDD) du test,

^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN au début de l'étude. N/A= non applicable.

A 48 semaines de traitement, chez des patients principalement naïfs de traitement (590 / 51 prétraités) porteurs d'un virus mutant (AgHBe négatif) ou sauvage (AgHBe positif), l'efficacité du ténofovir a été supérieure à celle de l'adéfovir avec 71% versus 49% de réponse complète (taux d'ADN de VHB < 400 copies/ml et amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell) chez les patients AgHBe négatif et 67% versus 12% chez les patients AgHBe positif.

Il a été observé (critères secondaires) :

- un pourcentage plus élevé de patients ayant une charge virale ADN du VHB indétectable < 400 copies/ml dans les groupes ténofovir que dans les groupes adéfovir ;
- une réduction moyenne de la charge virale plus importante dans les groupes ténofovir que dans les groupes adéfovir.
- aucune différence significative entre les traitements en termes de réponse histologique définie comme une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.
- un pourcentage plus élevé de patients ayant eu un taux d'ALAT normalisé et ayant obtenu une négativation de l'AgHBs dans le groupe ténofovir que dans le groupe adéfovir chez les patients AgHBe positifs (étude GS-US-174-0103)

En revanche aucune différence n'a été observée entre les traitements en termes de séroconversion AgHBe.

Analyse a posteriori de 2 sous groupes à 48 semaines

Une analyse poolée à 48 semaines des 2 études (GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103) a été réalisée *a posteriori* dans 2 sous-groupes chez :

- les patients prétraités par un nucléoside (n = 51) versus les patients naïfs de traitement (n = 375) : sur les 51 patients prétraités par un nucléoside, 49 avaient reçu précédemment de la lamivudine et 2 patients de l'emtricitabine et avaient une charge virale moyenne ADN VHB de 7,2 log₁₀ copies/ml
- les patients ayant initialement un taux d'ALAT normal (n = 21) versus les patients ayant initialement un taux d'ALAT anormal (n = 405)

Chez les patients prétraités par un nucléoside par rapport à ceux naïfs de traitement par un nucléoside :

- 73% (37/51) versus 69% (258/375) ont obtenu une réponse complète au traitement ;
- 90% (46/51) versus 88% (330/375) ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml
- la réponse au ténofovir a été comparable à 48 semaines

Chez les patients ayant initialement un taux d'ALAT normal par rapport à ceux ayant initialement un taux d'ALAT anormal

- 21/21 versus 88% (356/405) ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml
- la réponse au ténofovir a été comparable à 48 semaines

Résultats à 96 semaines : suivi des patients qui ont continué le traitement jusqu'à 96 semaines

Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, les patients qui avaient été traités en double aveugle pendant 48 semaines (soit par ténofovir 245 mg, soit par adéfovir 10 mg) ont eu la possibilité de poursuivre l'étude, sans aucune interruption de traitement, en recevant en ouvert du ténofovir jusqu'à la 96^{ème} semaine.

Les pourcentages de patients randomisés dans les groupes ténofovir ou adéfovir et ayant suivi le traitement jusqu'à la 96^{ème} semaine ont été de :

- 90% (ténofovir) et 88% (adéfovir) dans l'étude GS-US-174-0102
- 82% (ténofovir) et 92% (adéfovir) dans l'étude GS-US-174-0103.

Résultats de l'étude GS 174-0102 et l'étude GS 174-0103 en termes d'efficacité sur des critères secondaires à la 96^{ème} semaine de traitement (ITT)

Critères ^a	Etude GS 174-0102 (AgHBe négatifs)			Etude GS 174-0103 (AgHBe positifs)		
	Ténofovir 245 mg (96 semaines ^b) N= 250	Adéfovir 10 mg Suivi de ténofovir 245 mg ^c N= 125	p	Ténofovir 245 mg ((96 semaines ^b) N= 176	Adéfovir 10 mg suivi de ténofovir 245 mg ^c N = 90	p
ADN du VHB (%) < 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	90% 221/234	89% 109/122	NS	76% 126/166	74% 64/86	NS
ALAT (%) ALAT normalisée ^d	72% 159/221	68% 76/111	NS	60% 96/159	65% 56/86	NS
Sérologie HBe Négatification AgHBe	N/A	N/A	N/A	26% 41/159	24% 20/83	NS
Séroconversion HBe	N/A	N/A	N/A	23% 36/159	20% 17/83	NS
Sérologie HBs Négatification AgHBs	0% 0/242	0% 0/121	-	5% 9/172	6% 5/86	NS
Séroconversion HBs	0% 0/242	0% 0/121	-	4% 7/172	5% 4/86	NS

^a Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 96^{ème} semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 96 semaines, sont inclus dans le dénominateur,

^b 48 semaines de traitement en double aveugle par fumarate de ténofovir suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament,

^c 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par fumarate de ténofovir ^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN au début de l'étude. N/A : non applicable.

La réponse virologique (charge virale plasmatique VHB ≤ 400 copies/ml), la réponse biochimique (normalisation des ALAT) et les réponses sérologiques (négatification AgHBe, séroconversion HBe chez les patients AgHBe positifs, négatification AgHBs et séroconversion HBs) ont été maintenues à 96 semaines chez les patients traités par ténofovir dans les 2 études.

En effet, les pourcentages de patients observés à 96 semaines étaient comparables (sans analyse statistique) à ceux observés à 48 semaines chez les patients traités par ténofovir dans les 2 études.

La réponse histologique n'a pas été évaluée. Une biopsie complémentaire était prévue dans le protocole entre la 228^{ème} et la 240^{ème} semaine.

Par ailleurs chez les patients AgHBe positifs (étude GS 174-0103), un nombre plus élevé de patients ont eu une négatification AgHBs et une séroconversion HBs à 96 semaines, notamment dans le groupe de traitement adéfovir suivi de ténofovir par rapport au résultat observé à 48 semaines.

3.1.2 Etude GS-US-174-0106 de phase II chez des patients ayant eu une réponse incomplète à un traitement à l'adéfovir

Cette étude (non publiée) randomisée en double aveugle a eu pour objectif de comparer une monothérapie (ténofovir) à la bithérapie (ténofovir associé à l'emtricitabine chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs ayant eu une réponse incomplète à un traitement à l'adéfovir (HEPSERA) pendant plus de 24 semaines.

Les patients randomisés (N=105) avaient une hépatite B chronique compensée, une charge virale $\geq 1\ 000$ copies/ml et avaient un traitement par adéfovir depuis au moins 24 semaines, 57% des patients randomisés dans le groupe ténofovir, *versus* 60% des patients randomisés dans le groupe ténofovir associé à l'emtricitabine, avaient déjà été traités par la lamivudine

Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une charge virale ADN du VHB < 400 copies/ml à 48 semaines de traitement.

Traitements :

- groupe ténofovir (N=53)
- groupe ténofovir associé à emtricitabine (N=52)

A 24 semaines les patients du groupe ténofovir ayant une charge virale > 400 copies/ml pouvaient être traités en ouvert par l'association ténofovir /emtricitabine.

A la 24^{ème} semaine, 66% (35/53) des patients traités par ténofovir avaient une charge virale ADN du VHB < 400 copies/ml, *versus* 69% (36/52) des patients traités par l'association emtricitabine et ténofovir (sans différence significative entre le groupe monothérapie et le groupe bithérapie).

Les comparaisons entre les groupes de traitement au-delà de la 24^{ème} semaine de traitement sont difficiles à interpréter car les investigateurs avaient la possibilité d'intensifier le traitement en associant l'emtricitabine au ténofovir en ouvert.

Des études à long terme évaluant l'efficacité et la tolérance de la bithérapie emtricitabine et ténofovir chez des patients infectés que par le VHB sont en cours.

3.1.3 Etude comparative ténofovir 245mg / l'adéfovir 10mg chez les patients co- infectés VIH /VHB

Une étude clinique randomisée en double aveugle a eu pour objectif de comparer ténofovir 245 mg à adéfovir 10 mg chez les patients co- infectés VIH /VHB prétraités par la lamivudine (étude ACTG 5127,²)

Dans cette étude, 52 patients ont été randomisés : 27 patients dans le groupe ténofovir 245 mg et 25 patients dans le groupe adéfovir 10 mg.

Les résultats ont porté sur les données disponibles à 48 semaines (n=18 patients dans le groupe ténofovir ; n=17 dans le groupe adéfovir).

Les charges virales moyennes initiales d'ADN du VHB chez les patients randomisés dans le groupe ténofovir étaient de $9,45 \log_{10}$ copies/ml (n = 27).

A la 48^{ème} semaine :

- la réduction moyenne de la charge virale d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale a été de $5,74 \log_{10}$ copies/ml *versus* $4,03$ dans le groupe adéfovir
- 11/18 patients présentaient un taux d'ALAT normal *versus* 8/17 dans le groupe adéfovir

² Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. Hepatology 2006;44:1110-6.

3.2. Résistance

Aucune mutation du VHB associée à une résistance au ténofovir n'a été identifiée.

Lors des tests sur cellules, des souches de VHB exprimant les mutations rtV173L, rtL180M et rtM204I/V associées à une résistance à la lamivudine (ZEFFIX) et la telbivudine (SEBIVO) ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,7 à 3,4 fois celle du virus de type sauvage.

Des souches de VHB exprimant les mutations rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V et rtM250V associées à une résistance à l'entécavir (BARACLUDE) ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,6 à 6,9 fois celle du virus de type sauvage.

Des souches de VHB exprimant les mutations rtA181V et rtN236T associées à une résistance à l'adéfovir (HEPSERA) ont montré une sensibilité au ténofovir de 2,9 à 10 fois celle du virus de type sauvage.

Les virus porteurs de la mutation rtA181T sont restés sensibles au ténofovir avec des valeurs de la CE₅₀ correspondant à 1,5 fois celle du virus de type sauvage.

Résistance clinique :

Chez 426 patients AgHBe négatifs (GS-US-174-0102, N= 250) et AgHBe positifs (GS-US-174-0103, N= 176) les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales.

Des évaluations par des tests de résistance génotypique ont été réalisées chez tous les patients inclus dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 et ayant eu un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la 48^{ème} semaine (n = 39) et à la 96^{ème} semaine (n = 24).

Aucune mutation associée à une résistance au ténofovir n'a été identifiée.

3.3. Tolérance (Extrait RCP)

L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques est principalement fondée sur l'expérience acquise au cours de deux études comparatives en double aveugle (GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103) réalisées chez 641 patients atteints d'hépatite B chronique et d'une maladie hépatique compensée recevant pendant 48 semaines un traitement par ténofovir 245 mg par jour (n = 426) ou par adéfovir 10 mg par jour (n = 215).

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) susceptibles d'être liés (au moins possiblement) au traitement sont les suivants :

- céphalées
- diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, nausées, distension abdominale, flatulences
- élévation du taux d'ALAT
- fatigue

Le profil de tolérance à 48 semaines dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 des patients inclus dans les groupes ténofovir a été comparable à celui des patients des groupes adéfovir à l'exception des nausées (5,4% versus 0,9%), de la diarrhée (1,4% versus 0,5%) et des douleurs abdominales (1,6% versus 0,9%).

La poursuite du traitement par ténofovir jusqu'à 96 semaines n'a donné lieu à aucun effet indésirable nouveau ni à aucune modification du profil de tolérance (nature ou sévérité des effets indésirables).

Expérience acquise depuis la commercialisation

En plus des effets indésirables rapportés lors des études cliniques, les possibles effets indésirables suivants ont été identifiés depuis la commercialisation du ténofovir :

- *Effets indésirables rares ($< 1/1\ 000$ à $\geq 1/10\ 000$) :*

Acidose lactique - pancréatite - augmentation des transaminases - rash

Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), élévation de la créatininémie.

Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été

rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir dans la pratique clinique. La tolérance rénale du ténofovir n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (ClCr < 80 ml/min).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'instauration du traitement par fumarate de ténofovir et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois.

Chez les patients ayant un risque d'insuffisance rénale, et notamment ceux qui ont eu des effets indésirables rénaux lors de l'administration d'adéfovir, il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale.

- Effets indésirables très rares (<1/10 000) :

Dyspnée – hépatite – asthénie - nécrose tubulaire aiguë.

- Effets indésirables de fréquence indéterminée :

Hypokaliémie - stéatose hépatique - rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), faiblesse musculaire, myopathie - néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë), diabète insipide néphrogénique.

Exacerbations de la maladie au cours du traitement : les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires du taux sérique d'ALAT. Une fois le traitement antiviral instauré, le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients alors que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent. Chez les patients traités par ténofovir, les exacerbations sous traitement se sont généralement produites après 4 à 8 semaines de traitement. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations du taux sérique d'ALAT ne sont généralement pas accompagnées d'une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'hépatite et doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement.

Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement : les exacerbations aiguës de l'hépatite B ont également été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B. Les exacerbations post-traitement sont habituellement associées à une élévation d'ADN du VHB et semblent le plus souvent spontanément résolutives. Des cas d'exacerbations sévères, parfois fatales, ont cependant été rapportés.

La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant cliniquement que biologiquement pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'hépatite B.

Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B peut s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car les exacerbations post-traitement de l'hépatite pourraient entraîner une décompensation hépatique.

3.4. Conclusion

Chez les patients principalement naïfs de traitement (590 patients naïfs de traitement / 51 patients prétraités) AgHBe négatifs porteurs d'un virus mutant de l'hépatite B (étude GS-US-174-0102) et AgHBe positifs porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B (étude GS-US-174-0103) l'efficacité du ténofovir a été supérieure à 48 semaines de traitement à celle de l'adéfovir en termes de réponse complète (définie comme un taux d'ADN de VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell) : 71% versus 49% chez les patients AgHBe négatifs (p < 0,001) et 67% versus 12% chez les patients AgHBe positifs (p < 0,001).

Les pourcentages de patients ayant une charge virale ADN du VHB < 400 copies/ml ont été plus élevés dans les groupes ténofovir que dans les groupes adéfovir.

En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement en termes de réponse histologique définie comme une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell. Chez les patients AgHBe positifs (étude GS-US-174-0103), le pourcentage de patients ayant eu un taux d'ALAT normalisé et ayant obtenu une négativation de l'AgHBs a été plus élevé que dans le groupe adéfovir et aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement en termes de séroconversion AgHBe.

Chez les patients prétraités par un nucléoside (n = 51) à 48 semaines dans l'analyse combinée a posteriori de 2 sous groupes des études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103), la réponse complète a été comparable à 48 semaines à celle observée chez les patients naïfs de traitement (n = 375).

A 96 semaines de traitement :

- la réponse virologique (charge virale plasmatique VHB \leq 400copies/ml),
- la réponse biochimique (normalisation des ALAT)
- les réponses sérologiques (négativation AgHBe, séroconversion HBe chez les patients AgHBe positifs, négativation AgHBs et séroconversion HBs) ont été maintenues chez les patients traités par ténofovir dans les 2 études.

Aucune donnée ne permet de préciser la durée du traitement.

Des évaluations par des tests de résistance génotypique ont été réalisées chez tous les patients inclus dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 et ayant eu un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48 (n = 39) et à la semaine 96 (n = 24).

Aucune mutation associée à une résistance au ténofovir n'a été identifiée chez les patients inclus dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 et ayant eu un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la 48 ème semaine et à la semaine 96ème semaine.

Le profil de tolérance à 48 semaines dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 des patients inclus dans les groupes ténofovir a été comparable à celui des patients des groupes adéfovir à l'exception des nausées (5,4% versus 0,9%), de la diarrhée (1,4% versus 0,5%) et des douleurs abdominales (1,6% versus 0,9 %).

La poursuite du traitement par ténofovir jusqu'à 96 semaines n'a donné lieu à aucun effet indésirable nouveau ni aucune modification du profil de tolérance (nature ou sévérité des effets indésirables).

Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir dans la pratique clinique.

La tolérance rénale du ténofovir n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min). **Par conséquent, chez les patients ayant une insuffisance rénale, ténofovir ne devra être utilisé que s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels.**

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hépatite B est une maladie virale fréquente pouvant engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Il s'agit d'un traitement de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

L'hépatite B représente, en France, un fardeau de santé publique faible (< 3 000 DALYs perdues par an d'après les estimations de l'OMS).

La lutte contre les hépatites B et C est une priorité de santé publique et améliorer la qualité des soins et de la qualité de vie des personnes atteintes d'hépatite chronique B (ou C) est un des axes stratégiques du Plan National de Lutte contre les Hépatites B et C, 2009 – 2012.

Au vu des données cliniques disponibles et compte-tenu de la place du produit dans la stratégie thérapeutique (les recommandations européennes de l'EASL de 2009 préconisent l'interféron alpha - entecavir, tenofovir - comme traitement de première ligne de l'hépatite B chronique), un impact faible en termes de morbi-mortalité peut être attendu pour la spécialité VIREAD.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour VIREAD dans le traitement de l'hépatite B chronique. Cet intérêt peut être quantifié comme faible

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ayant une maladie hépatique compensée, ténofovir disoproxil (VIREAD) a, par rapport à adéfovir dipivoxil (HEPSERA), les caractéristiques suivantes :

- une efficacité supérieure
- une moindre émergence de résistance virologique
- un profil de tolérance comparable à l'exception des nausées, de la diarrhée et des douleurs abdominales.

En conséquence, la Commission estime que VIREAD apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) par rapport à HEPSERA.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

Des recommandations ont été récemment diffusées en 2009 par l'European Association for the Study of the Liver (EASL)³:

Extrait de ces recommandations :

Traitement initial : ténofovir (VIREAD) peut-être utilisé en première ligne de même que l'interféron (pégylé ou non pégylé) et l'entécavir (BARACLUDE).

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 (patients AgHBe positifs chez qui une séroconversion HBe se produit au cours du 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'entecavir (BARACLUDE) ou la telbivudine

³ EASL Jury. EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B : *Journal of Hepatology* 50 (2009) 227-242-540

(SEBIVO), le ténofovir (VIREAD) peut être recommandé en substitution ou en association, cependant la tolérance à long terme de certaines associations est inconnue.

4.3. Population cible

La population cible pouvant bénéficier d'un traitement par ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) sont les patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en 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 prouvée.

La prévalence de l'antigène HBs, marqueur d'une hépatite B chronique en France métropolitaine en 2004, est estimée à 0.65%, soit 280 821 personnes, dont seules 44.8% connaissent leur statut ⁴ soit 126 000 personnes qui sont susceptibles de recevoir un traitement.

Le traitement de l'hépatite B chronique ne concerne que les patients à la phase active de la maladie (30% des malades selon les experts) soit environ 40 000 personnes.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension de l'indication et posologies de l'AMM.

4.4.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.4.2. Taux de remboursement : 65 % (*dans l'hépatite B*)

⁴ Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire 2007. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf (consulté le 19/06/2009).