



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

24 octobre 2007

**HEPSERA 10 mg comprimés B/30**

3615676 : 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) avec fermeture de sécurité enfant

GILEAD SCIENCES  
adéfovir dipivoxil

Date de l'AMM : 14 mai 2005 (Procédure centralisée) rectificatif 14 mai 2007

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

Motif de la demande : Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

adéfovir dipivoxil

### 1.2. Indication

Hepsera est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées
- une maladie hépatique décompensée

### 1.3 Posologie

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

*Chez l'adulte* : la dose recommandée d'Hepsera est de 10 mg (un comprimé) une fois par jour, à prendre par voie orale au moment ou en dehors des repas.

Ne pas administrer de doses supérieures.

La durée optimale de traitement n'est pas connue. La relation entre la réponse au traitement et l'évolution à long terme, par exemple le développement d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une cirrhose décompensée, n'est pas connue.

Les patients doivent être suivis tous les six mois pour les marqueurs biochimiques, virologiques et sérologiques de l'hépatite B.

L'interruption du traitement peut être envisagée comme suit :

Chez les patients AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion AgHBe (disparition de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac anti-HBe sur 2 prélèvements sériques consécutifs espacés d'au moins 3 mois) ou jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée.

Chez les patients AgHBe négatifs (mutants « pré-core »), le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée.

Chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée ou une cirrhose, il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement.

*Chez l'enfant et l'adolescent* : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de l'âge de 18 ans suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

*Personnes âgées, Insuffisants rénaux et Insuffisants hépatiques* : Se référer au RCP du produit

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

J05AF08	: HEPSERA 10 mg, comprimé
J	: Antiinfectieux à usage systémique
05	: Antiviraux à usage systémique
A	: Antiviraux à action directe
F	: Nucléoside et nucléotide inhibiteur de la transcriptase reverse
08	: adéfovir dipivoxil

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

### 2.2.1 Médicaments de comparaison

Analogue nucléosidique et nucléotidique

- ZEFFIX (lamivudine)
- BARACLUDE\* (entecavir)
- SEBIVO\* (telbuvidine)

\*Ces spécialités ne sont pas indiquées chez les patients atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique décompensée.

### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

## 2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

ROFERON (interféron alpha-2a): Hépatite chronique B, Hépatite chronique C et indications en cancérologie

INTRONA (interféron alpha-2b): Hépatite chronique B, Hépatite chronique C et indications en cancérologie

VIRAFERON (interféron alpha-2b): en cours de radiation

PEGASYS (peginterféron alpha-2a): hépatite chronique B, hépatite chronique C

## 3 RAPPEL DE L'AVIS DE LA COMMISSION du 15 octobre 2003

### Service médical rendu :

Le service médical rendu par cette spécialité est important

### Amélioration du service médical rendu :

En cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance à l'interféron alpha et de non résistance à lamivudine : adéfovir dipivoxil est une alternative à lamivudine.

Par rapport à lamivudine, adéfovir dipivoxil présente dans cette situation clinique :

- un risque moins élevé d'échappement virologique
- un risque plus élevé d'insuffisance rénale

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à lamivudine

En cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance avec l'interféron alpha et de résistance à lamivudine : adéfovir dipivoxil représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à lamivudine en terme d'efficacité.

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La Commission a souhaité dans son avis du 15 octobre 2003 « être destinataire des nouvelles données disponibles dans un délai de 1 an, afin de mieux préciser :

- l'efficacité à long terme et le maintien de la réponse virologique
- l'efficacité chez les patients résistants à la lamivudine (ZEFFIX)
- l'intérêt de l'association adéfovir et lamivudine
- la toxicité rénale ».

Les données fournies par le Laboratoire et l'analyse de ces nouvelles données sont développées ci-après.

**4-1 Analyse des données fournies par le Laboratoire prises en compte par la Commission** (nouvelles données validées par l'EMA et nouvelles données mentionnées dans l'AMM)

- 4-1-1 Efficacité à long terme chez les patients non résistants à la lamivudine (ZEFFIX)
- 4-1-2 Efficacité à long terme chez les patients résistants à la lamivudine (ZEFFIX)
- 4-1-3 Maintien de la réponse virologique : surveillance à long terme de l'émergence de résistance
- 4-1-4 Intérêt de son association à la lamivudine chez les patients résistants à la lamivudine
- 4-1-5 Tolérance

**4-1-1 Efficacité à long terme chez les patients non résistants à la lamivudine (Etude GS-98-437 Etude GS-98-438)**

**Etude GS-98-437**

(Résultats complémentaires à 72 semaines)

Rappel :

Etude versus placebo menée chez des patients atteints d'hépatite B chronique compensée AgHBe positifs non résistants à la lamivudine, (adéfovir dipivoxil 10 mg : N=171 et adéfovir dipivoxil 30 mg : N=173, placebo : N=167).

Critère principal de jugement: amélioration histologique définie comme une diminution d'au moins 2 points du score nécro inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose.

Critères secondaires, notamment :

- charge virale (médiane log<sub>10</sub> copies/ml)
- pourcentage de patients ayant un taux d'ADN du VHB < 400 copies /ml
- pourcentage de patients ayant une normalisation du taux d'ALAT.
- pourcentage de patients ayant une négativation de l'AgHBe
- pourcentage de patients ayant une séroconversion AgHBe

Résultats (rappel)

Critère principal de jugement :

Amélioration histologique (≥ 2 points du score de Knodell) 48 semaines (rappel)	adéfovir dipivoxil 10 mg (présentation commercialisée) (N=171)	Placebo (N=167)
n (%) patients	89 (53%)*	41 (25%)

\* p<0,001

L'amélioration histologique n'a pas été documentée au-delà de 48 semaines, suite à une erreur d'allocation de traitement entraînant la poursuite de l'étude en ouvert.

Résultats à 48 semaines et résultats intermédiaires à 72 semaines sur des critères secondaires (groupes adéfovir dipivoxil 10 mg et placebo N= 171+167)

<b>Critères secondaires</b>	<b>Semaine 48</b> N=288 / 338	<b>Semaine 72</b> N=288/338
Charge virale (médiane, log <sub>10</sub> copies/ml)	-3,5	-3,8
% de patients avec charge virale < 400 copies/ml*	26%	46%
Normalisation des ALAT**	67%	75%
Perte de l'AgHBe**	23%	44%
Séroconversion AgHBe**	14%	23%

\*\* Estimation de Kaplan-Meier

Conclusion :

L'efficacité en termes histologique n'a pas été documentée au-delà de 48 semaines (critère principal).

En ce qui concerne les critères secondaires, la poursuite du traitement à 72 semaines a entraîné une réduction supplémentaire des taux sériques d'ADN du VHB ainsi qu'une augmentation du pourcentage de patients ayant une normalisation des ALAT, une perte et une séroconversion AgHBe.

### **Etude GS-98-438**

(Résultats complémentaires à 240 semaines)

Rappel :

Etude versus placebo menée chez des patients AgHBe négatifs non résistants à la lamivudine, atteints d'hépatite B chronique compensée (adéfovir dipivoxil 10 mg : N=123 placebo : N=61).

Après traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg pendant 48 semaines, une nouvelle randomisation a été effectuée en aveugle, permettant aux patients de poursuivre le traitement par l'adéfovir dipivoxil 10 mg ou de recevoir le placebo pendant 48 semaines supplémentaires.

Critère principal de jugement : amélioration histologique définie par une diminution d'au moins 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell sans aggravation concomitante du score de fibrose de Knodell

Critères secondaires, notamment :

- pourcentage de patients ayant un taux d'ADN du VHB < 400 copies /ml à 48 semaines et <1 000 copies /ml à partir de 48 semaines
- pourcentage de patients ayant une normalisation du taux d'ALAT
- évaluation de la fibrose

A 96 semaines : aucune différence du score de fibrose de Knodell n'a été observé entre l'adéfovir et le placebo.

De 96 à 240 semaines : les patients qui avaient terminé les 96 premières semaines et avaient reçu le traitement par l'adéfovir dipivoxil 10 mg pendant les semaines 49 à 96, ont eu la possibilité de poursuivre le traitement en ouvert de la semaine 97 à la semaine 240.

Résultats à 48, 96, 240 semaines :

Amélioration histologique (≥ 2 points du score de Knodell) n (%)	Adéfovir dipivoxil 10mg N=123	Placebo N=61
n (%) patients		
- Semaine 48 (rappel)	<b>77/123 (64%)</b>	<b>19/61 (33%)</b>
- Semaine 192	<b>non évalué</b>	<b>17/21</b>
- Semaine 240	<b>19/24</b>	<b>non évalué</b>

En ce qui concerne les critères secondaires, la poursuite du traitement à 240 semaines chez environ les deux tiers des patients du groupe adéfovir dipivoxil a entraîné le maintien de taux sériques d'ADN du VHB indétectables et des taux d'ALAT normalisés et une amélioration du score de fibrose d'Ishak.

#### **4-1-2 Efficacité à long terme chez les patients résistants à la lamivudine (patients en pré- ou post-transplantation hépatique et patients co-infectés par le VIH)**

##### Expérience chez les patients en pré- ou post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine : (étude GS-98-435)

(Résultats complémentaires à 96 et 144 semaines pour certains patients)

Rappel :

Etude non comparative réalisée en ouvert chez 394 patients atteints d'hépatite B chronique avec un VHB résistant à la lamivudine (patients en pré-transplantation hépatique (n = 186) et en post-transplantation hépatique (n = 208).

A 48 semaines, une réduction médiane des taux sériques d'ADN du VHB a été observée de :

- 4,1 log<sub>10</sub> copies/ml chez les patients en pré-transplantation hépatique
- 4,2 log<sub>10</sub> copies/ml chez les patients en post-transplantation hépatique.

77 patients sur 109 (71%) en pré transplantation hépatique et 64 patients sur 159 (40 %) en post-transplantation hépatique ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB (< 1 000 copies/ml test de Roche Amplicor Monitor PCR).

Les résultats obtenus en termes d'efficacité ont été comparables quel que soit le profil initial des mutations de résistance à la lamivudine de l'ADN polymérase du VHB.

A 96 semaines :

- chez les patients en pré-transplantation hépatique :
  - . 25 / 33 patients (76 %) ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB
  - . 16/19 des patients ont eu une normalisation des ALAT.
- chez les patients en post-transplantation hépatique :
  - . 61 / 94 patients (65 %) ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB
  - . 46 / 66 patients (70%) ont eu une normalisation des ALAT

A 144 semaines, chez les patients en post-transplantation hépatique :

- 35 / 45 patients (78 %) en post-transplantation hépatique ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB
- 15 /26 patients ont eu une normalisation des ALAT.

La signification clinique de ces observations au regard de l'amélioration histologique n'est pas connue.

Expérience chez les patients co-infectés par le VIH et ayant un VHB résistant à la lamivudine (étude 460i) : (Résultats complémentaires à 144 semaines)

Dans cette étude non comparative ouverte, réalisée chez 35 patients atteints d'hépatite B chronique, ayant un VHB résistant à la lamivudine et co-infectés par le VIH, le traitement prolongé par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a entraîné des réductions progressives des taux sériques d'ADN du VHB et des taux d'ALAT sur toute la période de traitement allant jusqu'à 144 semaines.

La signification clinique de ces observations au regard de l'amélioration histologique n'est pas connue.

Etude observationnelle VIRESPA

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique a porté sur des patients traités par adéfovir (HEPSERA) entre juin 2001 et juin 2003, dans le cadre de son ATU.

Les critères de jugement principaux étaient la réponse virologique (décroissance du taux d'ADN du VHB, nombre de patients avec un taux indétectable évalué par PCR) et le devenir clinique (modification du score de Child Pugh et survie).

Le protocole prévoyait d'inclure 200 patients, suivis pendant deux ans. Or, les données ont été recueillies sur 125 patients dont 98 avaient une cirrhose clinique ou histologique et, pour seulement 68 d'entre eux, le médecin disposait d'un sérum en sérothèque avant le début du traitement par adéfovir et d'au moins un sérum en sérothèque tous les six mois après le début du traitement.

Du fait d'un nombre trop important de données manquantes, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en compte

**4-1-3 Maintien de la réponse virologique : surveillance à long terme de l'émergence de résistance**

Données complémentaires jusqu'à 5 ans

Résistance clinique chez des patients recevant l'adéfovir dipivoxil en monothérapie et en association à la lamivudine (patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs nucléosidiques et résistants à la lamivudine).

Dans plusieurs études cliniques (patients AgHBe positifs, patients AgHBe négatifs, patients en pré- ou post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine, patients co-infectés par le VIH et ayant un VHB résistant à la lamivudine), des analyses génotypiques ont été réalisées sur des isolats de VHB provenant de 379 patients sur un total de 629 patients traités par l'adéfovir dipivoxil pendant 48 semaines.

**Population évaluée à 48 semaines pour la résistance à l'adéfovir dans les différentes études :**

Etudes	Nombre de patients inclus dans l'étude et évalués	Nombre de patients génotypés à 48 semaines
GS-98-437 (adéfovir 30 mg)	173	84
GS-98-437 (adéfovir 10 mg)	171	131
GS-98-438	123	56
GS-98-435	96	55
GS-99-460i	35	27
GS-96-412 extension	31	26
<b>Total</b>	<b>629</b>	<b>379</b>

Aucune mutation de l'ADN polymérase du VHB associée à une résistance à l'adéfovir n'a été identifiée par le génotypage réalisé au début de l'étude et à la 48ème semaine.

Une surveillance de la résistance a été effectuée à :

- 96 semaines chez 293 patients
- 144 semaines chez 221 patients
- 192 semaines chez 116 patients
- 240 semaines chez 64 patients

(Les patients étaient inclus dans les études suivantes : étude GS-98-438 jusqu'à 240 semaines- études GS-98-435-GS-99-460i et extension d'une étude de phase II GS-96-412 jusqu'à 144 semaines)

**Nombre de patients évalués et génotypés à 96, 144, 192 et 240 semaines dans les différentes études :**

Etude	Population	96 semaines (n)		144 semaines (n)		192 semaines (n)		240 semaines (n)	
		Total	Génotypé <sup>b</sup>	Total	Génotypé <sup>b</sup>	Total	Génotypé <sup>b</sup>	Total	Génotypé <sup>b</sup>
GS-98-438	Patients AgHBe- naïfs	134	27	124	29	116	27	64	21
GS-98-435	Patients pré et post transplantation hépatique LAM R <sup>c</sup> AgHBe - /+	114	33	47	6	-	-	-	-
GS-99-460i	Patients co-inf VIH LAM R <sup>c</sup> AgHBe - /+	30	26	29	15	-	-	-	-
GS-98-412 Extension	Patients AgHBe-/+ naïfs	15	10	21	10	-	-	-	-
Total		293	96	221	60	116	27	64	21

a: Les patients des études GS-98-438 et GS-98-412 ont reçu de l'adéfovir en monothérapie alors que la plupart des patients des études 460i et 435 ont reçu l'adéfovir en association à la lamivudine

b : Les échantillons restants n'ont pas été génotypés suite à une charge virale HBV indétectable par PCR ou à un échec d'amplification par PCR sur l'échantillon sérique à 96, 144, 192 ou 240 semaines

c : LAM R<sup>c</sup> : patients résistants à la lamivudine

Deux mutations conférant une résistance clinique à l'adéfovir dipivoxil ont été identifiées dans le gène de la polymérase du VHB (rtN236T et rtA181V).

La probabilité cumulée de développer une mutation de résistance à l'adéfovir a été calculée en utilisant les tables de survie

**Probabilité cumulée de mutation associée à une résistance à l'adéfovir (jusqu'à 240 semaines):**

	Année 1 (0-48 sem)	Année 2 (49-96 sem)	Année 3 (97-144 sem)	Année 4 (145-192 sem)	Année 5 (193-240 sem)
Nombre de patients inclus	629	293	221	116	64
Patients exclus pour cause d'émergence de résistance l'année précédente	0	0	4	13	10
Patients avec l'émergence d'une résistance (mutation rtN236T ou rtA181V)	0	6	11	8	7
Incidence de la résistance à l'adéfovir	0 (0/629)	0,0205 (6/293)	0,0507 (11/217)	0,0777 (8/103)	0,1296 (7/54)
Probabilité cumulée d'une résistance à l'adéfovir	0% (1 an)	2% (2 ans)	7% (3 ans)	14,2% (4 ans)	25,4% (5 ans)
Intervalle de confiance à 95%	0 à 0,5% (1 an)	0,4 à 3,7% (2 ans)	3,8 à 10,3% (3 ans)	8,6 à 19,9% (4 ans)	16,2 à 34,5% (5 ans)



Les probabilités cumulées de développer ces mutations de résistance associées à l'adéfovir chez tous les patients traités par l'adéfovir dipivoxil étaient de :

- 0 % à 48 semaines et approximativement de,
- 2 % à 96 semaines
- 7 % à 144 semaines
- 14 % à 192 semaines
- 25 % à 240 semaines.

Résistance clinique dans les études en monothérapie réalisées chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs nucléosidiques :

**(Etude GS-98-437 : patients AgHBe positifs – Etude GS-98-438 : patients AgHBe négatifs)**

Chez les patients AgHBe positifs, l'incidence des mutations de résistance associées à l'adéfovir était de 3 % à 135 semaines et de 17 % à 189 semaines.

Chez des patients AgHBe négatifs, la probabilité cumulative de développer des mutations de résistance associées à l'adéfovir était de :

- 0 % à 48 semaines
- 3 %, à 96 semaines
- 11 % à 144 semaines
- 18 % à 192 semaines
- 29 % à 240 semaines

Le risque de développement à long terme (4 à 5 ans) d'une résistance à l'adéfovir dipivoxil a été significativement plus faible chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB étaient inférieurs aux limites de quantification (< 1 000 copies/ml) que chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB étaient >1 000 copies/ml à la 48ème semaine.

Résistance clinique dans les études dans lesquelles l'adéfovir dipivoxil a été ajouté au traitement en cours à la lamivudine chez des patients résistants à la lamivudine :

**(Etude GS-98-435 )**

Dans cette étude ouverte chez des patients en pré- ou post-transplantation hépatique dont la résistance du VHB à la lamivudine était cliniquement démontrée, aucune mutation de résistance associée à l'adéfovir n'a été observée après 48 semaines de traitement. En revanche 4 patients ayant arrêté le traitement par lamivudine ont développé la mutation rtN236T alors qu'ils recevaient l'adéfovir dipivoxil en monothérapie et tous ont présenté un rebond des taux sériques d'ADN du VHB.

Conclusion

Malgré l'absence de résultats comparatifs, le suivi à long terme à 5 ans de l'émergence des résistances à l'adéfovir dipivoxil confirme le moindre risque d'émergence de résistance par rapport à la lamivudine (24 % à 1 an jusqu'à 67% après 4 ans de traitement cf. AMM ZEFFIX)

#### **4-1- 4 L'intérêt de son association à la lamivudine chez les patients résistants à la lamivudine**

Etude GS-00-468 : étude de phase II soumise à l'EMA mais non prise en compte par l'EMA.

Etude GS-00-461 : résultats à 48 semaines déjà pris en compte dans l'avis initial

Abstract Lampertico et al (étude non publiée).

Aucune donnée nouvelle ne peut être retenue.

#### **4-1- 5 Tolérance (cf. RCP):**

##### Expérience chez les patients atteints d'hépatite compensée :

L'évaluation des effets indésirables est fondée sur les deux études (GS-98-437 et GS-98-438) dans lesquelles 522 patients atteints d'hépatite B chronique compensée ont reçu un traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil (n = 294) ou un placebo (n = 228) pendant 48 semaines.

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement au cours des 48 premières semaines de traitement sont énumérés ci-après, par fréquence (très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ou fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )).

- Affections du système nerveux :

Fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) : céphalées.

- Affections gastro-intestinales :

Fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, dyspepsie, flatulences.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : asthénie.

Avec la poursuite du traitement réalisée chez 125 patients AgHBe négatifs (d'une durée allant jusqu'à 240 semaines), le profil d'événements indésirables restait globalement inchangé. Aucune modification cliniquement significative de la fonction rénale n'a été observée.

Cependant des augmentations légères à modérées des concentrations sériques de créatinine, une hypophosphatémie et une diminution de la concentration en carnitine ont été rapportées au cours de la poursuite du traitement chez 3 %, 4 % et 6 % des patients.

##### Expérience chez les patients en pré- et post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine :

Des patients atteints d'hépatite B chronique, avec un VHB résistant à la lamivudine, en pré- (n = 226) et post-transplantation hépatique (n = 241), ont été traités, dans le cadre d'une étude ouverte, par 10 mg d'adéfovir dipivoxil une fois par jour jusqu'à 203 semaines, la durée médiane de traitement ayant été de 51 et de 99 semaines.

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement sont listés ci-dessous, par classes de systèmes d'organes corporels et par fréquence.

(très fréquents :  $\geq 1/10$  ou fréquents :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) :

- Affections du système nerveux :

Fréquents : céphalées.

- Affections gastro-intestinales :

Fréquents : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquents : éruption cutanée, prurit.

- Affections du rein et des voies urinaires :

Très fréquents : augmentation de la créatininémie.

Fréquents : altération de la fonction rénale, fonction rénale anormale, hypophosphatémie.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquents : asthénie.

Des modifications de la créatininémie ont été observées très fréquemment. Elles ont concerné les patients ayant de multiples facteurs de risque de modification de la fonction rénale, notamment l'utilisation concomitante de ciclosporine et de tacrolimus. Elles ont généralement été d'intensité légère à modérée, bien que certains cas d'insuffisance rénale aient été rapportés.

Quatre pour cent (19/467) des patients ont arrêté leur traitement par adéfovir dipivoxil à cause d'événements indésirables rénaux.

Expérience depuis la commercialisation : Outre les effets indésirables de l'adéfovir dipivoxil identifiés lors des études cliniques, des pancréatites ont été identifiées depuis sa commercialisation.

## **4-2 Conclusion**

Chez les patients AgHBe positif naïfs de traitement (étude GS-98-437), l'efficacité en termes histologique n'a pas été documentée au-delà de 48 semaines. La poursuite du traitement à 72 semaines a entraîné une réduction supplémentaire des taux sériques d'ADN du VHB ainsi qu'une augmentation du pourcentage de patients ayant une normalisation des ALAT, une perte et une séroconversion AgHBe.

Chez les patients AgHBe négatif naïfs de traitement (étude GS-98-438), l'efficacité en termes histologique a été observée à la 240ème semaine chez un nombre limité de patients évalués (19 patients /24 patients évalués sur 123 patients inclus). La poursuite du traitement à 240 semaines chez environ les deux tiers des patients du groupe adéfovir dipivoxil a par ailleurs entraîné le maintien de taux sériques d'ADN du VHB indétectables, des taux d'ALAT normalisés et une amélioration du score de fibrose.

Chez les patients résistants à la lamivudine en pré- ou post-transplantation hépatique et chez les patients résistants à la lamivudine co-infectés par le VIH, des réductions progressives des taux sériques d'ADN du VHB et des taux d'ALAT ont été observés à 96 semaines chez les patients pré-transplantés et à 144 semaines chez les patients post-transplantés et chez les patients co-infectés par le VIH.

La signification clinique de ces observations au regard de l'amélioration histologique n'est pas connue.

Malgré l'absence de résultats comparatifs, le suivi à long terme à 5 ans de l'émergence des résistances à l'adéfovir dipivoxil confirme un moindre risque d'émergence de résistance par rapport à la lamivudine (approximativement 25% versus 71% après 5 ans de traitement selon les experts)

Aucune donnée nouvelle ne peut être retenue sur l'intérêt de l'association de l'adéfovir dipivoxil chez les patients résistants à la lamivudine.

Avec la poursuite du traitement réalisée chez 125 patients AgHBe négatifs non résistants à la lamivudine (d'une durée allant jusqu'à 240 semaines), le profil des événements indésirables est resté globalement inchangé. Aucune modification cliniquement significative de la fonction rénale n'a été observée.

Chez les patients en pré- et post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine traités pendant une durée allant jusqu'à 203 semaines, des modifications de la créatininémie ont été observées très fréquemment. Elles ont concerné les patients ayant de multiples facteurs de risque de modification de la fonction rénale, notamment l'utilisation concomitante de ciclosporine et de tacrolimus. Quatre pour cent (19/467) des patients ont arrêté leur traitement par adéfovir dipivoxil à cause d'évènements indésirables rénaux.

## **5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **5.1 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.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

## 5.2 Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des données de suivi à long terme fournies par la firme, notamment en termes d'émergence de résistance et de tolérance rénale, la Commission estime que l'adefovir (HEPSERA) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique actuelle des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique compensée ou décompensée.

## 5.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations<sup>1</sup> sont actuellement de prescrire :

Chez les patients ayant une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation,

- en première intention : l'interféron alfa
- en cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance à l'interféron alfa, les analogues nucléosidiques : lamivudine (ZEFFIX), et analogue nucléotidique : adéfovir (HEPSERA).

L'entecavir ( BARACLUDE) et la telbivudine (SEBIVO), analogues nucléosidiques ayant obtenu l'AMM postérieurement à la Conférence de consensus, peuvent être utilisés chez ces patients.

Chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée :

- analogue nucléosidique : lamivudine (ZEFFIX)
  - analogue nucléotidique : adéfovir (HEPSERA)
- en monothérapie, en bithérapie éventuellement chez les patients décompensés cirrhotiques, en l'attente de la transplantation
- L'entecavir ( BARACLUDE) et la telbivudine (SEBIVO) n'ont pas l'indication chez ces patients.

Les récentes recommandations américaines<sup>2</sup> sur le traitement de l'hépatite chronique virale B ont préconisé, dans les situations où les analogues nucléosidiques ou nucléotidique sont indiqués, de privilégier les spécialités ayant les plus faibles risques de développement de résistance.

## 5.4 Population cible

D'après une étude de l'InVS et de la CNAMTS<sup>3</sup> chez les assurés sociaux du régime général en 2003-2004, la prévalence de l'hépatite B chronique en France serait de 0,68% chez les sujets âgés de 18 à 80 ans, soit environ 300 000 personnes .

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 90 000 patients.

---

<sup>1</sup> EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B, *Journal of Hepatology* 2003 ; 38 : 533-540

<sup>2</sup> Lok. A. S. F and McMahon B. J. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, Vol. 45, No 2, 2007. pp 507-539

<sup>3</sup> Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004.

Selon les experts, 5% des patients auraient une contre-indication à l'interféron alpha et 70% à 80% des patients traités par interféron alpha seraient en échec au traitement en raison d'une inefficacité ou d'une intolérance.

Sur ces bases, parmi les 90 000 patients atteints d'hépatite chronique active, 64 000 patients à 73 000 patients auraient une contre-indication ou une intolérance ou un échec à l'interféron alpha.

La population cible de HEPSERA peut être estimée entre 64 000 et 73 000 patients.