HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

29 novembre 2006

**BARACLUDE 0,5 mg comprimé pelliculé B / 30**
376289-7 : 30 plaquettes thermoformées aluminium de 1 comprimé

**BARACLUDE 1 mg comprimé pelliculé B / 30**
376291-1 : 30 plaquettes thermoformées aluminium de 1 comprimé

**BARACLUDE 0,05 mg/ml solution buvable flacon B/1**
376292-8 : 1 flacon polyéthylène de 210 ml avec fermeture de sécurité enfant avec cuillère-mesure polypropylène

BRISTOL-MYERS SQUIBB

entecavir
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.

Date de l'AMM : 26 juin 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Entecavir

### 1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouvel analogue nucléosidique indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une maladie hépatique compensée.

### 1.3 Indication

BARACLUDE est indiqué dans le 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 prouvée(s).

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.

### 1.4 Posologie

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

BARACLUDE doit être pris par voie orale, une fois par jour.

*Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique* :
la posologie recommandée est de 0,5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments.

*Patients résistants à la lamivudine* (c'est-à-dire avec la mise en évidence d'une virémie pendant leur traitement par la lamivudine, ou de mutations de résistance à la lamivudine) :
la posologie recommandée est de 1 mg une fois par jour, et doit être prise dans ce cas à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas).

*Durée du traitement*: la durée optimale du traitement n'est pas connue. 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 HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs espacés d'au moins 3 à 6 mois) ou jusqu'à la séroconversion HBs, ou en cas de perte d'efficacité.

- Chez les patients AgHBe négatifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé pendant plus de 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

*Enfants et adolescents, personnes âgées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique* : cf. Résumé des Caractéristiques du produit

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.3 Classement ATC 2006

**J** **:** Anti-infectieux généraux à usage systémique
**05** **:** Antiviraux à usage systémique
**A** **:** Antiviraux à action directe
**F** **:** Inhibiteurs de la transcriptase reverse non nucléosides
**10** **:** Entecavir

### 2.4 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.4.1 Médicaments de comparaison (Hépatite B)

Analogue nucléosidique et nucléotidique
- lamivudine (ZEFFIX)*
- adéfovir (HEPSERA)*

*Ces 2 spécialités ont une indication complémentaire chez les patients atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique décompensée.

### 2.5 Médicaments à même visée thérapeutique

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

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

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

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

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique est constitué de 3 études cliniques comparatives chez des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, présentant une maladie hépatique compensée.

### 3.3 Efficacité

Trois études cliniques comparatives randomisées en double aveugle ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'entecavir (BARACLUDE) par rapport à la lamivudine (ZEFFIX) pendant 52 semaines :

- 2 études chez des patients naïfs de traitement AgHBe positifs porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B (Etude 022)[1] et AgHBe négatifs porteurs d'un virus mutant de l'hépatite B (Etude 027)[2] à la dose de 0,5 mg/ jour d'entecavir.

[1] Chang TT, Gish RG et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2006; 354 (10): 1001-10

[2] Lai CL Shouval D et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2006; 354 (10): 1011-20

- 1 étude chez des patients résistants à la lamivudine AgHBe positifs (Etude 026)[3] à la posologie de 1mg/jour d'entecavir.
La durée de traitement a été de 52 semaines.

L'efficacité du traitement était évaluée :
- sur un critère histologique à 48 semaines (étude 022 - étude 027)
- sur 2 sous-critères : un critère histologique et un critère composite virologique et biochimique à 48 semaines (étude 026).

La réponse au traitement sur des critères virologiques à 48 semaines déterminait la poursuite du traitement au-delà de 52 semaines :
- les répondeurs virologiques complets* à 48 semaines arrêtaient leur traitement à 52 semaines et étaient suivis 24 semaines après l'arrêt du traitement
- les répondeurs virologiques partiels** à 48 semaines continuaient leur traitement au-delà des 52 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse complète ou au maximum jusqu'à la 96 ème semaine.
-

(*répondeurs virologiques complets = charge virale ≤ 700 000 copies/ml et perte de l'antigène HBe chez les patients AgHBe positifs ou normalisation des ALAT < 1 x LSN chez les patients AgHBe négatifs
** répondeurs virologiques partiels = charge virale ≤ 700 000 copies/ml)

Compte tenu de leurs développements cliniques concomitants, aucune étude clinique comparative n'a été réalisée par rapport à l'adéfovir.

### 3.1.1 Etudes réalisées chez les patients naïfs de traitement (études 022 et 027)

L'étude 022 a été réalisée chez 709 patients adultes porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B (AgHBe positif) :
- 354 patients dans le groupe entecavir à la posologie de 0,5 mg /j
- 355 patients dans le groupe lamivudine à la posologie de 100 mg/jour

L'étude 027 a été réalisée chez 638 patients adultes porteurs d'un virus mutant de l'hépatite B (AgHBe négatif) :
- 325 patients dans le groupe entecavir à la posologie de 0,5 mg /jour
- 313 patients dans le groupe lamivudine à la posologie de 100 mg/jour)

Les deux études ont inclus des patients adultes naïfs de traitement ayant une maladie hépatique compensée, une réplication virale active quantifiée par la mesure de l'ADN du VHB, une infection chronique de l'hépatite B définie par un AgHBs sérique positif, histologiquement prouvée, des taux élevés d'ALAT. Aucun patient co-infecté par le VHB et le VIH n'a été inclus dans ces études.

Critère principal de jugement (études 022 et 027)
Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant eu une amélioration histologique à la 48ème semaine par rapport à la valeur initiale (une biopsie hépatique était réalisée à la 48 ème semaine)
Cette amélioration était définie par l'amélioration du score de Knodell « nécro-inflammatoire » (une diminution d'au moins 2 points du score HAI de Knodell) sans aggravation de la fibrose.

Principaux critères secondaires (études 022 et 027)
Les principaux critères secondaires étaient les suivants à la 48ème semaine :
- réduction de la charge virale ($log_{10}$ copies/ml)

[3] Sherman M, Yurdaydin C et al. Entecavir for treatment of lamivudine refractory, HbeAg- positive chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2006 ; 130:2039-2049

- ADN du VHB indétectable (< 300 copies/ ml en PCR)
- normalisation des ALAT (≤ 1 fois LNS)
- séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac anti-HBe / étude 022)

L'analyse statistique était initialement prévue en hypothèse de non-infériorité. En cas de non-infériorité démontrée, une analyse statistique était prévue en vue de démontrer la supériorité de l'entecavir par rapport à la lamivudine.

**Résultats de l'étude 022 et 027 en termes d'efficacité sur le critère principal et les principaux critères secondaires à la 48 ème semaine de traitement (ITT modifié : données manquantes =échec)**

| | **Ag HBe positifs N (%) (Etude 022)** | | p | **Ag HBe négatifs N(%) (Etude 027)** | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Entecavir 0,5mg 1 fois/jour | Lamivudine 100mg 1 fois/jour | | Entecavir 0,5mg 1 fois/jour | Lamivudine 100mg 1 fois/jour | |
| N | 314[a] | 314[a] | | 296[a] | 287[a] | |
| **Amélioration histologique[b]** | **226 (72%)** | **195 ( 62%)** | **<0,05** | **208 (70%)** | **174 (61%)** | **<0,05** |
| N | 354 | 355 | | 325 | 313 | |
| Réduction de la charge virale ($log_{10}$ copies/ml) | -6,86 ± 2,0 | -5,39 ± 2,6 | <0,05 | -5,04 ± 1,7 | -4,53 ± 1,9 | <0,05 |
| ADN du VHB indetectable (< 300 copies/ ml PCR)[c] | 236 (67%) | 129 (36%) | <0,05 | 293 (90) | 225 (72) | <0,05 |
| Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LNS) | 242 (68%) | 213 (60%) | <0,05 | 253 (78) | 222 (71) | <0,05 |
| Séroconversion HBe | 74 (21%) | 64 (18%) | NS | - | - | - |
| Répondeurs virologiques complets* | 74 (21%) | 67(19%) | NS | 275 (85%) | 245 (78%) | <0,05 |
| Répondeurs virologiques partiels** | 247(70%) | 165 (46%) | | 34 (10%) | 34 (11%) | |

[a] patients avec une histologie évaluable (Score nécroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)
[b] critère principal
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

*répondeurs virologiques complets = charge virale ≤ 700 000 copies/ml et perte de l'antigèneHBe chez les patients AgHBe positifs ou normalisation des ALAT < 1,25 x LSN chez les patients AgHBe négatifs
** répondeurs virologiques partiels = charge virale ≤ 700 000 copies/ml

A 48 semaines de traitement, chez des patients naïfs de traitement porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif) ou mutant (AgHBe négatif), l'efficacité de l'entécavir a été, en termes d'amélioration histologique, statistiquement supérieure à celle de la lamivudine sur le score de Knodell « nécro-inflammatoire : 72% versus 62% chez les patients AgHBe positifs et 70% versus 61% chez les patients AgHBe négatifs.

Par ailleurs, il a été observé dans le groupe entecavir un pourcentage plus élevé de patients que dans le groupe lamivudine ayant :
- une réduction de la charge virale (par rapport à la valeur initiale)
- une charge virale indétectable
- une normalisation des ALAT.

Le pourcentage de patients avec séroconversion HBe n'était pas statistiquement différent dans les 2 groupes entecavir et lamivudine.

**Suivi des patients répondeurs virologiques complets 24 semaines après l'arrêt du traitement de 52 semaines dans les études 022 et 027**
**(charge virale ≤ 700 000 copies/ml et perte de l'antigèneHBe ou normalisation des ALAT < 1,25 x LSN) :**
Après 52 semaines de traitement, et 24 semaines de suivi chez les patients répondeurs virologiques complets, la réponse virologique complète a été maintenue chez :
- 42/74 (57 %) patients AgHBe positifs dans le groupe entecavir versus 22/67 (33%) patients dans le groupe lamivudine (étude 022)
- 126/275 (46%) patients AgHBe négatifs dans le groupe entecavir versus 76/245 (31%) patients dans le groupe lamivudine (étude 027)

**Suivi des patients répondeurs virologiques partiels (charge virale ≤ 700 000 copies/ml) qui ont continué leur traitement au-delà des 52 semaines de traitement (médiane de 96 semaines)**
Après une deuxième année de traitement chez le patients AgHBe positifs répondeurs virologiques partiels, les réponses virologiques du groupe entecavir se sont améliorées :
37/243 (15%) patients dans le groupe entecavir et 26/164 (16%) patients dans le groupe lamivudine sont devenus des répondeurs virologiques complets (charge virale ≤ 700 000 copies/ml et perte de l'antigèneHBe) bien que les pourcentages constatés de patients avec séroconversion HBe aient été faibles (21% à 48 semaines et 31 % à 96 semaines), sans différence significative entre les 2 traitements entecavir et lamivudine à 96 semaines.

**Nombre total de patients répondeurs virologiques complets et nombre total de patients avec séroconversion HBs observés au cours des 2 années de traitement :**
Chez les patients AgHBe positifs :
- le nombre total de répondeurs virologiques complets a été de :
111/354 (31%) patients dans le groupe entecavir et de 93/355 (26%) dans le groupe lamivudine
- le nombre total de patients avec séroconversion HBs a été de :
6/354 patients dans le groupe entecavir et de 8/355 patients dans le groupe lamivudine

Chez les patients AgHBe négatifs :
- le nombre total de répondeurs virologiques complets a été de :
286/325 (88 %) patients dans le groupe entecavir et de 253/313 (81%) patients dans le groupe lamivudine.
- le nombre total de patients avec séroconversion HBs a été de :
0/325 dans le groupe entecavir et de 1/313 patients dans le groupe lamivudine

### 3.1.2 <u>Etudes réalisées chez les patients résistants à la lamivudine</u> (étude 026)

L'étude 026 a été réalisée chez 246 patients adultes porteurs d'un virus sauvage AgHBe positif résistant à la lamivudine :
-141 patients dans le groupe entécavir à la posologie de 1 mg /jour
-145 patients dans le groupe lamivudine à la posologie de 100 mg/jour

Les patients traités par la lamivudine à l'inclusion recevaient dans l'étude soit l'entecavir soit continuaient le traitement par la lamivudine.

Les patients porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B (AgHBe positif) étaient des patients adultes porteurs de virus résistants à la lamivudine (85 % présentaient des mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion) ayant une maladie hépatique compensée, une réplication virale active quantifiée par la mesure de l'ADN du VHB, une infection chronique de l'hépatite B définie par un AgHBs sérique positif, histologiquement prouvée, des taux élevés d'ALAT. Aucun patient co-infecté par le VHB et le VIH n'a été inclus dans ces études.

Critère principal de jugement:
Le critère principal de jugement était défini par 2 sous-critères :
- critère histologique : amélioration histologique (une diminution d'au moins 2 points du score de Knodell nécro-inflammatoire) sans aggravation de la fibrose
- critère composite : pourcentage de patients avec un ADN-VHB < 700 000 copies/ml et une normalisation des ALAT (< 1,25 x LSN).

Principaux critères secondaires :
Les principaux critères secondaires étaient les suivants :
- réduction de la charge virale ($log_{10}$ copies/ml)
- ADN du VHB indétectable (< 300 copies/ ml en PCR)
- normalisation des ALAT (≤ 1 fois LNS)
- séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac anti-HBe)

L'analyse statistique était initialement prévue en hypothèse de non-infériorité. La non-infériorité ayant été démontrée, une analyse statistique a été réalisée en vue de démontrer la supériorité de l'entecavir par rapport à la lamivudine.

**Résultats de l'étude 026 en termes d'efficacité sur le critère principal et sur les principaux critères secondaires à la 48 ème semaine de traitement (ITT modifié : données manquantes =échec) :**

| | **Ag HBe positifs** N(%) **(Etude 026)** | | **p** |
|---|---|---|---|
| | Entecavir 1 mg 1 fois/jour | Lamivudine 100 mg 1 fois/jour | |
| N | 124[a] | 116[a] | |
| **Amélioration histologique[b]** | **68 (55%)** | **32 (28%)** | **< 0,05** |
| **ADN-VHB indétectable et normalisation des ALAT (< 1,25 x LSN).** | **77 (55%)** | **6(4%)** | **< 0,05** |
| N | 141 | 145 | |
| Réduction de la charge virale ($log_{10}$ copies/ml) | -5,11 ± 0.196 | -0.48 ± 0.175 | < 0,05 |
| ADN du VHB indetectable (< 300 copies/ ml en PCR)[c] | 27 (19%) | 2 (1) | < 0,05 |
| Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LNS) | 86 (61%) | 22 (15%) | < 0,05 |
| Séroconversion AgHBe | 11 (8%) | 4 (3%) | NS |
| Répondeurs virologiques complets* | 13(9%) | 1 (1%) | < 0,05 |
| Répondeurs virologiques partiels** | 80(57%) | 7 (5%) | |

[a] patients avec une histologie évaluable à la l'inclusion (Score nécro-inflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)
[b] critère principal
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)
*répondeurs virologiques complets = charge virale ≤ 700 000 copies/ml et perte de l'antigèneHBe
** répondeurs virologiques partiels = charge virale ≤ 700 000 copies/ml

A 48 semaines de traitement, chez des patients ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite B, résistants à la lamivudine et porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif) l'efficacité de l'entecavir a été statistiquement supérieure à celle de la lamivudine :
- en termes d'amélioration histologique sur le score de Knodell «nécro-inflammatoire» (55% versus 28%, p<0,05)
- en termes virologique et biochimique sur le critère composite (55% versus 4%,p<0,05)

Par ailleurs, il a été observé à 48 semaines dans le groupe entecavir un pourcentage plus élevé de patients que dans le groupe lamivudine ayant :

- une réduction de la charge virale (par rapport à la valeur initiale),
- une charge virale indétectable et
- une normalisation des ALAT.

Le pourcentage de patients avec séroconversion AgHBe n'a pas été statistiquement différent entre les 2 groupes (entecavir et lamivudine).

**Suivi des patients répondeurs virologiques partiels (charge virale ≤ 700 000 copies/ml) qui ont continué leur traitement au-delà des 52 semaines de traitement (étude 026) :**
Les patients répondeurs virologiques partiels (ADN-VHB < 700 000 copies/ml) à 48 semaines ont poursuivi leur traitement au-delà de 52 semaines
(77 patients dans le groupe entecavir- 3 patients dans le groupe lamivudine) :
9/77 patients dans le groupe entecavir et 0/3 patients dans le groupe lamivudine sont devenus des répondeurs complets (charge virale ≤ 700 000 copies/ml et perte de l'antigèneHBe)

**Nombre total des patients répondeurs virologiques complets (charge virale ≤ 700 000 copies/ml) et perte de l'antigène HBe) et nombre total de patients avec séroconversion HBs observés au cours des 2 années de traitement :**
Le nombre de patients répondeurs virologiques complets cumulés a été de 22/141 dans le groupe entecavir versus (1/145) dans le groupe lamivudine.
Le nombre de patients avec séroconversion HBs cumulés a été de :
1/141 dans le groupe entecavir et de 0/145 dans le groupe lamivudine.

### 3.1.3 Autres données

Une métaanalyse portant sur la comparaison de l'efficacité de l'entecavir à celle de la lamivudine et à celle de l'adéfovir dont seul l'abstract est disponible (40th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver / Paris 13-17 avril 2005) n'a pas été évaluée par les autorités d'enregistrement et n'a pas été analysée ci-après.
Les comparaisons indirectes jointes au dossier ne sont pas suffisamment détaillées pour apprécier leur niveau de preuve.

### 3.2 Résistance clinique

Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (n = 549), traités par l'entécavir jusqu'à 48 semaines, des analyses génotypiques de l'ADN sérique du VHB n'ont pas mis en évidence de mutations du gène de l'ADN polymérase du VHB, associées à une résistance phénotypique à l'entecavir. Aucune émergence de résistance n'a été observée à 96 semaines chez les patients non porteurs de mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion.

Chez patients résistants à la lamivudine traités pendant 48 semaines par l'entécavir, les analyses génotypiques et phénotypiques des isolats ont identifié chez 6% (12/189) des patients l'émergence de mutations de résistance à l'entecavir lorsque des mutations de résistance à la lamivudine (M204V/I±L180M) étaient présentes.
La fréquence totale des rebonds virologiques dus aux mutations de résistance à l'entecavir a été de 9% (14/154) entre les semaines 48 et 96.
Les mutations de résistance à l'entecavir ont été observées à l'inclusion chez 23/372 (6,2%) des patients résistants à la lamivudine, indiquant qu'un traitement par la lamivudine peut sélectionner ces mutations de résistance et qu'elles peuvent exister à une faible fréquence avant le traitement par l'entecavir.
L'entécavir présente un profil de résistance plus favorable que celui de la lamivudine qui induit une fréquence plus importante de résistance (15 à 20 % par an).

### 3.3 Tolérance

L'évaluation des effets indésirables est fondée sur quatre études cliniques (3 études de phase III et 1 étude de phase II) au cours desquelles 1 720 patients atteints d'hépatite chronique B ont reçu un traitement par 0,5 mg d'entecavir par jour (n = 679), par 1 mg d'entecavir par jour (n = 183), ou par de la lamivudine (n = 858) pendant 107 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents, quelle que soit leur sévérité ont été :

- des céphalées (9%),
- de la fatigue (6%),
- des sensations vertigineuses (4%)
- des nausées (3%).

Données chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (patients AgHBe positifs et patients AgHBe négatifs):

*Effets indésirables fréquents* (≥1/100, < 1/10) *:*
insomnie
céphalée, sensation vertigineuse, somnolence
vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
fatigue

Le traitement au-delà de 48 semaines pendant une durée moyenne de 96 semaines n'a pas mis en évidence de modifications du profil de tolérance de l'entecavir ci-dessus décrit.

Pendant le traitement, une élevation des ALAT[4] a été observée chez 2% des patients traités par l'entecavir versus 4% des patients traités par la lamivudine.

Après l'arrêt du traitement, une élevation des ALAT[5] a été observée chez 6% des patients traités par l'entecavir versus 10% des patients traités par la lamivudine. L'élévation des ALAT est apparue en moyenne 23 à 24 semaines après l'arrêt du traitement et 86% (24/28) de ces élévations des ALAT sont apparues chez des patients AgHBe négatif.

Données chez les patients résistants à la lamivudine:

*Effet indésirable très fréquent* (≥1/10)*:*
céphalée

*Effets indésirables fréquents* (≥1/100, < 1/10) *:*
insomnie
sensation vertigineuse, somnolence
vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
fatigue

Le traitement au-delà de 48 semaines pendant une durée moyenne de 96 semaines n'a pas mis en évidence de modifications du profil de tolérance de l'entecavir observé pendant la 1ère année de traitement ci-dessus décrit.

Pendant le traitement, une élévation des ALAT[4] a été observée chez 2% des patients traités par l'entecavir versus 11% des patients traités par la lamivudine.
Après l'arrêt du traitement aucun des patients traités par la lamivudine n'a développé une augmentation des ALAT versus 11% des patients traités par l'entecavir.

Un contrôle périodique de la fonction hépatique est recommandé pendant le traitement.

[4] > 10 fois LSN et > 2 fois la valeur initiale
[5] (> 10 fois LSN et > 2 fois la référence [la valeur minimale entre la valeur à la baseline et la valeur des dernières analyses biologiques])

Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez les patients ayant arrêté leur traitement.

L'évaluation des études de carcinogénicité du dossier pré-clinique a mis en évidence des tumeurs pulmonaires chez la souris et des gliomes cérébraux chez le rat.

L'évaluation du dossier clinique n'a pas mis en évidence de risque accru d'apparition de tumeurs malignes chez les patients traités par l'entecavir par rapport à ceux traités par la lamivudine ou par rapport à l'incidence observée habituellement chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B.
Cependant il est apparu nécessaire de mettre en place dans le cadre du plan de gestion de risque une étude de suivi à long terme (étude AI463-080) afin d'évaluer la progression de la maladie, le risque potentiel d'induction de cancers et la mortalité.

### 3.4 Conclusion

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique :
Chez les patients AgHBe positifs porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B et chez les patients AgHBe négatifs porteurs d'un virus mutant de l'hépatite B, l'entécavir a été plus efficace que la lamivudine après 48 semaines de traitement en termes d'amélioration histologique, virologique (réduction de la charge virale – pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable) et biochimique (normalisation des ALAT). Les pourcentages de patients avec séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection d'anticorps anti-HBe) n'ont pas été statistiquement différents entre les 2 groupes entécavir et lamivudine chez les patients AgHBe positifs.

Les profils de tolérance de l'entecavir et de la lamivudine ont été comparables.

Aucune émergence de résistance n'a été observée à 96 semaines chez les patients traités par entecavir non porteurs de mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion.

Patients résistants à la lamivudine
Chez les patients AgHBe positifs porteurs d'un virus sauvage de l'hépatite B, l'entécavir a été plus efficace que la lamivudine après 48 semaines de traitement en termes d'amélioration histologique, virologique (réduction de la charge virale – ADN du VHB indétectable) et biochimique (normalisation des ALAT). Les pourcentages de patients avec séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des anticorps anti-HBe) n'ont pas été statistiquement différents entre les 2 groupes entécavir et lamivudine.

Les profils de tolérance de l'entécavir et de la lamivudine ont été comparables.

La fréquence totale des rebonds virologiques dus aux mutations de résistance à l'entecavir a été de 9% entre la 48 ème et la 96 ème semaines chez les patients résistants à la lamivudine.

## 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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention (maladie hépatique compensée).

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

L'hépatite B représente un fardeau de santé publique modéré. Dans la population correspondant à l'indication, le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints d'hépatite B.
La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques correspond à un besoin de santé publique.
Au vu des résultats probants d'efficacité de BARACLUDE par rapport à la lamivudine en particulier sur le contrôle prolongé de la réplication virale, et malgré l'absence d'une démonstration directe, un impact favorable potentiel sur la population des patients traités peut être attendu (notamment en termes de prévention du carcinome hépatocellulaire). Compte tenu des alternatives disponibles, la taille de l'impact de BARACLUDE sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'hépatite B ne peut être que faible à l'échelle populationnelle. Cet impact nécessite d'être confirmé par des données sur :
- des critères cliniques à long terme (cirrhose, hépatocarcinome, insuffisance hépatique, décès liés à une pathologie hépatique) ;
- le risque carcinologique (observé sur des données pré-cliniques) ;
- l'émergence de résistances à long terme ;
- sur les stratégies thérapeutiques utilisées en pratique.
- la durée optimale de traitement.

BARACLUDE pourrait contribuer à répondre au besoin de santé publique identifié.
En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour BARACLUDE.
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, l'entecavir (BARACLUDE) apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la lamivudine (ZEFFIX) en termes d'efficacité et de moindre émergence de résistance virologique.

### 4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients infectés par un virus sauvage (AgHBe positif) ou infectés par un virus mutant (AgHBe négatif) atteints d'une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation, les recommandations[6] sont actuellement de prescrire :
- en première intention : l'interféron alfa
- en cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance à l'interféron alfa : les analogues nucléosidique (lamivudine - ZEFFIX) et nucléotidique (adéfovir - HEPSERA).

L'entecavir (BARACLUDE) peut-être utilisé chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B présentant une maladie hépatique compensée en cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance à l'interféron alfa.

[6] EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B, *Journal of Hepatology* 2003 ; 38 : 533-540

### 4.4 Population cible

D'après une étude de l'InVS et de la CNAMTS[7] 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.

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 BARACLUDE peut être estimée entre 64 000 et 73 000 patients.

### 4.5 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'indication et posologie de l'AMM.

La Commission souhaite être destinataire, dès leur disponibilité, des résultats des études cliniques en cours de réalisation afin de mieux préciser :
- la durée optimale de traitement et les critères d'arrêt de traitement
- la maintenance de la suppression virologique 24 semaines après l'arrêt de traitement
- la durabilité à long terme de la séroconversion AgHBe
- la fréquence de la séroconversion AgHBs
- les informations sur le suivi clinique des patients (hépatocarcinome, cirrhose, insuffisance hépatique, décès liés à une pathologie hépatique)
- l'émergence de résistance à long terme.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire dans un délai de 2 ans des premières données disponibles portant sur la carcinogenèse de l'étude de suivi à long terme incluse dans le plan de gestion de risque (étude AI4630-080).

4.5.1 Conditionnement : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %

[7] 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.