

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 avril 2018

*entecavir***BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 376289 7 6)

BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 376291 1 9)

BARACLUDE 0,05 mg/mL, solution buvable

B/1 flacon (CIP : 34009 376292 8 7)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	J05AF10 (Antiviral à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« BARACLUDE est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant :</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.• une maladie hépatique décompensée. <p>Pour les maladies hépatiques compensées et décompensées, l'indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de nucléosides AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB. Pour les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques ».</p> <p>BARACLUDE est également indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose</p>

	histologiquement prouvées. Pour initier le traitement des patients pédiatriques, voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques".»
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 juin 2006 Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none">- 28 février 2011 : extension d'indication chez les patients atteints de cirrhose décompensée ;- 22 août 2014 : extension d'indication pédiatrique.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes : hépato/gastro-entérologie, infectiologie ou médecine interne.
Classification ATC	2015 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AF Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques J05AF10 Entecavir

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/04/2012. Dans son dernier avis de renouvellement du 20 juin 2012, la commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) de BARACLUDE restait important dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B.

En 2014, BARACLUDE a fait l'objet d'une extension d'indication pédiatrique chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique compensée pour laquelle la Commission de la Transparence a attribué un SMR important et une ASMR IV. (cf. Avis du 20 juillet 2016)

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 prouvées.
- une maladie hépatique décompensée.

Pour les maladies hépatiques compensées et décompensées, l'indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de nucléosides AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB. Pour les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Mises en garde et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques".

BARACLUDE est également indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Pour initier le traitement des patients pédiatriques, voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques". »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

- ▮ Aucun rapport de pharmacovigilance (PSUR) n'a été soumis à l'EMA pour l'entécavir depuis le dernier avis de la commission de la Transparence en juillet 2016 relatif à l'extension d'indication pédiatrique.
- ▮ Depuis la dernière évaluation par la commission de la Transparence en 2016, il n'y a eu aucune modification du RCP de BARACLUDE pour des raisons de tolérance.
- ▮ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2016), le nombre de prescriptions est estimé à 14 038 pour la spécialité BARACLUDE 0,5 mg et à 1 476 prescriptions pour la spécialité BARACLUDE 1 mg (le nombre de prescriptions de la forme buvable de BARACLUDE étant trop faible pour figurer dans ce panel).

Toutefois, le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'EASL (European Association for the Study of the Liver)¹ sur la prise en charge de l'hépatite B chronique, actualisées en 2017 :

- **Chez l'adulte**

Traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique (AN)

¹ EASL. EASL clinical practice guidelines 2017: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 4/6
Avis1

Pour les patients adultes naïfs de traitement, sans cirrhose ou avec cirrhose mais sans signe de décompensation, l'administration à long terme d'un AN avec une barrière génétique de résistance élevée est le traitement de choix quel que soit la sévérité de l'infection. Les options préférentielles sont l'entécavir (ETV), le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et le ténofovir alafénamide (TAF), en monothérapie.

Pour les patients traités par TDF et à risque de développer (ou présentant) une insuffisance rénale ou une maladie osseuse, un changement de traitement vers ETV ou TAF peut être envisagé.

Les autres AN (adéfovir, telbivudine et lamivudine) ne sont pas recommandés.

Pour les patients adultes ayant une maladie hépatique décompensée, les options préférentielles sont l'ETV, le TDF. En raison de son profil de tolérance favorable, le TAF pourrait aussi être une option intéressante, en particulier chez les patients ayant une atteinte rénale. Cependant, il manque des études concernant la sécurité et l'efficacité du TAF chez ces patients.

Les autres AN (adéfovir, telbivudine et lamivudine) ne sont pas recommandés.

Traitement par interféron

Un traitement de 48 semaines avec un interféron pégylé est principalement recommandé chez les patients ayant des antigènes HBe et une opportunité de séroconversion anti-HBe. L'interféron peut aussi être utilisé chez les patients négatifs aux antigènes HBe, car il peut permettre d'obtenir une réponse prolongée dans le temps après l'arrêt du traitement.

- **Chez l'enfant et l'adolescent**

Chez les enfants, l'évolution de la maladie est généralement bénigne et la plupart des enfants ne répondent pas aux indications de traitement standard. Ainsi, le traitement doit être considéré avec prudence.

Chez les enfants ou les adolescents qui répondent aux critères de traitement, l'ETV, le TDF, le TAF et l'interféron pégylé peuvent être envisagés.

Ainsi, l'entécavir reste une option de première intention lorsqu'un traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est envisagé. La place de BARACLUDE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 juillet 2016.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 20 juin 2012 et 20 juillet 2016 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ L'hépatite B chronique est une pathologie grave pouvant entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie et mettre en jeu le pronostic vital.

▮ BARACLUDE entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de BARACLUDE est important en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (cf. RCP).

▮ BARACLUDE est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHB.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BARACLUDE reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.