



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 MARS 2020

fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)
VIREAD (204 mg, 163 mg et 123 mg), comprimés pelliculés
VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication au traitement des enfants âgés de 2 à moins de 12 ans ayant une hépatite B chronique, avec maladie hépatique compensée.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique au même titre que l'entécavir (BARACLUDE) et le peginterféron alfa-2a (PEGASYS) dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements de l'hépatite B chronique doivent être prescrits dans le cadre de protocoles spécifiques avec un suivi spécialisé.

Lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées :

- le peginterféron alfa-2a (PEGASYS) pendant une durée limitée à 48 semaines,
- un analogue nucléosidique ou nucléotidique pendant une durée prolongée, à savoir le ténofovir disoproxil fumarate (VIREAD) ou l'entécavir (BARACLUDE), seuls à disposer d'une AMM dans cette indication.

Place du médicament

VIREAD constitue une option thérapeutique de 1^{ère} intention, au même titre que l'entécavir (BARACLUDE) ou le peginterferon alfa-2a (PEGASYS) lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée. Néanmoins, malgré un profil d'efficacité et de tolérance chez l'enfant qui semble similaire à celui décrit chez l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse. Le RCP mentionne qu'il « existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation ».

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de tolérance issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents et que la décision de traiter doit être prise au cas par cas.

Motif de l'examen	Extension d'indication.
Indication concernée	<p>Traitement de l'hépatite B chronique chez des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> Une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire 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. Concernant la décision d'instaurer le traitement chez les patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP. <p><i>Cf rubrique 02. Indications thérapeutiques pour plus de précisions sur les indications des différentes présentations selon l'âge et le poids des enfants.</i></p>
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> la démonstration de l'efficacité versus placebo en termes de réponse virologique du même ordre que celle observée dans les études précédentes chez l'adulte et l'adolescent, avec un bon profil de résistance, une quantité d'effet qui semble similaire à celle décrite avec les alternatives disponibles mais, les incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse et, le nombre limité d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM chez l'enfant à savoir l'entécavir (BARACLUDE) et le peginterferon alfa-2a (PEGASYS), <p>la Commission considère que VIREAD (tenofovir), apporte, au même titre que BARACLUDE et PEGASYS, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans ayant une maladie hépatique compensée.</p>
ISP	VIREAD (tenofovir) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	VIREAD (tenofovir) constitue une option thérapeutique de 1 ^{ère} intention, au même titre que l'entécavir (BARACLUDE) ou le peginterferon alfa-2a (PEGASYS) lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée. Néanmoins, malgré un profil d'efficacité et de tolérance chez l'enfant qui semble similaire à celui décrit chez l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse. Le RCP mentionne qu'il « existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation ».
Population cible	Cette population est vraisemblablement très restreinte (une dizaine d'enfants par an), étant donné le faible nombre de patients éligibles à un traitement durant l'enfance.
Recommandations de la Commission	La Commission rappelle que le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de tolérance issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents et que la décision de traiter doit être prise au cas par cas.

01 CONTEXTE

Le ténofovir (VIREAD) est un analogue nucléotidique actif sur le VIH et le VHB, qui fait partie des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase reverse (INTI) préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement en cas d'infection par le VIH ou le VHB et de co-infection VIH-VHB chez l'adulte.

Une AMM a d'abord été octroyée à la spécialité VIREAD 245 mg, comprimé pelliculé, dans une indication restreinte au traitement des patients adultes infectés par le VIH-1, en association à d'autres antirétroviraux.

VIREAD 245 mg a par la suite obtenu plusieurs extensions d'indication :

- Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique compensée (avis de la CT du 8 juillet 2009) et décompensée (avis de la CT du 19 janvier 2011) ;
- Extension d'indication en pédiatrie pour le traitement du VIH et VHB chez les adolescents à partir de 12 ans. Dans ce cadre, la Commission a par ailleurs rendu un avis favorable à l'inscription dans le VIH-1 à partir de 2 ans suite à la mise à disposition de nouvelles présentations adaptées (VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg et de VIREAD 33 mg/g, granulés).

Dans ses différents avis, la CT a considéré que le SMR de VIREAD était important dans les indications de l'AMM. Cependant, elle avait souligné que malgré une efficacité chez l'enfant qui semble similaire à celle de l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse.

Le présent dossier concerne la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités des spécialités VIREAD (123 mg, 163 mg et 204 mg, 33 mg/g) dans l'extension pour le **traitement des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans atteints d'hépatite B chronique**.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Infection par le VIH-1

« VIREAD 245 mg :

Viread 245 mg, comprimé pelliculé est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le VIH-1.

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par Viread® en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'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 Viread® 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).

Viread 245 mg comprimés pelliculés est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans.

Chez les patients adultes 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.

VIREAD 204 mg :

Viread 204 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins

de 12 ans et pesant de 28 kg à moins de 35 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

VIREAD 163 mg :

Viread 163 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 22 kg à moins de 28 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

VIREAD 123 mg :

Viread 123 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH 1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 17 kg à moins de 22 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

VIREAD 33 mg/g :

Viread 33 mg/g granulés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à moins de 6 ans et de plus de 6 ans (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée) présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

Viread 33 mg/g granulés est également indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée. »

Infection par le virus de l'hépatite B (Extension d'indication : texte en gras)

« VIREAD 123 mg :

Viread 123 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez des patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 17 kg à moins de 22 kg présentant :

- **Une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire 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 prouvée. Concernant la décision d'instaurer le traitement chez les patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP.**

VIREAD 163mg :

Viread 163 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez des patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 22 kg à moins de 28 kg présentant :

- **Une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire 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 prouvée. Concernant la décision d'instaurer le traitement chez les patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP.**

VIREAD 204 mg :

Viread 204 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez des patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 28 kg à moins de 35 kg présentant :

- **Une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire 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 prouvée. Concernant la décision**

d'instaurer le traitement chez les patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP.

VIREAD 33 mg/g :

Viread 33 mg/g granulés est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée 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 prouvée (voir rubrique 5.1 du RCP).
- Un virus de l'hépatite B présentant une résistance prouvée à la lamivudine (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).
- Une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

Viread 33 mg/g granulés est également indiqué dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée :

- **Une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active et, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et ou une inflammation hépatique active modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP). Concernant la décision d'instaurer le traitement chez les patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1. du RCP.**

VIREAD 245 mg :

Viread 245 mg, comprimé pelliculé 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 (voir rubrique 5.1 du RCP) ;
- Une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) ;
- Un virus de l'hépatite B présentant une résistance prouvée à la lamivudine (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

Viread 245 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant :

- Une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active et, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et ou une inflammation hépatique active modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP). Concernant la décision d'instaurer le traitement chez les patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP. »

03 POSOLOGIE (DANS L'EXTENSION D'INDICATION)

« 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.

La décision de traiter les patients pédiatriques doit être basée sur un examen approfondi des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doivent être mesurés au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants et les incertitudes concernant l'impact à long terme de la toxicité osseuse et rénale (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'élévation des taux sériques d'ALAT doit être persistante pendant au moins 6 mois avant de traiter les patients pédiatriques ayant une maladie hépatique compensée due à une hépatite B chronique AgHBe positive ; et pendant au moins 12 mois avant de traiter les patients ayant une maladie AgHBe négative. »

Posologie

VIREAD 123 mg :

« VIH-1 et hépatite B chronique

La dose recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH 1 et de l'hépatite B chronique chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 12 ans, pesant de 17 kg à < 22 kg et pouvant avaler des comprimés pelliculés est d'un comprimé de 123 mg à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture. »

VIREAD 163 mg :

« La dose recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 et de l'hépatite B chronique chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 12 ans, pesant de 22 kg à < 28 kg et pouvant avaler des comprimés pelliculés est d'un comprimé de 163 mg à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture. »

VIREAD 204 mg :

« La dose recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 et de l'hépatite B chronique chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 12 ans, pesant de 28 kg à < 35 kg et pouvant avaler des comprimés pelliculés est d'un comprimé de 204 mg à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture. »

VIREAD 33 mg/g

« VIH-1 et hépatite B chronique

Adultes et adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg :

La dose recommandée de Viread pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg, soit 7,5 cuillères-mesure de granulés, à prendre une fois par jour par voie orale avec de la nourriture.

Enfants âgés de 2 à < 12 ans :

La dose recommandée est de 6,5 mg de ténofovir disoproxil par kilogramme de poids corporel, à prendre une fois par jour avec de la nourriture. Voir le Tableau 1.

On dispose de données cliniques limitées sur l'administration orale de granulés à une dose de 6,5 mg/kg. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité doivent être étroitement surveillées.

Tableau 1 : Posologie chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans »

Poids corporel (kg)	Nombre de cuillères-mesure de granulés à prendre une fois par jour	Dose totale (mg) de ténofovir disoproxil
10 à < 12	2	65
12 à < 14	2,5	82
14 à < 17	3	98
17 à < 19	3,5	114
19 à < 22	4	131
22 à < 24	4,5	147
24 à < 27	5	163
27 à < 29	5,5	180
29 à < 32	6	196
32 à < 34	6,5	212
34 à < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

04 BESOIN MEDICAL

L'hépatite B est une maladie virale à tropisme hépatique potentiellement grave. Sa forme aiguë est majoritairement asymptomatique et évolue vers la guérison dans 90% des cas. Sa forme chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs) six mois après l'hépatite aiguë. Deux évolutions sont alors possibles : le portage chronique inactif de l'AgHBs et l'hépatite chronique active, susceptible d'induire des complications graves (cirrhose, cancer du foie).

Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères¹. L'incidence de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant. Entre 2004 et 2007, le BEH² rapporte une incidence de 348 nouveaux cas par an (IC 95% [313 ; 384]) chez les sujets de moins de 16 ans, dont environ 1/3 (93 cas [84 ; 103]) passant à la chronicité.

L'objectif du traitement antiviral dans l'hépatite chronique B 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 et de la progression de la maladie hépatique.

Les traitements disponibles pour la prise en charge de l'infection chronique par le VHB sont les traitements immunomodulateurs (interféron alfa pégylé ou non pégylé) et les antiviraux (analogues nucléosidique ou nucléotidique : lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir, telbivudine ; en association à l'emtricitabine en cas de co-infection VIH-VHB).

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements sont insuffisamment validés (faible niveau de preuve) et doivent être prescrits, dans le cadre de protocoles spécifiques, avec un suivi spécialisé.

Les recommandations de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)³, indiquent qu'une approche conservative doit être mise en place et que l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ont été évalués dans cette population avec un profil d'efficacité et de tolérance comparable à l'adulte.

En France, le panel d'experts du rapport Dhumeaux 2014¹ précise que les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de contamination, du fait de l'évolution le plus souvent bénigne dans cette population avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité

¹ Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.

² InVs : Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH). Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. 19 mai 2009/n°20-21

³ EASL. EASL clinical practice guidelines 2017: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017. Disponible en ligne : <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>

et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec un risque d'émergence de résistance chez l'adolescent. L'instauration du traitement n'est discutée que lorsque les transaminases sont élevées (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/L), depuis au moins 6 à 12 mois, et la charge virale (ADN du VHB) > 2 000 UI/mL.

Comme chez l'adulte, lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alfa-2a pendant 48 semaines, la seconde sur la prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique pour une durée prolongée^{4,3}.

L'entécavir (ETV), le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et le ténofovir alafénamide (TAF) sont de puissants inhibiteurs de la réplication du VHB avec une barrière élevée à la résistance, et ces 3 agents sont recommandés comme monothérapies préférentielles dans le traitement du VHB quelle que soit la gravité de la maladie du foie³.

En Europe, l'ETV (BARACLUDE)⁵, le TDF (VIREAD)⁶ et le TAF (VEMLIDY)⁷ ainsi que le peginterféron alfa-2a (PEGASYS)⁸ sont actuellement approuvés pour une utilisation chez les adolescents infectés par le VHB. Seuls l'entécavir (BARACLUDE) et l'interféron alfa-2a pégylé (PEGASYS) disposent également d'une AMM chez les enfants de moins de 12 ans, respectivement à partir de l'âge de 2 ans et 3 ans. Le TDF est donc une nouvelle option disposant d'une AMM pour le traitement des enfants de 2 à < 12 ans.

Néanmoins, malgré une efficacité qui semble similaire à celle de l'adulte, leur utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse (associé au ténofovir) et de retard de croissance staturo-pondéral (associé à l'interféron).

Couverture du besoin médical

Il est reconnu que la majorité des jeunes enfants sont dans la phase de tolérance immunitaire et il n'y a actuellement aucun bénéfice établi à traiter ces enfants à ce stade de la maladie. Cependant, certains vont entrer dans la phase immunitaire active et potentiellement développer des complications graves pendant l'enfance.

Le besoin médical est actuellement couvert par les antiviraux actuellement disponibles, avec un profil un profil d'efficacité et de tolérance comparable à l'adulte. L'entécavir (BARACLUDE) et l'interféron alfa-2a pégylé (PEGASYS) et le ténofovir (VIREAD) sont les seuls médicaments disposant d'une AMM chez les enfants de moins de 12 ans.

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance à long terme restent préoccupantes.

Aussi, il y a encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

⁴ Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013;59:814–829. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPB-Childhood/English-report.pdf>

⁵ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 20 juillet 2016 relatif à la spécialité BARACLUDE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2661380/fr/baraclude-entecavir-antiviral-hepatite-b

⁶ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 6 novembre 2013 relatif à la spécialité VIREAD. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1701303/fr/viread

⁷ Cf avis de la commission de la Transparence du 18 avril 2018 relatif à la spécialité VEMLIDY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2847939/fr/vemlidy-tenofovir-alafenamide-analogue-nucleotidique

⁸ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 13 juin 2018 relatif à la spécialité PEGASYS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2860526/fr/pegasys-peginterferon-alfa-2a-interferon

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

5.1.1 Médicaments disposant d'une AMM chez les enfants de 2 à moins de 12 ans

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
BARACLUDE (entecavir), comprimé pelliculé et solution buvable <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Oui	BARACLUDE est 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.	20/07/2016	SMR : Important ASMR : « La Commission considère que BARACLUDE, apporte, au même titre que VIREAD, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ayant une maladie hépatique compensée. »	Oui
PEGASYS (peg- interféron alfa-2a), solution injectable <i>Roche SAS</i>	Non	PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une réplication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées.	13/06/2018	SMR : Important ASMR : « La Commission considère que PEGASYS, apporte, au même titre que VIREAD et BARACLUDE, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite chronique B chez les enfants âgés de 3 ans et plus ayant une maladie hépatique compensée. »	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique. Ins : inscription

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VIREAD chez les enfants de 2 à 12 ans sont BARACLUDE (entecavir) et PEGASYS (peginterféron alfa-2a).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Remboursement dans l'AMM
Allemagne	Oui	Remboursement dans l'AMM
Pays-Bas	Oui	Remboursement dans l'AMM
Belgique	Non	
Espagne	Non	
Italie	Non	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Indications dans le virus de l'hépatite B – VHB

Date de l'avis (motif de la demande)	08/07/2009 (Extension d'indication, Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	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.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	La Commission estime que VIREAD apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) par rapport à HEPSERA.

Date de l'avis (motif de la demande)	19/01/2011 (Extension d'indication, Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	VIREAD est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique (voir rubrique 5.1 du RCP) présentant : <ul style="list-style-type: none"> • 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, • une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	Au vu des données disponibles et de l'expérience clinique sur l'utilisation de cette spécialité dans le traitement de l'hépatite chronique B, la Commission estime que VIREAD apporte une Amélioration du Service médicale Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique décompensée en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant.

Date de l'avis (motif de la demande)	06/11/2013 (Inscription de VIREAD granulés pour administration orale et VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg, comprimés. Extension d'indication de VIREAD 245 mg, comprimés)
Indication	VIREAD 245 mg, comprimé pelliculé : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence

	<p>d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.</p> <p>VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale : Traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.</p>
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	<p>- Au vu des données disponibles, la Commission considère que la spécialité VIREAD 245 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans l'extension d'indication au traitement des « adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active ».</p> <p>- La Commission considère que la spécialité VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale, est un complément de gamme et donc n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des patients (adultes et adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans) atteints d'hépatite B chronique.</p>
Date de l'avis (motif de la demande)	03/10/2018 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Toutes les indications de l'AMM (voir RCP).
SMR (libellé)	Important.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), comprenant 1 étude de Phase III (étude GS-US-174-0144) réalisée chez des enfants âgés de 2 à moins de 12 ans, ayant une hépatite chronique B avec une maladie hépatique compensée.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude GS-US-174-0144

► Méthodologie

Référence	Non publiée
Clinicaltrials.gov	NCT01651403
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'activité antivirale du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) versus placebo chez les enfants (âgés de 2 ans à < 12 ans à l'inclusion) atteints d'hépatite chronique B.
Type de l'étude	Étude de phase III d'efficacité (supériorité) et de tolérance, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, stratifié sur l'âge (<6 ans, ≥ 6 ans) et la région géographique (Amérique du Nord/ Europe et Asie).
Date et durée de l'étude	Date de début : 06 décembre 2012 (premier enfant sélectionné) Date de fin : 07 août 2017 (dernière observation du dernier enfant) Date du CSR : 16 avril 2018 Durée de l'étude : 48 semaines pour l'analyse intermédiaire (192 semaines au total : étude en cours)
Cadre et lieu de l'étude	24 centres : 14 centres en Asie, 6 centres aux Etats-Unis, et 4 centres en Europe
Objectif primaire de l'étude	Evaluer l'activité antivirale du TDF versus placebo chez les enfants âgés de 2 ans à < 12 ans à l'inclusion atteints d'hépatite chronique B.
Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans au moment de l'inclusion, - Naïfs du TDF - Poids ≥ 10 kg - Infection documentée au VHB, positifs à l'Ag HBs ≥ 6 mois - Charge virale ADN ≥ 10⁵ copies/mL (~ 4,2 log₁₀ UI/mL) - ALAT ≥ 1,5 x la limite normale - Clairance de la créatinine (CL_{CR}) ≥ 80 mL/min/1,73m² (formule de Schwartz). <p><u>Critères de non-inclusion, notamment</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement - Non utilisation d'une méthode de contraception si le patient est sexuellement actif, - Co-infection : VIH, hépatite aiguë A, virus de l'hépatite C ou virus de l'hépatite D, maladie hépatique décompensée, carcinome hépatocellulaire (CHC), utilisation d'interféron dans les 6 mois
Schéma de l'étude	<p>La Figure 1 présente le schéma de l'étude. Dans le protocole initial (datant du 22 juillet 2011), les enfants recevaient du TDF ou du placebo pendant 72 semaines en double aveugle puis après 72 semaines, tous pouvaient recevoir en ouvert du TDF pendant 120 semaines (jusqu'à la semaine 192/ fin du traitement). L'amendement numéro 3 du protocole du 26 février 2016 a réduit la durée de la phase en double aveugle de 72 semaines à 48 semaines, conduisant à une phase en ouvert de 144 semaines (jusqu'à la semaine 192 / fin du traitement).</p> <p>Les enfants ayant complété l'étude jusqu'à 192 semaines pouvaient recevoir du TDF jusqu'à la commercialisation du produit.</p> <p>Au cours de la phase d'extension, des visites toutes les 12 semaines pour évaluer l'efficacité et la tolérance étaient prévues au protocole.</p>

	<p align="center">Figure 1 : Design de l'étude GS-US-174-0144</p> <pre> graph TD A[Randomisation (ratio 2:1) N = ~ 100] --> B[TDF en aveugle pendant 48 semaines N = ~ 67] A --> C[Placebo en aveugle pendant 48 semaines N = ~ 33] B --> D[TDF en ouvert jusqu'à la semaine 192 (fin étude)] C --> D D --> E[Phase d'extension, en ouvert, TDF jusqu'à sa commercialisation] </pre>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés, selon un ratio 2 : 1, pour recevoir :</p> <p><u>Groupe TDF</u> : TDF (150, 200, 250 ou 300 mg en comprimé ou 40 mg de poudre) 1 fois par jour pendant 48 semaines, <i>per os</i></p> <p><u>Groupe Placebo</u> : 1 fois par jour pendant 48 semaines, <i>per os</i></p>
Critère de jugement principal	<p>- Proportion de patients avec une charge virale de l'ADN du VHB < 400 copies/mL (< 69 UI/mL) à la semaine 48.</p>
Critères de jugement secondaires, notamment	<p><u>Principal critère secondaire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables)*. <p><u>Autres critères secondaires, notamment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - normalisation des ALAT - séroconversion Ag HBs (AgHBs indétectable et anticorps anti-HBs détectables). - Résistance - Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Un total de 100 patients permet de fournir une puissance $\geq 85\%$ pour détecter une différence d'effet de 20% entre le TDF et le placebo avec un risque alpha de 0,005 (test de Fisher) pour le critère principal de jugement de l'efficacité, en supposant un taux de réponse au TDF de 21% et un taux de réponse au placebo de 1%.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Population d'analyse</u> : Les analyses d'efficacité sont conduites en population <i>Full Analysis Set</i> (FAS) définie comme tous les patients ayant complété l'étude à 48 semaines ou qui ont arrêté prématurément le traitement. Les données manquantes sont traitées comme 'échec' (<i>missing = failure</i>, M=F) ainsi, toutes les données manquantes sont considérées comme une charge virale ≥ 69 UI/mL.</p> <p>Le test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) est utilisé pour le critère de jugement primaire et le test de Fisher non ajusté pour les critères de jugement secondaires.</p>

*C'est la séroconversion HBe qui signe la fin de la réplication virale, mais de nouvelles périodes de réactivation virale ne peuvent être exclues.

▶ Résultats

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 90 enfants a été randomisé et inclus dans l'étude (60 dans le groupe TDF et 30 dans le groupe placebo). Parmi eux, 89 ont reçu au moins une dose de traitement (1 enfant du groupe placebo n'a pas été traité). A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB étaient comparables entre les groupes de traitement, à l'exception des antécédents de traitement anti-VHB (principalement par interféron alpha et/ou lamivudine) plus fréquents dans le groupe placebo (41,4%) que dans le groupe TDF (16,7%). Le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,103 log₁₀ UI/mL et 95,5% étaient Ag HBe positif. La majorité des enfants (83,1%) avaient un taux d'ALAT > 1,5 x LSN (Tableau 1).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion– Etude GS-US-174-0144

	Groupe TDF (n=60)	Groupe placebo (n=29)	Total (n=89)
Age (années)			
Moyenne (ET)	6 (2,5)	7 (3,2)	6 (2,8)
Médiane (min, max)	6 (2 ; 11)	7 (2 ; 12)	6 (2 ; 12)
< 6 ans	22 (36,7%)	11 (37,9%)	33 (37,1%)
≥ 6 ans	38 (63,3%)	18 (62,1%)	56 (62,9%)
Sexe, n (%)			
Garçons	33 (55,0%)	17 (58,6%)	50 (56,2%)
Filles	27 (45,0%)	12 (41,4%)	39 (43,8%)
Type, n (%)			
Asiatique	41 (68,3%)	17 (58,6%)	58 (65,2%)
Afro-américaine	4 (6,7%)	1 (3,4%)	5 (5,6%)
Caucasienne	15 (25,0%)	11 (37,9%)	26 (29,6%)
Charge virale (log10 UI/mL)			
Moyenne (écart-type)	8,089 (0,7208)	8,133 (1,2538)	8,103 (0,9214)
Médiane (min, max)	8,169 (5,744 ; 9,384)	8,297 (2,589 ; 9,182)	8,196 (2,589 ; 9,384)
Statut vis-à-vis des antigènes et anticorps, n (%)			
AgHBs positif	60 (100%)	29 (100%)	89 (100%)
AgHBe positif	56 (93,3%)	29 (100%)	85 (95,5%)
Anticorps anti-HBe positif	4 (6,7%)	0	4 (4,5%)
ALAT médian (min ; max) (U/L)	85 (31 ; 522)	97 (29 ; 337)	93 (29 ; 522)
ALAT ≤ 1,5 x LNS, n (%)	9 (15%)	6 (20,7%)	15 (16,9%)
Ancienneté du VHB (années)			
Moyenne (écart-type)	3 (2,5)	3 (3,2)	3 (2,7)
Médiane (min, max)	2 (1 ; 11)	2 (1 ; 10)	2 (1 ; 11)
Antécédent traitement anti-VHB			
Oui	10 (16,7%)	12 (41,4%)	22 (24,7%)
Non	50 (83,3%)	17 (58,6%)	67 (75,3%)

ET = Écart-type de la moyenne

■ Efficacité

Critère principal de jugement

A la semaine 48, la proportion d'enfants ayant eu une charge virale (CV) < 400 copies/ml (ou < 69 UI/mL) a été supérieure dans le groupe TDF comparé au groupe placebo (76,7% [64,0% ; 86,6%] versus 6,9% [0,8% ; 22,8%] ; p < 0,001).

Critères secondaires

A la semaine 48, la proportion d'enfants ayant obtenu une négativation de l'AgHBe (30,4% versus 27,6%) et une séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables) a été comparable entre les deux groupes (25,0% vs 24,1%).

La négativation de l'AgHBs a été minimale (3,3% versus 3,4%) à 48 semaines et aucune séroconversion HBs (AgHBs indétectable et anticorps anti-HBs détectables) n'a été observée dans les deux groupes de traitement.

Les résultats sur le critère de jugement principal et sur les critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Principaux résultats à 48 semaines _Etude GS-US-174-0144

Données à 48 semaines	Groupe TDF (n=60)	Groupe placebo (n=29)	Valeur p
Critère principal de jugement			
Charge virale ADN VHB < 69 UI/mL	46/60 (76,7%)	2/29 (6,9%)	< 0,001^a
[IC 95%]	[64,0% ; 86,6%]	[0,8% ; 22,8%]	-
Critère secondaire*			
Séroconversion HBe**	14/56 (25,0%)	7/29 (24,1%)	0,935

Autres critères secondaires (exploratoires)			
Séroconversion HBs***	0	0	
Charge virale indétectable (ADN VHB < 29 UI/mL)	43/60 (71,7%)	2/29 (6,9%)	< 0,001
ALAT normalisée (Central Lab)	38/58 (65,5%)	4/27 (14,8%)	< 0,001
ALAT normalisée (AASLD)	31/60 (51,7%)	5/28 (17,9%)	0,002

IC = intervalle de confiance, a= valeur du p selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon la stratification (âge et région à l'inclusion).

*Key secondary objective

** AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables ** AgHBs indétectable et anticorps anti-HBs détectables.

09.2 Résistance

A 48 semaines, 10 enfants traités par TDF étaient éligibles pour l'analyse des séquences d'acides aminés du VHB, les résultats ont montré :

- Aucune substitution d'acides aminés pol / RT du VHB associée à une résistance au TFV n'a été détectée au cours des 48 semaines,
- Les échappements virologiques (*breakthrough*) étaient peu fréquents (n = 1/60) et non associés à une résistance phénotypique.

09.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude GS-US-174-0144 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

09.4 Tolérance

9.4.1 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans a été évalué dans l'étude GS-US-174-0144 réalisée chez 60 enfants traités par TDF et 29 enfants traités par placebo. La durée d'exposition au traitement a été de 71,9 semaines.

Au cours de la phase en double aveugle, au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 78,3% des patients du groupe TDF versus 58,6% dans le groupe placebo, la plupart a été d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). Les EI les plus fréquents du groupe TDF ont été : pyrexie (15,9%), nasopharyngite (15,0%) et infection des voies respiratoires supérieures (13,3%). L'incidence des EI de grade 3 (sévéres) a été comparable entre les deux groupes de traitement (6,7% versus 6,9%) ; l'EI de grade 3 le plus fréquent ayant été l'augmentation de l'ALAT. Tous les EI de grade 3 ont été résolus. Deux EI liés au traitement étaient de grade 3, ils s'agissaient d'une augmentation des ALAT dans le groupe TDF et une hypoglycémie dans le groupe placebo. Les EI graves ont été plus fréquents dans le groupe TDF que dans le groupe placebo (16,7% versus 6,9%), le seul EIG rapporté chez > 1 enfant ayant été une augmentation de l'ALAT.

Aucun EI de grade 4 n'a été rapporté, et aucun EI conduisant à l'arrêt du traitement n'a été rapporté dans le groupe TDF (versus 2 dans le groupe placebo : 1 hypoglycémie et 1 augmentation d'ALAT). L'incidence des EI jugés liés au traitement a également été comparable entre les deux groupes (15,0% versus 13,8%), le plus fréquent ayant été l'augmentation de l'ALAT (Tableau 4).

Tableau 4 : EI liés au traitement (Population Safety Analysis Set) – Etude GS-US-174-0144

	Groupe TDF (n=60)	Groupe placebo (n=29)
EI lié au traitement	9 (15,0%)	4 (13,8%)
Troubles gastro-intestinaux	1 (1,7%)	0
- Nausées	1 (1,7%)	0
Troubles généraux et réactions au point d'injection	0	1 (3,4%)
- Fatigue	0	1 (3,4%)

Investigations	6 (10,0%)	2 (6,9%)
- Augmentation des ALAT	4 (6,7%)	2 (6,9%)
- Augmentation des ASAT	1 (1,7%)	2 (6,9%)
- Diminution de la densité osseuse	1 (1,7%)	0
-Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	1 (1,7%)	0
Trouble du métabolisme et nutrition	1 (1,7%)	1 (3,4%)
- Diminution de l'appétit	1 (1,7%)	1 (3,4%)
- Hypoglycémie	0	1 (3,4%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (1,7%)	0
- Ostéopénie	1 (1,7%)	0
Troubles du système nerveux	0	1 (3,4%)
- Céphalées	0	1 (3,4%)

Evénements d'intérêt particulier

Tolérance osseuse :

- Des EI osseux ont été rapportés chez 4 enfants (6,7%) du groupe TDF (une fracture du tibia, une douleur à la mâchoire, une ostéopénie et une diminution de la DMO) et 1 enfant (3,4%) du groupe placebo (fracture du membre supérieur).
- Des baisses de DMO $\geq 4\%$ ont été plus fréquentes dans le groupe TDF que dans le groupe placebo, au niveau de la colonne vertébrale (18,3% versus 6,9%) et au niveau du corps entier (6,7% versus 0%) à 48 semaines.

Tolérance rénale :

- Deux enfants du groupe TDF ont eu des EI rénaux, tous considérés comme non graves (grade 1) et non liés au traitement : 1 cas d'hydronéphrose et une obstruction pelvi-urétérale et 1 cas de dysurie.
- Un impact du TDF sur la clairance de la créatinine a été observé, avec une diminution du DFGe plus importante que dans le groupe placebo (-8,7 ml/min/1,73 m² versus -0,09 ml/min/1,73 m²). Deux sujets traités au TDF ont eu un DFGe inférieur à 70 ml/min/1,73 m² pendant la période en double aveugle.
- Aucun EI rénal grave lié au TDF (tubulopathie rénale proximale ou insuffisance rénale) n'a été signalé au cours de l'étude.

9.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les modifications du PGR de VIREAD depuis la dernière évaluation par la commission de la Transparence concernent essentiellement :

- L'ajout d'un élément de la section « données manquantes » : informations limitées sur la tolérance au long-terme chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans et infectés par le VHB.

Risques importants identifiés	- Toxicité rénale - Evénements osseux dus à une tubulopathie rénale proximale / perte de la densité minérale osseuse.
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Tolérance au long terme chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans et infectés par le VHB - Tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes - Tolérance chez les patients avec une insuffisance rénale

9.4.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR publié couvre la période du 01 avril 2018 au 31 mars 2019. Jusqu'à la fin de la période couverte par ce PSUR, 5 247 patients infectés par le VIH-1 et 4 889 patients infectés par le VHB ont été exposés à VIREAD au cours des études cliniques. VIREAD, qui a été autorisé tout d'abord aux Etats-Unis le 26 octobre 2001 dans le traitement du VIH-1, est actuellement autorisé

dans 119 pays à travers le monde. Depuis sa mise sur le marché, l'exposition totale cumulée est estimée à 5 026 472 patient-années, dont 210 296 patient-années pendant la période de référence. Au cours de la période couverte par ce dernier PSUR, aucune action n'a été menée ou proposée pour des raisons de tolérance.

9.4.4 Données issues du RCP

Population pédiatrique

« **Hépatite B chronique**

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0115) réalisée chez 106 patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ou un placebo (n = 54) pendant 72 semaines et sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0144) réalisée chez 89 patients (âgés de 2 à < 12 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil (n = 60) ou un placebo (n = 29) pendant 48 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables, et 5.1 du RCP).

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Autre(s) population(s) particulière(s)

Patients présentant une insuffisance rénale

L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB, des signes cliniques et biologiques d'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement par ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4 du RCP). »

09.5 Données d'utilisation

Données de vente présentées par le laboratoire

Selon les données GERS Ville et Hôpital pour les années 2016, 2017, 2018, et 2019 (janvier-juin) le nombre de boîtes de VIREAD vendues dans ces indications VIH et VHB est présenté dans le tableau 5.

Ces données concernent toutes les indications de VIREAD.

Tableau 5 : Données de vente de VIREAD sur la période 2016 – 2019*

	2016	2017	2018	2019*
Indication VIH				
Nombre de boîtes	30 276	22 929	9 343	2 972
Indication VHB				
Nombre de boîtes	131 758	126 032	71 033	31 149

*données de janvier à juin 2019

09.6 Résumé & discussion

Le ténofovir (VIREAD) est un analogue nucléotidique actif sur le VIH et le VHB, qui fait partie des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase reverse (INTI) préférentiels dans le

choix d'une première ligne de traitement en cas d'infection par le VIH ou le VHB et de co-infection VIH-VHB chez l'adulte.

Une AMM a d'abord été octroyée à la spécialité VIREAD 245 mg, comprimé pelliculé, dans une indication restreinte au traitement des patients adultes infectés par le VIH-1, en association à d'autres antirétroviraux.

VIREAD 245 mg a par la suite obtenu plusieurs extensions d'indication :

- Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique compensée (avis de la CT du 8 juillet 2009) ou décompensée (avis de la CT du 19 janvier 2011) ;
- Extension d'indication en pédiatrie pour le traitement du VIH et VHB chez les adolescents à partir de 12 ans. Dans ce cadre, la Commission a par ailleurs rendu un avis favorable à l'inscription dans le VIH-1 à partir de 2 ans suite à la mise à disposition de nouvelles présentations adaptées (VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg et de VIREAD 33 mg/g, granulés).

Dans ses différents avis, la CT a considéré que le SMR de VIREAD était important dans les indications de l'AMM. Cependant, elle avait souligné que malgré une efficacité chez l'enfant qui semble similaire à celle de l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse.

Le présent dossier concerne la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités des spécialités VIREAD (123 mg, 163 mg et 204 mg, 33 mg/g) dans l'extension pour le **traitement des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans atteints d'hépatite B chronique, avec maladie hépatique compensée.**

► Efficacité (patients âgés de 2 à moins de 12 ans)

Une étude contrôlée de phase III (étude GS-US-174-0144), a comparé en double aveugle, le ténofovir disproxil fumarate (TDF) en 1 prise par jour au placebo chez 89 enfants (60 dans le groupe TDF et 30 dans le groupe placebo) âgés de 2 à 12 ans (médiane 6 ans) et atteints d'une hépatite chronique B, avec maladie hépatique compensée.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB étaient comparables entre les groupes de traitement, à l'exception des antécédents de traitement anti-VHB (principalement par interféron alpha et/ou lamivudine) plus fréquents dans le groupe placebo (41,4%) que dans le groupe TDF (16,7%). Le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,103 log₁₀ UI/mL et 95,5% étaient Ag HBe positif. La majorité des enfants (83,1%) avaient un taux d'ALAT > 1,5 x LSN.

Une charge virale (CV) < 400 copies/ml (ou < 69 UI/mL) à la 48^{ème} semaine de traitement (critère principal de jugement) a été plus fréquente avec le TDF qu'avec le placebo (76,7% [64,0% ; 86,6%] versus 6,9% [0,8% ; 22,8%] ; p < 0,001). La négativation de la charge virale (CV indétectable : < 29 UI/mL) a été également plus fréquente avec le TDF qu'avec le placebo (71,7% versus 6,9%) ; ainsi que la normalisation des ALAT (65,5% versus 14,8% selon les critères d'évaluation du laboratoire central ; 51,7% versus 17,9% selon les critères d'évaluation de l'AASLD).

Cependant, la réponse virologique ne s'est pas accompagnée d'une séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables) plus fréquente (25,0% vs 24,1%) et aucune séroconversion HBs (AgHBs indétectable et anticorps anti-HBs détectables) n'a été observée dans les deux groupes de traitement.

► Résistance

Comme pour les adultes, les données chez les enfants confortent la barrière génétique élevée du TDF car aucun patient n'a eu de mutation associée à la résistance au TDF jusqu'à la semaine 48 dans cette étude.

► Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude GS-US-174-0144.

► Tolérance

Le profil de tolérance du TDF dans cette étude a été globalement similaire à celui rapporté dans les indications pédiatriques déjà approuvées, à savoir chez les adolescents infectés par le VHB âgés de 12 à <18 ans et chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 18 ans. Les principaux problèmes de tolérance sont ceux déjà identifiés pour le TDF, à savoir son impact sur la fonction rénale et la minéralisation osseuse. Comme chez l'adulte et l'adolescent, des effets rénaux (diminution du DFG_e) et osseux (diminution de la DMO) ont été observés chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans. Le RCP mentionne qu'il « existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation ».

Les données à 192 semaines de l'étude GS-US-174-0144 devront être fournies dans le cadre de l'AMM pour étayer davantage le profil de sécurité rénale et osseuse à long terme du TDF dans cette population vulnérable de patients⁹.

► Discussion

En conclusion, la réponse virologique (ADN-VHB < 400 copies/ml) observée dans cette étude est du même ordre que celle décrite dans les études précédentes chez l'adulte et l'adolescent. Le faible pourcentage de séroconversion HBe¹⁰ observée dans cette étude illustre la nécessité d'un traitement au long cours pour une grande majorité des patients, qui devra prendre en compte le risque important de toxicité rénale et osseuse identifié et suivi dans le PGR, en particulier dans cette population en croissance. Dans tous les cas, la prescription du ténofovir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Compte tenu du caractère peu évolutif de la maladie chez l'enfant et sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie dans la plupart des cas et prenant en compte les données d'efficacité et de tolérance disponibles en faveur :

- d'une réponse virologique du même ordre que celle décrite avec les analogues nucléosidiques ou l'interféron alpha pégylé,
- d'effets indésirables potentiels spécifiques dans cette population (notamment le risque de toxicité rénale et osseuse),

VIREAD est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié chez l'enfant nécessitant un traitement au même titre que les alternatives disponibles (entécavir et interféron alpha pégylé). Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants nécessitant un traitement par rapport aux alternatives disponibles. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur le parcours de santé et de vie.

09.7 Programme d'études

9.7.1 Etudes en cours ou à venir

Etudes	Résumés des objectifs	Problèmes de sécurité concernés
Etude GS-US-174-0144 Randomisé, en double-aveugle Evaluation de l'efficacité antivirale, sécurité, et tolérance du TDF versus Placebo chez les patients pédiatriques atteints d'une infection chronique au virus de l'hépatite B	Evaluer l'efficacité antivirale, la sécurité et la tolérance du TDF versus placebo chez les patients pédiatriques atteints d'une infection chronique au virus de l'hépatite B	Risque identifié important : Evènements osseux dus à une tubulopathie rénale proximale / perte de la densité minérale osseuse.

⁹ Selon l'EPAR (Assessment report. EMA/239040/2019)

¹⁰ L'Ag HBe est le témoin de la multiplication du virus et c'est la séroconversion HBe qui signe la fin de la multiplication virale, mais de nouvelles périodes de réactivation virale ne peuvent être exclues, d'où la nécessité d'un suivi régulier même après séroconversion HBe.

(Rapport final attendu pour le 4ème trimestre 2020)		
Registre des antirétroviraux chez la femme enceinte (Les rapports intermédiaires sont résumés dans le PSUR Viread)	Recueillir des informations sur le risque d'anomalies congénitales chez les patientes exposées au TDF pendant la grossesse	Données manquantes : Informations limitées sur la <u>tolérance</u> : Chez la femme enceinte et au cours de l' allaitement
Surveillance de la réversibilité de la tubulopathie rénale en clinique essais (Cette activité de pharmacovigilance n'a pas de protocole. Le PGR européen doit être mis à jour avec les données de réversibilité, le cas échéant, à partir des rapports d'études cliniques)	Recueillir des informations sur la réversibilité de la tubulopathie rénale après l'arrêt du TDF chez l'adulte et l'enfant	Risque identifié important : Toxicité rénale

9.7.1 Développements en cours ou à venir

Sans objet

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations de l'EASL (European Association for the study of the liver) sur la prise en charge de l'hépatite B chronique, actualisées en 2017, mentionnent³ :

- **Chez l'adulte**

Traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique (AN)

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**

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.

En France, le panel d'experts du rapport Dhumeaux 2014¹ précise que les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de contamination, du fait de l'évolution le plus souvent bénigne dans cette population avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec un risque d'émergence de résistance chez l'adolescent. L'instauration du traitement n'est discutée que lorsque les transaminases sont élevées (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/L), depuis au moins 6 à 12 mois, et la charge virale (ADN du VHB) > 2 000 UI/mL.

L'ETV (BARACLUDE)⁵, le TDF (VIREAD)⁶ et le TAF (VEMLIDY)⁷ ainsi que le peginterféron alfa-2a (PEGASYS)⁸ sont actuellement approuvés en Europe pour une utilisation chez les adolescents infectés par le VHB. Seuls l'ETV et l'interféron alfa-2a pégylé disposent également d'une AMM chez les enfants de moins de 12 ans, respectivement à partir de l'âge de 2 ans et 3 ans. Le TDF est donc une nouvelle option disposant d'une AMM pour le traitement des enfants de 2 à < 12 ans.

Néanmoins, malgré une efficacité qui semble similaire à celle de l'adulte, les traitements sont insuffisamment validés en pédiatrie (faible niveau de preuve) et leur utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse (associé au ténofovir) et de retard de croissance staturo-pondéral (associé à l'interféron).

Dans tous les cas, l'utilisation de ces spécialités nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf. RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Place de VIREAD (tenofovir DF) chez l'enfant de 2 à 12 ans :

VIREAD constitue une option thérapeutique de 1^{ère} intention, au même titre que l'entécavir (BARACLUDE) ou le peginterféron alfa-2a (PEGASYS) lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée. Néanmoins, malgré un profil d'efficacité et de tolérance chez l'enfant qui semble similaire à celui décrit chez l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse. Le RCP mentionne qu'il « existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation ».

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères (glomérulonéphrites, surinfections D [delta], cirrhose et carcinome hépatocellulaire). L'incidence de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi.
- ▮ Il existe peu d'alternatives disposant d'une AMM chez l'enfant : l'entécavir (BARACLUDE) et le peginterferon alfa-2a (PEGASYS).
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de l'infection par le VHB chez l'enfant dans la majorité des cas en raison de sa faible évolutivité ;
- de la faible prévalence de l'hépatite chronique B dans la population pédiatrique, notamment due au mode de transmission du virus, à la faible fréquence des contaminations périnatales, ainsi qu'à l'existence d'un vaccin limitant les risques d'infection ;
- de la réduction de la morbi-mortalité liée à l'hépatite B correspondant à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites ;
- du fait que VIREAD, soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié chez l'enfant, sur la base des données suggérant un profil d'efficacité virologique comparable à celui décrit chez l'adulte, mais avec des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse dans cette population en croissance ;
- de l'incertitude sur l'impact sur la morbi-mortalité du traitement antiviral chez les enfants, en raison du caractère peu évolutif de la maladie et sans retentissement sur le développement et sur la qualité de vie dans la plupart des cas ;
- de l'absence d'impact attendu sur le parcours de santé et de vie.

VIREAD n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette extension d'indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VIREAD est important dans l'extension d'indication pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans atteints d'hépatite B chronique, avec une maladie hépatique compensée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM, pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans atteints d'hépatite B chronique, avec une maladie hépatique compensée.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de l'efficacité versus placebo en termes de réponse virologique du même ordre que celle observée dans les études précédentes chez l'adulte et l'adolescent, avec un bon profil de résistance,
- une quantité d'effet qui semble similaire à celle décrite avec les alternatives disponibles mais,
- les incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse et,
- le nombre limité d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM chez l'enfant à savoir l'entécavir (BARACLUDE) et le peginterferon alfa-2a (PEGASYS),

la Commission considère que VIREAD (tenofovir), apporte, au même titre que BARACLUDE et PEGASYS, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans ayant une maladie hépatique compensée.

011.3 Population cible

Il n'existe pas de donnée épidémiologique précise sur la prévalence de l'infection par le VHB chez l'enfant et l'adolescent en France. Entre 2004 et 2007, le BEH² rapporte une incidence de 348 nouveaux cas par an (IC 95% [313 ; 384]) chez les sujets de moins de 16 ans, dont environ 1/3 (93 cas [84 ; 103]) passent à la chronicité.

Aucune donnée épidémiologique permettant de préciser le nombre d'enfant âgés de 2 à 12 ans susceptibles de recevoir VIREAD en France n'est actuellement disponible.

Cette population est vraisemblablement très restreinte (une dizaine d'enfants par an), étant donné le faible nombre de patients éligibles à un traitement durant l'enfance.

012 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Recommandations inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des données de tolérance issues des études cliniques réalisées chez les enfants et les adolescents et que la décision de traiter doit être prise au cas par cas.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 11 mars 2020 Date d'adoption : 20 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>VIREAD 204 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 267 890 1 5) <u>VIREAD 163 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 267 889 3 3) <u>VIREAD 123 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 267 888 7 2) <u>VIREAD 33 mg/g, granulés</u> Flacon de 60 g (CIP : 34009 267 891 8 3)
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date initiale</u> : VIREAD 245 mg, comprimés pelliculés (procédure centralisée) : 5 février 2002 (rectificatif du 22 novembre 2012 : extension d'indication en pédiatrie) VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale (procédure centralisée) : 22 novembre 2012 VIREAD 123 mg, 163 mg, 204 mg comprimé pelliculé (procédure centralisée) : 22 novembre 2012 <u>Rectificatif d'AMM</u> : VIREAD 245 mg, 33 mg/g, 123 mg, 163 mg et 204 mg : nouvelle extension d'indication en pédiatrie, le 8 avril 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)
Code ATC	J05AF07