

N/Réf. : 2007-0592/DM/lg

Genval, le 21 juin 2007

**Concerne: Demande de modification des modalités de remboursement de ZEFFIX, flacon 240ml 5mg/ml  
ZEFFIX, 84 comprimés pelliculés x 100mg  
Initiée par la CRM le 17/04/07  
Réponse au rapport d'évaluation jour 60.**

Cher Monsieur,

Nous avons accusé réception ce 4 juin 2007 de vos lettres datées du 25 mai 2007 portant les références 155-2106.1-KV-56722 et 155-2106.2-KV-56723 nous faisant part du rapport jour 60 de la CRM dans le cadre des dossiers sous rubrique.

Par la présente, nous vous transmettons en annexe nos commentaires sur ce rapport.

Tout d'abord, nous avons remarqué que la notice reprise dans le rapport n'est plus d'actualité et nous joignons en annexe une copie du dernier RCP approuvé par voie centralisée.

Les rubriques indications et posologie sont devenues :

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

Adultes : la posologie recommandée de Zeffix est de 100 mg une fois par jour. Zeffix peut être pris en dehors ou au cours des repas.

Durée du traitement :

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe positifs, le traitement doit être administré pendant au moins 3-6 mois après confirmation de la séroconversion Ag HBe (détection des Ac anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB) afin de limiter le risque de rechute virologique, ou jusqu'à la séroconversion Ag HBs. Cette recommandation est basée sur des données limitées (voir section 5.1).
- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs ("pré-core" mutants), la durée optimale de traitement n'est pas connue. Un arrêt du traitement peut être envisagé après séroconversion Ag HBs.
- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique soit Ag HBe positifs soit Ag HBe négatifs le développement de variants YMDD peut entraîner une diminution de la réponse thérapeutique à la lamivudine se traduisant par une augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT comparativement à ceux mesurés précédemment durant le traitement. Chez les patients longuement exposés au variant YMDD, le passage à un autre traitement, ou son ajout, doit être envisagé (voir section 5.1).
- Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée et les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé. Chez ces patients, en cas de perte d'efficacité due à l'apparition du variant YMDD, l'association, ou le passage, à d'autres traitements doit être envisagée (voir section 5.1).

Si le traitement par Zeffix est interrompu, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de dépister d'éventuels signes de rechute de l'hépatite (voir section 4.4).

Enfants de moins de 12 ans et adolescents âgés de 12 à 17 ans : l'utilisation de Zeffix n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents de 12 à 17 ans compte tenu du manque de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité (voir section 5.2).

**Insuffisance rénale :** les concentrations sériques (AUC) de la lamivudine sont plus augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison d'une diminution de la clairance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la posologie doit donc être réduite. Si des doses inférieures à 100 mg sont nécessaires, la solution buvable devra être utilisée (voir Tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Posologie de Zeffix chez les patients ayant une diminution de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine ml/min	Dose initiale solution buvable *	Dose d'entretien en une prise journalière
$30 \leq CI < 50$	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
$15 \leq CI < 30$	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
$5 \leq CI < 15$	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
$CI < 5$	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Zeffix solution buvable contient de la lamivudine à la concentration de 5 mg/ml.

Les données recueillies chez des patients traités par hémodialyse intermittente (séances de dialyse de durée inférieure ou égale à 4 heures, 2 ou 3 fois par semaine) montrent que l'adaptation initiale de la posologie de la lamivudine en fonction de la clairance de la créatinine ne nécessite pas d'autres ajustements posologiques au cours de la dialyse.

**Insuffisance hépatique** : comme le montrent les données obtenues chez des patients présentant une insuffisance hépatique, y compris ceux au stade terminal en attente d'une transplantation hépatique, la présence d'une atteinte hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine. Ainsi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, excepté si l'insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale.

Quant aux critères de remboursement proposés, nous voudrions formuler les remarques suivantes :

1/ Présence d'un antigène HBs depuis plus de 6 mois:

Certains patients (bien que probablement très rares) peuvent présenter un diagnostic d'hépatite B chronique avec des paramètres biologiques en ligne avec les critères de remboursement et présenter également avec des poussées d'ALT ictériques.

Selon les guidelines AASLD (2007), ces patients doivent entrer en considération pour un traitement immédiat et ne pas attendre six mois supplémentaires (*Lok & McMahon. Practice Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-539*) (article en annexe).

2/ Réplication virale démontrée par un taux d'ADN-VHB > 100.000 copies/ml:

A la conférence NIH en 2000, une valeur arbitraire > 10<sup>5</sup> copies/ml (20.000 IU/ml) a été retenue comme critère de diagnostic de l'hépatite B. Toutefois, l'hépatite B chronique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire ont été mis en évidence chez des patients avec des taux plus faibles d'ADN-VHB.

Egalement, certains patients atteints d'hépatite B chronique présentent des taux fluctuants d'ADN-VHB pouvant aller de taux indétectables à des taux > 2.000.000 IU/ml. Ainsi, le monitoring régulier des taux d'ADN-VHB est plus important qu'une valeur unique arbitraire pour le pronostic et la décision de mettre en place un traitement.

On reconnaît également que des taux plus faibles d'ADN-VHB (de 1.000 à 100.000 IU/ml) peuvent être associés à une progression de la pathologie hépatique et nécessiter l'instauration d'un traitement, particulièrement chez les patients qui sont HBeAg-négatifs ou qui ont déjà développés une cirrhose (*Lok & McMahon. Practice Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-539*).

3/ Remboursement simultané de la spécialité Hepsera avec la spécialité Zeffix:

Nous n'avons pas pu retrouver une description de la situation visée au point a) 2.2. du §302.

En vous souhaitant bonne réception de la présente, nous vous prions d'agréer, Cher Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

Annexes