HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2013

SEBIVO 600 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (code CIP : 34009379935 7 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	telbivudine.
Code ATC (2012)	J05AF11 (antiviral à usage systémique : analogue nucléosidique)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	« SEBIVO est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. L'initiation d'un traitement par SEBIVO doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié. Pour les détails de l'étude et les caractéristiques spécifiques des patients sur lesquels cette indication est basée, voir rubrique 5.1.du RCP».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date de l'AMM initiale : 24 avril 2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.

Classement ATC	2012 J : Antiinfectieux généraux à usage systémique J05 : Antiviraux à usage systémique J05A : Antiviraux à action directe J05AF : Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosides et nucléotides J05AF11 : telbivudine

02 CONTEXTE

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 15/04/2008 par arrêté du 04/04/2008 (JO du 15/04/2008).

Rappel de l'avis précédent :

Date de l'avis (motif de la demande)	27 octobre 2007 (inscription)
Indication	« SEBIVO est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées ».
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« En termes d'inhibition virologique, la telbivudine (SEBIVO) est supérieure à la lamivudine (ZEFFIX) et à l'adéfovir (HEPSERA), mais comparable selon les experts à l'entécavir (BARACLUDE). Cependant, les pourcentages de résistance observés avec la telbivudine chez les patients naïfs de traitement par analogue nucléosidiques ou nucléotidiques, bien qu'inférieurs à ceux de la lamivudine, sont plus élevés que ceux décrits avec l'adéfovir et l'entécavir. De plus, en raison de mécanismes de résistance croisée, la telbivudine n'est pas efficace chez les patients résistant à la lamivudine. En conséquence, la Commission considère que SEBIVO n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à BARACLUDE »
Place dans la stratégie thérapeutique	« En seconde intension, chez les patients ayant une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation. Les récentes recommandations américaines[1] sur le traitement de l'hépatite chronique virale B ont préconisé, dans les situations où les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques sont indiqués, de privilégier les spécialités ayant les plus faibles risques de développement de résistance ».

SEBIVO a fait l'objet d'un rectificatif d'AMM (20 avril 2012) suite au dépôt des données de résistance à 4 ans issues de l'extension de l'étude pivot GLOBE et de l'étude 015, faisant état d'une augmentation des résistances avec ce médicament (avec des pourcentages de résistance à 4 ans de 41,8% chez les patients AgHBe positifs et 16,8% chez les patients AgHBe négatifs). En effet, même si ces pourcentages sont plus faibles que ceux observés avec la lamivudine, ils restent plus élevés que ceux observés avec l'entécavir, le ténofovir et l'adéfovir.

Aussi, depuis ce rectificatif, l'indication de SEBIVO est restreinte en seconde intention « ***lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié*** ». La lamivudine (ZEFFIX) a eu une restriction d'AMM similaire.

Cette modification d'indication est cohérente avec l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Le tableau récapitulatif des modifications du RCP intervenues depuis l'avis précédent est présenté en annexe 1.

[1] Lok. A. S. F and McMahon B. J. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Chronic Hepatitis B. Hepatology, 2007;45:507-39

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

en gras : rectificatif d'AMM du 20 avril 2012
« SEBIVO est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
L'initiation d'un traitement par SEBIVO doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié.
Pour les détails de l'étude et les caractéristiques spécifiques des patients sur lesquels cette indication est basée, voir rubrique 5.1.du RCP ».

03.2 Posologie

cf RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté les résultats de l'étude CLDT600A2303 (Résultats cliniques sur 208 semaines) ayant conduit à la réévaluation du rapport bénéfice/risque et à la restriction d'indication de la telbivudine. Les résultats de cette étude ont été intégrées dans le RCP (cf annexe 1, Rubrique 5.1 du RCP : propriétés pharmacodynamiques)
Il s'agit d'une étude de suivi long terme (non comparative), jusqu'à 4 ans, de patients avec hépatite B chronique compensée ayant déjà été traités par la telbivudine pendant 2 ans dans l'étude GLOBE (dont les données à 104 semaines ont été analysées par la Commission dans son avis du 27 octobre 2007) et dans l'étude 015.
Cette étude a montré un maintien de la réponse thérapeutique, jusqu'à 4 ans, chez les patients n'ayant pas développé de résistance à l'inclusion dans cette phase d'extension.
Cependant, cette étude à long terme a également mis en évidence une augmentation de la résistance virale cumulée après 4 ans de traitement par telbivudine, avec des pourcentages de résistance de 41,8% chez les patients AgHBe positifs et 16,8% chez les patients AgHBe négatifs.

Une modélisation de la résistance virale selon la méthode de Pawlotsky (prenant en compte le devenir des patients répondeurs) a montré que le pourcentage de résistance cumulée atteint 11,1% à 2 ans, 15% à 3 ans et 20% à 4 ans.

Autres données

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les données suivantes :

- une étude (CLDT600A2407) comparant la telbivudine à l'entécavir, n'ayant pas montré pas de différence d'efficacité à 12 semaines entre ces traitements. Cependant, le caractère ouvert de l'étude, sa courte durée (12 semaines) et la faiblesse des effectifs inclus (44 patients) limite la portée de ses résultats,
- des études évaluant des associations de type telbivudine avec tenofovir (étude CLDT600AHK01, N=47 patients) ou adéfovir (étude CLDT600A2303A1, N=38 patients), n'ayant pas montré d'avantages *versus* les traitements en monothérapies,
- une étude (CLDT600A2402) évaluant la stratégie de changement précoce d'un traitement par lamivudine pour un traitement par telbivudine (stratégie non validée),
- une étude (CLDT600ACN03) non comparative de phase IV, réalisée chez 2211 patients chinois atteints d'une hépatite B compensée, qui confirme l'efficacité à 1 an observée dans les études pivots de telbivudine,
- une étude (CLDT600A2301) comparant la telbivudine à la lamivudine chez des patients atteints d'une hépatite B chronique décompensée (stratégie hors AMM).

Ces études ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données issues des études cliniques (extension jusqu'à 4 ans), ainsi que les données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 21 août 2006 au 29 février 2012) présentées par le laboratoire ne modifient pas le profil de tolérance connu de la telbivudine.
Dans le cadre du renouvellement quinquennal de l'AMM, le CHMP a conclu que la telbivudine doit être maintenu sous étroite surveillance, principalement en raison du risque de résistance, le manque d'efficacité et la survenue de troubles musculaires[2].

Le tableau ci-après récapitule les différentes modifications du RCP depuis le 22 janvier 2007 (cf annexe 1).

Date d'approbation (Décision CE)	**Nature des changements**
28.02.2008	Mise à jour des sections 4.4, 4.5, 4.8 et 5.1 du RCP : Ajout de l'information concernant l'augmentation du risque de survenue de neuropathie périphérique lors de l'association de telbivudine à l'interféron pégylé alpha-2a.
31.10.2008	Mise à jour des sections 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP : Ajout des données à 2 ans de l'étude de phase III NV-02B-007 et de l'étude NV-02B-015.
07.09.2009	Mise à jour de la section 4.8 du RCP pour inclure des données sur la rhabdomyolyse
29.10.2009	Mise à jour des sections 4.6 et 5.3 du RCP pour inclure des données de fertilité
25.01.2010	Ajout des résultats de l'étude NV-02B-019 en section 4.4 du RCP
15.03.2010	Mise à jour de la section 4.4 du RCP pour inclure des données sur la rhabdomyolyse
29.11.2010	Ajout d'une nouvelle contre-indication en 4.3 et mise à jour des sections 4.4 et 4.5 du RCP à la demande du CHMP: "*Association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard*".
27.01.2011	Inclusion des données sur les résistances à 3-4 ans en section 5.1 du RCP
21.09.2010	Mise à jour des données sur la sensibilité de telbivudine à la mutation A181V

20.04.2012	Renouvellement quinquennal :
	- Restriction de l'indication de Sebivo : *"L'initiation d'un traitement par Sebivo doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié.* »
	  - Mise à jour de la section posologie afin d'y préciser que la réponse à la semaine 24 de traitement est prédictive de la réponse à long terme,
	  - Ajout de données sur l'efficacité et la tolérance à long terme ainsi que sur la résistance (résultats des études CLDT600A2303 et CLDT600ACN04E1)

[2] CHMP assessment report on the renewal of the marketing authorisation for Sebivo

04.3 Données de prescription/d'utilisation

SEBIVO n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans le panel de prescription dont nous disposons.

04.4 Stratégie thérapeutique

Chez les patients ayant une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alpha (pegylé ou non pegylé) pendant une durée limitée à 1 an, la seconde sur la prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique pendant une durée prolongée, et sans doute toute la vie, pour une majorité de malades.
Le traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est principalement indiqué chez les malades AgHBe positifs n'ayant pas de facteur prédictif de réponse à l'interféron, et chez la plupart des malades AgHBe négatifs. Il est également recommandé chez tous les malades ayant une cirrhose, et ce, quel que soit le statut HBe. L'ADN du VHB doit être régulièrement suivi. L'objectif est que l'ADN du VHB soit indétectable par PCR.
Lorsqu'un traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est décidé, l'entécavir (BARACLUDE) et le ténofovir (VIREAD) sont recommandés en première ligne en raison de leur activité antivirale et de leur profil de résistance supérieur à ceux des autres analogues (adéfovir, lamivudine, telbivudine) avec une tolérance relativement bonne.

Au même titre que la lamivudine, l'indication d'un traitement par telbivudine est désormais restreinte en seconde intention « lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié ».

La telbivudine n'a pas d'AMM dans le traitement de l'hépatite chronique B en cas de maladie hépatique décompensée.

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 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

L'hépatite B chronique est une maladie qui peut conduire à la cirrhose et ses complications que sont le carcinome hépatocellulaire et la décompensation de la cirrhose. Celle-ci associe une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale et peut conduire à des complications telles que l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, l'ascite et son infection spontanée ou l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou cardiotubérositaires. La décompensation de la cirrhose est un élément pronostique très péjoratif.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.

Conformément à l'AMM, il s'agit d'un traitement de seconde intention, « lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié ».

Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité SEBIVO 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 et posologie de l'AMM.

◗ Taux de remboursement proposé : 65%

◗ Conditionnements

La Commission rappelle que, conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Annexe 1 : Modifications du RCP intervenues depuis le 24 avril 2007 : tableau comparatif
Sebivo 600 mg comprimés pelliculés (seules les rubriques du RCP modifiées sont présentées)

Texte surligné en jaune : texte ajouté
~~Texte barré~~ : texte supprimé

	Version initiale du 24 avril 2007	Rectificatif du 20 avril 2012
4.1 Indications thérapeutiques	Sebivo est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Pour les détails de l'étude et les caractéristiques spécifiques des patients sur lesquels cette indication est basée, voir rubrique 5.1.	Sebivo est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. L'initiation d'un traitement par Sebivo doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié. Pour les détails de l'étude et les caractéristiques spécifiques des patients sur lesquels cette indication est basée, voir rubrique 5.1.
4.2 Posologie et mode d'administration	Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite B chronique. <u>Adultes</u> La dose recommandée de Sebivo est de 600 mg (1 comprimé) 1 fois par jour, à prendre par voie orale, pendant ou en dehors des repas. <u>Durée du traitement</u> La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'interruption de traitement devra 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 perte de l'ADN du VHB avec détection des anticorps 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	Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite B chronique. Posologie *Adultes* La dose recommandée de Sebivo est de 600 mg (1 comprimé) 1 fois par jour. Pour les patients ayant des difficultés à ~~prendre~~avaler les comprimés, l'utilisation de Sebivo solution buvable peut être envisagée. *Surveillance au cours du traitement* Il a été démontré que la réponse à la semaine 24 de traitement est prédictive de la réponse à long terme (voir tableau 7, rubrique 5.1). Les taux d'ADN du VHB doivent être surveillés à la semaine 24 de traitement afin de s'assurer que la suppression virale est complète (ADN du VHB < 300 copies/ml). Pour les patients avec ADN du VHB détectable après 24 semaines de traitement, une modification du traitement doit être envisagée.

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.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la posologie recommandée de telbivudine n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min. Une adaptation de l'intervalle entre les prises est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés, comme précisé ci-dessous :

Tableau 1 Adaptation de l'intervalle entre les prises de Sebivo chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose de telbivudine
≥ 50	600 mg, 1 fois par jour
30-49	600 mg, 1 fois toutes les 48 heures
< 30 (ne nécessitant pas de dialyse)	600 mg, 1 fois toutes les 72 heures
IRT*	600 mg, 1 fois toutes les 96 heures

* Insuffisance rénale terminale

L'ajustement posologique proposé est basé sur une extrapolation et peut ne pas être optimale. La tolérance et l'efficacité de ces recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les prises n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique. La réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent donc être étroitement surveillées chez ces patients.

L'ADN du VHB doit être surveillé tous les 6 mois afin de s'assurer que le patient continue à répondre au traitement. Si l'ADN du VHB se révèle positif à un moment ou à un autre après la réponse initiale, une modification du traitement doit être envisagée. Le traitement optimal doit être guidé par ~~voie orale, pendant ou en dehors des repas~~ l'évaluation de la résistance.

Durée du traitement
La durée optimale du traitement n'est pas connue. ~~L'interruption de~~ L'arrêt du traitement devra être ~~envisagée~~envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins ~~jusqu'à~~6 à 12 mois après la confirmation de la séroconversion ~~HBe~~AgHBe (perte de l'AgHBe et ~~perte de l'ADN du VHB avec~~ détection des anticorps anti-HBe ~~sur deux prélèvements sériques consécutifs espacés d'au moins 3 à 6 mois~~avec ADN du VHB indétectable), ou jusqu'à la séroconversion ~~HBs~~AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion ~~HBs~~AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, il est recommandé de vérifier régulièrement que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Sebivo n'ont pas encore été établies dans la population pédiatrique.

Sujets âgés (de plus de 65 ans)
Il n'existe pas de données permettant de recommander une posologie spécifique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la posologie recommandée de telbivudine n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min.

Patients atteints d'une insuffisance rénale terminale
Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT), Sebivo doit être administré après l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la posologie recommandée de Sebivo n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Enfants et adolescents
Sebivo ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 16 ans suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Sujets âgés (de plus de 65 ans)
Il n'existe pas de données permettant de recommander une posologie spécifique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Une adaptation de ~~l'intervalle entre les prises~~la posologie est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés, ~~comme précisé ci-dessous :~~. Une diminution de la posologie journalière en utilisant la solution buvable de Sebivo est recommnandée, comme décrit dans le tableau 1 ci-dessous. Si l'utilisation de la solution buvable n'est pas possible, les comprimés pelliculés de Sebivo peuvent être utilisés comme alternative, en adaptant la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises, comme détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 Adaptation de ~~l'intervalle entre les prises~~la posologie de Sebivo chez les patients atteints d'insuffisance rénale

~~Clairance de la créatinine (ml/min)~~	~~Dose de telbivudine~~
~~≥ 50~~	~~600 mg, 1 fois par jour~~
~~30-49~~	~~600 mg, 1 fois toutes les 48 heures~~
~~< 30 (ne nécessitant pas de dialyse)~~	~~600 mg, 1 fois toutes les 72 heures~~
~~IRT*~~	~~600 mg, 1 fois toutes les 96 heures~~

~~* Insuffisance rénale terminale~~

Clairance de la créatinine (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml solution buvable Adaptation de la posologie journalière	Telbivudine 600 mg comprimés pelliculés Adaptation** de la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises.
≥ 50	600 mg (30 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois par jour
30-49	400 mg (20 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 48 heures
< 30 (ne nécessitant pas de dialyse)	200 mg (10 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 72 heures

		IRT* 120 mg (6 ml), 1 fois par jour 600 mg, 1 fois toutes les 96 heures * Insuffisance rénale terminale ~~L'ajustement posologique proposé est basé~~** Lorsque la solution buvable ne peut être utilisée Les ajustements posologiques proposés sont basés sur une extrapolation et ~~peut~~peuvent ne pas être ~~optimale~~optimaux. La tolérance et l'efficacité de ces recommandations d'adaptation ~~de l'intervalle entre les prises~~ posologique n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique. ~~La réponse~~Aussi, une surveillance clinique ~~au traitement et la fonction rénale doivent donc être étroitement surveillées~~étroite est recommandée chez ces patients. *Patients atteints d'une insuffisance rénale terminale* Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT), Sebivo doit être administré après l'hémodialyse (voir rubrique 5.2). *Insuffisance hépatique* Aucune adaptation de la posologie recommandée de Sebivo n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2). ~~Enfants et adolescents~~ ~~Sebivo ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 16 ans suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.~~ ~~Sujets âgés (de plus de 65 ans)~~ ~~Il n'existe pas de données permettant de recommander une posologie spécifique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).~~ Mode d'administration Sebivo doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture. Ne pas mâcher, casser ou écraser le comprimé.
4.3 Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	[……] Effets musculaires Des cas de myopathie et de myalgie ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine, plusieurs semaines à plusieurs mois après le début du traitement (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de myopathie défini par des douleurs musculaires persistantes et inexpliquées et/ou une faiblesse musculaire, quelque soit le degré d'élévation des taux de créatine phosphokinase, doit être évoqué chez tout patient présentant des myalgies diffuses inexpliquées, une sensibilité musculaire ou une faiblesse musculaire. Chez les patients ayant développé une myopathie associée au traitement par telbivudine, aucune corrélation avec le degré ou le délai d'apparition de l'élévation des taux de créatine phosphokinase n'a été mis en évidence. De plus, parmi les patients traités par telbivudine, les facteurs de prédisposition favorisant le développement d'une myopathie ne sont pas connus. Les patients doivent être informés de rapporter rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires persistantes et inexpliquées. Le traitement par telbivudine doit être arrêté en cas de diagnostic de myopathie. On ignore si le risque de myopathie associé au traitement par telbivudine augmente en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments favorisant une myopathie (par ex. statines, fibrates ou ciclosporine). Les médecins envisageant un traitement concomitant par d'autres médicaments favorisant une myopathie, doivent mettre en balance les bénéfices et les risques éventuels et doivent surveiller les patients, en étant attentifs à la survenue éventuelle de tout signe ou symptôme évocateur de douleur, de sensibilité ou de faiblesse musculaires inexpliquées.	[….] Effets musculaires Des cas de myopathie et de myalgie ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine, plusieurs semaines à plusieurs mois après le début du traitement (voir rubrique 4.8). Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de myopathie défini par des douleurs musculaires persistantes et inexpliquées et/ou une faiblesse musculaire, quelque soit le degré d'élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK), doit être évoqué chez tout patient présentant des myalgies diffuses inexpliquées, une sensibilité musculaire ~~ou une faiblesse musculaire. Chez les patients ayant développé une myopathie associée au traitement par telbivudine, aucune corrélation avec le degré ou le délai d'apparition de l'élévation des taux de créatine phosphokinase n'a été mis en évidence. De plus, parmi les patients traités par telbivudine, les facteurs de prédisposition favorisant le développement d'une myopathie ne sont pas connus.~~, une faiblesse musculaire ou une myosite (définie comme une myopathie avec lésion musclaire histologiquement prouvée). Les patients doivent être informés de rapporter rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires persistantes et inexpliquées. Si l'un de ces symptômes est rapporté, un examen musculaire détaillé doit être réalisé afin d'évaluer la fonction musculaire. Le traitement par telbivudine doit être arrêté en cas de diagnostic de myopathie. On ignore si le risque de myopathie associé au traitement par telbivudine augmente en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments favorisant une myopathie (par ex. statines, fibrates ou ciclosporine). Les médecins envisageant un traitement concomitant par d'autres médicaments favorisant une myopathie, doivent mettre en balance les bénéfices et les risques éventuels et doivent surveiller les patients, en étant attentifs à la survenue éventuelle de tout signe ou symptôme évocateur ~~de douleur, de sensibilité ou de faiblesse musculaires inexpliquées~~d'une myopathie. Neuropathie périphérique Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés, avec une incidence peu fréquente, chez les patients traités par telbivudine. En

	[….] Patients ayant une cirrhose décompensée Il n'existe aucune donnée d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant une cirrhose décompensée. Sebivo n'est pas indiqué chez les patients ayant une cirrhose décompensée. Patients porteurs d'un VHB résistant aux antiviraux Les données disponibles ne sont pas en faveur d'un traitement par telbivudine en monothérapie chez des patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec une résistance confirmée à la lamivudine. *In vitro*, la telbivudine est active contre les souches du VHB portant la mutation unique M204V, mais s'avère inactive contre les souches du VHB portant la double mutation M204V/L180M ou la mutation M204I (voir rubrique 5.1). L'efficacité de la telbivudine contre le VHB portant la mutation M204V n'a pas été établie dans les essais cliniques. Il n'existe aucune donnée concernant le traitement par telbivudine de patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec résistance confirmée à l'adéfovir. *In vitro*, la telbivudine est active contre les souches du VHB portant la mutation N236T. Le VHB codant pour la substitution A181V associée à une résistance à l'adéfovir a montré une sensibilité 3 à 5 fois moins élevée à la telbivudine en culture cellulaire. Dans l'étude clinique pivot, le taux de résistance génotypiquement confirmé à la telbivudine était de 2,7 % à 48 semaines. Patients ayant eu une transplantation hépatique La tolérance et l'efficacité de la telbivudine chez les patients ayant eu une transplantation hépatique ne sont pas connues. Populations particulières	cas de suspicion de neuropathie périphérique, le traitement par telbivudine doit être reconsidéré (voir rubrique 4.8). Un risque accru de développer une neuropathie périphérique a été observé au cours d'une étude clinique lors de la co-administration de telbivudine et d'interféron alpha-2a pégylé (voir rubrique 4.5). L'augmentation de ce risque ne peut être exclue en cas d'association à d'autres interférons alpha (standard ou pégylé). De plus, le bénéfice de l'association telbivudine et interféron alpha (standard ou pégylé) n'est pas établi à ce jour. Par conséquent, l'association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). […..] Patients ayant une cirrhose décompensée Il n'existe aucune donnée adéquate d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant une cirrhose décompensée. ~~Sebivo n'est pas indiqué chez les patients ayant une cirrhose décompensée.~~ Patients ~~porteurs d'un~~ayant été précédemment exposés à des analogues nucléosidiques/nucléotidiques *In vitro*, la telbivudine n'était pas active contre les souches du VHB ~~résistant aux antiviraux~~ ~~Les données disponibles ne sont pas en faveur d'un traitement par~~ portant les mutations rtM204V/rtL180M ou rtM204I (voir rubrique 5.1). La telbivudine en monothérapie ~~chez des~~n'est pas adaptée aux patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec une résistance confirmée à la lamivudine. ~~*In vitro*, la telbivudine est active contre les souches du VHB portant la mutation unique M204V, mais s'avère inactive contre les souches du VHB portant la double mutation M204V/L180M ou la mutation M204I (voir rubrique 5.1). L'efficacité de la telbivudine contre le VHB portant la mutation M204V n'a pas été établie dans les essais~~Il n'est pas attendu de bénéfice d'un traitement par la telbivudine en monothérapie chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique après plus de 24 semaines de traitement par la lamivudine. Chez les patients présentant une réduction virale complète sous lamivudine, il n'existe pas, à ce jour, de données cliniques permettant d'évaluer de façon satisfaisante le bénéfice et le risque de substituer la lamivudine par la telbivudine.

	Sebivo n'a pas été évalué chez les patients porteurs du VHB et co-infectés (par ex. patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], le virus de l'hépatite C [VHC] ou le virus de l'hépatite D [VHD]). […..]	Il n'existe aucune donnée concernant le traitement par telbivudine de patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec résistance confirmée à l'adéfovir~~. *In vitro*, la telbivudine est active contre les souches du VHB portant la~~ par mutation ~~N236T. Le VHB codant pour~~ unique rtN236T ou A181V. Les résultats sur cultures cellulaires ont montré que la substitution A181V, associée à une résistance à l'adéfovir ~~a montré~~, conférait une réduction de la sensibilité ~~3~~ à la telbivudine d'un facteur 1,5 ~~fois moins élevée~~ à ~~la telbivudine en culture cellulaire~~ 4 environ. ~~Dans l'étude clinique pivot, le taux de résistance génotypiquement confirmé à la telbivudine était de 2,7 % à 48 semaines.~~ <u>Patients ayant eu une transplantation hépatique</u> La tolérance et l'efficacité de la telbivudine chez les patients ayant eu une transplantation hépatique ne sont pas connues. ~~Populations particulières~~ ~~Sebivo n'a pas été évalué chez les patients porteurs du VHB et co-infectés (par ex. patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], le virus de l'hépatite C [VHC] ou le virus de l'hépatite D [VHD]).~~ [….] <u>Autres populations particulières</u> Sebivo n'a pas été évalué chez les patients porteurs du VHB et co-infectés par un autre virus (par ex. virus de l'immunodéficience humaine [VIH], virus de l'hépatite C [VHC] ou virus de l'hépatite D [VHD]). [….]
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	La telbivudine étant essentiellement éliminée par excrétion rénale, une coadministration de Sebivo avec des médicaments altérant la fonction rénale (tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la vancomycine, l'amphotéricine B) peut modifier les concentrations plasmatiques de la telbivudine et/ou des médicaments coadministrés. Il convient d'être prudent en cas d'utilisation	La telbivudine étant essentiellement éliminée par excrétion rénale, une coadministration de Sebivo avec des médicaments altérant la fonction rénale (tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la vancomycine, l'amphotéricine B) peut modifier les concentrations plasmatiques de la telbivudine et/ou des médicaments coadministrés. Il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de telbivudine avec ces médicaments. La pharmacocinétique de la telbivudine à l'état d'équilibre n'a pas été

	concomitante de telbivudine avec ces médicaments. La pharmacocinétique de la telbivudine à l'état d'équilibre n'a pas été modifiée par la coadministration à doses répétées de lamivudine, d'adéfovir dipivoxil, de ciclosporine ou d'interféron alpha 2a pégylé. Aucune conclusion définitive ne peut être déterminée quant aux effets de la telbivudine sur la pharmacocinétique de l'interféron pégylé en raison d'une importante variabilité interindividuelle des concentrations d'interféron alpha 2a pégylé. La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir rubrique 5.2). En conséquence le potentiel d'interactions médicamenteuses liées au CYP450 avec Sebivo est faible.	modifiée par la coadministration à doses répétées de lamivudine, d'adéfovir dipivoxil, de fumarate de tenofovir disoproxil, de ciclosporine ou d'interféron alpha-2a pégylé. De plus, la telbivudine ne modifie pas la pharmacocinétique de la lamivudine, de l'adéfovir dipivoxil, du fumarate de tenofovir disoproxil ou de la ciclosporine. Aucune conclusion définitive ne peut être déterminée quant aux effets de la telbivudine sur la pharmacocinétique de l'interféron pégylé en raison d'une importante variabilité interindividuelle des concentrations d'interféron alpha-2a pégylé. Une étude clinique, évaluant l'association telbivudine 600 mg une fois par jour et interféron alpha-2a pégylé 180 µg une fois par semaine par voie sous-cutanée, montre que cette association est liée à un risque accru de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces évènements n'est pas connu (voir rubrique 4.4). L'association de telbivudine et de tout type d'interféron alpha est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir rubrique 5.2). En conséquence le potentiel d'interactions médicamenteuses liées au CYP450 avec Sebivo est faible.
4.6 Fécondité, grossesse et allaitement	Pour la telbivudine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Des études réalisées chez des rates ou des lapines gravides ont révélé que la telbivudine traverse le placenta. Des études réalisées chez des lapines gravides ont révélé des accouchements prématurés et/ou des avortements secondaires à une toxicité maternelle. Sebivo ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus. Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de la telbivudine sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les mesures appropriées afin de prévenir la transmission néonatale	Grossesse Pour la telbivudine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Des études réalisées chez des rates ou des lapines gravides ont révélé que la telbivudine traverse le placenta. Des études réalisées chez des lapines gravides ont révélé des accouchements prématurés et/ou des avortements secondaires à une toxicité maternelle. Sebivo ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus. Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de la telbivudine sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les mesures appropriées afin de prévenir la transmission néonatale du VHB. Allaitement

	du VHB. La telbivudine est excrétée dans le lait maternel des rats. On ne sait pas si la telbivudine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant la prise de Sebivo. Il n'existe aucune donnée clinique concernant les effets de la telbivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Lors d'études de toxicité de la reproduction, aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence chez des rats mâles ou femelles en cas d'expositions systémiques environ 14 fois supérieures aux expositions observées chez l'homme après administration de la dose thérapeutique.	La telbivudine est excrétée dans le lait maternel des rats. On ne sait pas si la telbivudine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant la prise de Sebivo. Fécondité Il n'existe aucune donnée clinique concernant les effets de la telbivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Lors d'études de toxicité de la reproduction~~, aucune altération de~~ chez des animaux adultes, la fertilité ~~n'a~~a été ~~mise en évidence~~légèrement diminuée lorsque des rats mâles ~~ou~~et des rats femelles ~~en cas d'expositions systémiques environ 14 fois supérieures aux expositions observées chez l'homme après administration~~ont reçu de la ~~dose thérapeutique.~~telbivudine. Les effets indésirables sur la fertilité étaient plus élevés dans une autre étude chez des animaux juvéniles lorsque les 2 sexes recevaient de la telbivudine (voir rubrique 5.3).
4.8 Effets indésirables	L'évaluation des effets indésirables est basée principalement sur une seule étude (007 GLOBE) dans laquelle 1 367 patients atteints d'hépatite B chronique ont reçu un traitement en double aveugle soit par telbivudine (600 mg/jour, n = 680) soit par lamivudine (n = 687) jusqu'à 104 semaines. La majorité des effets indésirables rapportés ont été classés comme étant d'intensité légère ou modérée. Le tableau 2 liste les effets indésirables enregistrés lors des 52 premières semaines de traitement au cours de l'étude 007 GLOBE. Ces effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) : rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 2 Effets indésirables cliniques survenant chez les patients atteints d'hépatite B chronique traités par telbivudine (600 mg) et rapportés à**	Résumé du profil de tolérance L'évaluation des effets indésirables est basée principalement sur ~~une seule étude (~~deux études, NV-02B-007-(GLOBE) et NV-02B-015, dans ~~laquelle~~lesquelles 1 ~~367~~699 patients atteints d'hépatite B chronique ont reçu un traitement en double aveugle soit par telbivudine (600 mg/jour, n = ~~687~~847) soit par lamivudine (n = ~~687) jusqu'à~~852) pendant 104 semaines. ~~La majorité des~~Au cours de ces études d'une durée de 104 semaines, les effets indésirables rapportés ont été généralement classés comme étant d'intensité légère ou modérée. ~~Le tableau 2 liste les~~ Les effets indésirables ~~enregistrés lors~~les plus fréquents ont été des élévations de grade 3 ou 4 des ~~52 premières semaines de traitement au cours de l'étude 007 GLOBE. Ces~~ taux de créatine kinase (6,8 %), une fatigue (4,4 %), des céphalées (3,0 %) et des nausées (2,6 %). Liste des effets indésirables~~ sont~~ Le tableau 2 présente les effets indésirables listés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (~~≥~~ (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (~~≥~~ (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (~~≥~~ (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000~~).~~) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données

Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'amylase, diarrhée, augmentation des taux sanguins de lipase, nausées, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, myopathie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Malaise
Affections	

la semaine 52 de l'étude 007 GLOBE*

disponibles). Au sein de chaque ~~fréquence de~~ groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 **Effets indésirables ~~cliniques survenant chez les patients atteints d'hépatite B chronique traités par telbivudine (600 mg) et rapportés à la semaine 52 de l'étude 007 GLOBE*~~**

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare*	Acidose lactique comme événement secondaire souvent associé à des états graves (par exemple: défaillance multiviscérale ou septicémie)
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'amylase, diarrhée, augmentation des taux sanguins de lipase, nausées, douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase
Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins d'aspartate aminotransférase

hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase

* En raison de la taille de l'échantillon dans l'étude GLOBE le nombre de patients est trop faible pour détecter les effets indésirables rares et très rares.

A la semaine 52, une élévation de grade 3/4 des taux de créatine phosphokinase (> 7 x LSN) est survenue chez 7,5 % des patients traités par telbivudine et chez 3,1 % des patients traités par lamivudine. La plupart des élévations des taux de créatine phosphokinase étaient asymptomatiques et les valeurs de créatine phosphokinase avaient généralement diminué lors de la visite suivante malgré la poursuite du traitement. Dans les deux groupes de traitement, des valeurs de créatine phosphokinase plus élevées avant la mise sous traitement et l'origine ethnique caucasienne ont été identifiées comme des facteurs prédictifs d'élévations de grade 3/4 au cours de la première année de traitement dans l'étude pivot.

Dans l'ensemble, l'incidence des élévations de grade 3/4 des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) à la semaine 52, par rapport aux valeurs initiales, était de 2,6 % chez les patients traités par telbivudine et de 4,6 % chez les patients traités par lamivudine. L'incidence de l'élévation des taux d'ALAT dans les deux bras de traitement est présentée dans les tableaux 3 (de l'état initial à la semaine 24) et 4 (de la semaine 24 à la semaine 52) ci-dessous.

Tableau 3 Analyse des élévations des taux d'ALAT survenant au cours du traitement jusqu'à la semaine 24[2]

	AgHBe positifs	**AgHBe négatifs**

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, myopathie/myosite, douleur des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur au niveau du cou et du flanc
Rare*	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Malaise

* Cet effet indésirable a été identifié après la commercialisation mais n'a pas été observé dans les essais cliniques. La catégorie de fréquence a été estimée à partir d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la telbivudine dans les essais cliniques (n = 8 914).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Elévation du taux de créatine kinase

Dans l'analyse combinée des études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 à 104 semaines de traitement, une élévation de grade 3 ou 4 des taux de CPK (> 7x LSN) est survenue chez 12,6 % des patients traités par telbivudine (n = 847) et chez 4,0 % des patients traités par lamivudine (n = 846). La plupart des élévations des taux de CPK étaient asymptomatiques et les valeurs de CPK avaient généralement diminué lors de la visite suivante malgré la poursuite du traitement.

	Lamivudine n = 455	Telbivudine n = 445	Lamivudine n = 232	Telbivudine n = 235
Catégorie d'élévation des taux d'ALAT	%	%	%	%
Grade 1: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN [1]	6,6	7,6	1,7	1,3
Grade 2: ALAT ≥ 3 x valeur initiale & ≥ 3 x LSN	2,4	3,1	0	0
Grade 3: ALAT ≥ 500 UI/l & ≥ 2 x valeur initiale	3,5	3,1	0,4	0,9
Grade 4: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & bilirubine ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN	0	0	0	0
Total à la semaine 24	12,5	13,9	2,2	2,1

[1] LSN : Limite Supérieure à la Normale

[2] Comprend les élévations d'ALAT survenues après la première dose et avant ou pendant la semaine 24.

Tableau 4 Analyse des élévations des taux d'ALAT survenant au cours du traitement de la semaine 24 à la semaine 52[2]

	AgHBe positifs		AgHBe négatifs	
	Lamivudine n = 455	Telbivudine n = 445	Lamivudine n = 232	Telbivudine n = 235
Catégorie d'élévation des taux d'ALAT	%	%	%	%
Grade 1: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN[1]	1,1	0,4	0,9	0

Elevation du taux d'ALAT

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT selon la définition de l'AASLD (Association américaine pour l'étude des maladies du foie : élévation du taux d'ALAT > 2x valeur initiale et > 10x LSN) survenant au cours du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Elévation du taux d'ALAT survenant au cours du traitement - Résumé - Etudes combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

~~Affections hépatobiliaires~~			
~~Fréquent~~	~~Augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase~~Elévation du taux d'ALAT: ALAT > 2x valeur initiale et > 10x LSN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Total		67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
De la visite d'instauration du traitement à la semaine 24		25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
De la semaine 24 à la fin de l'étude		44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

~~* En raison de la taille de l'échantillon dans l'étude GLOBE le nombre de patients est trop faible pour détecter les effets indésirables rares et très rares.~~

~~A la semaine 52, une élévation de grade 3/4 des taux de créatine phosphokinase (> 7 x LSN) est survenue chez 7,5 % des patients traités par telbivudine et chez 3,1 % des patients traités par lamivudine. La plupart des élévations des taux de créatine~~

Grade 2: ALAT ≥ 3 x valeur initiale & ≥ 3 x LSN	1,1	0,2	3,4	0
Grade 3: ALAT ≥ 500 UI/l & ≥ 2 x valeur initiale	1,5	0,2	0,4	0
Grade 4: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & bilirubine ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN	0,7	0	0	0
Total de la semaine 24 à la semaine 52	4,4	0,9	4,7	0

[1] LSN : Limite Supérieure à la Normale

[2] Comprend les élévations d'ALAT survenues après la semaine 24 et avant ou pendant la semaine 52.

Une surveillance périodique de la fonction hépatique durant le traitement est recommandée (voir rubrique 4.4).

Exacerbations de l'hépatite B après l'arrêt du traitement

Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients ayant interrompu leur traitement contre l'hépatite B (voir rubrique 4.4).

~~phosphokinase étaient asymptomatiques et les valeurs de créatine phosphokinase avaient généralement diminué lors de la visite suivante malgré la poursuite du traitement. Dans les deux groupes de traitement, des valeurs de créatine phosphokinase plus élevées avant la mise sous traitement et l'origine ethnique caucasienne ont été identifiées comme des facteurs prédictifs d'élévations de grade 3/4 au cours de la première année de traitement dans l'étude pivot.~~

~~Dans l'ensemble, l'incidence des élévations de grade 3/4 des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) à la semaine 52, par rapport aux valeurs initiales, était de 2,6 % chez les patients traités par telbivudine et de 4,6 % chez les patients traités par lamivudine. L'incidence de l'élévation des taux d'ALAT dans les deux bras de traitement est présentée dans les tableaux 3 (de l'état initial à la semaine 24) et 4 (de la semaine 24 à la semaine 52) ci-dessous.~~

~~Tableau 3 Analyse des élévations des taux d'ALAT survenant au cours du traitement jusqu'à la semaine 24[2]~~

	~~AgHBe positifs~~		~~AgHBe négatifs~~	
	~~Lamivudine n = 455~~	~~Telbivudine n = 445~~	~~Lamivudine n = 232~~	~~Telbivudine n = 235~~
~~Catégorie d'élévation des taux d'ALAT~~	~~%~~	~~%~~	~~%~~	~~%~~
~~Grade 1: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN[1]~~	~~6,6~~	~~7,6~~	~~1,7~~	~~1,3~~
~~Grade 2: ALAT ≥ 3 x valeur initiale & ≥ 3 x LSN~~	~~2,4~~	~~3,1~~	~~0~~	~~0~~
~~Grade 3: ALAT ≥ 500 UI/l & ≥ 2 x valeur initiale~~	~~3,5~~	~~3,1~~	~~0,4~~	~~0,9~~
~~Grade 4: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & bilirubine ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN~~	~~0~~	~~0~~	~~0~~	~~0~~
~~Total à la semaine 24~~	~~12,5~~	~~13,9~~	~~2,2~~	~~2,1~~

~~[1] LSN : Limite Supérieure à la Normale~~

~~[2] Comprend les élévations d'ALAT survenues après la première dose et avant ou pendant la semaine 24.~~

~~Tableau 4 Analyse des élévations des taux d'ALAT survenant au cours du traitement de la semaine 24 à la~~

~~semaine 52~~[2]

	~~AgHBe positifs~~		~~AgHBe négatifs~~	
	~~Lamivudine n = 455~~	~~Telbivudine n = 445~~	~~Lamivudine n = 232~~	~~Telbivudine n = 235~~
~~Catégorie d'élévation des taux d'ALAT~~	~~%~~	~~%~~	~~%~~	~~%~~
~~Grade 1: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN~~[1]	~~1,1~~	~~0,4~~	~~0,9~~	~~0~~
~~Grade 2: ALAT ≥ 3 x valeur initiale & ≥ 3 x LSN~~	~~1,1~~	~~0,2~~	~~3,4~~	~~0~~
~~Grade 3: ALAT ≥ 500 UI/l & ≥ 2 x valeur initiale~~	~~1,5~~	~~0,2~~	~~0,4~~	~~0~~
~~Grade 4: ALAT ≥ 2 x valeur initiale & bilirubine ≥ 2 x valeur initiale & ≥ 2 x LSN~~	~~0,7~~	~~0~~	~~0~~	~~0~~
~~Total de la semaine 24 à la semaine 52~~	~~4,4~~	~~0,9~~	~~4,7~~	~~0~~

~~[1] LSN : Limite Supérieure à la Normale~~

~~[2] Comprend les élévations d'ALAT survenues après la semaine 24 et avant ou pendant la semaine 52.~~

Une surveillance périodique de la fonction hépatique durant le traitement est recommandée (voir rubrique 4.4).

Exacerbations de l'hépatite B après l'arrêt du traitement
Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients ayant interrompu leur traitement contre l'hépatite B y compris avec la telbivudine (voir rubrique 4.4).

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 Elévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement - Résumé - Etudes combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>Lamivudine</td><td>Telbivudine</td></tr>
<tr><td>Elévation du taux d’ALAT</td><td>n/N (%)</td><td>n/N (%)</td></tr>
<tr><td>ALAT > 2x valeur initiale et > 10x LSN</td><td>10/180 (5,6)</td><td>9/154 (5,8)</td></tr>
</table>
<u>Résultats à 208 semaines</u>
Après 104 semaines de traitement par telbivudine, 78 % des patients (530/680) de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 82 % (137/167) des patients de l'étude NV-02B-015 ont été inclus dans l'étude d'extension CLDT600A2303 (voir rubrique 5.1) pour poursuivre le traitement jusqu'à 208 semaines. L’analyse de la sécurité d’emploi à long-terme a porté sur 655 patients, dont 518 de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 137 de l'étude NV-02B-015. Le profil de sécurité d’emploi global issu de l'analyse des données combinées de ces études a été similaire après 104 semaines et après 208 semaines. Des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK sont survenues de novo chez 15,9 % des patients traités par telbivudine pendant 208 semaines. La plupart des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK étaient asymptomatiques et transitoires.
</td>
</tr>
<tr>
<td>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</td>
<td>Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique, code ATC : J05AF11

La telbivudine est un analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine doté d’une activité contre l’ADN polymérase du VHB. Elle est efficacement phosphorylée par les kinases cellulaires en une forme triphosphatée active, qui possède une demi-vie intracellulaire de 14 heures. La telbivudine-5’-triphosphate inhibe l’ADN polymérase du VHB (transcriptase inverse) par compétition avec le substrat naturel, la thymidine-5’-triphosphate. L’incorporation de telbivudine-5'-triphosphate dans l’ADN viral bloque l’élongation de la chaîne d’ADN, entraînant une inhibition de la réplication du VHB. La telbivudine est un inhibiteur de la synthèse du premier brin du VHB (CE_{50} = 0,4-1,3 µM) et du deuxième brin (CE_{50} = 0,12-0,24 µM), et présente une nette préférence pour l’inhibition de la production du</td>
<td>Classe pharmacothérapeutique : ~~Antiviral~~antiviraux à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, code ATC : J05AF11

La telbivudine est un analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine doté d’une activité contre l’ADN polymérase du VHB. Elle est efficacement phosphorylée par les kinases cellulaires en une forme triphosphatée active, qui possède une demi-vie intracellulaire de 14 heures. La telbivudine-5’-triphosphate inhibe l’ADN polymérase du VHB (transcriptase inverse) par compétition avec le substrat naturel, la thymidine-5’-triphosphate. L’incorporation de telbivudine-5'-triphosphate dans l’ADN viral bloque l’élongation de la chaîne d’ADN, entraînant une inhibition de la réplication du VHB. La telbivudine est un inhibiteur de la synthèse du premier brin du VHB (CE_{50} = 0,4-1,3 µM) et du deuxième brin (CE_{50} = 0,12-0,24 µM), et présente une nette préférence pour l’inhibition de la production du deuxième brin. A l’inverse, à des concentrations allant jusqu’à 100 µM, la telbivudine-5’-triphosphate n’a pas inhibé les ADN polymérases cellulaires α, β ou γ. Au cours de tests relatifs à la structure mitochondriale, à la fonction</td>
</tr>
</table>

	deuxième brin. A l'inverse, à des concentrations allant jusqu'à 100 µM, la telbivudine-5'-triphosphate n'a pas inhibé les ADN polymérases cellulaires α, β ou γ. Au cours de tests relatifs à la structure mitochondriale, à la fonction mitochondriale et à la teneur en ADN, la telbivudine n'a induit aucune toxicité notable à des concentrations atteignant 10 µM, et n'a pas augmenté la production d'acide lactique *in vitro*. L'activité antivirale *in vitro* de la telbivudine a été étudiée dans la lignée cellulaire hépatique humaine 2.2.15 exprimant le VHB. La concentration de telbivudine inhibant efficacement 50 % de la synthèse virale (CE_{50}) était d'environ 0,2 µM. L'activité antivirale de la telbivudine est spécifique des virus de l'hépatite B et des Hepadnavirus apparentés. La telbivudine n'est pas active contre le VIH. <u>Expérience clinique</u> La tolérance et l'efficacité de Sebivo ont été établies au cours de l'étude 007 GLOBE, une étude internationale de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine à la lamivudine sur une période de traitement allant jusqu'à 104 semaines chez 1 367 patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques. La majorité de la population incluse était d'origine asiatique. Les génotypes du VHB les plus fréquents étaient les génotypes B (26 %) et C (51 %). Un faible nombre de patients d'origine caucasienne (98 au total) ont été traités par telbivudine. L'analyse principale des données a été réalisée après que tous les patients aient atteint la semaine 52. *Patients AgHBe positifs :* L'âge moyen des patients était de 32 ans, 74 % étaient de sexe masculin, 82 % étaient Asiatiques, 12 % Caucasiens et 6 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.	mitochondriale et à la teneur en ADN, la telbivudine n'a induit aucune toxicité notable à des concentrations atteignant 10 µM, et n'a pas augmenté la production d'acide lactique *in vitro*. L'activité antivirale *in vitro* de la telbivudine a été étudiée dans la lignée cellulaire hépatique humaine 2.2.15 exprimant le VHB. La concentration de telbivudine inhibant efficacement 50 % de la synthèse virale (CE_{50}) était d'environ 0,2 µM. L'activité antivirale de la telbivudine est spécifique des virus de l'hépatite B et des Hepadnavirus apparentés. La telbivudine ~~n'est~~n'était pas active contre le VIH *in vitro*. L'absence d'activité de la telbivudine contre le VIH n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques. <u>Expérience clinique</u> La tolérance et l'efficacité ~~de~~d'un traitement à long terme (104 semaines) par Sebivo ont été ~~établies~~évaluées au cours de ~~l'étude~~deux études contre comparateur actif ayant inclus 1 699 patients atteints d'hépatite B chronique (NV-02B-007 (GLOBE~~,~~) et NV-02B-015). *<u>Etude NV-02B-007 (GLOBE)</u>* L'étude NV-02B-007 (GLOBE) est une étude internationale de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine à la lamivudine sur une période de traitement ~~allant jusqu'à~~de 104 semaines chez 1 367 patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques. La majorité de la population incluse était d'origine asiatique. Les génotypes du VHB les plus fréquents étaient les génotypes B (26 %) et C (51 %). Un faible nombre de patients d'origine caucasienne (98 au total) ont été traités par telbivudine. L'analyse principale des données a été réalisée après que tous les patients aient atteint la semaine 52. *Patients AgHBe positifs :* L'âge moyen des patients était de 32 ans, 74 % étaient de sexe masculin, 82 % étaient Asiatiques, 12 % Caucasiens et 6 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha. *Patients AgHBe négatifs :* L'âge moyen des patients était de 43 ans, 79 % étaient de sexe masculin, 65 % étaient Asiatiques, 23 %

	Patients AgHBe négatifs : L'âge moyen des patients était de 43 ans, 79 % étaient de sexe masculin, 65 % étaient Asiatiques, 23 % Caucasiens et 11 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha. Les critères d'efficacité clinique et virologique ont été évalués séparément chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs. Le critère d'évaluation principal de la réponse thérapeutique était un critère d'évaluation sérologique composite, défini par une réduction du taux de l'ADN du VHB < 5 $\log_{10}$ copies/ml associée soit à une perte de l'AgHBe sérique ou à une normalisation des taux d'ALAT. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la réponse histologique, la normalisation du taux d'ALAT et diverses autres mesures de l'efficacité antivirale. Indépendamment des caractéristiques initiales, la majorité des patients traités par Sebivo a présenté des réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques au traitement. Des taux initiaux d'ALAT > 2 x LSN et d'ADN du VHB < 9 $\log_{10}$ copies/ml ont été associés à des taux plus élevés de séroconversion AgHBe chez les patients AgHBe positifs. Les patients ayant des taux d'ADN du VHB < 3 $\log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 ont eu une réponse optimale au traitement ; inversement, les patients ayant des taux d'ADN du VHB > 4 $\log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 présentaient des résultats moins favorables à la semaine 52. Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était supérieure à celle de la lamivudine (75,3 % de répondeurs versus 67,0 % ; p = 0,0047). Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était non-inférieure à celle de la lamivudine (75,2 % de répondeurs versus 77,2 % ; p = 0,6187). Dans l'étude GLOBE, l'origine ethnique caucasienne a été associée	Caucasiens et 11 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha. *Résultats à la semaine 52* Les critères d'efficacité clinique et virologique ont été évalués séparément chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs. Le critère d'évaluation principal de la réponse thérapeutique était un critère d'évaluation sérologique composite, défini par une réduction du taux de l'ADN du VHB < 5 $\log_{10}$ copies/ml associée soit à une perte de l'AgHBe sérique ou à une normalisation des taux d'ALAT. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la réponse histologique, la normalisation du taux d'ALAT et diverses autres mesures de l'efficacité antivirale. Indépendamment des caractéristiques initiales, la majorité des patients traités par Sebivo a présenté des réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques au traitement. Des taux initiaux d'ALAT > ~~2 x~~2x LSN et d'ADN du VHB < 9 $\log_{10}$ copies/ml ont été associés à des taux plus élevés de séroconversion AgHBe chez les patients AgHBe positifs. Les patients ayant des taux d'ADN du VHB < 3 $\log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 ont eu une réponse optimale au traitement ; inversement, les patients ayant des taux d'ADN du VHB > 4 $\log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 présentaient des résultats moins favorables à la semaine 52. Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était supérieure à celle de la lamivudine (75,3 % de répondeurs versus 67,0 % ; p = 0,0047). Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était non-inférieure à celle de la lamivudine (75,2 % de répondeurs versus 77,2 % ; p = 0,6187). Dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE~~,~~), l'origine ethnique caucasienne a été associée à une plus faible réponse au traitement pour les deux antiviraux utilisés ; néanmoins la population de ~~patient~~patients d'origine caucasienne dans cette étude était très limitée (n = 98). A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs et ~~178~~177 patients AgHBe négatifs ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable. Parmi les patients AgHBe positifs étant indétectables à 24 semaines, 95 % ont présenté à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB

à une plus faible réponse au traitement pour les deux antiviraux utilisés ; néanmoins la population de patient d'origine caucasienne dans cette étude était très limitée (n = 98).

A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs et 178 patients AgHBe négatifs ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable. Parmi les patients AgHBe positifs étant indétectables à 24 semaines, 95 % ont présenté à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 39 % une séroconversion AgHBe, 90 % une normalisation des taux d'ALAT, et 0,5 % ont présenté une résistance à la semaine 48. De même, parmi les patients AgHBe négatifs étant indétectables à 24 semaines, 96 % présentaient à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 79 % une normalisation du taux d'ALAT, et 0 % ont présenté une résistance à la semaine 48.

Les résultats sélectionnés des évaluations virologiques, biochimiques et sérologiques sont présentés dans le tableau 5 et la réponse histologique est présentée dans le tableau 6.

Tableau 5 Critères d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques à la semaine 52 (étude 007 GLOBE)

Paramètre de réponse	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)

indétectable, 39 % une séroconversion AgHBe, 90 % une normalisation des taux d'ALAT, et 0,5 % ont présenté une résistance à la semaine 48. De même, parmi les patients AgHBe négatifs étant indétectables à 24 semaines, 96 % présentaient à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 79 % une normalisation du taux d'ALAT, et 0 % ont présenté une résistance à la semaine 48.

Les résultats sélectionnés des évaluations virologiques, biochimiques et sérologiques sont présentés dans le tableau 5 et la réponse histologique est présentée dans le tableau 6.

Tableau 5 Critères d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques à la semaine 52 (~~étude~~dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

Paramètre de réponse	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale (log_{10} copies/ml) ± ESM [1,2,3]	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)

Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale (log_{10} copies/ml) ± ESM [1,2,3]	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% de patients avec ADN du VHB négatif par PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
Normalisation du taux d'ALAT [4]	77 %	75 %	74 %	79 %
Séroconversion AgHBe [4]	23 %	22 %	-	-
Perte de l'AgHBe [5]	26 %	23 %	-	-

[1] ESM : Erreur standard sur la moyenne
[2] Test PCR Roche COBAS Amplicor® (limite inférieure de détection ≤ 300 copies/ml).
[3] AgHBe positifs n = 443 et 444, AgHBe négatifs n = 219 et 219, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La différence entre les populations est due au nombre de patients sortis de l'étude et aux données manquantes de mesure de l'ADN du VHB à la semaine 52.
[4] AgHBe positifs n = 440 et 446, AgHBe négatifs n = 203 et 207, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La normalisation du taux d'ALAT n'a été évaluée que chez les patients ayant des taux initiaux d'ALAT > LSN.
[5] n = 432 et 442, respectivement dans les groupes

% de patients avec ADN du VHB ~~négatif~~indétectable par PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
Normalisation du taux d'ALAT [4]	77 %	75 %	74 %	79 %
Séroconversion AgHBe [4]	23 %	22 %	-	-
Perte de l'AgHBe [5]	26 %	23 %	-	-

[1] ESM : Erreur standard sur la moyenne
[2] Test PCR Roche COBAS Amplicor® (limite inférieure de ~~détection~~quantification ≤ 300 copies/ml).
[3] AgHBe positifs n = 443 et 444, AgHBe négatifs n = 219 et 219, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La différence entre les populations est due au nombre de patients sortis de l'étude et aux données manquantes de mesure de l'ADN du VHB à la semaine 52.
[4] AgHBe positifs n = 440 et 446, AgHBe négatifs n = 203 et 207, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La normalisation du taux d'ALAT n'a été évaluée que chez les patients ayant des taux initiaux d'ALAT > LSN.
[5] n = 432 et 442, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La séroconversion et la perte de l'AgHBe n'ont été évaluées que chez les patients ayant présenté ~~initiallement~~initialement un AgHBe détectable.
*p < 0,0001

Tableau 6 Amélioration histologique et modification du Score de Fibrose d'Ishak à la semaine 52

telbivudine et lamivudine. La séroconversion et la perte de l'AgHBe n'ont été évaluées que chez les patients ayant présenté initiallement un AgHBe détectable.
*p < 0,0001

Tableau 6 Amélioration histologique et modification du Score de Fibrose d'Ishak à la semaine 52 (étude 007 GLOBE)

	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384)[1]	**Lamivudine 100 mg (n = 386)[1]**	**Telbivudine 600 mg (n = 199)[1]**	**Lamivudine 100 mg (n = 207)[1]**
Réponse histologique [2]				
Amélioration	71 %*	61 %	71 %	70 %
Pas d'amélioration	17 %*	24 %	21 %	24 %
Score de Fibrose d'Ishak [3]				
Amélioration	42 %	47 %	49 %	45 %
Pas de modification	39 %	32 %	34 %	43 %
Aggravation	8 %	7 %	9 %	5 %
Biopsie manquante à la semaine 52	12 %	15 %	9 %	7 %

(~~étude~~dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384)[1]	**Lamivudine 100 mg (n = 386)[1]**	**Telbivudine 600 mg (n = 199)[1]**	**Lamivudine 100 mg (n = 207)[1]**
Réponse histologique [2]				
Amélioration	71 %*	61 %	71 %	70 %
Pas d'amélioration	17 %*	24 %	21 %	24 %
Score de Fibrose d'Ishak [3]				
Amélioration	42 %	47 %	49 %	45 %
Pas de modification	39 %	32 %	34 %	43 %
Aggravation	8 %	7 %	9 %	5 %
Biopsie manquante à la semaine 52	12 %	15 %	9 %	7 %

[1] Patients ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude et présentant des biopsies hépatiques interprétables et un score d'activité histologique de Knodell (HAI) initial > 3.
[2] Réponse histologique définie par une réduction du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell ≥ 2 points par rapport au score initial sans aggravation du score de fibrose d'Ishak.
[3] Pour le Score de Fibrose d'Ishak, l'amélioration est définie par une réduction ≥ 1 point du score de fibrose d'Ishak à 52 semaines par rapport au score initial.
*p = 0,0024

[1] Patients ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude et présentant des biopsies hépatiques interprétables et un score d'activité histologique de Knodell (HAI) initial > 3.
[2] Réponse histologique définie par une réduction du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell ≥ 2 points par rapport au score initial sans aggravation du score de fibrose d'Ishak.
[3] Pour le Score de Fibrose d'Ishak, l'amélioration est définie par une réduction ≥ 1 point du score de fibrose d'Ishak à 52 semaines par rapport au score initial.
*p = 0,0024

Résistance clinique
Un rebond virologique (augmentation ≥ 1 log_{10} par rapport au nadir) a été observé chez 6 % (27/458) des patients AgHBe positifs et chez 2 % (5/222) des patients AgHBe négatifs sous telbivudine à la semaine 48. L'analyse des patients présentant un rebond virologique a montré que parmi les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, respectivement 5 % (23/458) et 2 % (5/222) des patients traités par telbivudine ont présenté un rebond virologique associé à des mutations détectables de résistance du VHB. L'analyse génotypique et phénotypique a identifié la mutation rtM204I, isolée ou associée à la mutation rtL80I/V, comme étant la mutation principale de résistance.

A la semaine 48, 145/458 (32 %) des patients AgHBe positifs et 15/222 (7 %) des patients AgHBe négatifs traités par telbivudine ont présenté un taux d'ADN du VHB
≥ 1 000 copies/ml. L'analyse génotypique d'échantillons de sérum issus de cette sous-population de patients a mis en évidence des substitutions d'acides aminés en position M204I (isolées ou associées à une mutation rtL80) chez

~~*Résistance clinique*~~
~~Un rebond virologique (augmentation ≥ 1 log_{10} par rapport au nadir) a été observé chez 6 % (27/458) des~~*Résultats à la semaine 104*
Dans l'ensemble, les résultats observés à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine ont confirmé ceux rapportés à la semaine 52, ce qui témoigne du maintien de la réponse chez les patients poursuivant le traitement par telbivudine.

Chez les patients AgHBe positifs ~~et 2 % (5/222)~~, les résultats en terme de réponse thérapeutique (63 % vs 48 %; p < 0,0001) et sur les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne (log_{10} copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale : -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 56 % vs 39 %; p < 0,0001 et pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT : 70 % vs 62 %] ont montré une différence encore plus marquée entre, respectivement, la telbivudine et la lamivudine à la semaine 104. Une tendance à des taux plus élevés de perte de l'AgHBe (35 % vs 29 %) et de séroconversion AgHBe (30 % vs 25 %) a également été observée avec la telbivudine. De plus, dans le sous-groupe de patients présentant des valeurs initiales d'ALAT ≥ 2x LSN (n=320), une proportion significativement plus élevée de patients traités par telbivudine présentait une séroconversion AgHBe à la semaine 104 par rapport aux patients traités par lamivudine (36 % vs 28 % respectivement).

Chez les patients AgHBe négatifs ~~sous telbivudine à la semaine 48. L'analyse des patients présentant un rebond virologique a montré que~~, les résultats observés pour la réponse thérapeutique (78 % vs 66 %) et les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne (log_{10} copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale: -5,00 vs -4,17, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 82 % vs 57 %; p < 0,0001] étaient plus élevés jusqu'à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine. Le pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT était toujours plus élevé à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine (78 % vs 70 %).

Prédictibilité à la semaine 24
A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs (44 %) et 177 patients AgHBe négatifs (80 %) traités par telbivudine ont présenté un taux

41 patients, ainsi que des mutations non associées à un rebond viral (rtA181T, T/A/S, n = 16). La seule mutation associée au rebond virologique (augmentation du taux d'ADN du VHB ≥ 1 log_{10} par rapport au nadir) était la mutation rtM204I.

Résistance croisée
Des résistances croisées ont été observées avec les analogues nucléosidiques actifs contre le VHB (voir rubrique 4.4). Au cours de tests réalisés sur des cultures cellulaires, des souches du VHB résistantes à la lamivudine et portant soit la mutation rtM204I soit la double mutation rtL180M/rtM204V ont présenté une diminution de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur ≥ 1 000. La telbivudine a conservé une activité phénotypique de type sauvage (réduction d'un facteur 1,2) contre la mutation isolée de résistance à la lamivudine rtM204V. Les souches du VHB codant pour les mutations de résistance à l'adéfovir rtN236T ou rtA181 sont restées sensibles à la telbivudine. Le VHB codant pour la substitution A181V associée à une résistance à l'adéfovir a montré une sensibilité 3 à 5 fois moins élevée à la telbivudine en culture cellulaire (voir rubrique 4.4).

d'ADN du VHB indétectable.

De façon similaire chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, le taux d'ADN du VHB à la semaine 24 était prédictif d'une réponse favorable à plus long terme. Les patients traités par telbividine ayant un ADN du VHB indétectable par PCR à la semaine 24 présentaient les taux les plus élevés d'ADN du VHB indétectable par PCR et de séroconversion AgHBe (chez les patients AgHBe positifs) ainsi que les taux les plus bas d'échappement virologique à la semaine 104.

Les résultats à la semaine 104, en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24, chez les patients positifs et AgHBe négatifs, sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Principaux critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24 chez les patients traités par telbivudine dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

ADN du VHB à la semaine 24	Critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction des résultats à la semaine 24				
	Réponse thérapeutique n/N (%)	Indétectabilité de l'ADN du VHB n/N (%)	Séroconversion HBeAg n/N (%)	Normalisation du taux d'ALAT n/N (%)	Echappement virologique * n/N (%)
Patients AgHBe positifs					
< 300 copies/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
≥ 300 copies/ml et < 3 log_{10} copies/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log_{10} copies/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
Patients AgHBe					

négatifs					
< 300 copies/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
≥ 300 copies/ml et < 3 log_{10} copies/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log_{10} copies/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = non applicable
* Définition de l'échappement virologique: "1 log au dessus du nadir" à la semaine 104

Etude NV-02B-015
Les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) ont été confirmés dans l'étude NV-02B-015. Cette étude est une étude de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine 600 mg une fois par jour à la lamivudine 100 mg une fois par jour sur une période de traitement de 104 semaines chez 332 patients d'origine chinoise, AgHBe positifs et AgHBe négatifs, atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques.

Etude CLDT600A2303 – Résultats cliniques sur 208 semaines
L'étude CLDT600A2303 était une étude d'extension en ouvert de 104 semaines chez des patients atteints d'hépatite B chronique compensée, ayant été précédement traités par telbivudine pendant 2 ans, dans les études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 et fournissant des données d'efficacité et de tolérance après 156 et 208 semaines de traitement continu par telbivudine. Les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 ont obtenu de meilleurs résultats aux semaines 156 et 208 (tableau 8).

Tableau 8 Analyse poolée d'efficacité à partir des données combinées des études NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 et CLDT600A2303

	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 156	Semaine 208

		Patients AgHBe positifs (n = 293*)			
		Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
		Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
		Taux cumulés de séroconversion AgHBe (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
		Taux cumulés de séroconversion AgHBe chez les patients ayant des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
		Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
		Patients AgHBe négatifs (n = 209*)				
		Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
		Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)

Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

** La population sans résistance virale lors de l'inclusion dans l'étude CLDT600A2303 était composée de 502 patients (293 patients AgHBe positifs et 209 patients AgHBe négatifs).*

Etude CLDT600ACN04E1 – Effet du traitement sur l'histologie hépatique

Dans l'étude CLDT600ACN04E1, les modifications de l'histologie hépatique ont été évaluées chez 57 patients ayant des paires de biopsies hépatiques disponibles avant et après un traitement d'une durée moyenne de 260,8 semaines (38 patients AgHBe positifs et 19 patients AgHBe négatifs).

- Le score d'activité nécroinflammatoire moyen de Knodell était de 7,6 (écart-type 2,9) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré ($p < 0,0001$) à 1,4 (écart-type 0,9), avec une modification moyenne de -6,3 (écart-type 2,8). Un score d'activité nécroinflammatoire de Knodell ≤ 3 (pas d'activité nécroinflammatoire ou activité nécroinflammatoire minimale) a été observé chez 98,2 % (56/57) des patients.
- Le score de fibrose moyen d'Ishak était de 2,2 (écart-type 1,1) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré ($p < 0,0001$) à 0,9 (écart-type 1,0), avec une modification moyenne de -1,3 (écart-type 1,3). Un score de fibrose d'Ishak ≤ 1 (pas de fibrose ou fibrose minimale) a été observé chez 84,2 % (48/57) des patients.

Les modifications du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell et du score de fibrose d'Ishak ont été similaires pour les patients AgHBe positifs et pour les patients AgHBe négatifs.

Etude CLDT600A2303 – Durabilité des réponses AgHBe après l'arrêt du traitement

L'étude CLDT600A2303 a inclus des patients AgHBe positifs ayant été initialement traités dans les études NV-02B-007 (GLOBE) ou NV-02B-015 pour un suivi de la réponse après l'arrêt du traitement. Ces patients avaient reçu ≥ 52 semaines de traitement par telbivudine et ils présentaient une perte de l'AgHBe depuis ≥ 24 semaines et un ADN du VHB < 5 $\log_{10}$ copies/ml lors de la dernière visite sous traitement.

		La durée médiane du traitement a été de 104 semaines. Après une période de suivi médiane de 120 semaines après l'arrêt du traitement, la majorité des patients AgHBe positifs traités par telbivudine maintenaient leur perte de l'AgHBe (83,3 %; 25/30) et maintenaient leur séroconversion AgHBe (79,2 %; 19/24). Les patients maintenant leur séroconversion AgHBe avaient un taux moyen d'ADN du VHB de 3,3 log_{10} copies/ml et 73,7 % avaient un taux d'ADN du VHB < 4 log_{10} copies/ml. <u>Résistance clinique</u> Un test génotypique de résistance a été réalisé dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE ; n = 680) chez les patients présentant un rebond virologique (augmentation confirmée de l'ADN du VHB ≥ 1 log_{10} copies/ml par rapport au nadir). A la semaine 48, parmi les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, respectivement 5 % (23/458) et 2 % (5/222) ~~des patients traités par telbivudine~~ont présenté un rebond virologique associé à des mutations détectables de résistance du VHB. ~~L'analyse génotypique et phénotypique a identifié~~ *<u>Etudes NV-02B-007 (GLOBE) et CLDT600A2303 – Taux cumulés de résistance génotypique</u>* L'analyse initiale des taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 et à la semaine 208 s'est basée sur la population en intention de traiter et a inclus tous les patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à 4 ans, indépendamment des taux d'ADN du VHB. Parmi les 680 patients traités par telbivudine initialement inclus dans l'étude pivotale NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76 %) ont poursuivi le traitement par telbivudine jusqu'à 208 semaines dans l'étude CLDT600A2303. Parmi ces 517 patients, 159 patients (patients AgHBe positifs = 135, patients AgHBe négatifs = 24) avaient des taux d'ADN du VHB indétectables. Les taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 étaient de 25,1 % (115/458) chez les patients AgHBe positifs et 10,8 % (24/222) chez les patients AgHBe négatifs. Dans la population en intention de traiter globale, les taux cumulés de résistance à 4 ans pour les patients AgHBe positifs et les patients

		AgHBe négatifs étaient respectivement de 40,8 % (131/321) et 18,9 % (37/196). Les taux cumulés de résistance génotypique ont également été calculés par l'application d'un modèle mathématique dans lequel seuls les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables au début de l'année considérée ont été pris en compte. Les taux cumulés de résistance à 4 ans étaient respectivement, dans cette analyse, de 22,3 % chez les patients AgHBe-positifs et de 16 % chez les patients AgHBe-négatifs. Parmi les patients présentant un rebond virologique à la semaine 104 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE), le taux de résistance était plus faible chez les patients dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24 que chez les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml à la semaine 24. Chez les patients AgHBe positifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 1 % (3/203) à la semaine 48 et de 9 % (18/203) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 8 % (20/247) à la semaine 48 et de 39 % (97/247) à la semaine 104. Chez les patients AgHBe négatifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 0 % (0/177) à la semaine 48 et de 5 % (9/177) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 11 % (5/44) à la semaine 48 et 34 % (15/44) à la semaine 104. <u>Profil des mutations génotypiques et résistance croisée</u> L'analyse génotypique des 203 paires d'échantillons évaluables avec un ADN du VHB ≥ 1 000 copies/ml à la semaine 104 (étude NV-02B-007 (GLOBE)) a montré que la principale mutation associée à une résistance à la telbivudine était la mutation rtM204I, ~~isolée ou associée à la mutation rtL80I/V, comme étantsouvent~~ associée aux mutations rtL108M et rtL80I/V et de façon peu fréquente aux mutations rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I et rtA200V. Les facteurs à l'inclusion associés au développement d'une résistance génotypique à la telbivudine incluaient : le traitement par lamivudine, un ADN du VHB élevé à l'inclusion, un taux d'ALAT bas à l'inclusion, et un poids/IMC élevés. Les paramètres de réponse sous traitement à la semaine 24, prédictifs de l'émergence d'un virus résistant au traitement à la semaine 104

		étaient un ADN du VHB > 300 copies/ml et un taux d'ALAT élevé. L'analyse génotypique de 50 isolats de VHB de patients traités par telbivudine à la semaine 208 (étude CLDT600A2303) a montré un profil de résistance similaire à celui observé à la semaine 104. Les conversions aux positions 80, 180 et aux positions polymorphiques 91 et 229 étaient toujours détectées dans les séquences portant la mutation ~~principale de résistance~~M204I qui confère la résistance génotypique. Ces mutations sont vraisemblablement des mutations compensatoires. Une mutation isolée rtM204V et deux mutations rtM204I/V/M ont été rapportées chez des patients traités par telbivudine jusqu'à la semaine 208 et présentant un échappement virologique. Aucune nouvelle mutation n'a été rapportée. ~~A la semaine 48, 145/458 (32 %) des patients AgHBe positifs et 15/222 (7 %) des patients AgHBe négatifs traités par telbivudine ont présenté un taux d'ADN du VHB ≥ 1 000 copies/ml. L'analyse génotypique d'échantillons de sérum issus de cette sous-population de patients a mis en évidence des substitutions d'acides aminés en position M204I (isolées ou associées à une mutation rtL80) chez 41 patients, ainsi que des mutations non associées à un rebond viral (rtA181T, T/A/S, n = 16). La seule mutation associée au rebond virologique (augmentation du taux d'ADN du VHB ≥ 1 log_{10} par rapport au nadir) était la mutation rtM204I.~~ ~~*Résistances croisées*~~ Des résistances croisées ont été observées avec les analogues nucléosidiques actifs contre le VHB (voir rubrique 4.4). Au cours de tests réalisés sur des cultures cellulaires, des souches du VHB résistantes à la lamivudine et portant soit la mutation rtM204I soit la double mutation rtL180M/rtM204V ont présenté une diminution de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur ≥ 1 000. ~~La telbivudine a conservé une activité phénotypique de type sauvage (réduction d'un facteur 1,2) contre la mutation isolée de résistance à la lamivudine rtM204V.~~ Les souches du VHB codant pour les mutations de résistance à l'adéfovir rtN236T ou rtA181 ~~sont restées sensibles à la telbivudine. Le VHB codant pour la substitution A181V associée à une résistance à l'adéfovir a montré une sensibilité~~présentaient une modification de susceptibilité à la telbivudine respectivement d'un facteur 0,~~3à 5 fois moins élevée à la telbivudine~~ et 4 environ en culture

		cellulaire (voir rubrique 4.4).
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de telbivudine a été évaluée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hépatite B chronique. La pharmacocinétique de la telbivudine n'a pas été évaluée à la dose recommandée de 600 mg chez les patients atteints d'hépatite B chronique. Néanmoins la pharmacocinétique de la telbivudine est similaire dans les deux populations. <u>Absorption</u> Suite à l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine chez des sujets sains (n = 42), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la telbivudine étaient de 3,2 ± 1,1 µg/ml (moyenne ± DS), et était atteinte après un temps médian de 3,0 heures après la prise. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de la telbivudine ($ASC_{00-\infty}$) était de 28,0 ± 8,5 µgxh/ml (moyenne ± DS). La variabilité interindividuelle (%CV) était typiquement d'environ 30 % pour les mesures des expositions systémiques (C_{max}, ASC). *Effet de l'alimentation sur l'absorption orale* L'absorption et l'exposition à la telbivudine n'ont pas été modifiées lorsque la dose unique de 600 mg a été prise de façon concomitante avec un repas. <u>Distribution</u> *In vitro*, le taux de liaison de la telbivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (3,3 %). <u>Biotransformation</u> Aucun métabolite de la telbivudine n'a été détecté suite à l'administration de ^{14}C-telbivudine chez l'être humain. La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). <u>Elimination</u>	La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de telbivudine a été évaluée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hépatite B chronique. La pharmacocinétique de la telbivudine n'a pas été évaluée à la dose recommandée de 600 mg chez les patients atteints d'hépatite B chronique. Néanmoins la pharmacocinétique de la telbivudine est similaire dans les deux populations. <u>Absorption</u> Suite à l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine chez des sujets sains (n = 42), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la telbivudine ~~étaient~~était de 3,2 ± 1,1 µg/ml (moyenne ± DS), et était atteinte après un temps médian de 3,0 heures après la prise. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de la telbivudine ($ASC_{00-\infty}$) était de 28,0 ± 8,5 µgxh/ml (moyenne ± DS). La variabilité interindividuelle (%CV) était typiquement d'environ 30 % pour les mesures des expositions systémiques (C_{max}, ASC). *Effet de l'alimentation sur l'absorption orale* L'absorption et l'exposition à la telbivudine n'ont pas été modifiées lorsque la dose unique de 600 mg a été prise de façon concomitante avec un repas. <u>Distribution</u> *In vitro*, le taux de liaison de la telbivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (3,3 %). <u>Biotransformation</u> Aucun métabolite de la telbivudine n'a été détecté suite à l'administration de ^{14}C-telbivudine chez l'être humain. La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). <u>Elimination</u> Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations plasmatiques de telbivudine ont diminué de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de 41,8 ± 11,8 heures. La telbivudine est éliminée principalement par excrétion urinaire sous forme inchangée. La clairance rénale de la telbivudine est proche de la

	Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations plasmatiques de telbivudine ont diminué de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de 41,8 ± 11,8 heures. La telbivudine est éliminée principalement par excrétion urinaire sous forme inchangée. La clairance rénale de la telbivudine est proche de la vitesse de filtration glomérulaire normale, ce qui suggère que la filtration est le principal mécanisme d'excrétion. Approximativement 42 % de la dose sont retrouvés dans les urines dans les 7 jours suivant la prise orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine. L'excrétion rénale étant la voie principale d'élimination, une adaptation de l'intervalle entre les prises est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients hémodialysés (voir rubrique 4.2). <u>Linéarité / non-linéarité</u> La pharmacocinétique de la telbivudine est proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses comprises entre 25 et 1 800 mg. L'état d'équilibre a été atteint 5 à 7 jours après une administration unique journalière avec une accumulation d'environ 1,5 fois pour l'exposition systémique, suggérant une demi-vie efficace d'accumulation d'environ 15 heures. Suite à l'administration unique journalière de 600 mg de telbivudine, les concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre étaient d'environ 0,2 à 0,3 µg/ml. <u>Populations particulières</u> *Sexe* Il n'existe pas de différence significative liée au sexe quant à la la pharmacocinétique de la telbivudine. *Race* Il n'existe pas de différence significative liée à la race quant à la la pharmacocinétique de la telbivudine.	vitesse de filtration glomérulaire normale, ce qui suggère que la filtration est le principal mécanisme d'excrétion. Approximativement 42 % de la dose sont retrouvés dans les urines dans les 7 jours suivant la prise orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine. L'excrétion rénale étant la voie principale d'élimination, une adaptation de l'intervalle entre les prises est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients hémodialysés (voir rubrique 4.2). <u>Linéarité/non-linéarité</u> La pharmacocinétique de la telbivudine est proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses comprises entre 25 et 1 800 mg. L'état d'équilibre a été atteint 5 à 7 jours après une administration unique journalière avec une accumulation d'environ 1,5 fois pour l'exposition systémique, suggérant une demi-vie efficace d'accumulation d'environ 15 heures. Suite à l'administration unique journalière de 600 mg de telbivudine, les concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre étaient d'environ 0,2 à 0,3 µg/ml. <u>Populations particulières</u> *Sexe* Il n'existe pas de différence significative liée au sexe quant à la pharmacocinétique de la telbivudine. *Race* Il n'existe pas de différence significative liée à la race quant à la pharmacocinétique de la telbivudine. *Enfants et sujets âgés* Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou le sujet âgé. *Insuffisance rénale* La pharmacocinétique de doses uniques de telbivudine (200, 400 et 600 mg) a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance rénale (évaluée par la clairance de la créatinine). Sur la base des résultats présentés dans le tableau ~~7~~9, il est recommandé d'ajuster l'intervalle entre les prises de telbivudine chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Enfants et sujets âgés
Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou le sujet âgé.

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de doses uniques de telbivudine (200, 400 et 600 mg) a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance rénale (évaluée par la clairance de la créatinine). Sur la base des résultats présentés dans le tableau 7, il est recommandé d'ajuster l'intervalle entre les prises de telbivudine chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± DS) de la telbivudine chez des sujets présentant différents degrés d'altération de la fonction rénale

	Fonction rénale (clairance de la créatinine en ml/min)				
	Fonction rénale normale (> 80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale légère (50-80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale modérée (30-49) (n = 8) 400 mg	Insuffisance rénale sévère (< 30) (n = 6) 200 mg	IRT/ Hémodialyse (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9

Tableau ~~7~~9 Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± DS) de la telbivudine chez des sujets présentant différents degrés d'altération de la fonction rénale

	Fonction rénale (clairance de la créatinine en ml/min)				
	Fonction rénale normale (> 80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale légère (50-80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale modérée (30-49) (n = 8) 400 mg	Insuffisance rénale sévère (< 30) (n = 6) 200 mg	IRT/ Hémodialyse (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
$AUC_{0-\infty}$ (µgxh/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL_{RENALE} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Patients présentant une insuffisance rénale et hémodialysés
Une hémodialyse (jusqu'à 4 heures) réduit l'exposition systémique de la telbivudine d'environ 23 %. Une fois que l'adaptation de l'intervalle entre les prises en fonction de la clairance de la créatinine est effectuée, aucune adaptation supplémentaire de la dose n'est nécessaire lors d'une hémodialyse de routine (voir rubrique 4.2). La telbivudine devra être administrée après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique ~~d'une dose unique~~de ~~600 mg de~~la telbivudine a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance hépatique~~.~~ ainsi que chez certains patients présentant une maladie hépatique décompensée. Aucune modification significative de la pharmacocinétique de la telbivudine n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction

<table>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (µgxh/ml)</td><td>28,5 ± 9,6</td><td>32,5 ± 10,1</td><td>36,0 ± 13,2</td><td>32,5 ± 13,2</td><td>67,4 ± 36,9</td></tr>
<tr><td>CL_{RENALE} (ml/min)</td><td>126,7 ± 48,3</td><td>83,3 ± 20,0</td><td>43,3 ± 20,0</td><td>11,7 ± 6,7</td><td>-</td></tr>
</table>

Patients présentant une insuffisance rénale et hémodialysés
Une hémodialyse (jusqu’à 4 heures) réduit l’exposition systémique de la telbivudine d’environ 23 %. Une fois que l’adaptation de l’intervalle entre les prises en fonction de la clairance de la créatinine est effectuée, aucune adaptation supplémentaire de la dose n’est nécessaire lors d’une hémodialyse de routine (voir rubrique 4.2). La telbivudine devra être administrée après l’hémodialyse.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique d’une dose unique de 600 mg de telbivudine a été évaluée chez des patients (non atteints d’hépatite B chronique) présentant différents degrés d’insuffisance hépatique. Aucune modification de la pharmacocinétique de la telbivudine n’a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Les résultats de ces études indiquent qu’aucune adaptation de dose n’est nécessaire chez les patients atteints d’insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).
</td>
<td>hépatique normale. Les résultats de ces études indiquent qu’aucune adaptation de dose n’est nécessaire chez les patients atteints d’insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).</td>
</tr>
<tr>
<td>5.3 Données de sécurité préclinique</td>
<td>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme. La telbivudine n’a montré aucun potentiel carcinogène. Aucun effet toxique direct de la telbivudine n’a été observé lors de tests standards de toxicité de la reproduction. Chez le lapin, des doses de telbivudine produisant des taux d’exposition 37 fois</td>
<td>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme. La telbivudine n’a montré aucun potentiel carcinogène. Aucun effet toxique direct de la telbivudine n’a été observé lors de tests standards de toxicité de la reproduction. Chez le lapin, des doses de telbivudine produisant des taux d’exposition 37 fois supérieurs à ceux observés chez l’homme après administration de la dose thérapeutique (600 mg) ont été associés à une augmentation de l’incidence d’avortements et</td>
</tr>
</table>

	supérieurs à ceux observés chez l'homme après administration de la dose thérapeutique (600 mg) ont été associés à une augmentation de l'incidence d'avortements et d'accouchements prématurés. Cet effet a été considéré comme étant secondaire à la toxicité maternelle.	d'accouchements prématurés. Cet effet a été considéré comme étant secondaire à la toxicité maternelle. La fertilité a été évaluée au cours d'études conventionnelles réalisées chez des rats adultes et dans le cadre d'une étude de toxicologie juvénile. Chez les rats adultes, la fertilité était réduite lorsqu'à la fois les rats mâles et les rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses de 500 ou 1000 mg/kg/jour (indice de fertilité inférieur comparativement aux groupes contrôles). Il n'y avait pas d'anomalie morphologique ou fonctionnelle du sperme, et ni les testicules ni les ovaires n'étaient histologiquement modifiés. Il n'a pas été démontré d'altération de la fertilité dans d'autres études lorsque soit des rats mâles soit des rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses supérieures à 2000 mg/kg/jour et accouplés avec des rats non traités (taux d'exposition systémique d'environ 6 à 14 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme). Dans l'étude de toxicologie juvénile, des rats étaient traités entre le jour 14 et le jour 70 *post-partum* et ont été accouplés avec des rats recevant le même traitement (aucun accouplement au sein d'une fratrie). La fertilité était réduite chez les couples ayant reçu plus de 1000 mg/kg/jour comme démontré par les diminutions des indices de fertilité et d'accouplement ainsi que par la réduction des taux de conception. Cependant, les paramètres ovariens et utérins des femelles ayant réussi à s'accoupler n'étaient pas affectés. La dose sans effet toxique (NOAEL) ayant des effets sur la fertilité ou sur les paramètres d'accouplement s'élevait à 250 mg/kg/jour, ce qui correspondait à des taux d'exposition de 2,5 à 2,8 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme ayant une fonction rénale normale aux doses thérapeutiques.
6.2 Incompatibilités	Sans objet.	Sans objet.
6.3 Durée de conservation	2 ans.	~~2~~3 ans
6.4 Précautions particulières de conservation	Pas de précautions particulières de conservation.	Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	Plaquettes thermoformées en PVC/aluminium. Boîte de : 28 comprimés pelliculés.	Plaquettes thermoformées en PVC/aluminium. ~~Boîte~~Boîtes de : 28 ou 98 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6 Précautions particulières d'élimination	Pas d'exigences particulières.	Pas ~~d'exigences~~d'exigences particulières pour l'élimination.
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	EU/1/07/388/001	EU/1/07/388/001 EU/1/07/388/002
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	24.04.2007	Date de première autorisation : 24~~.04.~~avril2007 Date de dernier renouvellement :
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	MM/AAAA	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu