



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 octobre 2007

SEBIVO 600 mg, comprimés pelliculés B/28

Plaquettes thermoformées PVC-Aluminium de 28 comprimés (code CIP : 3799357)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S.

telbivudine.

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 24 avril 2007 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

telbivudine.

1.2. Originalité

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

1.3. Indication

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.

1.4. Posologie

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

Adultes

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.

Durée du traitement

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 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 posologique 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.

Patients atteints d'une insuffisance rénale terminale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT), SEBIVO doit être administré après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Enfants et adolescents

SBIVO 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.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les médicaments strictement comparables à SEBIVO sont les analogues nucléosidiques et nucléotidiques indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique.

Tableau 2 : Spécialités strictement comparables à SEBIVO

Spécialités (DCI)	Indications
ZEFFIX (lamivudine) - 100 mg, cp pelliculés, B/28 - 5 mg/mL, sb, 240 mL Commercialisation : 20/08/1999	Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant : - une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. - une maladie hépatique décompensée .
HEPSERA (adéfovir dipivoxil) - 10 mg, cp, B/30 Commercialisation : 08/04/2003	Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant : - une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées ; - une maladie hépatique décompensée .
BARACLUE (entécavir) - 0,5 mg, cp pelliculés, B/30 - 1 mg, cp pelliculés, B/30 - 0,05 mg/mL, sb, 210 mL Commercialisation : 04/09/2006	Traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Cette indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB, des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et des patients ayant un VHB résistant à la lamivudine.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments à même visée thérapeutique sont les interférons alfa (pégylés ou non) indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier clinique repose sur une étude contrôlée (Etude NV-02-B007, GLOBE), dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la telbivudine (SEBIVO) à celles de la lamivudine (ZEFFIX) dans le traitement de l'hépatite B chronique.

3.1.1. Méthodologie

➤ Population

Pouvaient être inclus dans cette étude, des patients atteints d'une hépatite B chronique (AgHBe positifs et AgHBe négatifs) ayant une maladie hépatique compensée, une réplication virale active quantifiée par la mesure de l'ADN du VHB, des taux élevés d'ALAT (1,3 – 10 x Limite Supérieure Normale [LSN]) et des lésions histologiques hépatiques compatibles avec une hépatite chronique, n'ayant pas reçu d'interféron alfa ou un autre traitement immunomodulateur au cours des 12 mois précédant l'inclusion, et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques.

Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C, de l'hépatite D et le VIH ne pouvaient être inclus dans cette étude.

➤ Traitements

Les patients éligibles (N= 1 367) ont été randomisés (ratio 1 :1), après stratification selon le statut de l'AgHBe (AgHBe+ ou AgHBe-) et selon les taux d'ALAT (ALAT < 2,5 ou ≥ 2,5 x LSN), pour recevoir en double aveugle :

- soit la telbivudine (n=680) à la posologie de 600 mg/j,
- soit la lamivudine (n=687), à la posologie de 100 mg/j

La durée de traitement a été de 104 semaines.

➤ Critères d'évaluation

Le critère principal de jugement était la réponse thérapeutique à 52 semaines, définie par un taux d'ADN VHB inférieur à 5 log₁₀ copies/mL associé à l'absence de détection de l'antigène HBe ou à la normalisation du taux d'ALAT.

Les critères secondaires incluaient la réponse :

- **virologique** : diminution du taux d'ADN VHB et pourcentage de patients pour lesquels l'ADN VHB est indétectable
- **sérologique** : perte de l'AgHBe et séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection des anticorps anti-HBe)
- **biochimique** : diminution et normalisation du taux d'ALAT
- **histologique** : diminution de 2 points du score nécroinflammatoire de Knodell sur la biopsie hépatique sans aggravation du score de fibrose ; réduction ≥ 1 point du score de fibrose d'Ishak par rapport au score initial.

Une analyse complémentaire à 104 semaines était prévue afin d'apprécier l'efficacité à long-terme.

➤ Hypothèses d'évaluation

Le plan expérimental de cette étude était conçu pour démontrer la non-infériorité de la telbivudine par rapport à la lamivudine et, éventuellement, la supériorité si la non-infériorité était démontrée.

Pour détecter une différence significative entre les deux traitements, avec une puissance statistique de 99% pour la non-infériorité et de 92 % pour la supériorité, en supposant un seuil de non-infériorité de 15%, 1200 patients avaient été prévus dans cette étude (avec au moins 600 patients AgHBe positifs et 400 patients AgHBe négatifs).

La non-infériorité devait être établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux traitements (telbivudine – lamivudine) était supérieure à -15%. La supériorité devait être établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence était positive.

3.1.2. Résultats

➤ Population étudiée

Les principales caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus ont été similaires dans les deux groupes de traitement dans la population en ITT (n=1 367). La majorité de la population incluse était d'origine asiatique (76%). Le nombre de patients d'origine caucasienne était faible (98 dans le groupe telbivudine et 111 dans le groupe lamivudine). Les génotypes du VHB les plus fréquents étaient les génotypes B (26 %) et C (51%). Parmi les patients inclus, 921 (70 %) étaient AgHBe positifs et 446 (30%) AgHBe négatifs.

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 % Caucasiens et 11 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.

Une interaction significative traitement x groupe (AgHBe+ vs AgHBe-) a été observée au seuil $\alpha = 0,15$. L'analyse d'efficacité est donc présentée séparément dans les 2 populations AgHBe positifs et AgHBe négatifs.

➤ Efficacité à 52 semaines en fonction du statut AgHBe

- Réponse thérapeutique à la semaine 52 (critère principal de jugement)

Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine a été supérieure à celle de la lamivudine (75,3 % versus 67,0 % ; IC 95,68% de la différence= [2,4 ;14,2], p = 0,0047). Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine a été non-inférieure (au seuil delta = 15%) à celle de la lamivudine (76,3 % versus 80,8 % IC 95,68% de la différence = [-12,3 ;3,3], p = 0,2461).

Tableau 3 : Réponse thérapeutique à la semaine 52 en fonction du statut AgHBe

	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)
Réponse thérapeutique* à la semaine 52 dans la population ITT, N (%)	345/458 (75,3)	310/463 (67,0)	167/222 (75,2)	173/224 (77,2)
IC 95,68% de la différence (telb - lam) p-value	[2,4 ; 14,2] 0,0047		[-10,2 ; 6,1] p = 0,6187	
Réponse thérapeutique* à la semaine 52 dans la population (PP), N (%)	334/434 (77,0)	299/445 (67,1)	174/228 (76,3)	180/223 (80,8)
IC 95,68% de la différence (telb - lam) p-value	[4,0 ; 15,9] p=0,0007		[-12,3; 3,3] p=0,2461	

* définie par un taux d'ADN VHB inférieur à 5 log₁₀ copies/mL associé à l'absence de détection de l'antigène HBe ou à la normalisation du taux d'ALAT.

- **Réponse histologique (amélioration histologique) et modification du score de Fibrose d'Ishak à la semaine 52 (critères secondaires de jugement)**

La réponse histologique à la télbivudine a été supérieure à celle de la lamivudine chez les patients AgHBe positifs et non-inférieure chez les patients AgHBe négatifs. La modification du score de Fibrose d'Ishak a été non-inférieure à celle observée avec la lamivudine dans les deux populations AgHBe positifs et AgHBe négatifs.

Tableau 4 : Réponse histologique (amélioration histologique) et modification du Score de Fibrose d'Ishak à la semaine 52 (critères secondaires de jugement)

	AgHBe positifs (N = 921)		AgHBe négatifs (N= 446)	
	Telbivudine 600 mg	Lamivudine 100 mg	Telbivudine 600 mg	Lamivudine 100 mg
Réponse histologique ²				
Amélioration histologique dans population en ITT - m ¹ , % (n/N)	64,7 (284/439)	56,3 (244/433)	66,6 (141/212)	66,0 (144/218)
IC 95,68% de la différence (telb - lam) p-value	[2,4 ; 14,7] p=0,0105		[-8,3 ; 9,5] p=0,8994	
Amélioration histologique dans la population (PP), % (n/N)	71,5 (274/384)	61,3 (237/386)	70,8 (141/199)	69,7 (144/207)
IC 95,68% de la différence (telb - lam) p-value	[3,6 ; 16,8] p=0,0024		[-7,7 ; 10,0] p=0,7984	
Score de Fibrose d'Ishak ³				
Amélioration dans population en ITT - m ¹ , % (n/N)	37,8 (166/439)	43,6 (189/433)	47,1 (100/212)	45,4 (99/218)
IC 95% de la différence (telb - lam) p-value	[-12,3 ; 0,6] p=0,0774		[- 7,7 ; 11,1] p=0,7209	
Amélioration dans la population PP, % (n/N)	41,8 (160/384)	46,8 (181/386)	48,8 (97/199)	44,9 (93/207)
IC 95 % de la différence (telb - lam) p-value	[-12,0 ; 2,0] p=0,1601		[-5,8 ; 13,6] p=0,4290	
¹ ITT – modifiée : 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.				

- **Réponse virologique, biochimique et sérologique à la semaine 52 (critères secondaires de jugement)**

La réponse virologique (réduction du taux d'ADN du VHB ou ADN du VHB indétectable par PCR) a été plus élevée dans le groupe telbivudine dans les deux populations AgHBe positifs et AgHBe négatifs. La réponse biochimique (normalisation du taux d'ALAT) à la telbivudine a été non-inférieure à celle observée avec lamivudine dans les deux populations AgHBe positifs et AgHBe négatifs. Les pourcentages de patients avec séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et détection d'anticorps anti-HBe) n'ont pas été statistiquement différents entre les 2 groupes telbivudine et lamivudine chez les patients AgHBe positifs. (Tableau 5).

Tableau 5 : Réponse virologique, biochimique et sérologique à la semaine 52 (population ITT)

	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg	Lamivudine 100 mg	Telbivudine 600 mg	Lamivudine 100 mg
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB (log10 copies/ml) par rapport à la valeur initiale, moyenne ± ESM ^{1,2,3}	-6,4 (0,09) *	-5,5 (0,12)	-5,2 (0,13) *	-4,4 (0,14)
ADN du VHB indétectable par PCR, % (n/N)	60 * (275/458)	40,4 (187/463)	87,8 * (195/222)	71,4 (160/224)
Normalisation du taux d'ALAT ⁴ , % (n/N) IC 95% de la différence p-value	77,2 (340/440) [-3,3, 7,9] p=0,4172	74,9 (334/446)	74,4 (151/203) [-13,0 ; 3,2] p=0,2385	79,3 (164/207)
Perte de l'AgHBe ⁵ , % (n/N) IC 95% de la différence p-value	25,7 (111/432) [-3,2 ; 8,1] p=0,4038	23,3 (103/442)	NA	
Séroconversion AgHBe ⁵ , % (n/N) IC 95% de la différence p-value	22,5 (97/432) [-4,5 ; 6,4] p=0,7263	21,5 (95/442)	NA	

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 dans le groupe telbivudine et 444 dans le groupe lamivudine, AgHBe négatifs : n = 219 dans le groupe telbivudine et 219 dans le groupe 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 La normalisation du taux d'ALAT n'a été évaluée que chez les patients ayant des taux initiaux d'ALAT > LSN.
⁵ La séroconversion et la perte de l'AgHBe n'ont été évaluées que chez les patients ayant présenté initialement un AgHBe détectable.
**p* < 0,0001

➤ Efficacité à 104 semaines de traitement :

Une analyse complémentaire à 104 semaines a été réalisée afin d'apprécier l'efficacité à long-terme (Tableau 6). Le maintien de la réponse thérapeutique à 104 semaines de traitement a été plus élevée chez les patients traités par la telbivudine, mais n'a pas abouti à une meilleure séroconversion HBe chez les patients AgHBe positifs. Les résultats à 104 semaines joints au dossier n'ont pas été évalués par les autorités d'enregistrement, car non disponibles lors de l'évaluation des données par l'EMA.

Tableau 6 : Réponse virologique, biochimique et sérologique à la semaine 104 (Population ITT)

	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
Réponse thérapeutique	63,3 %* (290/458)	48,2 % (223/463)	77,5 %* (172/222)	66,1 % (148/224)
ADN du VHB indétectable par PCR	55,6 %* (255/458)	38,5 % (178/463)	82,0 %* (182/222)	56,7% (127/224)
Normalisation des ALAT	69,5 %* (306/440)	61,7% (275/446)	77,8 % (158/203)	70,1% (145/207)
Perte de l'AgHBe	35,2 % (152/432)	29,2 % (129/442)	NA	NA
Séroconversion HBe	29,6 % (128/432)	24,7% (109/442)	NA	NA

*différence significative, *p*<0,05

➤ Autres analyses

Une analyse complémentaire a été réalisée à la demande du CHMP (conformément aux recommandations du CHMP)¹ en utilisant comme critère de jugement de la réponse thérapeutique un critère combiné défini par une normalisation du taux d'ALAT (pour les patients ayant des taux initiaux d'ALAT > LSN), une perte de l'antigène HBe chez les patients AgHBe positifs ou un taux d'ADN du VHB inférieur à 5 log₁₀ copies/mL, et une amélioration histologique (définie par une réduction du score d'activité nécro inflammatoire de Knodell ≥ 2 points par rapport au score initial sans aggravation de la fibrose). Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine à 52 semaines a été supérieure à celle de la lamivudine (53,1% versus 43,2 % ; p = 0,0028). Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine à 52 semaines a été non-inférieure à celle de la lamivudine (56,3 % versus 60,0 % ; p = 0,4388).

Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique

Des taux initiaux d'ALAT > 2 x LSN et d'ADN du VHB < 9 log₁₀ 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 log₁₀ copies/ml à la semaine 24 ont eu une réponse optimale au traitement ; inversement, les patients ayant des taux d'ADN du VHB > 4 log₁₀ copies/ml à la semaine 24 présentaient des résultats moins favorables à la semaine 52. L'origine ethnique caucasienne a été associée 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 ayant un taux d'ADN du VHB indétectable 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 ayant un taux d'ADN du VHB indétectable à 24 semaines, 96 % présentaient à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 79 % une normalisation du taux d'ALAT, et aucun patient n'a présenté une résistance à la semaine 48.

Résistance clinique

- Rebond virologique et incidence de la résistance virologique « augmentation ≥ 1 log par rapport au nadir » à 48 semaines et 104 semaines.

	AgHBe positifs (n = 921)			AgHBe négatifs (n = 446)		
	Telbivudine N =458	Lamivudine N = 463	p-value	Telbivudine N =222	Lamivudine N = 224	p-value
Semaine 48						
Rebond virologique	5,9 %	15,3 %	<0,0001	2,3 %	12,5 %	<0,0001
Résistance clinique	5 %	11,1 %	0,0006	2,3 %	11,2 %	0,0001
Semaine 104						
Rebond virologique	ND	ND		ND	ND	
Résistance clinique	21,6 %	35 %	<0,01	8,6 %	21,9 %	<0,01

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.

Résistance croisée

Des résistances croisées ont été observées avec les analogues nucléosidiques actifs contre le VHB. 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

¹ Guideline for the Clinical Evaluation of Medicinal Products Intended for Treatment of Hepatitis B (2006)

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 cellulaire².

3.1.3. Autres données

Une étude ouverte (étude NV-02B-018) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la telbivudine à celle de l'adéfovir a été versée au dossier. Cependant, cette étude dont le rapport n'est pas disponible et publiée uniquement sous forme d'abstract^{3,4}, n'a pas été analysée.

Etudes en cours ou programmées

La firme indique que plusieurs études sont en cours ou programmées, afin d'obtenir :

- des données d'efficacité et de tolérance à long terme : l'étude 022, permet au patients ayant participé aux études de développement de la telbivudine (phase 2 et 3) de recevoir en ouvert la telbivudine pendant 2 années. Cette étude fournira des données après 4 ans de traitement par telbivudine.
- des données dans des populations particulières :
 - o L'étude 011, évalue l'efficacité et la tolérance de la telbivudine, comparée à la lamivudine, chez les patients présentant une hépatite B chronique décompensée.
 - o L'étude 029, a pour but d'évaluer l'efficacité de la telbivudine chez les patients présentant une réponse sous-optimale à l'adéfovir.
- des données de comparaison directe avec l'interféron pégylé alpha-2a (étude 2406)
- des données sur le concept d'adaptation du traitement en fonction de la réponse virologique à la 24ème semaine (étude 2409).

3.2. Tolérance

L'évaluation de la tolérance est basée principalement sur l'étude NV-02-B007 (GLOBE) dans laquelle 1 367 patients ont été traités soit par telbivudine (600 mg/jour, n = 680) soit par lamivudine (n = 687) jusqu'à 104 semaines.

Les événements indésirables rapportés ont été comparables en fréquence dans les deux groupes de traitement (60% sous telbivudine et 58% sous lamivudine). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase (CPK), fatigue, céphalées, nausées, sensations vertigineuses, diarrhée, rash, augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase (ALAT), d'amylase et de lipase. La majorité des effets indésirables ont été classés comme étant d'intensité légère ou modérée.

Le profil de tolérance de la telbivudine est comparable à celui de la lamivudine, en dehors de la fréquence d'élévation des taux de créatine phosphokinase et des taux d'alanine aminotransférase.

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 ont été asymptomatiques et les valeurs de créatine phosphokinase ont généralement diminué lors de la visite suivante malgré la poursuite du traitement. Un cas de myopathie (confirmé par biopsie musculaire) a été décrit lors de la première année de traitement chez un patient n'ayant eu qu'une augmentation des CPK de grade 2, mais l'évolution a été favorable à l'arrêt 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.

L'incidence des élévations de grade 3/4 des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) à la semaine 52, par rapport aux valeurs initiales, a été de 2,6 % chez les patients traités par telbivudine et de 4,6 % chez les patients traités par lamivudine.

² Cf. RCP : rubrique 4.4

³ Marcellin et al. A randomized trial of telbivudine (LDT) vs. adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: Final week 52 results. *Hepatology* 2006; 44 (suppl 1): 563A

⁴ Marcellin et al. 76 weeks follow up of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with telbivudine, adefovir or switched from adefovir to telbivudine. *J Hepatol* 2007; 46 (S1) : S55

Une surveillance périodique de la fonction hépatique durant le traitement est recommandée. Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients ayant interrompu leur traitement contre l'hépatite B (cf. RCP : rubrique 4.4).

3.3. Conclusion

La documentation de l'efficacité clinique de la telbivudine repose essentiellement sur l'étude NV-02-B007 (étude GLOBE) d'une durée de 104 semaines, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la telbivudine (600 mg) à celles de la lamivudine (100 mg) dans le traitement de l'hépatite B chronique chez 1 367 patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée et naïfs de traitement par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques. La population incluse était principalement d'origine asiatique (76%) et infectée par le VHB de génotypes B et C.

Cette étude a porté sur les deux populations antigène HBe positifs et antigène HBe négatifs. Une stratification a été réalisée lors de la randomisation, en fonction du statut de l'AgHBe (AgHBe+ ou AgHBe-) et des taux d'ALAT (ALAT < 2,5 ou \geq 2,5 x Limite Supérieure Normale [LSN]) connus pour avoir un impact sur la réponse au traitement. Les résultats ont été analysés en fonction du statut de l'AgHBe (analyse en sous-groupe)⁵.

Le critère principal de jugement était la réponse thérapeutique à 52 semaines, définie par un taux d'ADN VHB inférieur à 5 log₁₀ copies/mL associé à l'absence de détection de l'antigène HBe ou à la normalisation du taux d'ALAT.

Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine a été supérieure à celle de la lamivudine (75,3 % de répondeurs versus 67,0 % ; IC_{95,68%} de la différence = [2,4 ;14,2], p = 0,0047).

Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine a été non-inférieure (au seuil delta = 15%) à celle de la lamivudine (76,3 % de répondeurs versus 80,8 % IC_{95,68%} de la différence = [-12,3 ;3,3], p = 0,2461).

Une analyse complémentaire de l'efficacité clinique, réalisée à la demande du CHMP (conformément aux recommandations du CHMP⁶), a confirmé la supériorité de la telbivudine chez les patients AgHBe positifs et la non-infériorité chez les patients AgHBe négatifs avec comme critère de jugement, un critère combiné défini par une normalisation du taux d'ALAT (pour les patients ayant des taux initiaux d'ALAT > LSN), une perte de l'antigène HBe chez les patients AgHBe positifs ou un taux d'ADN du VHB inférieur à 5 log₁₀ copies/mL et une amélioration histologique (définie par une réduction du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell \geq 2 points par rapport au score initial sans aggravation de la fibrose).

Cependant, la supériorité de la telbivudine sur la lamivudine chez les patients AgHBe positifs ne s'est pas traduit par des taux de séroconversion (perte de l'AgHBe et détection d'anticorps anti-HBe) différents. Des taux initiaux d'ALAT > 2 x LSN et d'ADN du VHB < 9 log₁₀ copies/ml ont été associés à des taux plus élevés de séroconversion AgHBe chez les patients AgHBe positifs. La firme s'est engagée auprès de l'agence Européenne à réaliser une étude comparative *versus* adefovir chez des patients caucasiens AgHBe négatifs afin de renforcer l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans cette population.

Les données d'efficacité à 104 semaines ont montré un maintien de la réponse thérapeutique sous traitement plus élevé avec la telbivudine qu'avec la lamivudine dans les deux populations AgHBe positifs et AgHBe négatifs.

L'incidence de la résistance clinique à la telbivudine a été plus faible que celle observée avec la lamivudine. Cependant, le taux de résistance observé avec ce traitement est supérieur à ceux décrits avec les autres analogues nucléosidiques ou nucléotidique actifs contre le VHB, et augmente après la première année de traitement. Des résistances croisées ont été observées avec les autres analogues nucléosidiques actifs contre le VHB.

⁵ Une interaction significative traitement x groupe (AgHBe+ vs AgHBe-) a été observée au seuil $\alpha = 0,15$.

⁶ Guideline for the Clinical Evaluation of Medicinal Products Intended for Treatment of Hepatitis B (2006)

La tolérance semble bonne, comparable à celle de la lamivudine, en dehors d'une fréquence d'élévation des taux de créatine phosphokinase. Une surveillance périodique de la fonction hépatique durant le traitement est recommandée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hépatite B est une maladie virale fréquente pouvant engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

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

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

L'hépatite B représente un fardeau de santé publique modéré. Dans la population correspondant à l'indication, le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints d'hépatite B.

La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques correspond à un besoin de santé publique. Disposer de traitements efficaces et présentant un bon profil de résistance dans l'hépatite B chronique constitue un besoin thérapeutique. Cependant, la vaccination reste le moyen thérapeutique préventif de référence susceptible de pouvoir réduire le fardeau de la maladie.

La telbivudine ne semble pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin identifié. En effet, les taux de résistance observés avec la telbivudine apparaissent, d'après les données disponibles, supérieurs à ceux habituellement observés avec les autres analogues nucléosidiques et nucléotidiques actifs contre le VHB, hormis la lamivudine. De plus, en raison des mécanismes de résistance croisée, la telbivudine ne peut être utilisée chez les patients résistants à la lamivudine.

Par ailleurs, malgré l'absence de comparaison directe, il n'est pas attendu de la telbivudine un impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'hépatite B chronique par rapport à l'entécavir.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée compte tenu du faible nombre de patients caucasiens inclus dans les études. Or, les caractéristiques de cette population de patients sont sensiblement différentes de celles de la population des patients asiatiques, majoritaires dans les études, notamment en termes de répartition entre les géotypes du VHB et de celle entre les virus dits « mutants » et « sauvages ».

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour SEBIVO.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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 (BARACLUDGE). Cependant, les taux 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 résistants à la lamivudine.

En conséquence, la Commission considère que SEBIVO n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à BARACLUDGE.

4.3. Stratégie thérapeutique

Les recommandations⁷ sont actuellement de prescrire :

Chez les patients ayant une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation :

- en première intention : l'interféron alfa
- en cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance à l'interféron alfa, les analogues nucléosidiques : lamivudine (ZEFFIX), et analogue nucléotidique : adéfovir (HEPSERA).

L'entécavir (BARACLUDE) et la telbivudine (SEBIVO), analogues nucléosidiques ayant obtenu l'AMM postérieurement à la Conférence de consensus, peuvent être utilisés chez ces patients.

Chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée :

- analogue nucléosidique : lamivudine (ZEFFIX)
 - analogue nucléotidique : adéfovir (HEPSERA)
- en monothérapie, en bithérapie éventuellement chez les patients décompensés cirrhotiques, en l'attente de la transplantation

L'entécavir (BARACLUDE) et la telbivudine (SEBIVO) n'ont pas l'indication chez ces patients.

Les récentes recommandations américaines⁸ 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.

4.4. Population cible

D'après une étude de l'InVS et de la CNAMTS⁹ chez les assurés sociaux du régime général en 2003-2004, la prévalence de l'hépatite B chronique en France serait de 0,68% chez les sujets âgés de 18 à 80 ans, soit environ 300 000 personnes.

Le traitement de l'hépatite B chronique ne concerne que les patients à la phase active de la maladie (30% des malades selon les experts), soit 90 000 patients.

Selon les experts, 5% des patients auraient une contre-indication à l'interféron alpha et 70% à 80% des patients traités par interféron alpha seraient en échec au traitement en raison d'une inefficacité ou d'une intolérance.

Sur ces bases, parmi les 90 000 patients atteints d'hépatite chronique active, 64 000 patients à 73 000 patients auraient une contre-indication ou une intolérance ou un échec à l'interféron alpha.

La population cible de SEBIVO peut être estimée entre 64 000 et 73 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

⁷ EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B, *Journal of Hepatology* 2003 ; 38 : 533-540

⁸ Lok. A. S. F and McMahon B. J. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, Vol. 45, No 2, 2007. pp 507-539

⁹ Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004.