

Date de la demande (envoi) 28/01/2018

I - Identification du demandeur

Demandeur* MYLAN S.A.S
Adresse 117, allée des parcs
69800 SAINT-PIREST
FRANCE

Coordonnées de la personne en charge du dossier :

Nom _____ Fonction Resp. Contrôle Publicité - Affaires Réglementaires
Tél. _____ Fax. _____ Courriel: _____

*Exploitant ou titulaire de l'AMM.

Si autre personne habilitée à effectuer la demande de visa, cocher ici : et joindre une attestation (1^{ère} demandée).

II - Caractéristiques du projet de publicité (un support par demande de visa)

Spécialité(s) concernée(s) (Ne renseigner qu'un seul dosage pour une même spécialité. Au-delà de 5, énumérer sur feuille libre jointe)	Code CIS	Commercialisation	Cocher si générique
ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé	60313672	< 6 mois	<input checked="" type="checkbox"/>
ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé	65228610	< 6 mois	<input checked="" type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>
		idem	<input type="checkbox"/>

Dans le cas des spécialités ayant plusieurs indications, préciser le(s) domaine(s) thérapeutique(s) promu(s) :

Numéro interne de référencement*

18 / 01 / 60313672 / PM / 024

*constitué selon : Année (2 chiffres) / mois de dépôt (2 chiffres) / Code CIS (1 seul même si plusieurs spécialités concernées) / type de visa (GP ou PM) / 3 chiffres correspondant à une numérotation spécifique incriminée de 1 en 1, à partir de 001, par code CIS et par mois de dépôt (numérotation établie par le demandeur lui-même)

Numéro d'enregistrement (réservé ANSM)

586 fev 18

Support Fiche signalétique/posologique

Si autre, préciser : Fiche posologique

Contexte de la demande : Nouveau projet de publicité

Si renouvellement/modification, préciser le numéro interne de référencement initial et, le cas échéant, les éléments modifiés (si dessous ou sur feuille libre voire sur maquette avec corrections apparentes) :

Si nécessaire indiquer le contexte particulier : Lancement autre

Si autre, préciser :

- Les informations et supports déposés auprès de l'ANSM appartiennent à Mylan et relèvent du secret des affaires. A ce titre, ils ne peuvent faire l'objet d'une divulgation à des tiers. Nous remercions l'Agence du médicament de bien vouloir assurer la confidentialité la plus stricte lors de l'évaluation de nos documents.
- Mylan s'engage à mettre à jour le lien internet cité pour les mentions légales (RCP) de la spécialité promue vers la base de données publique des médicaments ou sur le site internet de l'ANSM, selon la situation de leur mise à jour, lors de la diffusion de la publicité.
- La copie des textes de l'AMM est jointe au dossier de demande de visa.

III - Constitution du dossier

Pièces à fournir : dossier sous pochette jaune accompagné d'un support électronique (CD-Rom ou clé USB), attaché à la pochette

1) Quitance, délivrée par la Direction des créances spéciales du Trésor de Châtelleraul, jointe pour chaque dossier, d'un montant correspondant au tarif en vigueur, accompagnée du bordereau de transmission de la quittance complété

2) Formulaire de demande de visa PM

3) Maquette en couleurs du projet de publicité

Pour les documents visuels ou audiovisuels, un texte dactylographié indiquant le script, décrivant ou représentant l'image et transcrivant l'audio doit être joint.

Si besoin : feuille libre décrivant les éléments modifiés ou maquette avec corrections apparentes

4) Références bibliographiques : les études venant étayer un résultat, une propriété ou une allégation liée au produit, quelle qu'en soit la méthodologie (étude clinique, préclinique, de pharmacocinétique, etc.) doivent être :

- o renseignées dans l'annexe au formulaire de dépôt
- o fournies avec surlignage en jaune des éléments mentionnés dans le projet de publicité.

5) Autres références (AMM, Avis de la transparence, rapports officiels, recommandations ou tout autre référence non couverte au point 4)

En cas de nécessité, l'ANSM pourra réclamer des copies supplémentaires de tout ou partie du dossier.

Si le projet de publicité présente plusieurs spécialités ou plusieurs indications de domaines thérapeutiques différents, le dossier doit comporter autant de copies de la maquette que de domaines concernés, accompagnées d'un support électronique présentant les références correspondantes.

Pièces à fournir	Copie papier	Support électronique
1) Quitance	1	
2) Formulaire de demande de visa PM	1	1
3) Maquette en couleurs du projet de publicité	2	1
4) Références bibliographiques	1 si premier dépôt de la période	1
5) Autres références (AMM, Avis de la transparence, rapports officiels, recommandations ou tout autre référence non couverte au point 4)		1

Visa

Je m'engage à ce que les éléments soumis sous format électronique soient conformes à ceux soumis en format papier.

Nom : _____

Signature

Fonction : _____

Responsable Affaires Réglementaires et Contrôle Publicité

Nouveau

Les informations surlignées seront mises à jour en vue de la diffusion de la publicité

Entécavir Mylan

0,5 mg et 1 mg

Comprimés pelliculés



Entécavir Mylan est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP) présentant :

- une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- une maladie hépatique décompensée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP).

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

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

Ces spécialités sont les génériques de BARACLUDE® 0,5 mg et BARACLUDE® 1 mg, comprimés pelliculés. Spécialités inscrites au Répertoire des Génériques selon la décision du DG de l'ANSM en date du 18/12/2017 publiée sur le site de l'ANSM. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le Répertoire des Génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités.
Spécialités inscrites sur la liste Rétrocession.

* Une meilleure santé pour un monde meilleur

Entécavir Mylan

0,5 mg et 1 mg

Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de son efficacité virologique, de son profil de résistance et de tolérance, BARACLUDE® est recommandé comme traitement de première intention de l'hépatite B chronique chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée.

Les patients ayant à la fois une résistance préexistante du VHB à la lamivudine et une maladie hépatique décompensée sont plus vulnérables en cas de rebond virologique.

L'utilisation d'une association de BARACLUDE® et d'un deuxième antiviral (sans résistance croisée avec la lamivudine ou l'entécavir) est à privilégier dans ces cas, plutôt qu'une monothérapie par entécavir.¹

De plus, lorsque le traitement anti-VHB est indiqué chez l'enfant, BARACLUDE® constitue une option thérapeutique de choix chez les patients âgés de 2 à moins de 18 ans, nâifs de traitement nucléosidique et présentant une maladie hépatique compensée.

Dans tous les cas, la prescription de l'entécavir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement.²

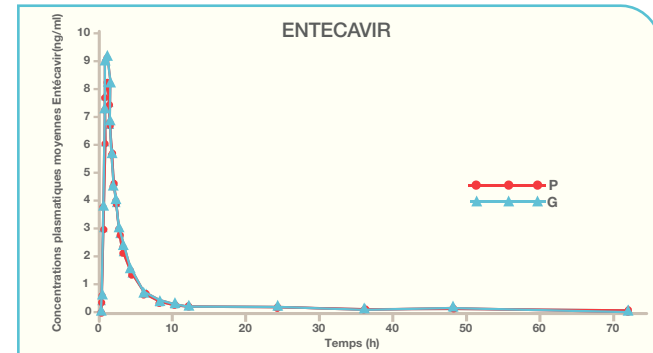
Les Mylan

- Comprimé pelliculé de taille plus petite que le princeps
- Même excipient à effet notoire que le princeps : lactose monohydraté
- Conditionnement unitaire
- Disponible en officine

Une bioéquivalence démontrée par des études de biodisponibilité conférant une même efficacité et un même profil de tolérance.

La même biodisponibilité que la spécialité princeps correspondante

Courbes de cinétique plasmatique extraites du rapport de bioéquivalence (dossier d'AMM) :



P = Produit de référence (princeps) G = Produit testé (générique)

Dossier d'AMM Entecavir Mylan 0,5mg,1mg, comprimés pelliculés : module 5 ; rapport d'études cliniques : Etude comparative de biodisponibilité et de bioéquivalence.

Study code: 318-13 An open-label, balanced, randomized, two-treatment, single-period, parallel, single dose, comparative oral bioavailability study of Entecavir 1 mg Film-coated Tablets (Test) and Baraclude® 1 mg Film-coated Tablets (Reference) in healthy, adult, human subjects under fasting conditions. N=60.

1. Avis de la commission de transparence Baraclude® 5 octobre 2011 (CT-10939)

2. Avis de la commission de transparence Baraclude® 20 juillet 2016 (CT-14969)

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 6 juillet 2016

entecavir

BARACLUE 0,5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 376289 7 6)

BARACLUE 1 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 376291 1 9)

BARACLUE 0,05 mg, solution buvable

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

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	J05AF10 (Antiviraux à usage systémique)
Motif de l'examen	Extension d'indication (pédiatrie)
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« BARACLUE est indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les <u>patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans</u> , présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une répllication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. »

SMR Important

ASMR

Considérant,

- l'efficacité démontrée versus placebo, avec un bon profil de tolérance et de résistance,
- le nombre limité d'alternatives thérapeutiques, parmi lesquelles seul le ténofovir (VIREAD) dispose d'une AMM chez l'enfant (à partir de 12 ans),
- la quantité d'effet qui semble comparable à celle observée avec la spécialité VIREAD,

la Commission considère que BARACLUE, apporte, au même titre que VIREAD, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans ayant une maladie hépatique compensée.

Place dans la stratégie thérapeutique

Lorsque le traitement anti-VHB est indiqué chez l'enfant, BARACLUE constitue une option thérapeutique de choix chez les patients âgés de 2 à moins de 18 ans, naïfs de traitement nucléosidique et présentant une maladie hépatique compensée.

Dans tous les cas, la prescription de l'entecavir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 26 juin 2006 (procédure centralisée) Rectificatif du 22 août 2014 : extension d'indication pédiatrique, objet du présent dossier.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes : hépato/gastro-entérologie, infectiologie ou médecine interne.
Classement ATC	2014 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AF Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques J05AF10 Entecavir

02 CONTEXTE

BARACLUE (entecavir), est un puissant antiviral de la classe des analogues nucléosidiques, autorisé depuis juin 2006 pour le traitement des patients adultes infectés par le VHB. Une extension d'indication a été octroyée le 22 août 2014 « *chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une répllication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées* ».

Le présent dossier concerne la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de BARACLUE dans cette extension d'indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« BARACLUE est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP) présentant :

- une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une répllication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- une maladie hépatique décompensée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP).

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

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

04 POSOLOGIE

▷ **BARACLUDE 0,05 mg/ml, solution buvable et BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé**

[...]Population pédiatrique

« La décision de traiter les patients pédiatriques doit être basée sur une prise en compte des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doit être mesuré au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants.

L'élévation des taux sériques d'ALAT doit être persistante pendant au moins 6 mois avant de traiter les patients pédiatriques ayant une maladie hépatique compensée, et AgHBe positifs; et pendant au moins 12 mois avant de traiter les patients AgHBe négatifs.

Forme 0,5 mg comprimé pelliculé : Les patients pédiatriques ayant un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir une dose quotidienne de 0,5 mg en comprimé ou 10 ml (0,5 mg) de solution buvable, avec ou sans aliments.

La solution buvable doit être utilisée chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 32,6 kg.

Forme 0,05 mg/ml, solution buvable : La dose quotidienne recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 10 kg est présentée dans le tableau ci-dessous. La dose peut être prise avec ou sans aliments. La solution buvable doit être utilisée chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 32,6 kg. Les patients pédiatriques ayant un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir 10 ml (0,5 mg) de solution buvable ou un comprimé de 0,5 mg une fois par jour.

Posologie chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans

Poids corporel ^a	Dose recommandée de Solution Buvable une fois par jour ^b
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Au moins 32,6 kg ^b	10,0 ml

a : Le poids corporel doit être arrondi à 0,1 kg près

b : Les enfants avec un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir 10,0 ml (0,5 mg) de solution buvable ou un comprimé à 0,5 mg une fois par jour.

Durée du traitement chez les patients pédiatriques

La durée optimale du traitement n'est pas connue. Selon les recommandations actuelles de prise en charge en pédiatrie, l'arrêt du traitement peut être considéré comme suit :

- chez les patients pédiatriques AgHBe positifs, le traitement doit être administré pendant au moins 12 mois après l'atteinte d'un taux indétectable d'ADN-VHB et d'une séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection d'anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs à au moins 3-6 mois d'intervalle), ou jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN-VHB doivent être suivis régulièrement après l'arrêt du traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP) ;
- chez les patients pédiatriques AgHBe négatifs, le traitement doit être administré jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité.

Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été étudiées. [...]

▷ **BARACLUDE 1 mg/ml comprimé pelliculé**

[...]Population pédiatrique

Pour l'administration d'une dose appropriée dans la population pédiatrique, BARACLUDE solution buvable ou BARACLUDE 0,5 mg comprimés pelliculés sont disponibles. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hépatite B est une maladie virale à tropisme hépatique potentiellement grave. Sa forme aiguë est majoritairement asymptomatique et évolue vers la guérison dans 90% des cas. Sa forme chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs), six mois après l'hépatite aiguë. Deux évolutions sont alors possibles : le portage chronique inactif de l'AgHBs et l'hépatite chronique active, susceptible d'induire des complications graves (cirrhose, cancer du foie). En France, la prévalence du portage de l'AgHBs est de l'ordre 0,65% et on estime à environ 2 500, le nombre nouvelles infections par an.

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

L'objectif du traitement antiviral dans l'hépatite B chronique est d'obtenir rapidement une diminution significative de la charge virale et l'arrêt de la multiplication virale, puis de maintenir ce contrôle virologique dans le temps. Le contrôle virologique permet une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique et la progression de la maladie hépatique.

Les traitements disponibles pour la prise en charge de l'infection chronique par le VHB sont les traitements immunomodulateurs (interféron alpha pégylé ou non pégylé) et les antiviraux d'action directe (analogue nucléosidique ou nucléotidique : lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir, telbivudine).

Chez les patients adultes, lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alpha (pégylé ou non pégylé) 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 car ces traitements ne font que contrôler la répllication virale et il n'est possible de les arrêter qu'en cas de séroconversion documentée HBs voire HBe.

- Le traitement par interféron vise à obtenir une éradication virale définitive et sa durée peut donc être limitée. Ce traitement est indiqué principalement chez les patients ayant une maladie hépatique compensée³, AgHBe positifs et présentant des facteurs de bon pronostic de séroconversion Hbe : ALAT élevées (> 3N); Score d'activité $\geq A2$; répllication virale faible ou modérée [AND-VHB < 7 log₁₀ UI/mL], génotypes A ou B. L'efficacité du traitement est jugée à la 12^{ème} semaine sur la diminution de l'ADN du VHB d'au moins un log₁₀, et l'obtention d'un ADN du VHB inférieur à 2000 UI par mL à la semaine 24, critères qui conditionnent la poursuite du traitement. L'interféron alpha augmente le risque de sepsis et de décompensation chez les patients ayant une cirrhose avancée.

- 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. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 6 mois après séroconversion HBe pour les patients porteurs d'un virus sauvage (AgHBe positif) et indéfiniment pour les patients à virus mutant précore (AgHBe négatif) sauf dans les rares cas de séroconversion HBs avec apparition d'Ac anti-HBs.

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 puissante activité antivirale et de leur profil de résistance supérieur à ceux des autres analogues (adéfovir, lamivudine, telbivudine) avec une tolérance relativement bonne.

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements sont insuffisamment validés (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles avec un suivi spécialisé (si possible par une équipe spécialisée).

Dans la mise à jour des recommandations de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)⁴ parues en 2012, les auteurs indiquent qu'une approche conservatrice doit être mise en place et que seuls l'effet et la tolérance de l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir ont été évalués dans cette population.

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

- l'interféron standard, qui permet d'obtenir une séroconversion HBe chez 30% des patients. Cependant, ce médicament bloque la croissance et doit donc être évité à la puberté où il cause, de plus, des troubles majeurs du caractère. Il induit également une asthénie importante susceptible de gêner la scolarité ;
- la lamivudine, qui permet d'obtenir une séroconversion HBe chez 23% des patients. Toutefois, ce médicament présente un risque important de sélection de variants résistants (2/3 cas après 2 ans) ;
- l'adéfovir, associé à une séroconversion HBe chez 32% des patients après 4 ans.
- le ténofovir disoproxil indiqué dans le traitement des patients âgés de plus de 12 ans atteints d'hépatite B, qui entraîne une négativation de l'ADN du VHB dans 90% des cas, après 18 mois de traitement. La surveillance rénale (clairance de la créatinine et phosphatémique) est recommandée tous les mois la première année du traitement, puis tous les 3 mois.

Au moment de l'élaboration de ces recommandations, seul le ténofovir disoproxil avait une AMM en Europe (à partir de novembre 2012) chez les adolescents, les autres options thérapeutiques décrites relèvent d'un usage hors AMM en Europe chez l'enfant et l'adolescent.

A noter qu'aux USA, 5 médicaments ont été approuvés pour le traitement de l'hépatite chronique B en pédiatrie (interféron- α [1 à < 18 ans] et lamivudine [3 à <18 ans] ; adéfovir et le ténofovir [tous les deux \geq 12 à <18 ans] ; et plus récemment, l'entécavir [2 à <18 ans]).

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

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

³ L'interféron est **contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée**

⁴ EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2012; 57: 167-242-185.

▷ Couverture du besoin thérapeutique

Il est reconnu que la majorité des jeunes enfants sont dans la phase de tolérance immunitaire et il n'y a actuellement aucun bénéfice établi du traitement des enfants à ce stade de la maladie.

Cependant, d'autres vont entrer dans la phase immunitaire active et potentiellement développer des complications graves pendant l'enfance. En Europe, VIREAD (ténofovir) est le seul médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'hépatite chronique B en pédiatrie (AMM restreinte chez l'adolescent de 12 ans à moins de 18 ans atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée).

Cependant, son utilisation dans cette population est limitée par sa toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique. D'autres médicaments peuvent être utilisés hors AMM, en accord avec les recommandations de bonne pratique actuelles, mais possèdent de nombreuses limites (toxicité ou risque élevé de développement de résistance).

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

▷ Médicament disposant d'une AMM en pédiatrie

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis SMR ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VIREAD, (ténofovir) Gilead Sciences	Oui*	Traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant : • une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées	Avis du 6 novembre 2013 SMR : important ASMR : « Au vu des données disponibles, la Commission considère que la spécialité VIREAD 245 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans l'extension d'indication au traitement des « adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active ».	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

▷ Autres antiviraux d'action directe (hors AMM)

DCI	Spécialité Laboratoire	Forme pharma	Indication
lamivudine	ZEFFIX GlaxoSmithKline	Cp pelliculé 100 mg	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent
		Solution buvable 5 mg/ml	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent
adéfovir dipivoxil	HESPERA Gilead Sciences	Cp 10 mg	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent
telbivudine	SEBIVO Novartis Pharma	Cp pelliculé 600 mg	Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent

▷ CONCLUSION

Le seul comparateur cliniquement pertinent est le ténofovir disoproxil (VIREAD). Cependant, son AMM est restreinte aux patients de 12 ans à moins de 18 ans. Les autres antiviraux d'action directe cités sont utilisés hors AMM, en accord avec les recommandations de bonne pratique actuelles.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU

INTERNATIONAL

▷ AMM à l'étranger : (Europe, Amérique du Nord, Japon)

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne	Oui (22.08.2006)	Adultes & enfants naïfs à partir de 2 ans
Australie	Oui (05.0006)	Adultes & adolescents à partir de 16 ans
Canada	Oui (16.06.2006)	Adultes
États-Unis	Oui (29.03.2005)	Adultes & enfants à partir de 2 ans
Japon	Oui (26.07.2006)	Adultes
Suisse	Oui (10.06.2006)	Adultes

▷ Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge			
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières	Ville	Hôpital
Allemagne	Oui	Prise en charge de toutes les indications de l'AMM.	Oui	Oui
Angleterre	Oui	Prise en charge de toutes les indications de l'AMM.	Oui	Oui
Espagne	Oui	Prise en charge du patient adulte.	Non	Oui
Italie	Oui	Prise en charge du patient adulte présentant une maladie hépatique compensée.	Oui	Oui

En Europe, BARACLUD est également commercialisé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Pays de Galles, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis et motif de la demande	Avis du 29 novembre 2006 Inscription de BARACLUDE sur les listes des spécialités remboursées aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
Indication	« BARACLUDE est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une répllication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvée(s). 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 ».
SMR	Important
ASMR (libellé)	« Chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ayant une maladie hépatique compensée, l'entecavir (BARACLUDE) apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la lamivudine (ZEFFIX) en termes d'efficacité et de moindre émergence de résistance virologique ».

Date de l'avis et motif de la demande	Avis du 5 octobre 2011 (extension d'indication chez les patients adultes ayant maladie hépatique décompensée).
Indication	BARACLUDE est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP) présentant : [...] • une maladie hépatique décompensée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP). [...]
SMR	Important
ASMR (Libellé)	« Au vu des données disponibles et en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant, la Commission estime que BARACLUDE apporte, au même titre que VIREAD (ténofovir), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique décompensée ».

Date de l'avis et motif de la demande	Avis du 20 juin 2012 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	BARACLUDE est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP) présentant : - une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une répllication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. - une maladie hépatique décompensée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP). Pour les maladies hépatiques compensées et décompensées, l'indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de nucléosides AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB. Pour les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP.
SMR	Important dans les indications de l'AMM.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), comprenant 1 étude de phase IIb et une étude de phase III, réalisées chez des patients âgés de 2 à moins de 18 ans, présentant une infection chronique compensée par le VHB et étant naïfs de traitement nucléosidique :

- **AI463-028** : étude clinique non comparative de phase IIb de recherche de dose visant à déterminer celle permettant d'obtenir une exposition au traitement chez l'enfant et l'adolescent équivalente à celle observée chez l'adulte.
- **AI463-189** : étude clinique de phase III de supériorité versus placebo (PBO) chez des patients pédiatriques atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positifs, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées, naïfs de traitement nucléosidique.

Seuls les résultats de l'étude de phase III (AI463-189) seront pris en compte dans le cadre cette évaluation.

09.1 Efficacité

Etude AI463-189

• Méthodologie

Référence	Non publiée.
Objectif et méthode	Étude de phase III contrôlée versus placebo (PBO), randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était démontrer l'efficacité et la tolérance de l'entacavir (ETV) chez des patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans, en termes de proportion de patients atteignant à la fois une suppression de l'ADN viral du VHB et une séroconversion HBe (AgHBe indétectable ET anticorps anti-HBe détectables) à 48 semaines de traitement (S48).
Cadre, lieu et période de l'étude	44 centres dans 14 pays : Allemagne (3 centres), Argentine (1 centre), Belgique (1 centre), Canada (1 centre), Corée (3 centres), États-Unis (14 centres), Grèce (1 centre), Inde (2 centres), Israël (3 centres), Pologne (3 centres), Roumanie (3 centres), Royaume-Uni (2 centres), Russie (4 centres), Taïwan (3 centres). Période : 07/07/2010 au 21/03/2014.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Garçons et filles âgés de 2 ans à moins de 18 ans • Antécédent d'infection par le VHB, défini par un AgHBs positif à l'inclusion et à au moins un autre moment au cours des 24 semaines précédant l'inclusion AgHBe détectable et anticorps anti-HBe indétectables à l'inclusion et à au moins un autre moment au cours des 4 semaines précédant l'inclusion • Taux d'ALAT de 1,5 à 10 fois < à la limite normale supérieure (ULN) à l'inclusion et à au moins un autre moment entre les 8^{ème} et 24^{ème} semaines précédant l'inclusion • Charge virale élevée (ADN VHB $\geq 10^5$ copies/mL) à l'inclusion et preuve de présence d'ADN viral au moins 1 fois pendant 4 semaines et plus avant l'inclusion
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (2 :1), après stratification sur l'âge des patients [2 à ≤ 6 ans, >6 à ≤ 12 ans et >12 à <18 ans], pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • soit un traitement par ETV à la dose de 0,015 mg/kg/j avec un maximum de 0,5 mg/j, administré par voie orale sous forme de solution buvable ou de comprimés, • soit un PBO administré également sous forme de solution buvable et de comprimés. <p>Les patients traités par ETV recevaient le traitement pendant au moins 96 semaines, selon le schéma de l'étude. Les patients du groupe PBO pouvait passer à un traitement en ouvert par ETV dès la semaine 52 en cas d'absence de séroconversion AgHBe.</p> <p>Les analyses principales portaient sur les résultats à S48. Les données étaient toutefois disponibles jusqu'à 96 semaines.</p>
Critères de jugement	<p>Critère de jugement principal</p> <p>Proportion de patients atteignant les 2 critères suivants à S48 (critère composite) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • charge virale < 50 UI/ml (environ 300 copies/ml), <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> • séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables).
	<p>Critères de jugement secondaires, notamment</p> <ul style="list-style-type: none"> • charge virale < 50 UI/ml • séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectables) • proportion de patients avec un taux d'ALAT ≤ 1 fois l'ULN

Référence	Non publiée.
Nombre de sujets nécessaires	<p>Avec un échantillon de 123 patients par groupe, l'étude a une puissance de 90% pour démontrer la supériorité de l'ETV par rapport au PBO en supposant un taux de réponse sur le critère de jugement principal de 20% avec l'ETV (estimé sur la base des résultats de l'étude AI 463-022, une étude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ETV versus la LVD chez le patient adulte naïf AgHBe+) et de 1% avec le PBO (estimé sur les bases des données disponibles dans la littérature scientifique). Un seuil de significativité bilatéral de 0,05 a été utilisé.</p> <p>Alors que l'analyse du critère principal était basé sur un échantillon de 123 patients (cohorte initiale), le nombre total de patients de l'étude a été augmenté à 180 pour des raisons réglementaires (cohorte globale).</p>

• Résultats

▷ Population d'étude

Un total de 180 patients (âge moyen de 10,6 ans) a été inclus dans l'étude. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB étaient comparables entre les groupes de traitement. Le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,0 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 103 UI/L (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Étude AI 463-189

	Groupe ETV	Groupe PBO	Total
N traités	120	60	180
Age (ans)			
Moyenne (ET)	10,5 (4,87)	10,8 (4,82)	10,6 (4,84)
Médiane (min – max)	12,0 (2 - 17)	12,0 (2 - 17)	12,0 (2 - 17)
Strates de randomisation			
≥ 2 - ≤ 6 ans ; n (%)	27 (22,5)	14 (23,3)	41 (22,8)
>6 - ≤ 12 ans ; n (%)	31 (25,8)	15 (25)	46 (25,6)
>12 - <18 ans ; n (%)	62 (51,7)	31 (51,7)	93 (51,7)
Sexe, n (%)			
Garçons	78 (65,0)	31 (51,7)	109 (60,6)
Filles	42 (35,0)	29 (48,3)	71 (39,4)
Type, n (%)			
Asiatique	57 (47,5)	30 (50,0)	87 (48,3)
Africain/Afro-Américain	14 (11,7)	2 (3,3)	16 (8,9)
Blancs	44 (36,7)	27 (45)	71 (39,4)
Autres	5 (4,1)	1 (1,7)	6 (3,4)
Charge virale (log₁₀ UI/mL)			
Moyenne (ET)	8,11 (0,966)	7,96 (1,013)	8,06 (0,982)
< 8 log ₁₀ UI/mL ; n (%)	47 (39,2)	31 (51,7)	78 (43,3)
≥ 8 log ₁₀ UI/mL ; n (%)	73 (60,8)	29 (48,3)	102 (56,7)
Statut vis-à-vis des antigènes et anticorps, n (%)			
AgHBs positif	120 (100)	59 (98,3)	179 (99,4)
AgHBe positif	120 (100)	60 (100)	180 (100)
Anticorps anti-HBe positif	3 (2,5)	1 (1,7)	4 (2,2)
Anticorps anti-HBe intermédiaire	1 (0,8)	0	1 (0,6)
Taux d'ALAT (UI/L)			
Moyenne (ET)	107,1 (5,388)	94,4 (12,273)	102,8 (5,442)
≤ 2 x ULN, n(%)	23 (19,2)	17 (28,3)	40 (22,2)
> 2 x ULN, n(%)	97 (80,8)	43 (71,7)	140 (77,8)

ET = Écart-type de la moyenne

▷ Efficacité

L'analyse principale a été réalisée sur les données de la cohorte initiale (N=123 patients) à la semaine 48. Les résultats à 96 semaines, ainsi que les données de la cohorte globale (N=180 patients) étaient également disponibles.

À la semaine 48, la proportion de patients ayant eu une charge virale (CV) < 50 UI/mL et une séroconversion AgHBe (critère principal de jugement) a été supérieure dans le groupe ETV comparé au groupe PBO (24,4% vs 2,4% ; différence = 20,2%, IC95% [9,1 ; 31,4] ; p=0,0049). La proportion de patients ayant eu une séroconversion AgHBe (objectif principal d'un traitement antiviral) a été 24% versus 12%, mais la différence n'a pas été statistiquement significative. La proportion de patients ayant eu une charge virale < 50 UI/mL (environ 300 copies/ml) a été supérieure dans le groupe ETV (46%) comparé au groupe placebo (2,4%).

Les résultats sur les autres critères secondaires ainsi que les analyses à 96 semaines confortent les résultats sur le critère principal (Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Résultats à 48 semaines de l'étude AI 463-189 en termes d'efficacité de l'entécavir (ETV) sur le critère principal et les principaux critères secondaires de traitement (cohorte initiale, N=123, analyse ITT)

Critères ; % (n/N)	ETV	Placebo	Différence [IC 95%] ; p
Critère de jugement principal CV* < 50 UI/ml et séroconversion AgHBe	24,4 (20/82)	2,4 (1/41)	20,2 [9,1 ; 31,4] p = 0,005
Critères de jugement secondaires			
CV* < 50 UI/ml	46,3 (38/82)	2,4 (1/41)	41,8 [29,4 ; 54,2] p<0,0001
Séroconversion HBe	24,4 (20/82)	12,2 (5/41)	12,1 [-1,5 ; 25,7] p : NS
ALAT normalisée	67,1 (55/82)	22 (9/41)	45,2 [29,2 ; 61,2] p < 0,0001
Critères de jugement exploratoires			
Négativité AgHBe	25,6 (21/82)	12,2 (5/41)	-
Négativité AgHBs	2,4 (2/82)	2,4 (1/41)	-
Séroconversion HBs	1,2 (1/82)	0/41	-

*CV=charge virale (ADN VHB)

Tableau 3 : Résultats à 96 semaines de l'étude AI 463-189 en termes d'efficacité de l'entécavir (ETV) sur le critère principal et les principaux critères secondaires de traitement (cohorte initiale, analyse ITT)

Critères ; % (n/N)	ETV	Patients initialement sous Placebo, traités par ETV à partir de S48**
Critère de jugement principal CV* < 50 UI/ml et séroconversion AgHBe	35,4 (29/82)	28,1 (9/32)
Critères de jugement secondaires		
CV* < 50 UI/ml	61 (50/82)	62,5 (20/32)
Séroconversion HBe	35,4 (29/82)	31,3 (10/32)
ALAT normalisée	82,9 (68/82)	87,5 (28/32)

*CV=charge virale (ADN VHB)

**Les patients du groupe PBO n'ayant pas présenté de séroconversion à S48 ont switché vers un traitement par ETV en ouvert.

Les analyses de la cohorte globale (N=180 patients) sont cohérentes avec celles de la cohorte initiale.

09.2 Résistance

Les données de résistance à 1 an et à 2 ans de traitement sont issues de l'étude AI 463-189 de phase III.

Au cours de l'étude, seul 1 patient (présentant les substitutions rtM204M/V, rtL180M/L et rtS202S/G) a présenté une émergence de résistance à l'ETV à 1 an de traitement et 4 patients à 2 ans (3 présentant les substitutions rtM204M/V, rtL180M/L, et rtS202S/G identifiant une résistance à ETV et 1 présentant la substitution rtA181T/A identifiant une résistance à l'adéfovir dipivoxil). Ainsi le risque cumulatif de développement d'une résistance était de 0,67% à 1 an et 3,3% à 2 ans.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues de l'étude AI 463-189

À la semaine 48, au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 61,7% des patients du groupe ETV et chez 71,7% des patients du groupe PBO, la plupart ont été d'intensité légère à modérée. Les EI de grade 3-4 ont été peu fréquents (3,3% dans le groupe ETV vs. 5% dans le groupe PBO). L'incidence des EI jugés liés au traitement a également été comparable entre les deux groupes (8,3% vs. 10%). Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à un EI dans le groupe ETV (contre 2 patients dans le groupe PBO, 2 cas d'exacerbation hépatique).

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 48 premières semaines de suivi.

Tableau 4 : Tolérance générale à 48 semaines - étude AI463-189

	Groupe ETV	Groupe PBO
N traités	120	60
Au moins un EI, n(%)	74 (61,7)	43 (71,7)
EI de grade 3-4, n(%)	4 (3,3)	3 (5)
EI jugé relié au traitement, n(%)	10 (8,3)	6 (10)
Arrêt du traitement suite à un EI, n(%)	0	2 (3,3)
Décès, n(%)	0	0
El les plus fréquents (≥10%)		
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (12,5)	6 (10)
Rhinopharyngite	11 (9,2)	7 (11,7)
Fièvre	11 (9,2)	7 (11,7)
Vomissement	9 (7,5)	8 (13,3)
Toux	8 (6,7)	6 (10)
Diarrhée	3 (2,5)	6 (10)

Evénements d'intérêt particulier

Les élévations brutales du taux d'ALAT, les progressions de la maladie hépatique ainsi que les cas de tumeurs ont été surveillés plus particulièrement dans cette étude.

Aucun cas de tumeur ou de progression de la maladie hépatique n'a été rapporté. En revanche, 7 élévations brutales du taux d'ALAT ont été observées au cours du traitement (2 dans le groupe ETV et 5 dans le groupe PBO). Toutefois, chez les 2 patients du groupe ETV, l'événement était lié à une diminution de la charge virale et a été résolu sans intervention, alors que chez les 5 patients du groupe PBO, l'événement était lié à une augmentation de la charge virale et a parfois nécessité la mise en place d'un traitement de recours.

La fonction rénale n'a pas été modifiée au cours de l'étude avec un maintien du taux de créatinine sérique entre l'instauration du traitement et la semaine 48 et aucun EI biologique de grade 1-4 sur ce critère.

9.3.2 Données issues des PSUR

La première date d'autorisation de mise sur le marché de BARACLUDE a été octroyée aux Etats-Unis le 29 mars 2005, date de référence pour l'élaboration des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR). Depuis le dossier de renouvellement d'inscription de septembre 2011, un PSUR a été soumis aux Autorités de Santé ; il couvre la période du 29 mars 2011 au 28 mars 2012.

L'estimation du nombre de patients exposés au produit est fondée sur les chiffres de ventes, la posologie moyenne et la durée de traitement. Sur la période avril 2005 à décembre 2011, 175 021 768 mg d'ETV ont été vendus, ce qui correspond à 959 024 patients.

Au cours de la période couverte par le PSUR, 549 observations médicalement confirmées (462 observations initiales et 87 suivis) ont été colligées dont 256 ont été classées comme graves. Sur l'ensemble de ces observations 494 sont spontanées, 21 sont issues de la littérature et 34 sont issues des études cliniques. Par ailleurs 306 observations non médicalement confirmées ont été colligées sur la période dont 71 ont été classées comme graves.

Sur l'ensemble de ces observations initiales médicalement confirmées, les événements indésirables les plus représentés ont été, par ordre de fréquence décroissante : ADN de l'hépatite B augmenté (19), alopecie (15), inefficacité médicamenteuse (14), résistance aux médicaments (13), alanine aminotransférase augmentée (13), céphalée (13), intolérance au médicament (8), fatigue (8), surdosage (8), tumeur hépatique maligne (8), hépatite B (7), échappement virologique (7), créatine phosphokinase sanguine augmentée (7), numération des globules blancs (7), sensation vertigineuse (7).

9.3.3 Données issues du PGR

Le laboratoire a soumis un PGR actualisé (version 9, datée du 16 mai 2012) avec le PSUR couvrant la période du 29 mars 2011 au 28 mars 2012.

Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Exacerbation des hépatites,
- Développement de résistance à l'entécavir,
- Développement de mutation (M184V) de résistance au VIH en cas d'utilisation de chez les patients co-infectés VIH/VHB et ne recevant pas simultanément un traitement efficace contre le VIH.

Les risques potentiels importants sont les suivants :

- Carcinogénicité
- Toxicité mitochondriale, incluant l'acidose lactique

Les informations manquantes sont les suivantes :

- Données de tolérance à long terme et suivi des études cliniques
- Population pédiatrique
- Grossesse
- Patients âgés (65 ans et plus)
- Exacerbation aiguë d'hépatite B chronique

L'utilisation en pédiatrie est notée « information manquante » dans la mesure où les résultats à long terme des études ne sont pas encore disponibles. Le PGR n'a pas fait l'objet de remarque particulière.

09.4 Résumé & discussion

Une étude contrôlée de phase III a comparé en double aveugle (étude AI 463-189, en cours) l'efficacité et la tolérance de l'entécavir

versus placebo chez 180 enfants et adolescents naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positif, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées.

Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir en double aveugle un traitement par l'entécavir de 0,015 mg/kg jusqu'à 0,5 mg/jour (N = 120) ou un placebo (N = 60). La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (de 2 à 6 ans ; > 6 à 12 ans ; et > 12 à < 18 ans).

A l'inclusion, la charge virale moyenne (ADN-VHB) était de 8,0 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 103 UI/L pour la première cohorte (les 123 premiers sujets traités).

Le critère d'efficacité principal était la proportion de patients atteignant les 2 critères suivants (critère composite) à la semaine 48 : charge virale < 50 UI/mL (environ 300 copies/ml) et séroconversion HBe (AgHBe indétectable et anticorps anti-HBe détectable).

L'analyse principale a été réalisée sur les données de la cohorte initiale (N=123 patients) à la semaine 48. Les résultats à 96 semaines, ainsi que les données de la cohorte globale (N=180 patients) étaient également disponibles.

A la semaine 48 (S48), la proportion de patients ayant eu une charge virale < 50 UI/mL et une séroconversion HBe a été supérieure dans le groupe entécavir comparé au groupe PBO (24,4% versus 2,4% ; différence = 20,2%, IC_{95%} [9,1 ; 31,4] ; p=0,0049). La proportion de patients ayant eu une séroconversion HBe (objectif principal d'un traitement antiviral) a été 24% versus 12%, mais la différence n'a pas été statistiquement significative. La proportion de patients ayant eu une charge virale < 50 UI/mL a été supérieure dans le groupe entécavir (46%) comparé au groupe placebo (2,4%), mais inférieure au taux de réponse rapporté chez les patients adultes AgHBe positifs (67%). Seul 1 patient (1,2%) du groupe entécavir (versus 0 dans le groupe placebo) a obtenu une séroconversion HBs à S48.

Les résultats à 96 semaines confortent ceux observés à 48 semaines, mais ne permettent pas de conclure sur l'efficacité relative versus PBO car les patients du groupe PBO n'ayant pas obtenu de séroconversion à S48 ont reçu un traitement par entécavir en ouvert. La proportion de patients ayant eu une séroconversion HBe a été de 35% dans le groupe entécavir versus 24% chez ceux initialement randomisés dans le groupe PBO.

Les analyses de la cohorte globale (N=180 patients) sont cohérentes avec celles de la cohorte initiale.

Le faible pourcentage de séroconversions (HBe et HBs) observé dans cette étude illustre la nécessité d'un traitement au long cours pour une grande majorité des patients.

D'une manière générale le profil de tolérance et de résistance a été satisfaisant. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu l'entécavir ont été comparables à ceux observés chez l'adulte.

09.5 Programme d'études

Sans objet

010 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Chez l'enfant et l'adolescent, les traitements contre l'infection par le VHB sont insuffisamment validés (majorité d'usage hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles avec un suivi spécialisé (si possible par une équipe spécialisée).

Dans la mise à jour des recommandations de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)⁴ parues en 2012, les auteurs indiquent qu'une approche conservative doit être mise en place.

En France, le panel d'experts du rapport Dhumeau 2014 précise que les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge de l'enfant, du mode de contamination, du fait que l'évolution est le plus souvent bénigne dans cette population avec un risque faible de complications sévères, de l'efficacité et des effets indésirables des traitements, du nombre limité de médicaments autorisés et des problèmes d'observance à un traitement prolongé, avec un risque d'émergence de résistance chez l'adolescent. L'instauration du traitement n'est discutée que lorsque les transaminases sont élevés (au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou 60 UI/l), depuis au moins 6 à 12 mois, et la charge virale (ADN du VHB) > 2 000 UI/ml.

En Europe, VIREAD (ténofovir) est le seul médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'hépatite chronique B en pédiatrie (AMM restreinte chez l'adolescent de 12 ans à moins de 18 ans atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée). Cependant, son utilisation dans cette population est limitée par sa toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique. D'autres médicaments peuvent être utilisés hors AMM (interféron α , lamivudine et adéfovir) en accord avec les recommandations de bonne pratique actuelles, mais possèdent de nombreuses limites (toxicité ou risque élevé de développement de résistance) (cf. rubrique 05).

Place de BARACLUDE

Lorsque le traitement anti-VHB est indiqué chez l'enfant, BARACLUDE constitue une option thérapeutique de choix chez les patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans, naïfs de traitement nucléosidique et présentant une maladie hépatique compensée.

Dans tous les cas, la prescription de l'entécavir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► Chez la plupart des enfants, l'hépatite B est une maladie chronique asymptomatique, avec un risque faible de complications sévères (glomérulonéphrites, surinfections D [delta], cirrhose et carcinome hépatocellulaire). L'incidence de l'infection par le VHB est stable et faible chez l'enfant.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif pour les enfants atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'extension

d'indication en pédiatrie.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant, VIREAD est le seul médicament disposant d'une AMM chez l'enfant (AMM à partir de 12 ans).

► Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique représenté par l'infection par le VHB est important. Dans la population correspondant à l'extension d'indication (enfants et adolescents). Ce poids est faible du fait d'un nombre très restreint d'enfants concernés par rapport à la population totale des patients atteints de VHB en France. Cette faible incidence est notamment due au mode de transmission du virus, à la faible fréquence des contaminations périnatales, ainsi qu'à l'existence d'un vaccin limitant les risques d'infection.

La réduction de la morbi-mortalité liée à l'hépatite B correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact potentiel de BARACLUDE sur la morbi-mortalité des enfants traités (absence de démonstration de supériorité versus placebo sur la séroconversion HBe à 48 semaines de traitement). En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable, en particulier du fait du faible effectif d'enfants inclus dans l'étude et de l'hétérogénéité de leur profil.

Néanmoins, BARACLUDE devrait contribuer, au même titre que les autres antiviraux disponibles, à répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuelle des données, BARACLUDE n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BARACLUDE est important dans l'extension d'indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement : 65%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant,

- l'efficacité démontrée versus placebo, avec un bon profil de tolérance et de résistance,
- le nombre limité d'alternatives thérapeutiques, parmi lesquelles seul le ténofovir (VIREAD) dispose d'une AMM chez l'enfant (à partir de 12 ans),
- la quantité d'effet qui semble comparable à celle observée avec la spécialité VIREAD,

la Commission considère que BARACLUDE, apporte, au même titre que VIREAD, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ayant une maladie hépatique compensée.

011.3 Population cible

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

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de

préciser le nombre d'enfant âgés de 2 à 18 ans susceptibles de recevoir BARACLUDGE en France. Cette population est vraisemblablement très restreinte (quelques dizaines d'enfants par an), étant donné le faible nombre de patients éligibles à un traitement durant l'enfance.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés, Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés sont génériques de Baraclude 0,5 mg, comprimé, de Baraclude 1 mg, comprimé. Médicaments inscrits au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate). **Excipient à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé contient 62,5 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). 0,5 mg : comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées, portant l'inscription « M » sur une face et « EA » sur l'autre face. Diamètre : environ 6,8 mm. 1 mg : comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées, portant l'inscription « M » sur une face et « EB » sur l'autre face. Diamètre : environ 8,8 mm. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques** Entécavir Mylan est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques) présentant :

- une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- une maladie hépatique décompensée (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Pour les maladies hépatiques compensées et décompensées, l'indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de nucléosides AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB. Pour les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques. Entécavir Mylan est également indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Pour initier le traitement des patients pédiatriques, voir rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite chronique B. Entécavir Mylan est uniquement disponible sous forme de comprimés pelliculés de 0,5 et 1 mg. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés, ou pour lesquels une réduction posologique est recommandée, d'autres produits contenant de l'entécavir avec des formulations plus adaptées peuvent être disponibles. **Posologie : Maladie hépatique compensée. Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique :** la posologie recommandée chez l'adulte est de 0,5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments. **Patients résistants à la lamivudine** (c'est-à-dire avec la mise en évidence d'une virémie pendant leur traitement par la lamivudine, ou de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr]) (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques) : la posologie recommandée chez l'adulte est de 1 mg une fois par jour et doit être prise à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). En présence de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr], l'association d'entécavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entécavir) doit être préférée à l'administration de l'entécavir en monothérapie (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Maladie hépatique décompensée** Chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique décompensée, la posologie recommandée est de 1 mg une fois par jour à prendre à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir

rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Chez les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques. *Durée du traitement* La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'interruption du traitement peut être envisagée comme suit :

- Chez les patients adultes AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à 12 mois après l'atteinte de la séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac 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 (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Chez les patients adultes AgHBe négatifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé pendant plus de 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

L'arrêt du traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée ou une cirrhose. *Population pédiatrique* Pour l'administration d'une dose appropriée dans la population pédiatrique, Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimé pelliculé est disponible et pour des doses inférieures à 0,5 mg, la solution buvable peut être disponible. La décision de traiter les patients pédiatriques doit être basée sur une prise en compte des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doivent être mesurés au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants. L'élévation des taux sériques d'ALAT doit être persistante pendant au moins 6 mois avant de traiter les patients pédiatriques ayant une maladie hépatique compensée et AgHBe positifs ; et pendant au moins 12 mois avant de traiter les patients AgHBe négatifs.

Les patients pédiatriques ayant un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir une dose quotidienne de 0,5 mg en comprimé, avec ou sans nourriture. Une solution buvable doit être utilisée chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 32,6 kg. *Durée du traitement chez les patients pédiatriques* La durée optimale du traitement n'est pas connue. Selon les recommandations actuelles de prise en charge en pédiatrie, l'arrêt du traitement peut être considéré comme suit :

- Chez les patients pédiatriques AgHBe positifs, le traitement doit être administré pendant au moins 12 mois après l'atteinte d'un taux indétectable d'ADN-VHB et d'une séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection d'anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs à au moins 3-6 mois d'intervalle), ou jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN-VHB doivent être suivis régulièrement après l'arrêt du traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Chez les patients pédiatriques AgHBe négatifs, le traitement doit être administré jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité.

Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été étudiées. *Personnes âgées* : la posologie ne nécessite pas d'être ajustée en fonction de l'âge mais la dose devra tenir compte de la fonction rénale du patient (voir les recommandations d'ajustement posologique dans l'insuffisance rénale et la rubrique Propriétés pharmacocinétiques). *Sexe et origine ethnique* : aucune adaptation posologique basée sur le sexe ou l'origine ethnique n'est nécessaire. *Insuffisance rénale* : la clairance de l'entécavir diminue avec celle de la créatinine (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients hémodialysés et ceux traités par dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Une réduction de la posologie journalière en utilisant une solution buvable est recommandée. Comme alternative, dans le cas où la solution buvable n'est pas disponible, la posologie peut être adaptée en augmentant l'intervalle entre les prises, comme décrit dans le tableau ci-dessous. Les modifications proposées de la posologie sont basées sur une extrapolation de données limitées, et la tolérance ainsi que l'efficacité des posologies ainsi modifiées n'ont pas été cliniquement évaluées. Par conséquent, la réponse virologique doit être étroitement contrôlée.

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie de l'entécavir*	
	Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique	Patients résistants à la lamivudine ou ayant une maladie hépatique décompensée
≥ 50	0,5 mg 1 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
30 - 49	0,25 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 48 heures	0,5 mg 1 fois par jour
10 - 29	0,15 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 72 heures	0,3 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 48 heures
< 10 Hémodialyse ou DPAC**	0,05 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg tous les 5-7 jours	0,1 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 72 heures

*pour des doses < 0,5 mg, la solution buvable d'entécavir est recommandée

**les jours d'hémodialyse, administrer l'entécavir après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques. *Mode d'administration* Entécavir Mylan doit être pris par voie orale. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** *Insuffisance rénale* : Un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Les modifications proposées de la posologie sont basées sur une extrapolation de données limitées, et la tolérance ainsi que l'efficacité des posologies ainsi modifiées n'ont pas été cliniquement évaluées. Par conséquent, la réponse virologique doit être étroitement contrôlée. *Exacerbations de l'hépatite* : Des exacerbations spontanées de l'hépatite chronique B sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une augmentation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après l'initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients au fur et à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent (voir rubrique Effets indésirables). Parmi les patients traités par l'entécavir, des exacerbations sous traitement apparaissent en moyenne 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients ayant une maladie hépatique compensée, les augmentations des taux sériques d'ALAT ne sont généralement pas accompagnées d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose peuvent avoir un risque plus élevé de décompensation hépatique après l'exacerbation de l'hépatite. Ils doivent donc être étroitement surveillés pendant le traitement. Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite ont été rapportés chez les patients ayant arrêté leur traitement anti-hépatite B (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Des exacerbations après l'arrêt du traitement sont généralement associées à une augmentation de l'ADN du VHB et la majorité de ces exacerbations guérit spontanément. Cependant des cas d'exacerbation sévère, dont certains ont entraîné un décès, ont été rapportés. Parmi les patients naifs de nucléosides traités par l'entécavir, les cas d'exacerbation de l'hépatite apparaissent en moyenne 23 - 24 semaines après l'arrêt du traitement, la plupart ayant été rapportés chez des patients AgHBe négatifs (voir rubrique Effets indésirables). Une surveillance hépatique doit être effectuée à intervalles réguliers par un suivi à la fois clinique et biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'hépatite B. Le cas échéant, une reprise du traitement de l'hépatite B pourra être envisagée. *Patients ayant une maladie hépatique décompensée* Chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, en particulier ceux ayant un score Child-Pugh-Turcotte- (CPT) de classe C, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves (quelque en soit la cause) a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. De plus, les patients ayant une maladie hépatique décompensée peuvent encourir un risque plus élevé d'acidose lactique et d'effets indésirables rénaux tel qu'un syndrome hépato-ré-

nal. Par conséquent, les paramètres cliniques et biologiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population (voir aussi rubriques Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques). **Acidose lactique et hépatomégalie importante avec stéatose** Des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques. L'entécavir étant un analogue nucléosidique, ce risque ne peut être exclu. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être arrêté en cas d'élévation rapide des transaminases, d'hépatomégalie progressive ou d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante. Des cas sévères, parfois fatals, ont été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique, une insuffisance rénale et une augmentation des taux de lactate sérique. Il conviendra d'être prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients (en particulier des femmes obèses) avec une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risques connus de maladie hépatique. Ces patients doivent être étroitement surveillés. Pour pouvoir distinguer les élévations des transaminases en rapport avec la réponse au traitement et les élévations potentiellement liées à une acidose lactique, les médecins devront s'assurer que les modifications des taux d'ALAT sériques sont associées à une amélioration d'autres marqueurs biologiques de l'hépatite chronique B. **Résistance et précautions spécifiques chez les patients résistants à la lamivudine** Des mutations de la polymérase du VHB, correspondant à des mutations de résistance à la lamivudine, peuvent conduire à l'apparition de substitutions secondaires, associées à la résistance à l'entécavir (ETVr). Chez un faible pourcentage de patients résistants à la lamivudine, des mutations de résistance à l'entécavir à niveau des codons T184, S202 ou M250 étaient présentes à la l'initiation de l'étude. Les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine ont un risque plus élevé de développer ultérieurement une résistance à l'entécavir que les patients non résistants à la lamivudine. La probabilité cumulée d'émergence de résistance génotypique à l'entécavir après 1, 2, 3, 4 et 5 années de traitement dans les études conduites chez les patients résistants à la lamivudine était respectivement de 6%, 15%, 36%, 47% et 51%. La réponse virologique doit être fréquemment surveillée dans la population résistante à la lamivudine et des tests de résistance appropriés doivent être réalisés. Chez les patients ayant une réponse virologique sous-optimale après 24 semaines de traitement par entécavir, un changement de traitement doit être envisagé (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). A l'initiation d'un traitement chez les patients ayant des antécédents documentés de résistance du virus de l'hépatite B à la lamivudine, l'association d'entécavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entécavir) doit être préférée à l'administration de l'entécavir en monothérapie. Un VHB préalablement résistant à la lamivudine est associé à un risque accru d'une résistance ultérieure à l'entécavir, quelque soit le stade de la maladie hépatique ; chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, un rebond virologique peut être associé à des complications cliniques graves de la maladie hépatique sous-jacente. Par conséquent, chez les patients ayant à la fois une maladie hépatique décompensée et une résistance pré-existante du VHB à la lamivudine, l'utilisation d'une association d'entécavir et d'un deuxième antiviral (qui ne présente pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entécavir) est à privilégier plutôt qu'une monothérapie par entécavir. **Population pédiatrique** Un plus faible taux de réponse virologique (ADN-VHB < 50 UI/mL) a été observé chez les patients pédiatriques ayant un taux initial d'ADN-VHB $\geq 8,0 \log_{10}$ UI/mL (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). L'entécavir doit être utilisé chez ces patients seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque encouru pour l'enfant (tel que la résistance). Pour certains patients pédiatriques pouvant nécessiter un suivi de l'hépatite chronique B active sur le long terme ou même sur toute leur durée de vie, l'impact de l'entécavir sur de futures options thérapeutiques devra être pris en compte. **Transplantation hépatique** La fonction rénale doit être évaluée avec soin avant et pendant un traitement par l'entécavir chez les patients qui ont eu une transplantation hépatique et qui sont traités par cyclosporine ou tacrolimus (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). **Co-infection par le virus de l'hépatite C ou D**

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'entécavir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D. **Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral contre le VIH** L'entécavir n'a pas été évalué chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral pour le VIH. Une émergence de résistance au VIH a été observée lorsque l'entécavir a été utilisé pour traiter une hépatite chronique B chez des patients co-infectés par le VIH ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). En conséquence, le traitement par l'entécavir ne doit pas être utilisé chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART). L'entécavir n'a pas été étudié comme traitement du VIH et son utilisation n'est pas recommandée dans ce contexte. **Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement antirétroviral** L'entécavir a été étudié chez 68 patients co-infectés VIH/VHB recevant un traitement antirétroviral HAART contenant de la lamivudine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'entécavir chez les patients AgHBc négatifs co-infectés par le VIH. Les données sont limitées chez les patients co-infectés par le VIH ayant un faible taux de CD4 (< 200 cellules/mm³). **D'une façon générale** Les patients doivent être informés que le traitement par l'entécavir ne réduit pas le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes et que les précautions nécessaires devront par conséquent continuer à être prises. **Lactose** Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au lactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** L'entécavir étant essentiellement éliminé par voie rénale (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques), une coadministration avec des médicaments qui altèrent la fonction rénale, ou qui entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active, est susceptible d'augmenter la concentration sérique de chaque médicament. Les effets de la coadministration de l'entécavir avec des médicaments éliminés par voie rénale ou qui altèrent la fonction rénale, en dehors de la lamivudine, l'adéfovir dipivoxil et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été évalués. Les patients devront être étroitement surveillés lorsque l'entécavir est administré avec de tels médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'entécavir et la lamivudine, l'adéfovir ou le ténofovir. L'entécavir n'est ni un substrat, ni un inducteur, ni un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Aussi, des interactions médicamenteuses liées au cytochrome P450 ne sont pas attendues. **Population pédiatrique** Les études d'interaction ont été seulement réalisées chez l'adulte. **Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge d'avoir des enfants** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans la mesure où les risques potentiels pour le développement du fœtus ne sont pas connus. **Grossesse** Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'entécavir chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité à fortes doses sur la reproduction (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Entécavir Mylan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'entécavir 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** Le passage éventuel de l'entécavir dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des données toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré un passage de l'entécavir dans le lait maternel (pour les détails, voir rubrique Données de sécurité préclinique). Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Entécavir Mylan. **Fertilité** Lors des études toxicologiques chez l'animal ayant reçu de l'entécavir, aucune altération de la fécondité n'a été mise en évidence (voir rubrique Données de sécurité préclinique). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une sensation vertigineuse, une fatigue et une somnolence sont des effets indésirables fréquents qui peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des ma-

chines. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Lors d'études cliniques chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, les effets indésirables les plus fréquents, quelle que soit leur sévérité, avec au moins une relation causale à l'entécavir, sont les céphalées (9%), la fatigue (6%), les sensations vertigineuses (4%) et les nausées (3%). Des exacerbations d'hépatite pendant et après l'arrêt du traitement par l'entécavir ont également été rapportées (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Description d'effets indésirables particuliers). Tableau répertoriant les effets indésirables L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'expérience acquise depuis la mise sur le marché du médicament et sur quatre essais cliniques lors desquels 1 720 patients atteints d'infection d'hépatite B chronique et de maladie hépatique compensée ont reçu en double aveugle un traitement par entécavir (n= 862) ou lamivudine (n= 858) sur des périodes allant jusqu'à 107 semaines (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Dans ces études, les profils de tolérance, dont les anomalies biologiques, étaient comparable pour l'entécavir 0,5 mg une fois par jour (679 patients AgHBe positifs ou négatifs, n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, traités sur une durée moyenne de 53 semaines), l'entécavir 1 mg une fois par jour (183 patients résistants à la lamivudine et traités sur une durée moyenne de 69 semaines) et la lamivudine. Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement par l'entécavir sont énumérés ci-dessous par classe-organes. La fréquence est définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire : rare : réaction anaphylactoïde

Affections psychiatriques : fréquent : insomnie

Affections du système nerveux : fréquent : céphalées, sensation vertigineuse, somnolence

Affections gastro-intestinales : fréquent : vomissements, diarrhée, nausées, dyspepsie

Affections hépatobiliaires : fréquent : augmentation de transaminases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : peu fréquent : rash, alopecie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fréquent : fatigue

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés, souvent en association avec la décompensation hépatique, d'autres conditions médicales graves ou d'expositions médicamenteuses (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Traitement au-delà de 48 semaines : un traitement continu par l'entécavir pendant une durée moyenne de 96 semaines n'a pas mis en évidence de modifications du profil de tolérance de l'entécavir. Description d'effets indésirables sélectionnés *Anomalies biologiques* : Lors d'essais cliniques chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, 5% des patients ont présenté une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1% une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial. Des taux d'albumine < 2,5 g/dL sont survenus chez < 1 % des patients, 2 % des patients ont présenté une amylosémie > 3 fois le niveau initial, 11 % une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1 % des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm³. Lors des études cliniques menées chez des patients résistants à la lamivudine, 4 % des patients ont présenté une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1 % des patients une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois le niveau initial. 2 % des patients ont présenté une amylosémie > 3 fois le niveau initial, 18 % une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1 % des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm³. *Exacerbations pendant le traitement* Dans des études chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, une augmentation d'ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial a été observée chez 2 % des patients traités par l'entécavir versus 4 % des patients traités par la lamivudine. Dans les études avec des patients résistants à la lamivudine, une élévation d'ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial a été observée chez 2% des patients traités par l'entécavir versus 11% des patients traités par la lamivudine. Parmi les patients traités par l'entécavir, une élévation d'ALAT sous traitement a été observée au bout d'un temps moyen de 4-5 semaines et

à généralement cédé avec la poursuite du traitement, et dans la majorité des cas, cette élévation a été associée à une réduction de la charge virale $\geq 2 \log_{10}$ /mL, précédant ou simultanément à l'augmentation d'ALAT. Un contrôle périodique de la fonction hépatique est recommandé pendant le traitement. *Exacerbations après l'arrêt du traitement* Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez les patients ayant arrêté leur traitement anti-hépatite B, y compris le traitement par l'entécavir (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans des études chez des patients naïfs de nucléosides, 6% des patients traité par l'entécavir et 10% des patients traités par la lamivudine ont présenté une élévation d'ALAT (> 10 fois LSN et > 2 fois la référence [la valeur minimale entre la valeur initiale et la valeur des dernières analyses biologiques]) pendant le suivi après traitement. Parmi les patients naïfs de nucléosides traités par l'entécavir, une élévation des ALAT est apparue en moyenne 23 à 24 semaines après l'arrêt du traitement, et 86 % (24/28) de ces élévations des ALAT sont apparues chez des patients AgHBe négatifs. Dans des études chez des patients résistants à la lamivudine, avec un nombre limité de patients suivis, 11% des patients traités par l'entécavir et aucun des patients traités par la lamivudine n'ont développé une augmentation des ALAT pendant le suivi après traitement. Dans les études cliniques, le traitement par l'entécavir a été arrêté chez les patients atteignant une réponse pré-définie. En cas d'arrêt du traitement pour une raison autre qu'une réponse au traitement, la fréquence des augmentations des ALAT après traitement pourrait être plus élevée. Population pédiatrique La sécurité de l'entécavir chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans est basée sur deux études cliniques en cours chez des sujets atteints d'une infection chronique par le VHB : une étude de pharmacocinétique de Phase 2 (étude 028) et une étude de Phase 3 (étude 189). Ces études fournissent les données de 195 sujets Ag-HBe positifs, naïfs de traitement nucléosidique, traités par l'entécavir sur une durée médiane de 99 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques qui ont reçu le traitement par l'entécavir sont cohérents avec ceux observés dans les études cliniques d'entécavir menées chez l'adulte (voir Résumé du profil de sécurité d'emploi et rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Autres populations particulières Données chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée : le profil de tolérance chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée a été évalué lors d'une étude comparative, randomisée, en ouvert, menée chez des patients recevant de l'entécavir 1 mg/jour (n = 102) ou de l'adéfovir dipivoxil 10 mg/jour (n = 89) (étude 048). En ce qui concerne les effets indésirables listés en section Tableau récapitulatif des effets indésirables, un effet indésirable supplémentaire [diminution des taux de bicarbonates sanguins (2%)] a été observé chez les patients traités par l'entécavir pendant 48 semaines. Le taux de mortalité cumulé au cours de l'étude était de 23% (23/102) et les causes de décès étaient généralement liées à la fonction hépatique, comme attendu dans cette population de patients. Le taux cumulé de carcinome hépatocellulaire (CHC) au cours de l'étude était de 12% (12/102). Les effets indésirables graves étaient généralement liés au foie avec une fréquence cumulée au cours de l'étude de 69%. Les patients présentant un score de CPT élevé à l'initiation de l'étude encourageaient un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Anomalies biologiques : à 48 semaines, parmi les patients traités par l'entécavir et ayant une maladie hépatique décompensée, aucun ne présentait des élévations d'ALAT à la fois > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial et 1 % des patients présentait des élévations d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois le niveau initial. Des taux d'albumine < 2,5 g/dL ont été observés chez 30 % des patients, des taux de lipase > 3 fois le niveau initial chez 10 % et des plaquettes < 50 000/mm³ chez 20 %. *Données chez les patients co-infectés par le VIH* Le profil de tolérance de l'entécavir chez un nombre limité de patients co-infectés par le VIH et le VHB sous traitement HAART (Traitement Antirétroviral Hautement Actif) contenant de la lamivudine était identique au profil de tolérance des patients mono-infectés par le VHB (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Age/sex* Il n'est pas apparu de différence du profil de tolérance de l'entécavir selon le sexe (\approx 25% de femmes dans les essais cliniques) ou l'âge (\approx 5% des patients avaient un âge > 65 ans). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance conti-

nue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage** Les données sur le surdosage de l'entécavir chez les patients sont limitées. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé chez des sujets sains ayant reçu jusqu'à 20 mg/jour d'entécavir pendant une durée allant jusqu'à 14 jours, ou des doses uniques allant jusqu'à 40 mg. En cas de surdosage, il faudra surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement symptomatique devra être mis en œuvre, si nécessaire. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour usage systémique, analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse. Code ATC : J05AF10. **Mécanisme d'action** L'entécavir, analogue nucléosidique de la guanosine ayant une activité sur la polymérase du VHB, et phosphorylé en forme triphosphate active, possède une demi-vie intracellulaire de 15 heures. Par compétition avec le substrat naturel, la désoxyguanosine tri-phosphate, l'entécavir tri-phosphate inhibe les 3 fonctions de la polymérase virale : (1) amorce des polymérases du VHB, (2) transcription inverse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN messager pré-génomique, et (3) synthèse du brin positif d'ADN du VHB. Le K_i de l'entécavir tri-phosphate pour l'ADN polymérase du VHB est de 0,0012 μ M. L'entécavir tri-phosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases cellulaires α , β et δ avec des valeurs de K_i de 18 à 40 μ M. De plus, des expositions élevées à l'entécavir n'entraînent pas d'effets secondaires notables sur la synthèse de la polymérase γ ou de l'ADN mitochondrial par les cellules hépatiques G2 ($K_i > 160 \mu$ M). **Activité antivirale** L'entécavir inhibe la synthèse de l'ADN du VHB à une concentration CE50 (Concentration Efficace 50) de 0,004 μ M dans les cellules hépatiques humaines HepG2 infectées par le VHB de type sauvage. La valeur moyenne de la CE50 de l'entécavir contre les formes courantes de VHB résistantes à la lamivudine (L180M et M204V) était de 0,026 μ M (0,010 - 0,059 μ M). Des virus recombinants portant des mutations de résistance N236T et A181V à l'adéfovir ont montré une grande sensibilité à l'entécavir. Une analyse de l'activité inhibitrice de l'entécavir sur un panel de souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH utilisant une variété de cellules et certaines conditions de cultures a montré une CE50 comprise entre 0,026 et $>10 \mu$ M ; les plus faibles valeurs de CE50 ont été observées lorsque des quantités réduites de virus étaient utilisées dans l'essai. En culture cellulaire, l'entécavir a sélectionné la mutation M184I à des concentrations micromolaires, confirmant l'activité inhibitrice à de forte concentration d'entécavir. Les mutants VIH contenant la mutation M184V ont montré une baisse de la sensibilité à l'entécavir (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans des essais de combinaison en culture cellulaire, l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, la stavudine, le ténofovir ou la zidovudine n'ont pas montré d'effet antagoniste sur l'activité anti-VHB de l'entécavir sur une large gamme de concentrations. Dans les essais avec des antiviraux utilisés dans le traitement du VIH, l'entécavir à des concentrations micromolaires n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité anti-VIH en culture cellulaire de ces six INTIs ou de l'emtricitabine. **Résistance en culture cellulaire** Par rapport au VHB de type sauvage, les virus résistants à la lamivudine possédant les mutations M204V et L180M, ont montré une diminution de 8 fois de la sensibilité à l'entécavir. L'insertion additionnelle d'acides aminés au niveau des codons T184, S202 ou M250 a entraîné une diminution de la sensibilité à l'entécavir en culture cellulaire. Les substitutions observées sur les isolats cliniques (T184A, C, F, G, I, L, M ou S ; S202C, G ou I ; et/ou M250I, L ou V) a entraîné également une diminution de la sensibilité à l'entécavir de 16 à 741 fois en comparaison au virus de type sauvage. Les mutations de résistance isolées à l'entécavir au niveau des codons T184, S202, et M250 ont eu un effet modéré sur la sensibilité à l'entécavir, et n'ont pas été observées en l'absence de mutation de résistance à la lamivudine sur plus de 1000 échantillons séquencés. La résistance est due à une diminution de la liaison à la transcriptase inverse du VHB modifiée, et le VHB résistant montre une diminution de la capacité répliquative en culture cellulaire. **Expérience clinique** La démonstration d'efficacité repose sur les réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques après 48 semaines de traitement dans des essais cliniques contrôlés chez 1 633 adultes atteints d'une hépatite chronique B compensée avec répllication virale. La tolérance et l'effica-

cité d'entécavir ont également été évaluées lors d'un essai clinique mené chez 191 patients infectés par le VHB atteints d'une maladie hépatique décompensée et lors d'un essai clinique mené chez 68 patients co-infectés par le VHB et le VIH. Dans les études menées chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, l'amélioration histologique était définie comme une diminution ≥ 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur à l'inclusion sans aggravation du score de fibrose de Knodell. Les patients ayant un score de fibrose de Knodell initial à 4 (cirrhose) ont obtenu des résultats d'efficacité comparables à ceux de l'ensemble des patients (tous les patients ayant une maladie hépatique compensée). Des scores nécro-inflammatoires de Knodell élevés à l'initiation de l'étude (> 10) ont été associés à une amélioration histologique chez les patients n'ayant jamais été traités par un analogue nucléosidique. À l'inclusion, un taux d'ALAT ≥ 2 fois LSN et un ADN du VHB $\leq 9,0 \log_{10}$ copies/mL ont été associés à une meilleure réponse virologique (à la semaine 48, taux d'ADN du VHB < 400 copies/mL), chez les patients AgHBe positifs n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique. Quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion, la majorité des patients a présenté des réponses histologiques et virologiques au traitement. **Données chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique avec une maladie hépatique compensée.** Les résultats à 48 semaines des études randomisées, en double aveugle, comparant l'entécavir (ETV) à la lamivudine (LVD) chez des patients AgHBe positifs (étude 022) et AgHBe négatifs (étude 027) sont présentés dans le tableau suivant :

	Patients naïfs de nucléosides			
	AgHBe positifs (étude 022)		AgHBe négatifs (étude 027)	
	ETV 0,5 mg 1 fois/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour	ETV 0,5 mg 1 fois/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Amélioration histologique ^b	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Diminution du score de fibrose d'Ishak	39 %	35 %	36 %	38 %
Augmentation du score de fibrose d'Ishak	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313
Réduction de la charge virale (\log_{10} copies/mL) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN du VHB indétectable (< 300 copies/mL en PCR) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
Séroconversion HBe	21 %	18 %		

*p value versus lamivudine $< 0,05$

^a patients avec une histologie évaluable à l'initiation de l'étude (Score nécro-inflammatoire de Knodell ≥ 2 à l'initiation de l'étude)

^b critère primaire

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL)

Données chez les patients résistants à la lamivudine et atteints d'une maladie hépatique compensée : Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients AgHBe positifs résistants à la lamivudine (étude 026), (85% présentaient des mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion), les patients traités par la lamivudine à l'inclusion recevaient dans l'étude soit l'entécavir 1 mg une fois par jour, sans période de washout ni période d'association des traitements (n = 141), soit ils poursuivaient le traitement par la lamivudine 100 mg une fois par jour (n = 145). Les résultats à 48 semaines sont présentés dans le tableau suivant :

	Patients résistants à la lamivudine	
	AgHBe positifs (étude 026)	
	ETV 1,0 mg 1 fois/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour
n	124 ^a	116 ^a
Amélioration histologique ^b	55 %*	28 %
Diminution du score de fibrose d'Ishak	34 %*	16 %
Augmentation du score de fibrose d'Ishak	11 %	26 %
n	141	145
Réduction de la charge virale (log ₁₀ copies/mL) ^c	-5,11*	-0,48
ADN du VHB indétectable (< 300 copies/mL en PCR) ^c	19 %*	1 %
Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN)	61 %*	15 %
Séroconversion HBe	8 %	3 %

*p value versus lamivudine < 0,05

^a patients avec une histologie évaluable à l'initiation de l'étude (Score nécro-inflammatoire de Knodell ≥ 2 à l'initiation de l'étude)

^b critère primaire

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL)

Résultats après 48 semaines de traitement Le traitement a été arrêté lorsque les critères de réponse prédéfinis étaient atteints soit à 48 semaines soit pendant la seconde année de traitement. Les critères de réponse étaient la suppression virologique du VHB (ADN du VHB < 0,7 MEq/mL par la technique de bDNA) et la perte de l'AgHBe (chez les patients AgHBe positifs) ou des ALAT < 1,25 fois LSN (chez les patients AgHBe négatifs). Les patients répondeurs ont été suivis pendant une période supplémentaire de 24 semaines. Les patients présentant des critères de réponse virologique sans critères de réponse sérologiques ou biochimiques ont continué le traitement en aveugle. Les patients n'ayant pas de réponse virologique ont reçu un traitement alternatif. **Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique** Patients AgHBe positifs (étude 022) : un traitement par l'entécavir pendant 96 semaines (n = 354) a entraîné des taux de réponse cumulée de 80 % pour l'ADN du VHB < 300 copies/mL par PCR, de 87 % pour la normalisation des ALAT, de 31 % pour la séroconversion HBe et de 2 % pour la séroconversion HBs (5 % pour la perte de l'AgHBs). Pour la lamivudine (n = 355), les taux de réponse cumulée étaient de 39% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, 79% pour la normalisation des ALAT, 26% pour la séroconversion HBe et 2% pour la séroconversion HBs (3% pour la perte de l'AgHBs). Lors des dernières analyses biologiques, parmi les patients ayant continué leur traitement au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), 81 % des 243 patients traités par l'entécavir et 39 % des 164 patients traités par la lamivudine avaient un ADN du VHB < 300 copies/mL par PCR, tandis qu'une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) était mise en évidence chez 79 % des patients traités par l'entécavir et chez 68 % des patients traités par la lamivudine. Patients AgHBe négatifs (étude 027) : un traitement par l'entécavir pendant 96 semaines (n = 325) a entraîné des taux de réponse cumulée de 94 % pour l'ADN du VHB < 300 copies/mL et 89 % pour la normalisation des ALAT, versus 77 % pour l'ADN du VHB < 300 copies/mL par PCR et 84 % pour la normalisation des ALAT chez les patients traités par la lamivudine (n = 313). Parmi les patients ayant continué leur traitement au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), les dernières analyses biologiques ont montré que 96 % des 26 patients traités par l'entécavir et 64 % des 28 patients traités par la lamivudine présentaient un ADN du VHB < 300 copies/mL par PCR. Lors des dernières analyses biologiques, une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) a été mise en évidence chez 27% des patients traités par l'entécavir et chez 21% des patients traités par la lamivudine. Pour les patients qui ont présenté les critères de réponse définis par le protocole, la réponse a été maintenue pendant les 24 semaines de suivi chez 75 % des patients répondeurs à l'entécavir (83/111) versus 73 % des répondeurs à la lamivudine (68/93) dans l'étude 022, et chez 46 % des patients répondeurs à l'entécavir (131/286) versus 31 % des répondeurs à la lamivudine (79/253)

dans l'étude 027. À la 48^e semaine de suivi après traitement, la réponse n'a pas été maintenue chez un nombre important de patients AgHBe négatifs. Résultats de biopsie hépatique : 57 patients naïfs de nucléosides issus des études pivot 022 (AgHBe positifs) et 027 (AgHBe négatifs) inclus dans une étude de suivi à long-terme ont été évalués sur les marqueurs histologiques hépatiques à long-terme. La posologie de l'entécavir était de 0,5 mg par jour dans les études pivots (exposition moyenne de 85 semaines) et de 1 mg par jour dans l'étude de suivi à long-terme (exposition moyenne de 177 semaines), et 51 patients dans l'étude de suivi à long terme avaient aussi initialement reçu de la lamivudine (durée médiane de 29 semaines). Parmi ces patients, 55/57 (96 %) ont présenté une amélioration histologique telle que préalablement définie (voir ci-dessus), et 50/57 (88 %) ont présenté une diminution ≥ 1 point du score de fibrose d'Ishak. Chez les patients qui avaient un score de fibrose d'Ishak ≥ 2 à l'inclusion dans les études pivots, 25/43 (58%) avaient une diminution du score ≥ 2 points. Tous les patients (10/10) ayant une fibrose ou une cirrhose à un stade avancé à l'inclusion (Score de fibrose d'Ishak de 4, 5 ou de 6) avaient une diminution d ≥ 1 point (la diminution médiane à partir de l'inclusion était de 1,5 points). Au moment de la biopsie à long-terme, tous les patients avaient un taux d'ADN-VHB < 300 copies/ml et 49/57 (86%) avaient un taux d'ALAT ≤ 1 fois LSN. Tous les 57 patients demeuraient positifs pour l'AgHBs. **Patients résistants à la lamivudine** Patients AgHBe positifs (étude 026) : un traitement par l'entécavir pendant 96 semaines (n = 141) a montré des taux de réponse cumulée de 30 % pour l'ADN du VHB < 300 copies/mL par PCR, 85 % pour la normalisation des ALAT et 17 % pour la séroconversion HBe. Pour les 77 patients qui ont poursuivi le traitement par l'entécavir au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), 40% présentaient un ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR et 81% présentaient une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) à la fin du traitement. **Âge/sexe** Il n'est pas apparu de différence de l'efficacité de l'entécavir corrélée avec le sexe (≈ 25% de femmes dans les études cliniques) ou l'âge (≈ 5% de patients âgés de > 65 ans). **Populations particulières** **Patients ayant une maladie hépatique décompensée** Dans l'étude 048, 191 patients AgHBe positifs ou négatifs présentant une infection chronique par le VHB avec mise en évidence d'une décompensation hépatique, définie par un score de CPT de 7 ou plus, ont reçu de l'entécavir 1 mg une fois par jour ou de l'adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour. Les patients étaient naïfs de traitement VHB ou pré-traités (à l'exclusion d'un traitement antérieur par l'entécavir, l'adéfovir dipivoxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil). A l'initiation de l'étude, les patients avaient un score moyen de CPT de 8,59 et 26% des patients étaient de classe C. Le score moyen de MELD (Model for End Stage Liver Disease) à l'initiation de l'étude était de 16,23. Le taux sérique moyen d'ADN du VHB par PCR était de 7,83 log₁₀ copies et les taux sériques moyens d'ALAT étaient de 100 U/L ; 54 % des patients étaient AgHBe positifs et 35 % des patients présentaient des mutations de résistance à la lamivudine [LVD] à l'initiation de l'étude. L'entécavir était supérieur à l'adéfovir dipivoxil sur le critère principal d'efficacité : évolution moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 par rapport à l'initiation de l'étude. Le tableau ci-dessous présente les résultats de certains critères de jugement de l'étude à la semaine 24 et à la semaine 48.

	Semaine 24		Semaine 48	
	ETV 1 mg 1 fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg 1 fois par jour	ETV 1 mg 1 fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg 1 fois par jour
n	100	91	100	91
ADN-VHB ^a				
Pourcentage de patients -indétectables (< 300 copies/ mL) ^b	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Évolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude (log ₁₀ copies/mL) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Score CPT stable ou amélioré ^d	66 %	71 %	61 %	67 %
Score de MELD Évolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude ^e	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Perte de l'AgHBs ^b	1 %	0	5 %	0
Normalisation de : ^f				
ALAT (≤ 1 X LSN) ^b	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumine (≥ 1 X LIN) ^b	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29%)
Bilirubine (≤ 1 X LSN) ^b	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Temps de prothrombine (≤ 1 X LSN) ^b	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

^a Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL).

^b NC = F (non complété= échec), correspondant aux arrêts de traitement avant la semaine d'analyse, incluant des raisons telles que : décès, manque d'efficacité, effet indésirable, non-compliance/perdu de vue qui sont comptabilisés en tant qu'échecs (par exemple, ADN du VHB ≥ 300 copies/mL)

^c NC= M (non complété = manquant)

^d Défini comme étant une diminution ou une stabilisation du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude.

^e Le taux moyen MELD à l'initiation de l'étude était de 17,1 pour ETV et de 15,3 pour adéfovir dipivoxil.

^f Dénominateur : patients présentant des taux anormaux à l'initiation de l'étude.

* p < 0.05

LSN= limite supérieure de la normale, LIN= limite inférieure de la normale.

Le temps de survenue de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou de décès était comparable dans les deux groupes de traitement: les taux cumulés de mortalité pendant l'étude étaient respectivement de 23% (23/102) et de 33% (29/89) chez les patients traités par l'entécavir et l'adéfovir dipivoxil, et les taux cumulés de carcinome hépatocellulaire (CHC) étaient respectivement de 12% (12/102) et de 20% (18/89) pour l'entécavir et l'adéfovir dipivoxil. Chez les patients ayant des mutations de résistance à la lamivudine (LVD) à l'initiation de l'étude, le pourcentage de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 300 copies/ml était de 44% pour l'entécavir et de 20% pour l'adéfovir à la semaine 24 et de 50% pour l'entécavir et de 17% pour l'adéfovir à la semaine 48. *Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement HAART* L'étude O38 a inclus 67 patients AgHBe positifs et 1 patient AgHBe négatif, co-infectés par le VIH. Les patients avaient une infection à VIH stable et contrôlée (ARN du VIH < 400 copies/mL) avec une virémie VHB détectable sous lamivudine contenue dans le traitement antirétroviral HAART. Les traitements HAART ne comportaient pas d'emtricitabine ni de fumarate de ténofovir disoproxil. À l'inclusion, les patients traités par l'entécavir avaient préalablement reçu un traitement par la lamivudine pendant une durée médiane de 4,8 ans et présentaient un nombre moyen de CD4 de 494 cellules/mm³ (seuls 5 patients avaient un taux de CD4 < 200 cellules/mm³). Les patients ont continué leur traitement par la lamivudine auquel a été ajouté soit l'entécavir 1 mg une

fois/jour (n = 51), soit le placebo (n = 17) pendant 24 semaines, puis tous les patients ont reçu de l'entécavir pendant 24 semaines. À 24 semaines, la réduction de la charge virale du VHB a été significativement plus élevée sous entécavir (-3,65 versus une augmentation de 0,11 log₁₀ copies/mL). Pour les patients recevant un traitement par l'entécavir, la réduction du taux d'ADN du VHB à 48 semaines a été de -4,20 log₁₀ copies/mL, la normalisation des ALAT a été atteinte chez 37 % des patients ayant des ALAT initialement élevées, et aucun n'a présenté de séroconversion HBe. *Patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement HAART* L'entécavir n'a pas été étudié chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral pour le VIH. Des diminutions du taux d'ARN Du VIH ont été rapportées chez les patients co-infectés VIH/VHB recevant de l'entécavir en monothérapie sans HAART. Dans certains cas, la sélection de la mutation du VIH M184V a été observée, ce qui a des conséquences sur la sélection des traitements HAART que le patient pourrait prendre dans le futur. Aussi, l'entécavir ne doit pas être utilisé dans ce contexte du fait du risque de développement d'une résistance du VIH (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Transplantation hépatique* La tolérance et l'efficacité d'entécavir 1 mg une fois par jour ont été évaluées au cours d'une étude en un seul bras menée chez 65 patients ayant eu une transplantation hépatique suite à des complications de l'infection chronique par le VHB et présentant un ADN du VHB < 172 UI/ml (approximativement 1000 copies/ml) au moment de la greffe hépatique. La population de l'étude était composée de 82% de sujets de sexe masculin, de 39% de sujets caucasiens et de 37% de sujets asiatiques, avec un âge moyen de 49 ans ; 89% des patients présentaient un AgHBe négatif au moment de la greffe hépatique. Parmi les 61 patients évaluable pour l'efficacité (patients ayant reçu l'entécavir pendant au moins 1 mois), 60 patients ont également reçu une immunoglobuline anti-hépatite B (IgHB) dans le cadre du schéma thérapeutique prophylactique post-transplantation. De ces 60 patients, 49 patients ont reçu l'IgHB pendant plus de 6 mois. À la semaine 72 suivant la transplantation, aucun des 55 patients observés ne présentait de récurrence virologique de l'infection par le VHB [définie par un ADN du VHB ≥ 50 UI/ml (approximativement 300 copies/ml)], et au moment de la censure des données, aucune récurrence virologique n'avait été observée chez les 6 patients restants. L'ensemble des 61 patients présentaient une perte de l'AgHBs après la transplantation, et 2 de ces patients sont devenus AgHBs positifs ultérieurement malgré le maintien d'un ADN du VHB indétectable (< 6 UI/ml). La fréquence et la nature des effets indésirables dans cette étude étaient conformes à ceux attendus chez les patients transplantés hépatiques et avec le profil de tolérance connu de l'entécavir. *Population pédiatrique* L'étude 189 est une étude en cours sur l'efficacité et la sécurité de l'entécavir chez 180 enfants et adolescents naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positifs, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées. Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir en aveugle un traitement par l'entécavir de 0,015 mg/kg jusqu'à 0,5 mg/jour (N = 120) ou un placebo (N = 60). La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (de 2 à 6 ans ; > 6 à 12 ans ; et > 12 à < 18 ans). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB initiales étaient comparables entre les 2 bras de traitement et au sein des cohortes selon l'âge. À l'entrée dans l'étude, le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,1 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 103 U/L pour l'ensemble de la population de l'étude. Les résultats pour les principaux critères d'efficacité à la Semaine 48 et à la Semaine 96 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Entécavir		Placebo*
	Semaine 48	Semaine 96	Semaine 48
n	120	120	60
ADN-VHB < 50 UI/mL et séroconversion AgHBe	24,2 %	35,8 %	3,3 %
ADN-VHB < 50 UI/mL ^a	49,2 %	64,2 %	3,3 %
Séroconversion AgHBe	24,2 %	36,7 %	10,0 %
Normalisation des ALAT	67,5 %	81,7 %	23,3 %
ADN-VHB < 50 UI/mL ^a			
ADN-VHB à l'inclusion < 8 log ₁₀ UI/mL	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
ADN-VHB à l'inclusion ≥ 8 log ₁₀ UI/mL	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^a NC=E (non complet = échec)

*Les patients randomisés dans le bras placebo qui n'avaient pas eu de séroconversion HBe à la semaine 48 pouvaient recevoir l'entécavir en ouvert pour la deuxième année de l'étude ; par conséquent, les données comparées des groupes randomisés ne sont disponibles que jusqu'à la semaine 48. L'évaluation de la résistance en pédiatrie est basée sur les données de deux études cliniques en cours (O28 et 189) chez des patients pédiatriques avec une infection chronique par le VHB, naïfs de traitement nucléosidique et Ag HBe positifs. Ces deux études fournissent des données de résistance chez 183 patients traités et suivis sur l'Année 1 et 180 patients traités et suivis sur l'Année 2. Des évaluations génotypiques ont été réalisées chez tous les patients avec des prélèvements disponibles qui ont présenté un rebond virologique à la semaine 96 ou un taux d'ADN-VHB ≥ 50 UI/mL à la semaine 48 ou 96. Pendant l'année 2, une résistance génotypique à l'ETV a été détectée chez 2 patients (1,1 % de probabilité cumulée de résistance à 2 ans). **Résistance clinique chez l'Adulte :**

Les patients des études cliniques initialement traités par l'entécavir 0,5 mg (naïfs de nucléoside) ou 1,0 mg (résistants à la lamivudine) avec dosage de l'ADN du VHB par PCR à ou après la semaine 24 de traitement ont bénéficié d'une analyse virale de résistance.

Lors de l'analyse jusqu'à 240 semaines dans les études conduites chez les patients naïfs de nucléosides, la présence de substitutions génotypiques de résistance à l'entécavir au niveau des codons T184, S202 ou M250 a été observée chez 3 patients traités par l'entécavir, 2 d'entre eux ayant présenté un rebond virologique (voir tableau). Ces mutations ont été observées uniquement en présence de mutations de résistance à la lamivudine (M204V et L180M).

Émergence de résistance génotypique à l'entécavir jusqu'à 5 ans chez les patients naïfs de nucléosides					
	Année 1	Année 2	Année 3 ^a	Année 4 ^a	Année 5 ^a
Patients traités et suivis pour la résistance ^b	663	278	149	121	108
Patients présentant dans l'année désignée :					
- Une émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	1	1	1	0	0
- Une résistance génotypique à l'entécavir avec rebond virologique ^d	1	0	1	0	0
Probabilité cumulée :					
- D'émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- De résistance génotypique à l'entécavir avec rebond virologique ^d	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a Les résultats reflètent l'utilisation de l'entécavir à la posologie de 1 mg chez 147 des 149 patients à 3 ans et de tous les patients à 4 et 5 ans, ainsi que la combinaison thérapeutique entécavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entécavir au long cours) sur une période médiane de 20 semaines chez 130 des 149 patients à 3 ans et sur une semaine chez 1 des 121 patients à 4 ans dans une étude de rollover.

^b Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).

^c Patients également porteurs de mutations à la lamivudine.

^d Augmentation $\geq 1 \log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.

Les mutations de résistance à l'entécavir (en plus des mutations de résistance à la lamivudine M204V/I+/- L180M) ont été observées à l'inclusion sur 10 des 187 (5%) isolats des patients résistants à la lamivudine traités par l'entécavir et ayant eu une analyse de résistance, indiquant qu'un traitement préalable par la lamivudine peut sélectionner ces mutations de résistance et qu'elles peuvent exister à une faible fré-

quence avant le traitement par l'entécavir. Jusqu'à 240 semaines, 3 des 10 patients ont présenté un rebond virologique (augmentation $\geq 1 \log_{10}$ par rapport au nadir). Les données de résistance à l'entécavir dans les études cliniques conduites chez les patients résistants à la lamivudine jusqu'à 240 semaines sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Émergence de résistance génotypique à l'entécavir jusqu'à 5 ans chez les patients résistants à la lamivudine					
	Année 1	Année 2	Année 3 ^a	Année 4 ^a	Année 5 ^a
Patients traités et suivis pour la résistance ^b	187	146	80	52	33
Patients présentant dans l'année désignée :					
- Une émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	11	12	16	6	2
- Une résistance génotypique à l'entécavir avec rebond virologique ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Probabilité cumulée :					
- D'émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- De résistance génotypique à l'entécavir avec rebond virologique ^d	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Les résultats reflètent l'utilisation de la combinaison thérapeutique entécavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entécavir au long cours) sur une période médiane de 13 semaines chez 48 des 80 patients à 3 ans, une médiane de 38 semaines chez 10 des 52 patients à 4 ans, et sur 16 semaines chez 1 des 33 patients à 5 ans dans une étude de rollover.

^b Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).

^c Patients également porteurs de mutations à la lamivudine.

^d Augmentation $\geq 1 \log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.

^e Résistance à l'entécavir quelle que soit l'année d'apparition ; rebond virologique dans l'année désignée.

Parmi les patients résistants à la lamivudine ayant un taux d'ADN-VHB $< 107 \log_{10}$ copies/mL à l'inclusion, 64 % (9/14) ont atteint un taux d'ADN-VHB < 300 copies/mL à la semaine 48. Ces 14 patients avaient un plus faible taux de résistance génotypique à l'entécavir (probabilité cumulée de 18,8 % jusqu'à 5 ans de suivi) que la totalité de la population étudiée (voir tableau). De plus, les patients résistants à la lamivudine qui ont atteint un taux d'ADN-VHB $< 104 \log_{10}$ copies/mL par PCR à la semaine 24 ont eu un plus faible taux de résistance que ceux n'ayant pas atteint ce taux (probabilité cumulée à 5 ans respectivement de 17,6 % [n = 50] versus 60,5 % [n = 135]). **Propriétés pharmacocinétiques Absorption** L'entécavir est rapidement absorbé et les pics plasmatiques sont atteints entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. Sur la base de l'excrétion urinaire du produit sous forme inchangée, la biodisponibilité a été estimée à au moins 70%. Il existe une augmentation dose-dépendante des valeurs de la C_{max} et de l'ASC suite à des doses multiples comprises entre 0,1 et 1 mg. L'état d'équilibre est atteint entre 6 et 10 jours après une administration journalière avec double accumulation. À l'état d'équilibre, la C_{max} et la C_{min} sont respectivement de 4,2 et 0,3 ng/mL pour une dose de 0,5 mg, et respectivement de 8,2 et 0,5 ng/mL pour une dose de 1 mg. Le comprimé et la solution buvable sont bioéquivalents chez les sujets sains ; c'est pourquoi les deux formes peuvent être utilisées indifféremment. L'administration de 0,5 mg d'entécavir avec un repas riche en graisses (945 kcal, 54,6 g de graisse) ou un repas léger (379 kcal, 8,2 g de graisse) a entraîné un léger retard de l'absorption (entre 1 et 1,5 heure avec un repas contre

0,75 heure à jeun), une diminution de la C_{max} de 44-46 % et une diminution de l'ASC de 18-20 %. Chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, la diminution des valeurs de la C_{max} et de l'ASC lorsque l'entécavir est pris avec un repas n'est pas considérée comme étant cliniquement significative, mais elle pourrait altérer l'efficacité chez des patients résistants à la lamivudine (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Distribution** Le volume de distribution évalué pour l'entécavir dépasse la quantité totale d'eau de l'organisme. La liaison de l'entécavir aux protéines plasmatiques humaines in vitro est de 13 %. **Biotransformation** L'entécavir n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur du système enzymatique CYP450. Après administration de C14-entécavir, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été observé, et des quantités mineures de métabolites de la phase II, glucuroconjugués et sulfoconjugués, ont été observés. **Élimination** L'entécavir est principalement éliminé par le rein et est retrouvé sous forme inchangée dans les urines à l'état d'équilibre à environ 75% de la dose. La clairance rénale n'est pas dose-dépendante et varie entre 360 et 471 ml/min, ce qui suggère que l'entécavir est éliminé par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire franche. Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations d'entécavir ont diminué de façon bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination comprise entre 128 et 149 heures. Avec une administration journalière, l'indice d'accumulation du produit est doublé, ce qui suggère une demi-vie d'accumulation effective d'environ 24 heures. **Insuffisance hépatique** Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère étaient semblables à ceux des patients ayant une fonction hépatique normale. **Insuffisance rénale** La clairance de l'entécavir diminue avec la diminution de la clairance de la créatinine. Une hémodialyse d'une durée de 4 heures a éliminé 13 % de la dose et 0,3 % a été éliminé par dialyse péritonéale ambulatoire continue. La pharmacocinétique de l'entécavir après administration d'une dose unique de 1 mg chez des patients (sans hépatite chronique B) est présentée dans le tableau ci-après :

	Clairance de la créatinine à J0 (mL/min)					
	Sans atteinte > 80	Léger > 50 ; ≤ 80	Modéré 30-50	Sévère 20- < 30	Sévère Prise en charge par Hémodia- lyse	Sévère Prise en charge par DPAC
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{max} (ng/mL)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
ASC ₍₀₋₇₎ (ng·h/mL)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
(CV)						
CLR (mL/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(ET)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (mL/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(ET)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

Greffe de foie L'exposition à l'entécavir chez des greffés du foie, infectés par le VHB et recevant une dose stable de cyclosporine A ou de tacrolimus (n = 9), était deux fois supérieure à l'exposition chez des sujets sains à fonction rénale normale. L'insuffisance rénale a contribué à l'augmentation de la sensibilité à l'entécavir chez ces patients (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Sexe** L'ASC était plus élevée de 14% chez les sujets de sexe féminin par rapport aux sujets de sexe masculin, en raison des différences de fonction rénale et de poids corporel. Après ajustement des différences de clairance de la créatinine et de poids corporel, il n'y avait aucune différence d'exposition entre les sujets masculins et féminins. **Sujets âgés** L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'entécavir a été évalué en comparant des sujets âgés de 65 à 83 ans (moyenne d'âge des sujets de sexe féminin : 69 ans, moyenne

d'âge des sujets de sexe masculin : 74 ans) avec des sujets jeunes de 20 à 40 ans (moyenne d'âge des sujets de sexe féminin : 29 ans, moyenne d'âge des sujets de sexe masculin : 25 ans). L'ASC était plus élevée de 29% chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, principalement en raison des différences de fonction rénale et de poids corporel. Après ajustement des différences de clairance de la créatinine et de poids corporel, l'ASC était plus élevée de 12,5% chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Une étude pharmacocinétique de population sur des patients de 16 à 75 ans n'a pas identifié l'âge comme un facteur ayant une influence significative sur la pharmacocinétique de l'entécavir. **Origine ethnique** Une étude pharmacocinétique de population n'a pas identifié l'origine ethnique comme un facteur ayant une influence significative sur la pharmacocinétique de l'entécavir. Cependant, ces conclusions ne concernent que les groupes caucasiens et asiatiques, les autres catégories ayant été trop peu représentées. **Population pédiatrique** Les données pharmacocinétiques de l'entécavir à l'état d'équilibre ont été évaluées (étude 028) chez 24 sujets pédiatriques naifs de traitement nucléosidique et 19 sujets pédiatriques prétraités par la lamivudine, AgHBe positifs, âgés de 2 ans à moins de 18 ans et avec une maladie hépatique compensée. L'exposition à l'entécavir chez les patients naifs de traitement nucléosidique recevant une fois par jour une dose d'entécavir de 0,015 mg/kg jusqu'à un maximum de 0,5 mg a été comparable à l'exposition obtenue chez l'adulte recevant une fois par jour une dose de 0,5 mg. La C_{max} , l'ASC₍₀₋₂₄₎ et la C_{min} pour ces sujets étaient respectivement de 6,31 ng/mL, 18,33 ng h/mL, et 0,28 ng/mL. L'exposition à l'entécavir chez les patients prétraités par la lamivudine recevant une fois par jour une dose d'entécavir de 0,030 mg/kg jusqu'à un maximum de 1,0 mg était comparable à l'exposition obtenue chez l'adulte recevant une fois par jour une dose de 1,0 mg. La C_{max} , l'ASC₍₀₋₂₄₎ et la C_{min} pour ces sujets étaient respectivement de 14,48 ng/mL, 38,58 ng h/mL, et 0,47 ng/mL. **Données de sécurité préclinique** Dans des études de toxicité à dose répétée chez le chien pour lesquelles les doses sans effet correspondaient à des expositions 19 et 10 fois supérieures à celles administrées chez l'homme (0,5 et 1 mg respectivement), une inflammation périvasculaire réversible a été observée dans le système nerveux central. Cet effet n'a pas été observé dans des études à doses répétées sur d'autres espèces, dont les singes, qui ont été exposés pendant 1 an à des administrations quotidiennes d'entecavi ≥ 100 fois celles administrées chez l'homme. Dans des études de toxicité de la reproduction dans lesquelles les animaux ont reçu de l'entécavir jusqu'à 4 semaines, aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence chez des rats mâles et femelles à des expositions élevées. Des modifications testiculaires (dégénérescence des tubes séminifères) ont été mises en évidence dans des études de toxicité à dose répétée chez les rongeurs et les chiens à des expositions supérieures ou égales à 26 fois celles administrées chez l'homme. Aucune modification testiculaire n'a été mise en évidence dans une étude d'1 an chez des singes. Chez les rates et les lapines gravides ayant reçu de l'entécavir, aucune embryotoxicité et toxicité maternelle n'a été observée à des expositions 21 fois supérieures ou égales à celles administrées chez l'homme. Une toxicité chez la femelle, une toxicité fœto-embryonnaire (avortements spontanés), une diminution du poids des fœtus, des malformations de la queue et des vertèbres, une ossification réduite (des vertèbres, des sternèbres et des phalanges) des vertèbres lombaires et côtes supplémentaires ont été observées chez la rate, à des expositions élevées. Chez la lapine, une toxicité fœto-embryonnaire (avortements spontanés), une ossification réduite (os hyoïde) et une incidence accrue d'une 13e côte ont été observées à des expositions élevées. Dans une étude péri et postnatal chez la rate, aucun effet néfaste sur la descendance n'a été observé. Dans une étude séparée où l'entécavir a été administré aux rates gravides ou allaitantes à 10 mg/kg, l'exposition foetal à l'entécavir et le passage de l'entécavir dans le lait ont tous les deux été démontrés. Chez les rats juvéniles recevant de l'entécavir du 4ème au 80ème jour après la naissance, une réduction modérée de la réponse acoustique a été notée durant la période de récupération (du jour 110 à 114 après la naissance), mais pas durant la période de traitement pour des valeurs d'ASC ≥ 92 fois celles observées chez l'homme à la dose de 0,5 mg ou à la dose pédiatrique équivalente. Au regard des données d'exposition, ces résultats n'ont pas de pertinence clinique. Aucun signe de génotoxicité n'a été observé dans le test d'Ames, dans le test de mutation génique sur des cellules de mammifère et dans le test de transformation avec des cellules embryonnaires de hamster syrien. Une étude de micronucleus et une étude de réparation d'ADN chez le rat étaient négatives également. L'entécavir est clastogène sur des cultures de lymphocytes humains à des concentrations considérablement plus élevées que celles atteintes en clinique. Études de carcinogénèse à deux ans : chez la

souris mâle, des augmentations de la fréquence des tumeurs du poumon ont été observées à des expositions supérieures ou égales à 4 et 2 fois celles de 0,5 mg et 1 mg chez l'homme respectivement. Le développement des tumeurs a été précédé d'une prolifération de pneumocytes au niveau du poumon qui n'a été observée ni chez le rat, ni chez le chien ou le singe, indiquant que cet événement clé dans le développement de tumeurs pulmonaires observé chez la souris est probablement spécifique à l'espèce. Une fréquence plus élevée d'autres tumeurs, dont des gliomes cérébraux chez le rat et la rate, des carcinomes hépatiques chez la souris mâle, des tumeurs vasculaires bénignes chez la souris femelle et des adénomes et carcinomes hépatiques chez la rate, a été observée seulement au cours d'une longue exposition. Cependant, les doses sans effet n'ont pu être précisément établies. L'extrapolation des résultats à l'homme n'est pas connue.

DONNEES PHARMACEUTIQUES **Liste des excipients** Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline Crospovidone Lactose monohydraté Stéarate de magnésium Pelliculage : Dioxyde de titane (E171) Hypromellose Macrogol 400 Polysorbate 80 **Incompatibilités** Sans objet. **Durée de conservation** 3 ans **Précautions particulières de conservation** Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte contenant 30 x1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées pour délivrance à l'unité en OPA/Aluminium/PVC-Feuille d'aluminium. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé : EU/1/17/1227/003 - 34009 301 155 7 2 : plaquette thermoformée (OPA/alu/PVC-alu) – Boîte de 30 x 1 comprimés (conditionnement unitaire). Prix 174,17 € -Honoraire de dispensation : 1,02 € - CTJ 5,84 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé : EU/1/17/1227/008 - 34009 301 156 0 2 : plaquette thermoformée (OPA/alu/PVC-alu) – Boîte de 30 x 1 comprimés (conditionnement unitaire). Prix 174,17 € -Honoraire de dispensation : 1,02 € - CTJ 5,84 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** 18 Septembre 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 18 Septembre 2017. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : liste I. Médicament soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, médecine interne ou infectiologie. Renouveaulement non restreint. **MYLAN S.A.S.** 117, Allée des parcs 69 800 SAINT-PRIEST France. **Information médicale** : 0 800 12 35 50 (appel et service gratuits) **DATE DE REVISION** : Janvier 2018.

Mylan SAS s'engage à n'utiliser les données personnelles recueillies que pour l'exercice de ses activités pharmaceutiques. L'usage de ces données est limité à l'usage interne de Mylan SAS. Elles ne feront en aucun cas l'objet de publication ou de commercialisation.

En application la loi du 6 Janvier 1978, modifiée par la loi du 6 Août 2004, vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression à l'égard des données personnelles vous concernant. Adressez votre demande détaillée par courrier au service clients ville (serviceclientsville@mylan.fr – Tel 0800 303132 (service et appel gratuits) / service clients hôpital (serviceclientshopital@mylan.fr – Tel 0800 69 70 69 (service et appel gratuits), en précisant votre identité et l'adresse à laquelle la réponse doit être expédiée.

Dans le cadre de son engagement à respecter la charte et le référentiel de certification de l'Information Promotionnelle, Mylan SAS tient à la disposition du professionnel de santé les règles de déontologie pour consultation et réponses à ses questions.

Pour contribuer à l'amélioration de notre visite médicale : contactez le service clients hôpital : serviceclientshopital@mylan.fr ou le service clients ville : serviceclients@mylan.fr

Avis de Commission de Transparence des spécialités de référence BARACLUDE® disponible sur : www.has-sante.fr

ENT-2018-0002

Une présence dans
plus de **90%**
des pharmacies
et hôpitaux de France¹
pour une continuité
des traitements
à l'hôpital et en ville

1. D'après Démographie - Les Pharmaciens - Panorama au 1^{er} janvier 2016 -
Ordre National des Pharmaciens et Données internes

MYLAN SAS
117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

Saint-Denis, le 02 OCT. 2017

Dossier suivi par :

Références à rappeler :

CIS : 6 031 367 2 / CIS : 6 522 861 0

N° Sortant : 2017092600079
HPH/VMA

Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver, ci-joint, la décision portant identification des spécialités :

ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé

ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé

en tant que générique, respectivement, des spécialités :

BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé

BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé

que vous avez sollicitée par courrier du 28 juillet 2017.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

La directrice
Direction des médicaments génériques, homéopathiques
à base de plantes et des préparations

Valérie SALOMON

Références à rappeler :

CIS : 6 031 367 2 / CIS : 6 522 861 0

DÉCISION

portant identification de spécialités génériques

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ

VU le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-1 et R. 5121-5,

VU l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 18 septembre 2017,

Vu la demande d'identification générique présentée le 28 juillet 2017 par **MYLAN SAS** ;

pour les spécialités :

ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé
ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé

DÉCIDE

Article unique

Les spécialités :

ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé
ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé

sont respectivement génériques des spécialités :

BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé
BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé

Fait, le **02 OCT. 2017**

La directrice

Direction des Médicaments Génériques, Homéopathiques

Valérie SALOMON



MYLAN SAS
117, ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

Saint-Denis, le **02 OCT. 2017**

Dossier suivi par :

Références à rappeler :

CIS : 6 031 367 2 / CIS : 6 522 861 0

N° Sortant : 2017092600079
HPH/VMA

Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver, ci-joint, la décision portant identification des spécialités :

ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé
ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé

en tant que générique, respectivement, des spécialités :

BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé
BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé

que vous avez sollicitée par courrier du 28 juillet 2017.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

La directrice

Direction des médicaments génériques, homéopathiques
à base de plantes et des préparations

Valérie SALOMON

Références à rappeler :

CIS : 6 031 367 2 / CIS : 6 522 861 0

DÉCISION

portant identification de spécialités génériques

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-1 et R. 5121-5,

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 18 septembre 2017,

Vu la demande d'identification générique présentée le 28 juillet 2017 par **MYLAN SAS** ;

pour les spécialités :

ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé**ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé****DÉCIDE****Article unique**

Les spécialités :

ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg, comprimé pelliculé**ENTECAVIR MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé**

sont respectivement génériques des spécialités :

BARACLUDE 0,5 mg, comprimé pelliculé**BARACLUDE 1 mg, comprimé pelliculé****02 OCT. 2017**

Fait, le

Valérie SALOMON