

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vemlidy 25 mg comprimés pelliculés.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du fumarate de ténofovir alafénamide équivalent à 25 mg de ténofovir alafénamide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 95 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur jaune, de forme ronde, de 8 mm de diamètre, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 25 ».

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Vemlidy est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique (HBC) chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus pesant au moins 25 kg (voir rubrique 5.1).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HBC.

### Posologie

Adultes et patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus pesant au moins 25 kg : un comprimé une fois par jour.

### Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit (voir rubrique 4.4) :

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativisation Ag HBe et indélectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Une réévaluation régulière est recommandée après l'arrêt du traitement pour détecter une éventuelle rechute virologique.
- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adapté au patient.

### Dose oubliée

Si une dose a été oubliée et que moins de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise du traitement, le patient doit prendre ce médicament dès que possible, et poursuivre le traitement normalement. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise du traitement, le patient doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus de 1 heure après la prise du traitement, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

### Populations particulières

#### Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose de ce médicament n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de ce médicament n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine estimée (ClCr)  $\geq$  15 mL/min ni chez les patients présentant une ClCr  $<$  15 mL/min sous hémodialyse.

Les jours d'hémodialyse, ce médicament doit être administré à la fin du traitement d'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour les patients non hémodialisés avec une ClCr  $<$  15 mL/min (voir rubrique 4.4).

Aucune donnée n'est disponible permettant de faire des recommandations posologiques chez les enfants âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 35 kg qui présentent une insuffisance rénale.

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de ce médicament n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vemlidy chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant  $<$  25 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés pelliculés de Vemlidy doivent être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Transmission du virus de l'hépatite B (VHB)

Les patients devront être informés que ce médicament ne supprime pas le risque de transmission du VHB à d'autres personnes par contact sexuel ou contamination par le sang. Des précautions appropriées doivent continuer à être prises.

### Patients avec maladie hépatique décompensée

Les données sont limitées concernant la sécurité et l'efficacité du ténofovir alafénamide chez les patients infectés par le VHB et présentant une maladie hépatique décompensée et un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 (classe C). Ces patients peuvent être exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques ou rénaux graves. Il convient donc de surveiller étroitement les paramètres hépatobiliaires et rénaux dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

### Exacerbation de l'hépatite

#### *Exacerbations de la maladie au cours du traitement*

Les exacerbations spontanées de l'HBC sont relativement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires du taux sérique d'alanine aminotransférase (ALAT). Une fois le traitement antiviral instauré, le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations du taux sérique d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'hépatite et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

#### *Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement*

Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'HBC, habituellement en association avec une élévation d'ADN du VHB dans le plasma. La majorité des cas ont été spontanément résolutifs, mais des exacerbations sévères, parfois fatales, peuvent survenir après l'arrêt du traitement de l'HBC. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant sur le plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'HBC. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'HBC pourra s'imposer.

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique. Les exacerbations de la maladie hépatique sont particulièrement graves et peuvent même s'avérer fatales chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

### Insuffisance rénale

#### *Clairance de la créatinine < 30 mL/min*

L'utilisation du ténofovir alafénamide une fois par jour chez les patients présentant une ClCr  $\geq$  15 mL/min et < 30 mL/min est fondée sur les données d'efficacité et de sécurité à la semaine 96 après changement d'un traitement antiviral autre pour le ténofovir alafénamide dans une étude clinique ouverte menée chez des patients ayant une infection à VHB virologiquement contrôlés (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données sont très limitées concernant la sécurité et l'efficacité du ténofovir alafénamide chez les patients infectés par le VHB présentant une ClCr < 15 mL/min sous hémodialyse chronique (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2) mL.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients présentant une ClCr < 15 mL/min et qui ne sont pas sous hémodialyse (voir rubrique 4.2).

### Néphrotoxicité

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de tubulopathie rénale proximale, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par ce traitement. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. L'arrêt de ce médicament doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

### Patients co-infectés par le VHB et le virus de l'hépatite C ou D

Aucunes données ne sont disponibles concernant la sécurité et l'efficacité du ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) ou D (VHD). Les recommandations relatives aux co-administrations pour le traitement du VHC doivent être suivies (voir rubrique 4.5).

### Co-infection par le VHB et par le virus d'immunodéficience humaine (VIH)

La détection des anticorps anti-VIH doit être proposée à tous les patients infectés par le VHB dont le statut VIH-1 est inconnu avant l'initiation du traitement par ce médicament. Chez les patients qui sont co-infectés par le VHB et le VIH, Vemlidy doit être co-administré avec d'autres

médicaments antirétroviraux pour s'assurer que le patient reçoive un traitement approprié contre le VIH (voir rubrique 4.5).

#### Co-administration avec d'autres médicaments

Ce médicament ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir dipivoxil.

La co-administration de ce traitement avec certains anticonvulsivants (p. ex., carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne), certains antimycobactériens (p. ex., rifampicine, rifabutine et rifapentine) ou le millepertuis, n'est pas recommandée car ces substances sont toutes des inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) qui peuvent réduire les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide.

La co-administration de ce traitement avec les inhibiteurs puissants de la P-gp (p. ex., itraconazole et kétoconazole) peut augmenter les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide et n'est donc pas recommandée.

#### Population pédiatrique

Des réductions de la densité minérale osseuse (DMO  $\geq 4$  %) du rachis lombaire et du corps entier ont été rapportées chez des patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 25 kg et ayant reçu du ténofovir alafénamide pendant 48 semaines (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les effets à long terme des modifications de la DMO sur l'os en croissance, y compris le risque de fracture, sont incertains. Une approche multidisciplinaire est recommandée pour décider de la surveillance adaptée à prévoir au cours du traitement.

#### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Ce médicament ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide ou de l'adéfovir dipivoxil.

#### Médicaments pouvant affecter le ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments inducteurs de la P-gp (p. ex., rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peuvent réduire les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de Vemlidy. La co-administration de ce type de médicaments avec le ténofovir alafénamide n'est pas recommandée.

La co-administration du ténofovir alafénamide avec des médicaments inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP peut accroître les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide. La co-administration d'inhibiteurs puissants de la P-gp avec le ténofovir alafénamide n'est pas recommandée.

Le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 *in vitro*. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et/ou de l'OATP1B3.

#### Effet du ténofovir alafénamide sur les autres médicaments

*In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ni du CYP2D6. *In vivo*, ce n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A.

*In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine. On ne sait pas si le ténofovir alafénamide est un inhibiteur d'autres enzymes UGT.

Les informations relatives aux interactions médicamenteuses entre Vemlidy et des médicaments susceptibles d'être pris simultanément sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous («  $\uparrow$  » représente une augmentation, «  $\downarrow$  » une diminution, «  $\leftrightarrow$  » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour, « s.d. » dose unique, « q.d. » une fois par jour). Les interactions médicamenteuses décrites reposent sur des études menées avec le ténofovir alafénamide ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec Vemlidy.

**Tableau 1 : Interactions entre Vemlidy et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations des médicaments <sup>a,b</sup> . Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la $C_{max}$ , la $C_{min}$	Recommandation concernant la co-administration avec Vemlidy

<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine (300 mg par voie orale, b.i.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36, 0,51) ↓ ASC 0,45 (0,40, 0,51)  <i>Ténofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65, 0,74) ↔ ASC 0,77 (0,74, 0,81)	La co-administration n'est pas recommandée.
Oxcarbazépine Phénobarbital	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Phénytoïne	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Midazolam <sup>d</sup> (2,5 mg par voie orale, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92, 1,13) ↔ ASC 1,13 (1,04, 1,23)	Aucun ajustement de la dose de midazolam (administré par voie orale ou intraveineuse) n'est nécessaire.
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg par voie intraveineuse, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ ASC 1,08 (1,04, 1,14)	
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
Sertraline (50 mg par voie orale, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>e</sup> (10 mg par voie orale, q.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ ASC 0,96 (0,89, 1,03)  <i>Ténofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ ASC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99, 1,03)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sertraline n'est nécessaire.
Sertraline (50 mg par voie orale, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>e</sup> (10 mg par voie orale, q.d.)	<i>Sertraline</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94, 1,38) ↔ ASC 0,93 (0,77, 1,13)	
<b>ANTIFONGIQUES</b>		
Itraconazole Kétoconazole	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>		
Rifampicine Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Rifabutine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>AGENTS ANTIVIRAUX CONTRE LE VHC</b>		
Sofosbuvir (400 mg par voie orale, q.d.)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sofosbuvir n'est nécessaire.

<p>Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg par voie orale, q.d.)</p> <p>Ténofovir alafénamide<sup>f</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)</p>	<p><i>Lédipasvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,97, 1,05) ↔ ASC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C<sub>min</sub> 1,02 (0,98, 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,89, 1,04) ↔ ASC 1,05 (1,01, 1,09)</p> <p><i>GS-331007g</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (1,05, 1,11) ↔ ASC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C<sub>min</sub> 1,10 (1,07, 1,12)</p> <p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,94, 1,14) ↔ ASC 1,32 (1,25, 1,40)</p> <p><i>Ténofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,62 (1,56, 1,68) ↑ ASC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C<sub>min</sub> 1,85 (1,78, 1,92)</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de lédipasvir/sofosbuvir n'est nécessaire.</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg par voie orale, q.d.)</p>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Ténofovir alafénamide</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sofosbuvir/velpatasvir n'est nécessaire.</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg<sup>i</sup> par voie orale, q.d.)</p> <p>Ténofovir alafénamide<sup>f</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,86, 1,05) ↔ ASC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p><i>GS-331007g</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ ASC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,96, 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C<sub>min</sub> 1,01 (0,95, 1,09)</p> <p><i>Voxilaprévir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,84, 1,11) ↔ ASC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,02 (0,92, 1,12)</p> <p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,32 (1,17, 1,48) ↑ ASC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'est nécessaire.</p>

#### ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH - INHIBITEURS DE LA PROTÉASE

<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg par voie orale, q.d.)</p> <p>Ténofovir alafénamide<sup>c</sup> (10 mg par voie orale, q.d.)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,80 (1,48, 2,18) ↑ ASC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Ténofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ ASC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C<sub>min</sub> 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02) ↔ ASC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,92, 1,00) ↔ ASC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,35 (1,21, 1,51)</p>	<p>La co-administration n'est pas recommandée.</p>
---	---	--

Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,77 (1,28, 2,44) ↑ ASC 1,91 (1,55, 2,35)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,12 (1,86, 2,43) ↑ ASC 2,62 (2,14, 3,20)  <i>Atazanavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,89, 1,07) ↔ ASC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,96, 1,04)	La co-administration n'est pas recommandée.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,72, 1,21) ↔ ASC 0,98 (0,80, 1,19)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ ASC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C <sub>min</sub> 3,21 (2,90, 3,54)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,09) ↔ ASC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,82, 1,15)  <i>Cobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (1,00, 1,12) ↔ ASC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (0,98, 1,25)	La co-administration n'est pas recommandée.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96, 2,09) ↔ ASC 1,06 (0,84, 1,35)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98, 2,95) ↑ ASC 2,05 (1,54, 2,72)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,91, 1,08) ↔ ASC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (0,95, 1,34)	La co-administration n'est pas recommandée.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72, 2,79) ↑ ASC 1,47 (1,17, 1,85)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19, 4,39) ↑ ASC 4,16 (3,50, 4,96)  <i>Lopinavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,95, 1,06) ↔ ASC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,85, 1,12)	La co-administration n'est pas recommandée.
Tipranavir/ritonavir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE</b>		
Dolutégravir (50 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88, 1,74) ↑ ASC 1,19 (0,96, 1,48)  <i>Ténofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96, 1,25) ↑ ASC 1,25 (1,06, 1,47)  <i>Dolutégravir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04, 1,27) ↔ ASC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97, 1,13)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de dolutégravir n'est nécessaire.
Raltégravir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Raltégravir	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de raltégravir n'est nécessaire.

**ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

<p>Efavirenz (600 mg par voie orale, q.d.)</p> <p>Ténofovir alafénamide<sup>h</sup> (40 mg par voie orale, q.d.)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,78 (0,58, 1,05) ↔ ASC 0,86 (0,72, 1,02)</p> <p><i>Ténofovir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,75 (0,67, 0,86) ↔ ASC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C<sub>min</sub> 0,82 (0,75, 0,89)</p> <p><i>Prévisible :</i> ↔ Efavirenz</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou d'efavirenz n'est nécessaire.</p>
<p>Névirapine</p>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Névirapine</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de névirapine n'est nécessaire.</p>
<p>Rilpivirine (25 mg par voie orale, q.d.)</p> <p>Ténofovir alafénamide (25 mg par voie orale, q.d.)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,84, 1,22) ↔ ASC 1,01 (0,94, 1,09)</p> <p><i>Ténofovir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,02, 1,23) ↔ ASC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,23)</p> <p><i>Rilpivirine</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87, 0,99) ↔ ASC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C<sub>min</sub> 1,13 (1,04, 1,23)</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de rilpivirine n'est nécessaire.</p>

**ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR CCR5**

<p>Maraviroc</p>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Maraviroc</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou du maraviroc n'est nécessaire.</p>
------------------	---	---

**SUPLÉMENTS À BASE DE PLANTES**

<p>Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide</p>	<p>La co-administration n'est pas recommandée.</p>
---	---	--

**CONTRACEPTIFS ORAUX**

<p>Norgestimate (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg par voie orale, q.d.)</p> <p>Éthinylestradiol (0,025 mg par voie orale, q.d.)</p> <p>Ténofovir alafénamide<sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)</p>	<p><i>Norelgestromine</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,07, 1,26) ↔ ASC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,24)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,02, 1,18) ↔ ASC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C<sub>min</sub> 1,11 (1,03, 1,20)</p> <p><i>Éthinylestradiol</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,22 (1,15, 1,29) ↔ ASC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C<sub>min</sub> 1,02 (0,93, 1,12)</p>	<p>Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de norgestimate/éthinyloestradiol n'est nécessaire.</p>
---	---	--

- a Toutes les études d'interaction sont menées sur des volontaires sains.
- b Toutes les limites sans effet sont de 70 % - 143 %.
- c Étude menée avec le comprimé à dose fixe associant emtricitabine/ténofovir alafénamide.
- d Substrat sensible du CYP3A4.
- e Étude menée avec le comprimé à dose fixe associant elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide.
- f Étude menée avec le comprimé à dose fixe associant emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide.
- g Principal métabolite nucléosidique circulant du sofosbuvir.
- h Étude menée avec 40 mg de ténofovir alafénamide et 200 mg d'emtricitabine.
- i Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir supplémentaire afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Un nombre limité de données chez la femme enceinte exposée au ténofovir alafénamide (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

La prescription du ténofovir alafénamide peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

### Allaitement

D'après les données publiées, le ténofovir alafénamide et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel à de faibles concentrations chez les femmes recevant du ténofovir alafénamide. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, le ténofovir alafénamide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet du ténofovir alafénamide sur la fertilité chez l'Homme. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du ténofovir alafénamide sur la fertilité.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vemlidy pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des étourdissements ont été rapportés pendant le traitement par ténofovir alafénamide.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données recueillies dans les études cliniques et depuis la commercialisation. D'après les données groupées de sécurité de 2 études contrôlées de phase 3 (GS-US-320-0108 et GS-US-320-0110 ; « étude 108 » et « étude 110 », respectivement), les effets indésirables les plus fréquemment signalés à l'analyse de la semaine 96 ont été des maux de tête (12 %), des nausées (6 %) et une fatigue (6 %). Après la semaine 96, les patients ont soit continué leur traitement initial en aveugle jusqu'à la semaine 144 soit reçu le ténofovir alafénamide en ouvert.

Le profil de sécurité du ténofovir alafénamide était similaire chez les patients virologiquement contrôlés passant du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide dans l'étude 108, l'étude 110 et une étude de phase 3 contrôlée GS-US-320-4018 (« étude 4018 »). Des variations du bilan lipidique ont été observées dans ces études après le changement du ténofovir disoproxil (voir rubrique 5.1).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés avec le ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'une HBC (tableau 2). Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence d'après l'analyse à la semaine 96. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ou peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

### Tableau 2 : Effets indésirables identifiés avec le ténofovir alafénamide

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	
<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Étourdissements
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Fréquent	Augmentation de l'ALAT
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Angioedème <sup>1</sup> , urticaire <sup>1</sup>
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent	Arthralgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Fatigue

1 Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

Dans l'étude ouverte de phase 2 (GS-US-320-4035; « étude 4035 ») visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement antiviral autre pour le ténofovir alafénamide chez des patients ayant une infection à VHB virologiquement contrôlés, des augmentations médianes faibles des taux à jeun de cholestérol total, lipoprotéines de faible densité (LDL) déterminées par mesure directe, lipoprotéines de haute densité (HDL) et triglycérides de l'inclusion à la semaine 96 ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (partie A cohorte 1) et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (partie B), qui étaient cohérentes avec les variations observées dans le cadre des études 108 et 110. Des diminutions médianes faibles des taux de cholestérol total, LDL et triglycérides ont été observées chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse dans la cohorte 2 de la partie A, tandis que des augmentations médianes faibles des taux de HDL étaient observées de l'inclusion à la semaine 96. Les variations médianes (Q1, Q3) de l'inclusion à la semaine 96 du ratio cholestérol total/HDL étaient de 0,1 (-0,4, 0,4) dans le groupe insuffisance rénale modérée ou sévère, de -0,4 (-0,8,-0,1) chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse et de 0,1 (-0,2, 0,4) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

#### *Paramètres métaboliques*

Le poids corporel et les taux de lipides et de glucose sanguins peuvent augmenter pendant le traitement.

#### Populations particulières

Dans l'étude 4035 menée chez des patients virologiquement contrôlés atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe estimé selon la formule de Cockcroft-Gault compris entre 15 et 59 mL/min, partie A, cohorte 1, N = 78), d'insuffisance rénale terminale (IRT) (DFGe < 15 mL/min) sous hémodialyse (partie A, cohorte 2, N = 15) et/ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh B ou C à la sélection ou antérieurement, partie B, N = 31) qui sont passés d'un traitement antiviral autre au ténofovir alafénamide, aucun effet indésirable additionnel lié au ténofovir alafénamide n'a été identifié jusqu'à la semaine 96.

#### Population pédiatrique

La sécurité du ténofovir alafénamide a été évaluée chez 88 patients pédiatriques infectés par le VHB, naïfs de traitement ou ayant déjà été traités, âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg (groupe ténofovir alafénamide N = 47, groupe placebo N = 23) et de 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 kg (groupe ténofovir alafénamide N = 12, groupe placebo N = 6) jusqu'à la semaine 24 dans l'étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo GS-US-320-1092 (« Étude 1092 »). Après la phase en double aveugle, les patients sont passés à un traitement par ténofovir alafénamide en ouvert à la semaine 24. Le profil de sécurité du ténofovir alafénamide chez les patients pédiatriques était comparable à celui observé chez les adultes. Des réductions de la densité minérale osseuse (DMO ≥ 4 %) du rachis lombaire et du corps entier ont été rapportées chez quelques patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 25 kg et ayant reçu du ténofovir alafénamide pendant 48 semaines maximum (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport

bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

#### France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)  
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance  
Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### Luxembourg/Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (voir rubrique 4.8).

Le traitement d'un surdosage de ténofovir alafénamide repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Le ténofovir est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse ; code ATC : J05AF13.

#### Mécanisme d'action

Le ténofovir alafénamide est un précurseur phosphonamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide pénètre dans les hépatocytes primaires par diffusion passive et grâce aux transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3. Le ténofovir alafénamide est principalement hydrolysé par la carboxylestérase 1 pour former le ténofovir dans les hépatocytes primaires. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour donner le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VHB en étant incorporé dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VHB, ce qui entraîne l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Le ténofovir exerce une activité spécifique contre le VHB et contre le VIH (VIH-1 et VIH-2). Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases de mammifères incluant l'ADN polymérase  $\gamma$  mitochondriale ; plusieurs essais incluant des analyses de l'ADN mitochondrial n'ont pas mis en évidence de toxicité mitochondriale *in vitro*.

#### Activité antivirale

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide a été évaluée dans des cellules HepG2 contre un panel d'isolats cliniques du VHB représentant les génotypes A-H. La CE<sub>50</sub> (concentration efficace à 50 %) du ténofovir alafénamide a été comprise entre 34,7 et 134,4 nM, avec une CE<sub>50</sub> globale moyenne de 86,6 nM. La CC<sub>50</sub> (concentration cytotoxique à 50 %) dans les cellules HepG2 a été > 44 400 nM.

### Résistance

Chez les patients recevant le ténofovir alafénamide, une analyse de séquence a été réalisée sur des isolats du VHB appariés avant initiation du traitement et sous traitement pour des patients ayant présenté un échec virologique (2 visites consécutives avec ADN du VHB ≥ 69 UI/mL après un résultat < 69 UI/mL, ou augmentation de 1,0 log<sub>10</sub> ou plus de l'ADN du VHB comparativement au nadir) ou les patients avec ADN du VHB ≥ 69 UI/mL à la semaine 48, ou à la semaine 96 ou lors de l'arrêt prématuré à la semaine 24 ou plus tard.

Dans une analyse groupée de patients recevant le ténofovir alafénamide dans l'étude 108 et l'étude 110 à la semaine 48 (N = 20) et à la semaine 96 (N = 72), aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance au ténofovir alafénamide n'a été identifiée sur ces isolats (analyses génotypiques et phénotypiques).

Chez les patients contrôlés virologiquement recevant le ténofovir alafénamide après avoir reçu un traitement par ténofovir disoproxil dans l'étude 4018, pendant 96 semaines de traitement par ténofovir alafénamide un patient dans le groupe ténofovir alafénamide-ténofovir alafénamide a présenté une anomalie virologique (une visite avec ADN du VHB ≥ 69 UI/mL) et un patient dans le groupe ténofovir disoproxil-ténofovir alafénamide a présenté un échec virologique. Aucune substitution d'acides aminés du VHB associée à une résistance au ténofovir alafénamide ou au ténofovir disoproxil n'a été détectée pendant 96 semaines de traitement.

Dans l'étude 1092 pédiatrique, 30 patients âgés de 12 à < 18 ans et 9 patients âgés de 6 à < 12 ans recevant du ténofovir alafénamide ont répondu aux critères pour l'analyse de la résistance à la semaine 24. Aucune substitution d'acides aminés du VHB associée à une résistance au ténofovir alafénamide n'a été détectée pendant 24 semaines de traitement. À la semaine 48, 31 patients âgés de 12 à < 18 ans et 12 patients âgés de 6 à < 12 ans ont répondu aux critères pour l'analyse de la résistance (le groupe ténofovir alafénamide et le groupe placebo ont tous les deux permuté dans le groupe ténofovir alafénamide à la semaine 24). Aucune substitution d'acides aminés du VHB associée à une résistance au ténofovir alafénamide n'a été détectée pendant 48 semaines de traitement.

### Résistance croisée

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre un panel d'isolats contenant des mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse a été évaluée sur des cellules HepG2. Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtV173L, rL180M et rM204V/I associées à la résistance à la lamivudine sont restés sensibles au ténofovir alafénamide (modification de la CE<sub>50</sub> < 2 x). Les isolats du VHB exprimant les substitutions rL180M, rM204V plus rT184G, rS202G ou rM250V associées à la résistance à l'entécavir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide. Les isolats du VHB exprimant les substitutions uniques rA181T, rA181V ou rN236T associées à la résistance à l'adéfovir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide ; cependant, l'isolat du VHB exprimant rA181V plus rN236T a été moins sensible au ténofovir alafénamide (modification de la CE<sub>50</sub> = 3,7 fois). La pertinence clinique de ces substitutions n'est pas connue.

### Données cliniques

L'efficacité et la sécurité du ténofovir alafénamide chez les patients présentant une HBC s'appuient sur les données à 48 et 96 semaines issues de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par comparateur actif, étude 108 et étude 110. La sécurité du ténofovir alafénamide est également étayée par les données groupées issues de patients des études 108 et 110 qui ont continué le traitement en aveugle entre la semaine 96 et la semaine 144, ainsi que des patients de la phase en ouvert des études 108 et 110 entre la semaine 96 et la semaine 144 (N = 360 ont continué le ténofovir alafénamide ; N = 180 sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96).

Dans l'étude 108, des patients négatifs pour l'Ag HBe naïfs de traitement ou ayant déjà été traités, avec fonction hépatique compensée, ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir le ténofovir alafénamide (25 mg ; N = 285) une fois par jour ou le ténofovir disoproxil (245 mg ; N = 140) une fois par jour. L'âge moyen des patients était de 46 ans ; 61 % étaient des hommes, 72 % étaient asiatiques, 25 % étaient blancs et 2 % (8 patients) étaient noirs. 24 %, 38 % et 31 % étaient infectés par le VHB de génotype B, C et D, respectivement. 21 % avaient déjà été traités (traitement antérieur par antiviraux par voie orale, incluant l'entécavir [N = 41], la lamivudine [N = 42], le ténofovir disoproxil [N = 21] ou autre [N = 18]). À l'inclusion, le niveau plasmatique moyen d'ADN du VHB était de 5,8 log<sub>10</sub> UI/mL, le taux sérique moyen d'ALAT était de 94 U/l et 9 % des patients avaient un antécédent de cirrhose.

Dans l'étude 110, des patients positifs pour l'Ag HBe naïfs de traitement ou ayant déjà été traités, avec fonction hépatique compensée, ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir le ténofovir alafénamide (25 mg ; N = 581) une fois par jour ou le ténofovir disoproxil (245 mg ; N = 292) une fois par jour. L'âge moyen des patients était de 38 ans ; 64 % étaient des hommes, 82 % étaient asiatiques, 17 % étaient blancs et < 1 % (5 patients) étaient noirs. 17 %, 52 % et 23 % étaient infectés par le VHB de génotype B, C et D, respectivement, 26 % avaient déjà été traités (traitement antérieur par antiviraux par voie orale, incluant l'adéfovir [N = 42], l'entécavir [N = 117], la lamivudine [N = 84], la telbivudine [N = 25], le ténofovir disoproxil [N = 70] ou autre [N = 17]). À l'inclusion, le niveau plasmatique moyen d'ADN du VHB était de 7,6 log<sub>10</sub> UI/mL, le taux sérique moyen d'ALAT était de 120 U/l et 7 % des patients avaient un antécédent de cirrhose.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité, dans les deux études, était la proportion de patients avec un niveau plasmatique d'ADN du VHB inférieur à 29 UI/mL à la semaine 48. Le ténofovir alafénamide a atteint les critères de non-infériorité par rapport au ténofovir disoproxil pour l'obtention d'un niveau d'ADN du VHB inférieur à 29 UI/mL. Les résultats d'efficacité de l'étude 108 et de l'étude 110 à la semaine 48 sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

### Tableau 3 : Paramètres d'efficacité sur l'ADN du VHB à la semaine 48<sup>a</sup>

	<b>Étude 108</b> (patients négatifs pour l'Ag HBe)		<b>Étude 110</b> (patients positifs pour l'Ag HBe)	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ADN du VHB &lt; 29 UI/mL</b>	94 %	93 %	64 %	67 %
Différence entre traitements <sup>b</sup>	1,8 % (IC à 95 % = -3,6 % à 7,2 %)		-3,6 % (IC à 95 % = -9,8 % à 2,6 %)	
<b>ADN du VHB ≥ 29 UI/mL</b>	2 %	3 %	31 %	30 %
<b>ADN du VHB à l'état initial</b> < 7 log <sub>10</sub> UI/mL ≥ 7 log <sub>10</sub> UI/mL	96 % (221/230) 85 % (47/55)	92 % (107/116) 96 % (23/24)	S.O.	S.O.
<b>ADN du VHB à l'état initial</b> < 8 log <sub>10</sub> UI/mL ≥ 8 log <sub>10</sub> UI/mL	S.O.	S.O.	82 % (254/309) 43 % (117/272)	82 % (123/150) 51 % (72/142)
Naïfs pour les analogues nucléosidiques <sup>c</sup> Ayant déjà reçu des analogues nucléosidiques	94 % (212/225) 93 % (56/60)	93 % (102/110) 93 % (28/30)	68 % (302/444) 50 % (69/137)	70 % (156/223) 57 % (39/69)
<b>Aucune donnée virologique à la semaine 48</b>	4 %	4 %	5 %	3 %
Arrêt du médicament à l'étude en raison d'une absence d'efficacité	0	0	< 1 %	0
Arrêt du médicament à l'étude en raison d'un EI, ou décès	1 %	1 %	1 %	1 %
Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons <sup>d</sup>	2 %	3 %	3 %	2 %
Données manquantes pendant la fenêtre mais patient sous médicament à l'étude	< 1 %	1 %	< 1 %	0

S.O. = sans objet

TDF = ténofovir disoproxil

TAF = ténofovir alafénamide

a Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec.

b Ajusté selon le taux d'ADN du VHB à l'inclusion et les antécédents de traitement antiviral.

c Les patients naïfs de traitement ont reçu < 12 semaines de traitement antiviral par voie orale avec un analogue nucléosidique ou nucléotidique quelconque, incluant ténofovir disoproxil ou ténofovir alafénamide.

d Inclut les patients ayant arrêté pour des raisons autres qu'un événement indésirable (EI), un décès, une absence ou perte d'efficacité : p. ex., retrait de consentement, patient perdu de vue, etc.

**Tableau 4 : Paramètres d'efficacité supplémentaires à la semaine 48<sup>a</sup>**

	<i>Étude 108</i> (patients négatifs pour l'Ag HBe)		<i>Étude 110</i> (patients positifs pour l'Ag HBe)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>ALAT</b> Normalisation des ALAT (selon les limites laboratoire centralisé) <sup>b</sup>	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalisation des ALAT (selon critères AASLD) <sup>c</sup>	50 %	32 %	45 %	36 %
<b>Sérologie</b> Perte/séroconversion Ag HBe <sup>d</sup>	S.O.	S.O.	14 %/10 %	12 %/8 %
Perte/séroconversion Ag HBs	0/0	0/0	1 %/1 %	< 1 %/0

S.O. = sans objet

TDF = ténofovir disoproxil

TAF = ténofovir alafénamide

a Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec.

b La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients présentant à l'inclusion un taux d'ALAT supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) du laboratoire central. Les LSN du laboratoire central pour l'ALAT sont comme suit : ≤ 43 U/l pour les hommes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 35 U/l pour les hommes ≥ 69 ans ; ≤ 34 U/l pour les femmes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 32 U/l pour les femmes ≥ 69 ans.

c La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients présentant à l'inclusion un taux d'ALAT supérieur à la limite supérieure de la normale selon les critères 2016 de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, association américaine d'étude des maladies hépatiques) (> 30 U/l pour les hommes et > 19 U/l pour les femmes).

d La population utilisée pour l'analyse sérologique incluait uniquement les patients positifs pour l'antigène (Ag HBe) et négatifs ou manquant pour l'anticorps (Ac HBe) à l'inclusion.

*Expérience au-delà de 48 semaines dans l'étude 108 et dans l'étude 110*

À la semaine 96, la suppression virale et les réponses biochimiques et sérologiques se sont maintenues à la poursuite du traitement par ténofovir alafénamide (voir tableau 5).

**Tableau 5 : ADN du VHB et paramètres supplémentaires d'efficacité à la semaine 96<sup>a</sup>**

	<b>Étude 108</b> (patients négatifs pour l'Ag HBe)		<b>Étude 110</b> (patients positifs pour l'Ag HBe)	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ADN du VHB &lt; 29 UI/mL</b>	90 %	91 %	73 %	75 %
<b>ADN du VHB à l'état initial</b> < 7 log <sub>10</sub> UI/mL ≥ 7 log <sub>10</sub> UI/mL	90 % (207/230) 91 % (50/55)	91 % (105/116) 92 % (22/24)	S.O.	S.O.
<b>ADN du VHB à l'état initial</b> < 8 log <sub>10</sub> UI/mL ≥ 8 log <sub>10</sub> UI/mL	S.O.	S.O.	84 % (260/309) 60 % (163/272)	81 % (121/150) 68 % (97/142)
<b>Naïfs pour les analogues nucléosidiques<sup>b</sup></b> Ayant déjà reçu des analogues nucléosidiques	90 % (203/225) 90 % (54/60)	92 % (101/110) 87 % (26/30)	75 % (331/444) 67 % (92/137)	75 % (168/223) 72 % (50/69)
<b>ALAT</b> Normalisation des ALAT (selon les limites du laboratoire centralisé) <sup>c</sup> Normalisation des ALAT (selon critères AASLD) <sup>d</sup>	81 % 50 %	71 % 40 %	75 % 52 %	68 % 42 %
<b>Sérologie</b> Perte/séroconversion Ag HBe <sup>e</sup>	S.O.	S.O.	22 %/18 %	18 %/12 %
Perte/séroconversion Ag HBs	<1 %/< 1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

S.O. = sans objet

TDF = ténofovir disoproxil

TAF = ténofovir alafénamide

a Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec.

b Les patients naïfs de traitement ont reçu < 12 semaines de traitement antiviral par voie orale avec un analogue nucléosidique ou nucléotidique quelconque, incluant ténofovir disoproxil ou ténofovir alafénamide.

c La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN de la plage du laboratoire central à l'état initial. Les LSN du laboratoire central pour l'ALAT sont comme suit : ≤ 43 U/l pour les hommes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 35 U/l pour les hommes ≥ 69 ans ; ≤ 34 U/l pour les femmes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 32 U/l pour les femmes ≥ 69 ans.

d La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN des critères 2016 de l'AASLD (> 30 U/l pour les hommes et > 19 U/l pour les femmes) à l'état initial.

e La population utilisée pour l'analyse de la sérologie incluait uniquement les patients positifs pour l'antigène (Ag HBe) et négatifs ou manquant pour l'anticorps (Ac HBe) à l'inclusion.

#### Évolution des paramètres de la densité minérale osseuse dans l'étude 108 et l'étude 110

Dans les deux études, le ténofovir alafénamide a été associé à un pourcentage moyen plus faible de diminution de la DMO (mesurée par absorptiométrie biphotonique aux rayons X [DXA] de la hanche et du rachis lombaire) par rapport au ténofovir disoproxil après 96 semaines de traitement.

Chez les patients qui ont continué le traitement en aveugle au-delà de la semaine 96, la variation du pourcentage moyen de la DMO dans chaque groupe à la semaine 144 était similaire à celle de la semaine 96. Dans la phase en ouvert des deux études, la variation du pourcentage moyen de la DMO entre la semaine 96 et la semaine 144 chez les patients qui ont continué le ténofovir alafénamide était de + 0,4 % au rachis lombaire et de - 0,3 % à la hanche totale, comparé à + 2,0 % au rachis lombaire et + 0,9 % à la hanche totale chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96.

#### Évolution des paramètres de la fonction rénale dans l'étude 108 et l'étude 110

Dans les deux études, le ténofovir alafénamide a été associé à des modifications moins importantes des paramètres de la fonction rénale (diminutions médianes plus faibles de la ClCr estimée par la formule de Cockcroft-Gault et pourcentage médian d'augmentation plus faible du ratio protéine de liaison de rétinol/créatinine dans les urines et du ratio bêta-2-microglobuline/créatinine dans les urines) par rapport au ténofovir disoproxil après 96 semaines de traitement (voir aussi rubrique 4.4).

Chez les patients qui ont continué le traitement en aveugle au-delà de la semaine 96 dans les études 108 et 110, les variations des valeurs des paramètres biologiques rénaux par rapport à l'inclusion dans chaque groupe à la semaine 144 étaient similaires à celles à la semaine 96. Dans la phase en ouvert des études 108 et 110, la variation moyenne (ET) de la créatinine sérique entre la semaine 96 et la semaine 144 était de + 0,002 (0,0924) mg/dL chez les patients qui ont continué le ténofovir alafénamide, comparé à - 0,018 (0,0691) mg/dL chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96. Dans la phase en ouvert, la variation médiane du DFG<sub>e</sub> entre la semaine 96 et la semaine 144 était de - 1,2 mL/min chez les patients qui ont continué le ténofovir alafénamide, comparé à + 4,2 mL/min chez les patients qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96.

#### Variations du bilan lipidique dans l'étude 108 et l'étude 110

Dans une analyse groupée des Études 108 et 110, des variations médianes des paramètres lipidiques à jeun de l'inclusion à la semaine 96 ont été observées dans les deux groupes de traitement. Chez les patients qui sont passés au ténofovir alafénamide en ouvert à la semaine 96, les variations de l'inclusion en double aveugle à la semaine 96 et à la semaine 144 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le ténofovir

alafénamide et le ténofovir disoproxil des taux de cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL, triglycérides, et du ratio cholestérol total/HDL sont présentées dans le tableau 6. À la semaine 96, fin de la phase en double aveugle, des diminutions médianes des taux à jeun de cholestérol total et de HDL et des augmentations médianes des taux à jeun de LDL et de triglycérides ont été observées dans le groupe du ténofovir alafénamide, alors qu'une réduction médiane de tous les paramètres a été observée dans le groupe ténofovir disoproxil.

Dans la phase en ouvert des *Études 108 et 110*, dans lesquelles les patients sont passés au ténofovir alafénamide en ouvert à la semaine 96, les paramètres lipidiques à la semaine 144 chez les patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide étaient similaires à ceux observés à la semaine 96, alors que des augmentations médianes des taux à jeun de cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides ont été observées chez les patients qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96. Dans la phase en ouvert, la variation médiane (Q1, Q3) entre la semaine 96 et la semaine 144 du ratio cholestérol total/HDL était de 0,0 (-0,2, 0,4) chez les patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide et de 0,2 (-0,2, 0,6) chez les patients qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96.

**Tableau 6 : Variations médianes du bilan lipidique de l'inclusion en double aveugle aux semaines 96 et 144 chez les patients qui sont passés au ténofovir alafénamide en ouvert à la semaine 96**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Inclusion en double aveugle	Semaine 96	Semaine 144
	Médiane (Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane (Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane (Q1, Q3) (mg/dL)
Cholestérol total (à jeun)	185 (166, 210)	0 (- 18, 17)	0 (- 16, 18)
HDL-Cholestérol (à jeun)	59 (49, 72)	- 5 (- 12, 1) <sup>a</sup>	- 5 (- 12, 2) <sup>b</sup>
LDL-Cholestérol (à jeun)	113 (95, 137)	6 (- 8, 21) <sup>a</sup>	8 (- 6, 24) <sup>b</sup>
Triglycérides (à jeun)	87 (67, 122)	8 (- 12, 28) <sup>a</sup>	11 (- 11, 40) <sup>b</sup>
Ratio cholestérol total/HDL	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) <sup>a</sup>	0,3 (0,0, 0,7) <sup>b</sup>
	TDF-TAF (N = 180)		
	Inclusion en double aveugle	Semaine 96	Semaine 144
	Médiane (Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane (Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane (Q1, Q3) (mg/dL)
Cholestérol total (à jeun)	189 (163, 215)	- 23 (- 40, - 1) <sup>a</sup>	1 (- 17, 20)
HDL-Cholestérol (à jeun)	61 (49, 72)	- 12 (- 19, - 3) <sup>a</sup>	- 8 (- 15, - 1) <sup>b</sup>
LDL-Cholestérol (à jeun)	120 (95, 140)	- 7 (- 25, 8) <sup>a</sup>	9 (- 5, 26) <sup>b</sup>
Triglycérides (à jeun)	89 (69, 114)	- 11 (- 31, 11) <sup>a</sup>	14 (- 10, 43) <sup>b</sup>
Ratio cholestérol total/HDL	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (- 0,1, 0,7) <sup>a</sup>	0,4 (0,0, 1,0) <sup>b</sup>

TAF = ténofovir alafénamide

TDF = ténofovir disoproxil

a La valeur p a été calculée à l'aide du test de Wilcoxon Signed Rank pour la variation de l'inclusion en double aveugle à la semaine 96 et elle était statistiquement significative (p < 0,001).

b La valeur p a été calculée à l'aide du test de Wilcoxon Signed Rank pour la variation de l'inclusion en double aveugle à la semaine 144 et elle était statistiquement significative (p < 0,001).

*Patients adultes virologiquement contrôlés dans l'étude 4018*

L'efficacité et la sécurité du ténofovir alafénamide chez les adultes virologiquement contrôlés ayant une hépatite B chronique s'appuient sur les données à 48 semaines provenant d'une étude, randomisée, en double aveugle, contrôlée par comparateur actif, *étude 4018* (N = 243 sous

ténofovir alafénamide ; N = 245 sous ténofovir disoproxil), incluant des données de patients qui ont participé à la phase en ouvert de l'étude 4018 à partir de la semaine 48 jusqu'à la semaine 96 (N = 235 sont restés sous ténofovir alafénamide [TAF-TAF] ; N = 237 sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide [TDF-TAF] à la semaine 48).

Dans l'étude 4018, ont été inclus des adultes virologiquement contrôlés ayant une hépatite B chronique (N = 488) qui ont auparavant reçu 245 mg de ténofovir disoproxil une fois par jour pendant au moins 12 mois, avec un ADN du VHB < limite inférieure de quantification (LIQ) par évaluation du laboratoire local pendant au moins 12 semaines avant la sélection et ADN du VHB < 20 UI/mL à la sélection. Les patients ont été stratifiés par statut Ag Hbe (Ag Hbe positif ou Ag Hbe négatif) et par âge ( $\geq 50$  ou < 50 ans) et randomisés selon un ratio de 1/1 pour passer à 25 mg de ténofovir alafénamide (N = 243) ou rester sous 245 mg de ténofovir disoproxil une fois par jour (N = 245). L'âge moyen des patients était de 51 ans (22 % avaient 60 ans ou plus), 71 % étaient des hommes, 82 % étaient asiatiques, 14 % étaient blancs et 68 % étaient Ag Hbe négatifs. À l'inclusion, la durée médiane du traitement antérieur par ténofovir disoproxil était de 220 et 224 semaines dans les groupes ténofovir alafénamide et ténofovir disoproxil, respectivement. Les traitements antérieurs par antiviraux incluaient également l'interféron (N = 63), la lamivudine (N = 191), l'adéfovir dipivoxil (N = 185), l'entécavir (N = 99), la telbivudine (N = 48), ou d'autres (N = 23). À l'inclusion, le taux sérique moyen d'ALAT était de 27 UI, le DFGe médian estimé par la formule de Cockcroft-Gault était de 90,5 mL/min ; 16 % des patients avaient un antécédent de cirrhose.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était la proportion de patients avec un niveau plasmatique d'ADN du VHB  $\geq 20$  UI/mL à la semaine 48 (comme déterminé par l'algorithme Snapshot modifié de la FDA). Les critères additionnels d'évaluation de l'efficacité incluaient la proportion de patients avec un niveau plasmatique d'ADN du VHB < 20 UI/mL, des ALAT normales et une normalisation des ALAT, une perte d'Ag HBs et une séroconversion, et une perte d'Ag HBe et une séroconversion. Le ténofovir alafénamide était non-inférieur par rapport au ténofovir disoproxil pour la proportion de patients avec ADN du VHB  $\geq 20$  UI/mL à la semaine 48, comme évalué par l'algorithme Snapshot de la FDA. Les résultats (ADN du VHB < 20 UI/mL où les données manquantes sont considérées comme un échec) à la semaine 48 entre les groupes de traitement étaient similaires entre les sous-groupes d'âges, sexe, origine ethnique, statut Ag Hbe à l'inclusion, et les ALAT.

Les résultats de l'étude 4018 à la semaine 48 et à la semaine 96 sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

**Tableau 7 : Paramètres d'efficacité relatifs à l'ADN du VHB à la semaine 48<sup>a,b</sup> et à la semaine 96<sup>b,c</sup>**

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	<b>Semaine 48</b>		<b>Semaine 96</b>	
<b>ADN du VHB <math>\geq 20</math> UI/mL<sup>b,d</sup></b>	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Différence entre traitements <sup>e</sup>	0,0 % (IC à 95 % = - 1,9 % à 2,0 %)		0,0 % (IC à 95 % = - 1,9 % à 1,9 %)	
<b>ADN du VHB &lt; 20 UI/mL</b>	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Différence entre traitements <sup>e</sup>	0,0 % (IC à 95 % = - 3,7 % à 3,7 %)		0,9 % (IC à 95 % = - 3,5 % à 5,2 %)	
<b>Aucune donnée virologique</b>	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Arrêt du médicament à l'étude en raison d'un EI, ou décès et dernier ADN du VHB disponible < 20 UI/mL	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons <sup>f</sup> et dernier ADN du VHB disponible < 20 UI/mL	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Données manquantes pendant la fenêtre mais patient sous médicament à l'étude	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = ténofovir disoproxil

TAF = ténofovir alafénamide

a La fenêtre à 48 semaines était entre les jours 295 et 378 (inclus).

b Comme déterminé par l'algorithme Snapshot modifié de la FDA

c La fenêtre à 96 semaines de la phase en ouvert est entre les jours 589 et 840 (inclus).

d Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité.

e Ajusté selon les groupes d'âge (< 50,  $\geq 50$  ans) et le statut Ag Hbe à l'inclusion.

f Inclut les patients ayant arrêté pour des raisons autres qu'un EI, un décès ou une absence d'efficacité : p. ex., retrait de consentement, patient perdu de vue, etc.

**Tableau 8 : Paramètres d'efficacité additionnels à la semaine 48 et à la semaine 96<sup>a</sup>**

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Semaine 48		Semaine 96	
<b>ALAT</b>				
ALAT normales (selon les valeurs normales du laboratoire centralisé)	89 %	85 %	88 %	91 %
ALAT normales (selon critères AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Normalisation des ALAT (selon les valeurs normales du laboratoire centralisé) <sup>b,c,d</sup>	50 %	37 %	56 %	79 %
Normalisation des ALAT (selon critères AASLD) <sup>e,f,g</sup>	50 %	26 %	56 %	74 %
<b>Sérologie</b>				
Perte/séroconversion Ag HBe <sup>h</sup>	8 %/3 %	6 %/0	18 %/5 %	9 %/3 %
Perte/séroconversion Ag HBs	0/0	2 %/0	2 %/1 %	2 %/< 1 %

TDF = ténofovir disoproxil

TAF = ténofovir alafénamide

a Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec.

b La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients présentant un taux d'ALAT supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) du laboratoire central (> 43 U/l pour les hommes de 18 ans à < 69 ans et > 35 U/l pour les hommes ≥ 69 ans ; > 34 U/l pour les femmes de 18 ans à < 69 ans et > 32 U/l pour les femmes ≥ 69 ans) à l'inclusion.

c Proportion de patients à la semaine 48 : TAF, 16/32 ; TDF, 7/19.

d Proportion de patients à la semaine 96 : TAF, 18/32 ; TDF, 15/19.

e La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients présentant un taux d'ALAT supérieur à la LSN selon les critères 2018 de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, association américaine d'étude des maladies hépatiques) (35 U/l pour les hommes et 25 U/l pour les femmes) à l'inclusion.

f Proportion de patients à la semaine 48 : TAF, 26/52 ; TDF, 14/53.

g Proportion de patients à la semaine 96 : TAF, 29/52 ; TDF, 39/53.

h La population utilisée pour l'analyse sérologique incluait uniquement les patients positifs pour l'antigène (Ag HBe) et négatifs ou manquant pour l'anticorps (Ac HBe) à l'inclusion.

#### Variations de la densité minérale osseuse dans l'étude 4018

Le pourcentage moyen de variation de la DMO de l'inclusion à la semaine 48 évaluée par DXA était de + 1,7 % avec le ténofovir alafénamide comparé à - 0,1 % avec le ténofovir disoproxil au niveau du rachis lombaire et + 0,7 % comparé à - 0,5 % au niveau de la hanche totale. Des baisses de la DMO supérieures à 3 % du rachis lombaire se sont produites chez 4 % des patients traités par ténofovir alafénamide et 17 % des patients traités par ténofovir disoproxil à la semaine 48. Des baisses de la DMO supérieures à 3 % au niveau de la hanche totale se sont produites chez 2 % des patients traités par ténofovir alafénamide et 12 % des patients sous ténofovir disoproxil à la semaine 48.

Lors de la phase en ouvert, le pourcentage moyen de variation de la DMO de l'inclusion à la semaine 96 chez les patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide était de + 2,3 % au niveau du rachis lombaire et de + 1,2 % au niveau de la hanche totale, comparé à + 1,7 % au niveau du rachis lombaire et de + 0,2 % au niveau de la hanche totale chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 48.

#### Variations des résultats d'analyse de la fonction rénale dans l'étude 4018

La variation médiane de l'inclusion à la semaine 48 du DFGe estimé par la méthode de Cockcroft-Gault était de + 2,2 mL par minute dans le groupe ténofovir alafénamide et de - 1,7 mL par minute chez les patients recevant du ténofovir disoproxil. À la semaine 48, il y avait une augmentation médiane par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique parmi les patients randomisés pour continuer le traitement par ténofovir disoproxil (0,01 mg/dL) et une diminution médiane par rapport à l'inclusion parmi ceux ayant changé de traitement pour le ténofovir alafénamide (- 0,01 mg/dL).

Lors de la phase en ouvert, la variation médiane du DFGe de l'inclusion à la semaine 96 était de 1,6 mL/min chez les patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide, comparé à + 0,5 mL/min chez les patients qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 48. La variation médiane de la créatinine sérique de l'inclusion à la semaine 96 était de - 0,2 mg/dL chez ceux qui sont restés sous ténofovir alafénamide, comparé à - 0,1 mg/dL chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 48.

#### Variations du bilan lipidique dans l'étude 4018

Les variations de l'inclusion en double aveugle à la semaine 48 et à la semaine 96 des taux de cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides et du ratio cholestérol total/HDL sont présentées dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Variations médianes du bilan lipidique à la semaine 48 et à la semaine 96**

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Inclusion	Semaine 48	Semaine 96	Inclusion	Semaine 48	Semaine 96
	(Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane <sup>a</sup> (Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane (Q1, Q3) (mg/dL)	(Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane <sup>a</sup> (Q1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane (Q1, Q3) (mg/dL)
Cholestérol total (à jeun)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-Cholestérol (à jeun)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-Cholestérol (à jeun)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglycérides (à jeun) <sup>b</sup>	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Ratio cholestérol total/HDL	3,4 (2,9, 4,2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9, 4,2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = ténofovir disoproxil

TAF = ténofovir alafénamide

a La valeur p a été calculée pour la différence entre les groupes TAF et TDF à la semaine 48, à l'aide du test de Wilcoxon Rank Sum et elle était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) pour les variations médianes (Q1, Q3) par rapport à l'inclusion des taux de cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides et du ratio cholestérol total/HDL.

b Le nombre de patients pour les triglycérides (à jeun) pour le groupe TAF était N = 235 à l'inclusion, N = 225 à la semaine 48 et N = 218 pour le groupe TAF-TAF à la semaine 96.

#### *Insuffisance rénale et/ou hépatique dans l'étude 4035*

L'étude 4035 était une étude clinique ouverte visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement antiviral autre pour le ténofovir alafénamide chez des patients ayant une infection à VHB virologiquement contrôlés. La partie A de l'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe estimé selon la formule de Cockcroft-Gault compris entre 15 et 59 mL/min, cohorte 1, N = 78) ou d'IRT (DFGe estimé selon la formule de Cockcroft-Gault < 15 mL/min) sous hémodialyse (cohorte 2, N = 15). La partie B de l'étude a inclus des patients (N = 31) atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh B ou C à la sélection ou ayant des antécédents de score CPT  $\geq 7$  associé à tout score CPT  $\leq 12$  à la sélection).

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avec un ADN du VHB < 20 UI/mL à la semaine 24. Les critères secondaires d'efficacité aux semaines 24 et 96 incluaient la proportion de patients avec un ADN du VHB < 20 UI/mL et la cible détectée/non détectée (à savoir, < LID), la proportion de patients avec une réponse biochimique (ALAT normales et une normalisation des ALAT), la proportion de patients avec une réponse sérologique (perte d'Ag HBs et une séroconversion aux anti-HBs ainsi qu'une perte d'Ag HBe et une séroconversion aux anti-HBe chez les patients positifs pour l'Ag HBe) et la variation par rapport à l'inclusion des scores CPT et MELD (Model for End Stage Liver Disease) chez les patients insuffisants hépatiques dans la partie B.

#### *Patients adultes insuffisants rénaux dans l'étude 4035, partie A*

À l'inclusion, 98 % (91/93) des patients dans la partie A avaient un taux d'ADN du VHB < 20 UI/mL et 66 % (61/93) avaient un taux d'ADN du VHB indétectable. L'âge médian était de 65 ans, 74 % étaient des hommes, 77 % étaient asiatiques, 16 % étaient blancs et 83 % étaient négatifs pour l'Ag HBe. Les médicaments antiviraux oraux les plus fréquemment utilisés contre le VHB incluaient le ténofovir disoproxil (N = 58), la lamivudine (N = 46), l'adéfovir dipivoxil (N = 46) et l'entécavir (N = 43). À l'inclusion, 97 % et 95 % des patients présentaient un taux d'ALAT  $\leq$  LSN selon les critères du laboratoire central et les critères 2018 de l'AASLD, respectivement ; le DFGe médian selon la formule de Cockcroft-Gault était de 43,7 mL/min (de 45,7 mL/min dans la cohorte 1 et de 7,32 mL/min dans la cohorte 2) ; et 34 % des patients avaient un antécédent de cirrhose.

Les résultats de la partie A de l'étude 4035 aux semaines 24 et 96 sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 : Paramètres d'efficacité pour les patients insuffisants rénaux aux semaines 24 et 96**

	Cohorte 1 <sup>a</sup> (N = 78)		Cohorte 2 <sup>b</sup> (N = 15)		Total (N = 93)	
	Semaine 24	Semaine 96	Semaine 24	Semaine 96	Semaine 24	Semaine 96 <sup>d</sup>
<b>ADN du VHB<sup>c</sup></b>						
ADN du VHB < 20 UI/mL	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
<b>ALAT<sup>c</sup></b>						
ALAT normales (selon les valeurs normales du laboratoire centralisé)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
ALAT normales (selon les critères AASLD) <sup>e</sup>	68/78 (87,2 %)	58/78 (74,4 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	82/93 (88,2 %)	71/93 (76,3 %)

- a. La cohorte 1 de la partie A inclut les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère  
b. La cohorte 2 de la partie A inclut les patients atteints d'IRT sous hémodialyse  
c. Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec  
d. Le dénominateur inclut 12 patients (11 dans la cohorte 1 et 1 dans la cohorte 2) ayant prématurément arrêté le médicament à l'étude.  
e. Critères 2018 de l'AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases)

*Patients adultes insuffisants hépatiques de l'étude 4035, partie B*

À l'inclusion, 100 % (31/31) des patients dans la partie B avaient un taux d'ADN du VHB à l'inclusion < 20 UI/mL et 65 % (20/31) avaient un taux d'ADN du VHB indétectable. L'âge médian était de 57 ans (19 % ≥ 65 ans), 68 % étaient des hommes, 81 % étaient asiatiques, 13 % étaient blancs et 90 % étaient négatifs pour l'Ag HBe. Les médicaments antiviraux oraux les plus fréquemment utilisés contre le VHB incluaient le ténofovir disoproxil (N = 21), la lamivudine (N = 14), l'entécavir (N = 14) et l'adéfovir dipivoxil (N = 10). À l'inclusion, 87 % et 68 % des patients présentaient un taux d'ALAT ≤ LSN selon les critères du laboratoire central et les critères 2018 de l'AASLD, respectivement ; le DFGe médian selon la formule de Cockcroft-Gault était de 98,5 mL/min ; 97 % des patients avaient un antécédent de cirrhose, le score CPT médian (intervalle) était de 6 (5 à 10) et le score MELD médian (intervalle) était de 10 (6 à 17).

Les résultats du traitement de la partie B de l'étude 4035 aux semaines 24 et 96 sont présentés dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Paramètres d'efficacité pour les patients insuffisants hépatiques aux semaines 24 et 96**

	Partie B (N = 31)	
	Semaine 24	Semaine 96 <sup>b</sup>
<b>ADN du VHB<sup>a</sup></b>		
ADN du VHB < 20 UI/mL	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
<b>ALAT<sup>a</sup></b>		
ALAT normales (selon les valeurs normales du laboratoire centralisé)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
ALAT normales (selon les critères AASLD) <sup>c</sup>	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
<b>Scores CPT et MELD</b>		
Variation moyenne par rapport à la référence du score CPT (ET)	0 (1,1)	0 (1,2)
Variation moyenne par rapport à la référence du score MELD (ET)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model for End-Stage Liver Disease

- a. Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec

- b. Le dénominateur inclut 6 patients ayant prématurément arrêté le médicament à l'étude
- c. Critères 2018 de l'AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases)

*Variations du bilan lipidique dans l'étude 4035*

Des augmentations médianes faibles par rapport à l'inclusion des taux de cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides et du ratio cholestérol total/HDL ont été observées à la semaine 24 et à la semaine 96 chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, qui sont cohérentes avec les résultats observés dans d'autres études impliquant un changement de traitement pour le ténofovir alafénamide (voir rubrique 5.1 pour les études 108, 110 et 4018), tandis que des diminutions par rapport à l'inclusion des taux de cholestérol total, LDL-cholestérol, triglycérides et du ratio cholestérol total/HDL ont été observées à la semaine 24 et à la semaine 96 chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse.

**Population pédiatrique**

L'efficacité et la sécurité du ténofovir alafénamide ont été évaluées dans l'étude 1092, étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo chez des patients ayant une infection par le VHB, naïfs de traitement ou ayant déjà été traités, âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg (cohorte 1 ; N = 47 ténofovir alafénamide, N = 23 placebo), et de 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 kg (cohorte 2 groupe 1 ; N = 12 ténofovir alafénamide, N = 6 placebo). Les patients ont été randomisés pour recevoir le ténofovir alafénamide ou le placebo une fois par jour. Les caractéristiques démographiques et de l'infection par le VHB initiales étaient comparables entre les deux bras de traitement ; 58 % des patients étaient des hommes, 66 % étaient asiatiques et 25 % étaient caucasiens ; 7 %, 23 %, 24 % et 44 % avaient respectivement le génotype A, B, C et D du VHB. En tout, 99 % étaient Ag HBe positifs. À l'état initial, le taux médian d'ADN du VHB était de 8,1 log<sub>10</sub> UI/mL, le taux moyen d'ALAT était de 107 U/L, le taux médian d'Ag HBs était de 4,5 log<sub>10</sub> UI/mL. Les traitements antérieurs incluaient des antiviraux oraux (23 %), notamment entécavir (N = 10), lamivudine (N = 12) et ténofovir disoproxil (N = 3), et/ou des interférons (15 %). Après avoir reçu un traitement en double aveugle pendant 24 semaines (ténofovir alafénamide ou placebo), les patients ont changé de traitement, sans interruption pour recevoir le ténofovir alafénamide en ouvert.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients présentant une concentration plasmatique d'ADN du VHB < 20 UI/mL à la semaine 24. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité incluaient la variation par rapport à l'inclusion des taux d'ADN du VHB et d'ALAT, la normalisation des ALAT, une perte et séroconversion d'Ag HBe et une perte et séroconversion d'Ag HBs.

Les résultats du traitement de l'étude 1092 à la semaine 24 et la semaine 48 sont présentés dans les tableaux 12 et 13.

**Tableau 12 : Paramètres d'efficacité pour les patients pédiatriques à la semaine 24**

	TAF			Placebo		
	Cohorte 1 (N = 47)	Cohorte 2, groupe 1 (N = 12)	Total (N = 59)	Cohorte 1 (N = 23)	Cohorte 2, groupe 1 (N = 6)	Total (N = 29)
<b>ADN du VHB</b>						
ADN du VHB < 20 UI/mL <sup>a</sup>	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de l'ADN du VHB (log <sub>10</sub> UI/mL)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
<b>ALAT</b>						
Variation médiane (Q1, Q3) par rapport à l'inclusion de l'ALAT (U/L)	-32,0 (-63,0, -13,0)	-29,0 (-81,0, -5,5)	-32,0 (-65,0, -7,0)	1,0 (-10,0, 25,0)	-12,0 (-22,0, -2,0)	-2,5 (-15,0, 22,0)
Normalisation des ALAT (selon les limites du laboratoire central) <sup>a,b</sup>	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normalisation des ALAT (selon les critères de l'AASLD) <sup>a,c,d</sup>	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
<b>Sérologie<sup>e</sup></b>						
Perte/séroconversion Ag HBe <sup>a,f</sup>	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = ténofovir alafénamide

- a. Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec
- b. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN des valeurs de référence du laboratoire central à l'inclusion. Les LSN du laboratoire central pour l'ALAT sont comme suit : 34 U/L pour les filles âgées de 2 ans ou plus et pour les garçons âgés de 1 à 9 ans et 43 U/L pour les garçons âgés de plus de 9 ans.
- c. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN des critères de l'AASLD (30 U/L pour les garçons et les filles d'après la plage pour les participants pédiatriques) à l'inclusion.
- d. Critères de l'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
- e. Aucun patient de l'un ou l'autre groupe ne présentait de perte ou séroconversion d'Ag HBs à la semaine 24.
- f. La population utilisée pour l'analyse de la sérologie incluait uniquement les patients positifs pour l'antigène (Ag HBe) et négatifs ou manquant pour l'anticorps (Ac HBe) à l'inclusion.

**Tableau 13 : Paramètres d'efficacité pour les patients pédiatriques à la semaine 48**

	TAF			Passage du placebo au TAF		
	Cohorte 1 (N = 47)	Cohorte 2, groupe 1 (N = 12)	Total (N = 59)	Cohorte 1 (N = 23)	Cohorte 2, groupe 1 (N = 6)	Total (N = 29)
<b>ADN du VHB</b>						
ADN du VHB < 20 UI/mL <sup>a</sup>	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de l'ADN du VHB (log <sub>10</sub> UI/mL)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
<b>ALAT</b>						
Variation médiane (Q1, Q3) par rapport à l'inclusion du taux d'ALAT (U/L)	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
Normalisation des ALAT (selon les limites du laboratoire central) <sup>a,b</sup>	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normalisation des ALAT (selon les critères de l'AASLD) <sup>a,c,d</sup>	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
<b>Sérologie<sup>e</sup></b>						
Perte/séroconversion Ag HBe <sup>a,f</sup>	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = ténofovir alafénamide

- Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec
- La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN des valeurs de référence du laboratoire central à l'inclusion. Les LSN du laboratoire central pour l'ALAT sont comme suit : 34 U/L pour les filles âgées de 2 ans ou plus et pour les garçons âgés de 1 à 9 ans et 43 U/L pour les garçons âgés de plus de 9 ans.
- La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN des critères de l'AASLD (30 U/L pour les garçons et les filles d'après la plage pour les participants pédiatriques) à l'inclusion.
- Critères de l'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
- Aucun patient de l'un ou l'autre groupe ne présentait de perte ou séroconversion d'Ag HBs à la semaine 48.
- La population utilisée pour l'analyse de la sérologie incluait uniquement les patients positifs pour l'antigène (Ag HBe) et négatifs ou manquant pour l'anticorps (Ac HBe) à l'inclusion.

*Variation de la densité minérale osseuse dans l'étude 1092*

Parmi les patients traités par ténofovir alafénamide et par placebo, l'augmentation moyenne en pourcentage de la DMO par rapport à l'inclusion à la semaine 24 était de +1,6 % (N = 48) et +1,9 % (N = 23) pour le rachis lombaire, et de +1,9 % (N = 50) et +2,0 % (N = 23) pour le corps entier, respectivement. À la semaine 24, la variation moyenne par rapport à l'inclusion des Z-scores de la DMO était de +0,01 et -0,07 pour le rachis lombaire, et de -0,04 et -0,04 pour le corps entier, pour les groupes ténofovir alafénamide et placebo, respectivement.

Dans la phase en ouvert, l'augmentation moyenne en pourcentage de la DMO par rapport à l'inclusion à la semaine 48 pour le rachis lombaire et le corps entier était de +3,8 % (N = 52) et +3,0 % (N = 54) chez les patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide, par rapport à +2,8 % (N = 27) et +3,7 % (N = 27) chez ceux qui sont passés du placebo au ténofovir alafénamide à la semaine 24, respectivement. À la semaine 48, la variation moyenne par rapport à l'inclusion des Z-scores de la DMO pour le rachis lombaire et le corps entier était de -0,05 et -0,15 pour les patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide, par rapport à -0,12 et -0,07 pour ceux qui ont changé de traitement pour le ténofovir alafénamide, respectivement.

Les diminutions de la DMO de 4 % ou plus du rachis lombaire et du corps entier à la semaine 24 et à la semaine 48 sont présentées dans le tableau 14.

**Tableau 14 : Diminutions de la densité minérale osseuse de 4 % ou plus pour les patients pédiatriques aux semaines 24 et 48 (ensemble d'analyses par DXA du corps entier/rachis lombaire)**

	TAF			Passage du placebo au TAF à la semaine 24		
	Cohorte 1 (N = 44 <sup>a</sup> )	Cohorte 2, groupe 1 (N = 12)	Total (N = 56)	Cohorte 1 (N = 21)	Cohorte 2, groupe 1 (N = 6)	Total (N = 27)
<b>Semaine 24</b>						
Diminution d'au moins 4 % pour le corps entier <sup>b</sup>	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Diminution d'au moins 4 % pour le rachis lombaire <sup>c</sup>	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
<b>Semaine 48</b>						
Diminution d'au moins 4 % pour le corps entier <sup>b</sup>	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Diminution d'au moins 4 % pour le rachis lombaire <sup>c</sup>	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = ténofovir alafénamide

Le dénominateur est le nombre de patients pour lesquels aucune valeur post-inclusion ne manque.

a. N = 42 pour l'ensemble d'analyses par DXA du rachis lombaire dans la cohorte 1 du groupe TAF

b. Seuls les patients pour lesquels aucune valeur de densité minérale osseuse ne manquait pour le corps entier à l'inclusion étaient inclus dans l'ensemble d'analyses par DXA du corps entier.

c. Seuls les patients pour lesquels aucune valeur de densité minérale osseuse ne manquait pour le rachis lombaire à l'inclusion étaient inclus dans l'ensemble d'analyses par DXA du rachis lombaire.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale de ténofovir alafénamide à jeun à des patients adultes atteints d'une hépatite B chronique, les concentrations plasmatiques maximales de ténofovir alafénamide ont été observées environ 0,48 heure après administration. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population de phase 3 menée chez des patients atteints d'hépatite B chronique, l'ASC<sub>0-24</sub> moyenne à l'état d'équilibre, pour le ténofovir alafénamide (N = 698) et le ténofovir (N = 856), était de 0,22 µg·h/mL et de 0,32 µg·h/mL, respectivement. La C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre du ténofovir alafénamide et du ténofovir était de 0,18 et 0,02 µg/mL, respectivement. L'administration d'une dose unique de ténofovir alafénamide avec un repas riche en graisses a entraîné une augmentation de 65 % de l'exposition au ténofovir alafénamide comparativement à son administration à jeun.

### Distribution

La liaison du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés pendant les études cliniques a été de 80 % environ. La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur la plage de 0,01–25 µg/mL.

### Biotransformation

La métabolisation est la principale voie d'élimination du ténofovir alafénamide chez l'homme (> 80 % d'une dose prise par voie orale). Des études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite principal) par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes et par la cathepsine A dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) et dans les macrophages. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé dans les cellules pour former le ténofovir (métabolite principal), qui est phosphorylé en métabolite actif, le ténofovir diphosphate.

*In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ni le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide n'est que minimalement métabolisé par le CYP3A4.

### Élimination

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie mineure d'élimination, avec moins de 1 % de la dose éliminée dans l'urine. Le ténofovir alafénamide est éliminé principalement après métabolisation en ténofovir. Le ténofovir alafénamide et le ténofovir ont une demi-vie plasmatique médiane de 0,51 et 32,37 heures, respectivement. L'élimination rénale du ténofovir a lieu au niveau des reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

### Linéarité/non-linéarité

Les expositions au ténofovir alafénamide sont proportionnelles à la dose sur l'intervalle de doses de 8 à 125 mg.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

*Âge, sexe et appartenance ethnique*

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique n'a été identifiée selon l'âge ou l'appartenance ethnique. Les différences de pharmacocinétique selon le sexe n'ont pas été jugées cliniquement pertinentes.

*Insuffisance hépatique*

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales de ténofovir alafénamide et de ténofovir sont inférieures à celles qui sont observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libre) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale.

*Insuffisance rénale*

Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les patients sains et les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr estimée > 15 mL/min mais < 30 mL/min) dans les études du ténofovir alafénamide (Tableau 15).

Les expositions au ténofovir chez les patients atteints d'IRT (clairance de la créatinine estimée < 15 mL/min) sous hémodialyse chronique ayant reçu le ténofovir alafénamide (N = 5) étaient substantiellement plus élevées que chez les patients présentant une fonction rénale normale (Tableau 15). Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'a été observée chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse chronique comparativement à ceux présentant une fonction rénale normale.

**Tableau 15 : Pharmacocinétique du ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir chez les patients atteints d'insuffisance rénale comparativement aux patients présentant une fonction rénale normale**

Clairance de la créatinine estimée <sup>a</sup>	ASC (microgrammes·heure par mL) Moyenne (CV %)		
	Fonction rénale normale ≥ 90 mL par minute (N = 13) <sup>b</sup>	Insuffisance rénale sévère 15–29 mL par minute (N = 14) <sup>b</sup>	IRT sous hémodialyse < 15 mL par minute (N = 5) <sup>c</sup>
Ténofovir alafénamide	0,27 (49,2) <sup>d</sup>	0,51 (47,3) <sup>d</sup>	0,30 (26,7) <sup>e</sup>
Ténofovir	0,34 (27,2) <sup>d</sup>	2,07 (47,1) <sup>d</sup>	18,8 (30,4) <sup>f</sup>

CV = coefficient de variation

a Selon la formule de Cockcroft-Gault.

b PK évaluée sous une dose unique de ténofovir alafénamide 25 mg chez les patients présentant une fonction rénale normale et les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère dans l'étude GS-US-120-0108.

c PK évaluée avant l'hémodialyse après l'administration de doses multiples de ténofovir alafénamide 25 mg chez 5 patients infectés par le VHB dans l'étude GS-US-320-4035. Ces patients présentaient un DFGe médian à l'inclusion estimé selon la formule de Cockcroft-Gault de 7,2 mL/min (intervalle : 4,8 à 12,0).

d ASC<sub>inf</sub>.

e ASC<sub>last</sub>.

f ASC<sub>tau</sub>.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir a été évaluée chez les patients pédiatriques ayant une infection à VHB âgés de 12 à < 18 ans pesant ≥ 35 kg et de 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 kg (Tableau 16).

**Tableau 16 : Pharmacocinétique du ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans et les adultes**

Paramètre Moyenne (CV %)	Patients âgés de 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 kg <sup>a</sup>		Patients âgés de 12 à < 18 ans pesant ≥ 35 kg <sup>a</sup>		Adultes <sup>b</sup>	
	TAF	Ténofovir	TAF	Ténofovir	TAF	Ténofovir
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
ASC <sub>tau</sub> (µg·h/mL)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C <sub>résiduelle</sub> (µg/mL)	S.O.	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	S.O.	0,011 (33,0)

CV = coefficient de variation ; TAF= ténofovir alafénamide ; S.O. = sans objet

a. Paramètres dérivés de la PK de population issus de l'étude 1092 (patients âgés de 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 kg, N = 12 ; patients âgés de 12 à < 18 ans pesant ≥ 35 kg, N = 47).

b. Paramètres dérivés de la PK de population issus des études 108 et 110 (TAF : N = 698, ténofovir : N = 856).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques menées chez le rat et le chien ont révélé que les principaux organes cibles de la toxicité sont les os et les reins. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une diminution de la DMO chez les rats et les chiens à des expositions au ténofovir au moins quatre fois supérieures à l'exposition attendue après administration de ténofovir alafénamide. Une infiltration minimale d'histiocytes était présente dans l'œil chez les chiens à des expositions au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieures, respectivement, aux expositions attendues après administration de ténofovir alafénamide.

Les tests génotoxiques classiques n'ont pas montré de potentiel mutagène ou clastogène du ténofovir alafénamide.

Compte tenu que l'exposition au ténofovir est plus faible chez le rat et la souris après administration de ténofovir alafénamide comparativement au ténofovir disoproxil, des études de cancérogénicité et une étude péri/post-natale chez le rat ont été menées uniquement avec le ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles du potentiel cancérogène du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) et de la toxicité sur la reproduction et le développement du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ou de ténofovir alafénamide n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet sur l'accouplement, la fertilité, la gravité ou les paramètres fœtaux. Cependant, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des chiots dans une étude de toxicité péri/post-natale à des doses maternelles toxiques. Une étude de cancérogénicité à long terme par voie orale chez la souris a montré une faible incidence de tumeurs du duodénum, considérée comme probablement liée à des concentrations locales élevées dans le tractus gastro-intestinal à la dose élevée de 600 mg/kg/jour. Le mécanisme de formation de ces tumeurs chez la souris et sa pertinence potentielle pour l'homme sont incertains.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline (E460(i))  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

4 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) fermés par un bouchon en polypropylène à filetage continu avec sécurité enfant, couvert d'un film en aluminium activé par induction. Chaque flacon contient un gel de silice dessiccant et un tampon de polyester.

Les présentations suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1154/001  
EU/1/16/1154/002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09 janvier 2017  
Date du dernier renouvellement : 16 décembre 2021

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

05/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments  
<http://www.ema.europa.eu>.