

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (VEMLIDY)

(Gilead Sciences Canada)

Indication : le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte en présence d'hépatopathie compensée.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Avril 2018
Longueur du rapport :	9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Ténofovir alafénamide (Vemlidy)
Indication	Le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte en présence d'hépatopathie compensée
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés à 25 mg
Date de l'avis de conformité	Le 17 mai 2017
Fabricant	Gilead Sciences Canada

Sommaire

Introduction

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient à la famille des hépadnavirus qui regroupe des virus de petite taille dont le génome est contenu dans une nucléocapside, qui causent principalement des infections du foie. L'on distingue neuf génotypes du VHB, allant de A à J, dont la prévalence diffère selon la région géographique; ainsi le génotype A se retrouve principalement dans le nord-ouest de l'Europe, en Amérique du Nord, en Inde et en Afrique^{1,2}. Dans les régions de faible endémie, les comportements sexuels à haut risque et la consommation de drogues injectables constituent les principaux modes de transmission; ce sont donc surtout des adolescents et des adultes qui sont touchés par cette infection¹. À l'échelle mondiale, environ deux-milliards de personnes sont porteuses du VHB et 250 millions sont atteintes de l'infection chronique². Près du tiers des cas de cirrhose et la moitié des cas de carcinome hépatocellulaire sont attribuables à l'hépatite B chronique (HBC)³. Il n'y a pas, semble-t-il, d'estimations fiables de la prévalence et de l'incidence de l'HBC au Canada; toutefois, la prévalence estimée de l'HBC et de l'hépatite C chronique réunies est d'environ 600 000 cas⁴⁻⁶.

Les lignes directrices consensuelles de l'Association canadienne pour l'étude du foie recommandent le traitement antirétroviral de l'HBC dans les cas que voici : le patient porteur de l'antigène e de l'hépatite B (AgHBe) dont le taux d'ADN du VHB est élevé (> 20 000 UI/ml) et dont le taux de transaminase SGPT (sérum glutamopyruvique transaminase) est supérieur à la limite supérieure de l'écart normal (LSN) pendant trois à six mois; le patient qui n'est pas porteur de l'AgHBe dont le taux d'ADN du VHB est bas (> 2 000 UI/ml) et dont le taux de SGPT est supérieur à la LSN pendant trois à six mois; le patient, porteur ou non de l'AgHBe, chez qui l'on détecte une inflammation et une fibrose du foie importantes⁷. Ces recommandations concordent avec celles d'autres organismes importants dont l'Association européenne pour l'étude du foie⁸ et l'American Association for the Study of the Liver Disease⁹. Le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), l'entécavir et l'interféron pégylé sont les traitements antirétroviraux de première intention de l'HBC privilégiés au Canada de l'avis du clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) dans le cadre de la présente revue systématique.

Le ténofovir alafénamide (TAF) est un promédicament du ténofovir. Les propriétés antivirales du ténofovir tiennent à son inhibition de la polymérase du VHB qui se traduit par

une inhibition de la synthèse de l'ADN et de la réplication virale. Le TAF est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte en présence de maladie hépatique compensée. La posologie recommandée par Santé Canada est de 25 mg une fois par jour avec ou sans aliments.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du ténofovir alafénamide dans le traitement de l'HBC chez l'adulte en présence d'une hépatopathie compensée.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique porte sur deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), à double insu, multinationaux et parrainés par le fabricant : étude 108 (N = 426) et étude 110 (N = 875). Les patients atteints d'HBC sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans les groupes du TAF et du TDF. Les deux études ont le même plan, sauf que les participants de l'étude 108 ne sont pas porteurs de l'AgHBe, alors que ceux de l'étude 110 le sont. Les deux études ont prévu initialement une période de traitement à double insu de 48 semaines, mais cette période a été prolongée d'abord de 48 semaines à 96 semaines, puis de 96 semaines à 144 semaines en vertu de deux modifications du protocole. Les modifications ont été effectuées à la demande de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis qui souhaitait disposer de données à long terme sur l'efficacité et l'innocuité. Au moment de la présente revue systématique, le PCEM avait à sa disposition le rapport d'étude clinique qui couvrait la période de 96 semaines. Dans les deux essais cliniques, le principal critère d'évaluation de la non-infériorité du TAF par rapport au TDF est la proportion de patients chez qui le taux d'ADN du VHB est indétectable (< 29 UI/ml) la semaine 48; la marge de non-infériorité est établie à -10 % pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre le TAF et le TDF. Les critères d'évaluation secondaires ont trait à la densité minérale osseuse (hanche et colonne vertébrale), à la fonction rénale (créatinine sérique et protéinurie) et à la séroconversion pour l'AgHBe (étude 110 seulement).

Les principales questions soulevées à l'évaluation critique sont le fait que ni l'une ni l'autre des études n'ont été conçues pour évaluer des résultats cliniques comme la mortalité et la morbidité liées à l'HBC, le fait que l'évaluation de la santé osseuse repose sur un indicateur de substitution, la densité minérale osseuse en l'occurrence, plutôt que sur des résultats cliniques comme les fractures. Il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte des multiples comparaisons statistiques des données compilées jusqu'à la semaine 96 ou dans l'évaluation de la santé hépatique (enzymes hépatiques, fibrose), d'où le risque accru d'erreur de type 1.

Efficacité

Les études retenues n'ont pas la puissance suffisante pour évaluer la mortalité ou la morbidité liée au VHB; il n'y a aucun décès durant les études et très peu d'événements sur le plan de la morbidité. La proportion de patients chez qui l'ADN du VHB est indétectable (principal critère d'évaluation) est semblable dans les groupes du TAF et du TDF de l'étude 108 tant la semaine 48 (respectivement de 94,0 % et de 92,9 %) qu'à la semaine 96 (respectivement de 90,2 % et de 90,7 %). Dans l'étude 110, la proportion de patients dont l'ADN du VHB est < 29 UI/ml est plus basse, mais semblable dans les groupes du TAF et du TDF la semaine 48 (respectivement 63,9 % et de 66,8 %) comme la semaine 96

(respectivement de 72,8 % et de 74,7 %). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le TAF et le TDF au terme de 48 semaines ni dans l'étude 108 (différence de proportion entre les groupes de 1,8 %; IC à 95 % de -3,6 % à 7,2 %) ni dans l'étude 110 (-3,6 %; IC à 95 % de -9,8 % à 2,6 %). Le critère de non-infériorité est rempli dans les deux études, la borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de proportion entre les groupes n'allant pas jusqu'à -10 %. L'analyse principale couvre l'ensemble intégral de la population et elle est soutenue par l'analyse par protocole. La variation moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale est semblable dans les groupes du TAF et du TDF les semaines 48 et 96 dans les deux études. Des analyses par sous-groupes examinent l'effet des antécédents de traitement (traité déjà ou jamais traité encore) et de divers indicateurs de la gravité de la maladie (charge virale initiale, SGPT, fibrose selon FibroTest). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le TAF et le TDF dans aucun de ces sous-groupes pour ce qui est du principal critère d'évaluation après 96 semaines de suivi.

La proportion de patients dont le taux de transaminase SGPT est normal au terme de 96 semaines est plus grande dans le groupe du TAF que dans le groupe du TDF (80,9 % versus 71,1 %) dans l'étude 108 et la différence est statistiquement significative (différence entre les groupes de 9,8 %; IC à 95 % de 0,2 % à 19,3 %). Dans l'étude 110, il en va de même, la proportion de patients dont le taux de SGPT est normal est plus grande dans le groupe du TAF que dans le groupe du TDF (75,4 % versus 67,5 %) et la différence est statistiquement significative (8,0 %; IC à 95 % de 1,2 % à 14,7 %). Il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte des multiples analyses statistiques de ces paramètres, il y a donc un risque accru d'erreur de type 1. Dans les deux études, il n'y a pas de différence entre les groupes quant à la variation moyenne du taux de SGPT par rapport à la valeur initiale, ni la semaine 48, ni la semaine 96.

Chez très peu de patients y a-t-il disparition de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) ou séroconversion dans les deux études, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Dans l'étude 110, les patients qui perdent l'AgHBe ou chez qui il y a séroconversion au terme de 96 semaines sont plus nombreux dans le groupe du TAF que dans le groupe du TDF (perte : différence de proportion entre les groupes de 3,7 %; IC à 95 % de -1,9 % à 9,4 %; $P = 0,20$; séroconversion : différence entre les groupes de 5,1 %; IC à 95 % de 0,2 % à 10,1 %; $P = 0,050$). L'on ne s'attend pas à ces résultats dans l'étude 108, car aucun patient n'est porteur de l'AgHBe.

La fibrose est évaluée par FibroTest. Dans tous les groupes, les scores diminuent (amélioration), la réduction étant plus grande dans le groupe du TAF que dans le groupe du TDF dans les deux études, [REDACTED], et il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. La différence minimale d'importance clinique quant au score FibroTest n'est pas établie; par conséquent, l'importance clinique de cette différence est inconnue.

Effets néfastes

Il y a eu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] La rhinopharyngite et l'infection

des voies respiratoires supérieures sont d'autres événements indésirables courants dans les deux groupes.

[REDACTED]

Les effets néfastes notables comprennent les événements indésirables ayant trait à la santé osseuse et à la fonction rénale. Il n'y a pas de différence notable ou constante entre le TAF et le TDF pour ce qui est des fractures, des « événements osseux », de l'ostéopénie, de l'ostéoporose ou de la baisse de la densité minérale osseuse. La densité minérale osseuse est examinée selon la variation de la valeur initiale, et le TAF et le TDF sont comparés sous l'angle de cette variation dans le cadre du plan d'analyse statistique hiérarchique. La baisse de la densité minérale osseuse en pourcentage après 48 semaines est moindre dans le groupe du TAF que dans le groupe du TDF, et ce, à la colonne vertébrale et à la hanche, dans l'étude 108 ([REDACTED]).

[REDACTED] Une différence du même ordre entre les groupes est rapportée pour ce qui est de la densité minérale osseuse à la hanche et à la colonne vertébrale à l'évaluation de la semaine 96.

Il n'y a pas de différence statistique entre les groupes quant au nombre de patients subissant des événements rénaux, y compris la protéinurie. L'atteinte rénale est également évaluée en fonction de la variation de la créatinine sérique par rapport à la valeur initiale. Dans l'étude 110, la hausse de la créatinine sérique est moindre avec le TAF qu'avec le TDF au terme de 48 semaines ([REDACTED]), et la différence persiste au terme de 96 semaines. Dans l'étude 108, il n'y a pas de différence entre le TAF et le TDF en ce qui a trait à l'augmentation de la créatinine sérique.

Au nombre des effets néfastes notables figure également l'augmentation du cholestérol, notamment la proportion de patients subissant une élévation du cholestérol à lipoprotéines de faible densité (cholestérol LDL) à jeun de grade 3. Cette proportion est numériquement plus élevée parmi les patients traités par le TAF que parmi les patients traités par le TDF dans [REDACTED]. Chez les patients du groupe du TAF, l'on observe une hausse du taux médian de cholestérol LDL à jeun par rapport au taux initial, alors que chez les patients du groupe du TDF, l'on note une diminution de ce taux par rapport à la valeur initiale ([REDACTED]).

[REDACTED]

Place du médicament dans le traitement¹

Le traitement à long terme par le TDF soulevant des préoccupations quant à l'innocuité osseuse et rénale, le TAF au profil pharmacologique plus favorable permet une réduction marquée (un dixième) de la dose, ce qui diminue l'exposition systémique comparativement au TDF et possiblement améliore l'innocuité osseuse et rénale. Toutefois, le TAF entraîne une hausse de la glycosurie (chez 5 % des patients traités par le TAF comparativement à 1 % des patients traités par le TDF), bien qu'il y ait déjà une glycosurie ou des facteurs de risque d'élévation du glucose dans les urines au début du traitement chez la majorité de ces patients. Le TAF est également connu pour entraîner une hausse du cholestérol LDL au-delà de 300 mg/dl (chez 4 % des patients traités par le TAF comparativement à aucun des patients traités par le TDF). Étant donné que le traitement de l'HBC est permanent, cette hausse du taux de cholestérol LDL peut être préoccupante. Aussi, l'importance clinique à long terme des différences entre le TAF et le TDF quant à la fonction rénale et à la densité minérale osseuse est inconnue.

Au vu des données probantes provenant de deux ECR à double insu démontrant que le TAF est sûr, tolérable et non inférieur au TDF, il est approprié de le prescrire dans le traitement de première intention de l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique. Le suivi à long terme permettra de savoir si les différences observées entre le TAF et le TDF sur les plans de la santé osseuse et de la fonction rénale auront une importance dans la pratique clinique et si la hausse du cholestérol LDL l'emportera sur les avantages du TAF. Celui-ci est approprié pour les patients atteints d'une maladie osseuse ou rénale d'apparition nouvelle ou installée pour profiter de l'avancée dans le traitement de l'HBC que représente le TDF.

Conclusion

Deux ECR multicentriques à double insu parrainés par le fabricant font l'objet de la revue systématique. Ces deux études sont en cours, mais offrent des données couvrant 96 semaines. L'étude 108 a recruté des patients qui ne sont pas porteurs de l'AghBe, alors que l'étude 110 a recruté des porteurs. Le principal critère d'évaluation des deux études est la proportion de patients dont l'ADN du VHB est indétectable au terme de 48 semaines. De ce point de vue, le TAF se révèle non inférieur au TDF dans les deux études, et ce, au terme de 48 et de 96 semaines. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le TAF et le TDF pour ce qui est d'autres critères d'évaluation de l'efficacité, notamment la variation du taux d'ADN du VHB et du taux de SGPT par rapport à la valeur initiale et la proportion de patients chez qui il y a perte de l'AghBs ou séroconversion. L'on observe une amélioration des scores de fibrose, évaluée à l'aide de FibroTest, avec le TAF comparativement au TDF; cependant, cette différence n'est statistiquement significative que dans l'étude 110, et il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte des multiples comparaisons statistiques. Aucun décès ne survient ni dans l'une ni dans l'autre des études, lesquelles n'évaluent pas les paramètres cliniques que sont la morbidité, la qualité de vie liée à la santé et les symptômes. Il n'y a pas de différences remarquables entre les deux médicaments quant à la proportion de patients subissant un événement indésirable ou un événement indésirable grave ou abandonnant le traitement pour cause d'effet indésirable. Les effets néfastes notables tels les événements indésirables osseux (les fractures, par exemple) et les événements indésirables rénaux, sont rares, et il n'y a pas de différence nette entre les deux médicaments à ce chapitre. La santé osseuse est évaluée

¹Cette information reprend essentiellement l'avis du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la revue systématique.

en bonne et due forme en fonction de la densité minérale osseuse, à titre de paramètre d'intérêt secondaire; il y a une amélioration statistiquement significative des scores (hanche et colonne vertébrale) avec le TAF comparativement au TDF dans les deux études. La fonction rénale, évaluée par la créatinine sérique, décline dans une moindre mesure chez les patients traités par le TAF comparativement aux patients traités par le TDF; toutefois, la différence n'est statistiquement significative que dans l'une des études.

Tableau 1 : Résumé des résultats

	Étude 108		Étude 110	
	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)
Virologie				
ADN du VHB < 29 UI/ml la semaine 48, n (%) Analyse principale	268 (94,0)	130 (92,9)	371 (63,9)	195 (66,8)
Différence de proportion (IC à 95 %)	1,8 % (-3,6 % à 7,2 %) Non-infériorité établie ^{a,b}		-3,6 % (-9,8 % à 2,6 %) Non-infériorité établie ^{a,b}	
ADN du VHB < 29 UI/ml la semaine 96, n (%)	257 (90,2)	127 (90,7)	423 (72,8)	218 (74,7)
Différence de proportion (IC à 95 %) ^b	-0,6 % (-7,0 % à 5,8 %) <i>P</i> = 0,84		-2,2 % (-8,3 % à 3,9 %) <i>P</i> = 0,47	
Mortalité				
Décès, n	0	0	0	0
Morbidité				
Patients atteints d'un CHC (rapporté en tant qu'EI), n (%)	██████	██████	██████	██████
QVLS	PI	PI	PI	PI
Symptômes de l'HBC	PI	PI	PI	PI
Effets néfastes				
Patients ayant subi > 0 EI la semaine 96, N (%)	██████	██████	██████	██████
Patients ayant subi > 0 EIG la semaine 96, N (%)	██████	██████	██████	██████
ACEI au terme de 96 semaines, N (%)	██████	██████	██████	██████
Effets néfastes notables				
DMO initiale moyenne à la hanche en g/cm ² (ÉT)	0,953 (0,1555)	0,938 (0,1438)	0,957 (0,1448)	0,960 (0,1402)
Variation en % la semaine 48	██████	██████	██████	██████
Différence entre les MMC (IC à 95 %) ^c	████████████████████		████████████████████	
DMO initiale moyenne à la colonne en g/cm ² (ÉT)	1,050 (0,190)	1,033 (0,184)	1,059 (0,1631)	1,061 (0,1636)
Variation en % la semaine 48	██████	██████	██████	██████
Différence entre les MMC (IC à 95 %) ^c	████████████████████		████████████████████	
Créatinine sérique initiale moyenne en µmol/l ^d (ÉT)	██████	██████	██████	██████
Variation moyenne au terme de 48 semaines (ÉT)	██████ <i>P</i> = 0,32 ^e	██████	██████ <i>P</i> = 0,020 ^e	██████
Protéinurie grade 1, semaine 48, n (%)	51 (18,1)	23 (16,4)	138 (23,9)	51 (17,8)
Protéinurie grade 2, semaine 48, n (%)	3 (1,1)	3 (2,1)	20 (3,5)	13 (4,5)

	Étude 108		Étude 110	
	TAF 25 mg (N = 285)	TDF 300 mg (N = 140)	TAF 25 mg (N = 581)	TDF 300 mg (N = 292)
Protéinurie grade 3, semaine 48, n (%)	0	0	0	1 (0,3)
Comparaison entre les groupes, valeur <i>P</i> (tous grades) ^f	■		<i>P</i> = 0,21	

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effet indésirable; CHC = carcinome hépatocellulaire; DMO = densité minérale osseuse; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart type; HBC = hépatite B chronique; IC = intervalle de confiance; MMC = moyennes des moindres carrés; PI = pas indiqué; QVLS = qualité de vie liée à la santé; TAF = ténofovir alafénamide; TDF = fumarate de ténofovir disoproxil.

^aPrincipal critère d'évaluation : vu que la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence (TAF – TDF) de taux de réponse est supérieure à la marge de -10 % déterminée au préalable, la non-infériorité du TAF par rapport au TDF est établie.

^bLa différence de proportion entre les groupes et son IC à 95 % sont calculés selon les proportions de Mantel-Haenszel avec ajustement selon l'ADN du VHB au moment de référence et les antécédents de traitement antiviral oral.

^cLes valeurs *P*, la différence entre les moyennes des moindres carrés et son IC à 95 % proviennent de l'analyse de la variance (ANOVA) où le traitement est un effet fixe.

^dExprimé dans ces unités plutôt qu'en mg/dl par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS.

^eLa valeur *P* provient de l'analyse de la covariance (ANCOVA) des données observées où le traitement est un effet fixe et la créatinine sérique initiale une covariable.

^fLa valeur *P* provient de l'analyse ANCOVA de rang des données observées où le traitement est un effet fixe et avec ajustement selon le grade de toxicité initial.

Sources : rapports d'étude clinique 108¹⁰ et 110¹¹