

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

14 mai 2014

**VICTRELIS 200 mg, gélule**

Boîte de 336 gélules (CIP : 34009 419 467 9 0)

Laboratoire MSD France

DCI	bocéprévir
Code ATC (2013)	J05AE12 (inhibiteur de protéase)
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez les patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	Dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée, l'association de VICTRELIS à la bithérapie par peginterféron alfa et ribavirine apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport à cette bithérapie.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte tenu du profil de tolérance, du risque de développement de résistances mais surtout de l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement, la place des inhibiteurs de protéase de première génération INCIVO et VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique devient donc très restreinte.
<b>Recommandations</b>	La Commission souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 juillet 2011 L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie Médicament inscrit sur la liste de rétrocession
Classement ATC	2014 J Anti-infectieux pour utilisation systémique J05 Antiviraux pour utilisation systémique J05A Antiviraux direct J05AE Inhibiteurs de la protéase J05AE12 bocéprévir

## 02 CONTEXTE

En 2011, deux inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC) de première génération, INCIVO (télaprévir) et VICTRELIS (bocéprévir), ont obtenu une AMM centralisée pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 en association à la bithérapie interféron pégylé + ribavirine. Dans son avis du 14 décembre 2011, la Commission de la transparence avait considéré que « compte tenu :

- du niveau d'efficacité virologique obtenu avec la trithérapie, en particulier chez les patients en échec d'une bithérapie chez lesquels on ne dispose pas d'alternative thérapeutique,
- de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 28 semaines (trithérapie) chez certains patients non préalablement traités (patients non cirrhotiques, obtenant une réponse rapide durant le traitement)

mais considérant,

- la toxicité accrue, en particulier l'anémie nécessitant plus fréquemment une réduction de dose de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine,
- le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les répondeurs nuls qui ont été exclus de l'étude RESPOND2,

la Commission considère que l'adjonction du bocéprévir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie :

- une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités,
- une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement

dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. »

Dans cet avis, la Commission avait précisé que : « au vu des données disponibles, de la complexité des schémas thérapeutiques de prise en charge des patients atteints d'hépatite C, de la réalisation éventuelle non encore systématique du test génotypique IL-28, de l'arrivée potentielle de nouvelles molécules, des données complémentaires sont attendues sur :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour hépatite C

- les conditions d'utilisation (stratégies thérapeutiques mises en place, test génotypique avant traitement, traitements entrepris, etc.).

Le recours à la base de données sur les patients atteints d'hépatite B et C, initiée par l'ANRS (étude HEPATER), qui sera mise en place en 2012, pourrait être envisagée. »

En conclusion, la Commission avait indiqué qu'elle souhaitait réévaluer la spécialité VICTRELIS dans un délai de un an au vu des données cliniques actualisées.

Le présent document repose sur l'analyse des nouvelles données cliniques et de pharmacovigilance fournies par le laboratoire pour répondre à la demande de la Commission et pour solliciter une réévaluation de l'Amélioration du Service Médicale Rendu de la spécialité VICTRELIS chez les patients naïfs de traitement.

## 03 DEFINITIONS

---

Selon la terminologie internationale utilisée, les patients non répondeurs correspondent aux patients n'ayant pas obtenu la négativation de l'ARN du VHC en fin de traitement. Ces patients peuvent être divisés en :

- Répondeurs partiels : patients dont la virémie a diminué d'au moins 2 log UI/mL sans se négativer au cours du traitement ;
- Répondeurs nuls : patients dont la virémie a diminué de moins de 2 log UI/mL au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

Les patients rechuteurs correspondent aux patients ayant obtenu la négativation de l'ARN VHC pendant le traitement et dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement.

## 04 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez les patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement. »

## 05 POSOLOGIE

---

VICTRELIS doit être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. Les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine (PR) doivent être consultés avant l'instauration du traitement par VICTRELIS.

La posologie recommandée de VICTRELIS est de 800 mg administrés par voie orale trois fois par jour avec des aliments (un repas ou un en-cas léger). La dose journalière maximale de VICTRELIS est de 2 400 mg. L'administration sans aliments peut être associée à une perte d'efficacité marquée en raison d'une exposition sous-optimale.

« Patients non cirrhotiques non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement

Pour certains sous-groupes, les recommandations posologiques suivantes diffèrent des schémas étudiés dans les essais de phase 3 (voir rubrique 5.1).

**Tableau 1** : Durée du traitement adaptée en fonction de la cinétique virale précoce (Response-Guided Therapy/ RGT) chez les patients non cirrhotiques non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement par interféron et ribavirine

	<b>EVALUATION*</b> (Taux d'ARN-VHC†)		<b>ACTION</b>
	<b>A la semaine de traitement 8</b>	<b>A la semaine de traitement 24</b>	
<b>Patients non préalablement traités</b>	Indétectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 28 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (peginterféron alfa et ribavirine [PR] + VICTRELIS) et arrêter le traitement à la fin de la semaine 28 (S28).
	Détectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 48 semaines‡</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + VICTRELIS) jusqu'à la fin de S36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S48.
<b>Patient en échec à un précédent traitement</b>	Indétectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 48 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + VICTRELIS) jusqu'à la fin de la semaine 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S48.
	Détectable	Indétectable	
<p><b>*Règles d'arrêt de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si le patient a un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) supérieur ou égal à 1 000 UI/ml à S8, arrêter la trithérapie.</li> <li>- Si le patient a un ARN-VHC supérieur ou égal à 100 UI/ml à S12, arrêter la trithérapie.</li> <li>- Si le patient a un ARN-VHC détectable confirmé à S24, arrêter la trithérapie.</li> </ul> <p>†Dans les essais cliniques, l'ARN-VHC plasmatique a été mesuré par méthode Roche COBAS Taqman 2.0, avec une limite de détection à 9,3 UI/ml et une limite de quantification à 25 UI/ml.</p> <p>‡Ce schéma n'a été testé que chez les patients répondeurs lents en échec à un précédent traitement (voir rubrique 5.1).</p>			

**Tous les patients cirrhotiques et répondeurs nuls**

La durée de traitement recommandée est de 48 semaines : 4 semaines de bithérapie avec peginterféron alfa + ribavirine puis 44 semaines de trithérapie avec peginterféron alfa + ribavirine + VICTRELIS. (Voir la règle d'arrêt de traitement dans le Tableau 1 pour tous les patients).

La durée de la trithérapie après les 4 premières semaines de bithérapie ne doit pas être inférieure à 32 semaines. Etant donné l'augmentation du risque d'effets indésirables avec VICTRELIS (en particulier l'anémie) si le patient ne peut pas tolérer le traitement, on peut envisager d'administrer 12 semaines de bithérapie lors des 12 dernières semaines de traitement au lieu de la trithérapie (voir rubriques 4.8 et 5.1). »

## 06 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité, ce qui peut entraîner à long terme une cirrhose (dans 10 à 20 % des cas) après un délai médian de 10 à 30 ans selon la présence ou non de différents cofacteurs aggravants (sexe masculin, alcool, co-infection VIH et niveau d'immunodépression et de réplication du VIH, stéatose-hépatique, âge au moment de la contamination...) voire un carcinome hépatocellulaire (1 à 5 % des cirrhoses par an).

Il existe 6 génotypes du VHC et les sujets sont généralement infectés par un seul génotype. En France, le génotype 1 (1a et surtout 1b) est le plus fréquent (61,1 %), suivi par le génotype 3 (18,6 %) ; les génotypes 2 (8,7 %), 4 (9,1 %), 5 (1,9 %) et 6 (0,6 %) sont plus rares. Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique et le génotype 3 à un risque plus élevé de stéatose hépatique.

Lors du diagnostic, le bilan initial comprend notamment un bilan virologique (génotypage du VHC) et un bilan recherchant des signes de sévérité (bilan clinique, biologique, morphologique et radiologique). Le génotype du VHC influence la prise en charge thérapeutique et la réponse au traitement. L'histologie hépatique permet de différencier les hépatites peu actives, des hépatites chroniques actives et de faire le diagnostic histologique de cirrhose. Le score METAVIR<sup>7</sup> évalue séparément l'activité inflammatoire (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4).

L'objectif thérapeutique est la guérison de l'infection, définie par la réponse virologique soutenue (RVS)<sup>8</sup> c'est-à-dire une charge virale (ARN du VHC) indétectable 24 semaines (ou 12 semaines) après la fin du traitement. Schématiquement, le traitement de l'hépatite C chronique est proposé dans les situations suivantes :

- En cas de génotype du VHC prédictif d'une bonne réponse thérapeutique (2 ou 3) quel que soit le niveau de fibrose hépatique ;
- En cas de génotype 1 ou 4, lorsqu'il existe une fibrose septale ( $F \geq 2$ ) ou portale (F1) associés à des signes d'activité importante (A2 ou A3) ;
- En cas d'hépatite aiguë ;
- En cas de cirrhose compensée ;
- En cas de co-infection VIH-VHC avec les mêmes indications que chez les personnes mono-infectées ;
- En cas de manifestations extra-hépatiques sévères, notamment une cryoglobulinémie ;
- Lorsqu'il existe un projet d'éradication virale, notamment à la demande du patient ou dans le cadre d'une procréation médicalement assistée ou d'une grossesse ;
- Chez le patient transplanté. A noter que la récurrence du VHC est quasi constante chez ces patients, et que le traitement contre le VHC peut être proposé dans ce cadre.

<sup>1</sup> Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. 27 et 28 février 2002. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/Vhc-2002.pdf>.

<sup>2</sup> Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire 2007. [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)

<sup>3</sup> Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. <http://www.afef.asso.fr/>

<sup>4</sup> Prise de position de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS), et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) sur « L'utilisation des inhibiteurs de protéase du vhc de première génération chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, de génotype 1 ». Mars 2013. <http://vih.org/sites/default/files/RecommandationsIPantiVHC%20coinfection%20VIHVHC220313.pdf>

<sup>5</sup> CMIT. Hépatites virales C. IN E.PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2012 : pp376-379

<sup>6</sup> EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

<sup>7</sup> Le score METAVIR mesure l'état histologique du foie. La classification en F (F0 à F4) mesure la fibrose. Les stades F3-F4 désignent un stade précirrhotique à cirrhotique.

<sup>8</sup> La réponse virologique soutenue correspond à l'indétectabilité de l'ARN du VHC 24 semaines après la fin du traitement.

Le traitement de l'hépatite C chronique repose actuellement sur l'utilisation de l'interféron alfa et de la ribavirine, en association ou non aux inhibiteurs de protéases (boceprévir et télaprévir chez les patients de génotype 1). Il n'existe pas actuellement de stratégie sans interféron.

Jusqu'en 2011, la bithérapie interféron alfa pégylé/ribavirine (PEG-INF/RBV) pendant 24 à 48 semaines était le traitement de référence de l'hépatite C. Ce traitement entraîne en moyenne 65 % de RVS, en fonction du génotype viral (les patients de génotype 1 étant les plus difficiles à traiter : environ 50 % de RVS versus 80 à 85 % pour les génotypes 2-3). Les facteurs associés à une mauvaise réponse à la bithérapie sont une charge virale élevée, le génotype 1 ou 4 et une co-infection par le VIH. Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression...) et la tolérance diminue avec l'âge et en cas de fibrose avancée. L'intolérance conduit à l'arrêt du traitement dans 10 à 30 % des cas dans les 6 premiers mois. Le principal effet indésirable de la ribavirine, quasi constant, est une baisse de l'hémoglobine (d'environ 13 % durant les deux premiers mois), due à une hémolyse.

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, l'arrivée des molécules à action directe (inhibiteurs de protéase du VHC : bocéprévir et télaprévir)<sup>9,10</sup> a modifié la stratégie de prise en charge depuis 2011. Dans cette population, une trithérapie (peginterféron + ribavirine + inhibiteur de protéase) constitue une modalité thérapeutique adaptée à certains profils de patients non préalablement traités (notamment les patients n'ayant pas de facteurs prédictifs de bonne réponse à la bithérapie peginterféron + ribavirine) et représente le traitement de référence chez certains patients en échec à la bithérapie (peginterféron + ribavirine). La trithérapie (peginterféron + ribavirine + inhibiteur de protéase) accroît l'efficacité du traitement antiviral de l'hépatite C de génotype 1, permettant d'obtenir une guérison (RVS) chez 65 à 75 % des patients, parfois avec un traitement de 24 semaines (notamment chez les patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement). Même en présence de facteurs prédictifs de mauvaise réponse (génotype de l'IL28B non-CC, fibrose F3-F4), les chances de guérison sous trithérapie restent élevées et supérieures à 50 %, avec un bénéfice important pour les patients par rapport à la bithérapie. Cependant, les effets indésirables liés à l'interféron et à la ribavirine sont potentialisés dans le cadre de cette trithérapie (notamment toxicité hématologique accrue), avec des arrêts de traitement plus fréquents. La gestion des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses nécessite une surveillance rapprochée du patient par le médecin et les différents acteurs impliqués dans le parcours de soins.

Il est à noter que l'interféron alfa est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hépatites auto-immunes,
- patients transplantés traités par immunosuppresseurs,
- pathologies psychiatriques ou thyroïdienne décompensée,
- insuffisance rénale sévère,
- cirrhose décompensée.

**Compte tenu de ces limites, il y a un besoin à disposer de médicaments au moins aussi efficaces que ceux participant aux stratégies actuelles (fondées sur l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine), avec un meilleur profil de tolérance et de résistance, permettant d'élaborer des stratégies sans interféron (voire sans ribavirine) et d'élargir la couverture aux patients à plus haut besoin médical (notamment les patients inéligibles ou non répondeurs à l'interféron).**

---

<sup>9</sup> Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

<sup>10</sup> Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

Le traitement actuel de l'hépatite C, quel que soit le génotype considéré, repose sur l'utilisation de l'association interféron pégylé + ribavirine (PEG-INF + RBV).

Depuis 2011, pour les patients ayant un virus de génotype 1, deux inhibiteurs de protéases du VHC (bocéprévir et télaprévir) sont indiqués en association au PEG-INF+RBV.

En janvier 2014, le sofosbuvir, un nouvel agent antiviral actif sur l'ensemble des génotypes du virus de l'hépatite C, premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique (analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B) a obtenu une AMM dans le traitement de l'hépatite C chronique.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis/SMR/ASMR
SOVALDI (sofosbuvir) Gilead	« SOVALDI est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte »	<u>En cours d'évaluation</u>
INCIVO (télaprévir) Janssen	« INCIVO, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) : - soit naïfs de traitement - soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls.»	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : Important ASMR : « La Commission considère que l'adjonction du télaprévir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie : - une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités, - une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. »
PEGASYS (interféron pégylé alfa 2a) Roche	« PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients coinfectés par le VIH (infection VIH stable) »	<u>Avis de la CT du 20/11/2002</u> SMR : important ASMR : « Le peginterféron alfa 2a (PEGASYS) partage l'amélioration du service médical rendu du peginterféron alfa 2b par rapport à l'interféron standard (non pégylé). » <u>Avis de la CT du 6/07/2005</u> SMR : important ASMR : « Chez les patients porteurs du génotype 1 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle » « Chez les patients porteurs du génotype 2-3 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle » <u>Avis de la CT du 10/03/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »



<p>VIRAFERON PEG (interféron pégylé alfa 2b) MSD</p>	<p>« VIRAFERONPEG est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN-VHC positif, y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable. »</p>	<p><u>Avis de la CT du 10/10/2001</u> SMR : important ASMR : En bithérapie « Pour tous les patients : la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine » « Pour les patients de génotype 1 à faible charge virale, la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine »</p> <p><u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients atteints d'hépatite chronique, en échec à un traitement par interféron alfa + ribavirine »</p>
<p>COPEGUS (ribavirine) Roche</p>	<p>« COPEGUS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisé uniquement en association avec l'IFN-peg alfa-2a (PEGASYS) ou avec l'IFN alfa-2a. »</p>	<p><u>Avis de la CT du 02/07/2003</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la ribavirine »</p> <p><u>Avis de la CT du 20/10/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »</p>
<p>REBETOL (ribavirine) MSD</p>	<p>« REBETOL est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, et doit être utilisé uniquement en association avec le peginterféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b »</p>	<p><u>Avis de la CT du 11/07/2001</u> SMR : important ASMR : ND</p> <p><u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients non répondeurs à une bithérapie ou rechuteurs à une bithérapie »</p>

## 07.2 Autres informations

Deux médicaments sont actuellement en ATU de cohorte :

- siméprévir<sup>11</sup> en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique due au virus de **génotype 1 ou 4**, chez les adultes ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées ;
- daclatasvir<sup>12</sup> en association au sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite C chronique due au virus de **génotypes 1,2,3,4**
  - o pour les patients ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées
  - o ou sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale
  - o ou ayant subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents du bocéprévir (VICTRELIS) sont les autres antiviraux utilisables en association à la bithérapie interféron pégylé et ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 : télaprévir (INCIVO) ou sofosbuvir (SOVALDI).**

<sup>11</sup> ANSM. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3d90458534c4c3c236c3bce9c9a98cbc.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3d90458534c4c3c236c3bce9c9a98cbc.pdf)

<sup>12</sup> ANSM. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9dc54d141586170d08b13eaff20f05a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9dc54d141586170d08b13eaff20f05a.pdf)

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	14 décembre 2011 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
<b>SMR</b>	<p>La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme cirrhose, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire. Parmi les 6 génotypes du virus de l'hépatite C, le génotype 1 est prédominant.</p> <p>Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement en trithérapie (en association au peginterféron alfa et à la ribavirine) de première ou deuxième intention.</p> <p>Il s'agit d'un traitement à visée curative.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen, notamment en raison de la toxicité hématologique accrue.</p> <p><u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>L'hépatite C représente un fardeau de santé publique modéré. Dans l'indication (traitement des patients atteints d'hépatite C due au virus VHC de génotype 1, ayant une maladie hépatique compensée), le fardeau est porté plus particulièrement par la population des patients prétraités et reste modéré.</p> <p>La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques C correspond à un besoin de santé publique s'inscrivant dans la cadre d'une priorité établie (Groupe technique national de définition 2003, Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012).</p> <p>Les données des essais cliniques ont montré un impact important du traitement par bocéprévir sur le taux de réponse virologique soutenue, en particulier chez les patients prétraités. Les résultats de la modélisation montrent que les antiprotéases ont un impact sur la morbi-mortalité des patients traités (évolution vers la chronicité, fibrose hépatique, cancer hépatique, décès). Cet impact est important chez les patients prétraités et faible chez les patients naïfs de traitement.</p> <p>L'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas documenté.</p> <p>La transposabilité est discutable en raison, en particulier, de la complexité du schéma thérapeutique, de la réalisation non encore de routine du test génotypique IL-28 avant traitement et de l'absence de données chez les patients co-infectés par le VIH.</p> <p>Le traitement par bocéprévir, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié.</p> <p>En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique modéré pour VICTRELIS dans cette indication.</p> <p>Il existe une alternative thérapeutique validée par l'AMM, INCIVO (télaprévir).</p> <p>En conséquence, le service médical rendu par VICTRELIS est important.</p>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du niveau d'efficacité virologique obtenue avec la trithérapie, en particulier chez les patients en échec à une bithérapie chez lesquels on ne dispose pas d'alternative thérapeutique,</li> <li>- de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 28 semaines (trithérapie) chez certains patients non préalablement traités (patients non cirrhotiques obtenant une réponse rapide durant le traitement)</li> </ul> <p>mais considérant,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la toxicité accrue, en particulier l'anémie nécessitant plus fréquemment une réduction de dose de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine,</li> <li>- le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les répondeurs nuls qui ont été exclus de l'étude RESPOND2,</li> </ul> <p>la Commission considère que l'adjonction du bocéprévir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités,</li> <li>- une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement</li> </ul> <p>dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique.</p>
<b>Etudes demandées</b>	<p>Au vu des données disponibles, de la complexité des schémas thérapeutiques de prise en charge des patients atteints d'hépatite C, de la réalisation éventuelle non encore systématique du test génotypique IL-28, de l'arrivée potentielle de nouvelles molécules, des données complémentaires sont attendues sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients pris en charge pour hépatite C</li> <li>- les conditions d'utilisation (stratégies thérapeutiques mises en place, test génotypique avant traitement, traitements entrepris, etc.).</li> </ul> <p>Le recours à la base de données sur les patients atteints d'hépatite B et C, initiée par l'ANRS (étude HEPATER), qui sera mise en place en 2012, pourrait être envisagée.</p>

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu de la spécialité VICTRELIS, le laboratoire a présenté :

- une étude clinique de phase IIB et une étude clinique de phase III ;
- deux études de suivi ouvertes des patients ayant participé aux études cliniques ;
- trois études de pharmaco-épidémiologie ;
- une synthèse des données de pharmacovigilance ;
- des données d'utilisation et de prescription.

Les études comparatives de phase III, randomisées, double-aveugle, ayant conduit à l'AMM de VICTRELIS (études SPRINT2<sup>13</sup>, RESPOND2<sup>14</sup> et P05685) ont été présentées dans le précédent avis de la Commission de la transparence en date du 14 décembre 2011.

### **Rappel des conclusions de la commission sur ces études**<sup>9</sup> :

« Dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, l'efficacité et la tolérance du bocéprévir associé au peginterféron alfa et à la ribavirine ont été évaluées versus le peginterféron alfa associé à la ribavirine dans des études randomisées en double aveugle chez des adultes non préalablement traités et chez des patients rechuteurs ou répondeurs partiels au peginterféron associé à la ribavirine, en l'absence de décompensation hépatique. Les patients répondeurs nuls au traitement antérieur ont été exclus de l'étude RESPOND2.

L'adjonction du bocéprévir (800 mg 3 fois/j) au peginterféron alfa-2b/ribavirine (BPR et BPR-Traitement Guidé par la Réponse) s'est traduite par une augmentation du pourcentage de réponse virologique soutenue (charge virale indétectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi) par rapport à l'association peginterféron alfa-2b/ribavirine (PR) :

- chez les adultes non préalablement traités : BPR : 66% versus PR : 38%,  $p < 0,0001$  et BPR-TGR : 63% versus PR : 38%,  $p < 0,0001$  soit un gain absolu de 25% à 28% (étude SPRINT2) ;
- chez les adultes rechuteurs ou répondeurs partiels à un traitement antérieur : BPR : 67% versus PR : 21%,  $p < 0,0001$  et BPR-TGR : 59% versus PR : 21%,  $p < 0,0001$  soit un gain absolu de 37% à 45% (étude RESPOND2).

Le gain en termes de réponse virologique soutenue (RVS) observée 24 semaines après l'arrêt du traitement a été moins important chez les patients naïfs de traitement que chez les patients en échec au traitement antérieur et la RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement a été moins fréquente chez les patients répondeurs partiels que chez les patients rechuteurs.

Les données d'une étude de suivi à long terme permettront d'apprécier notamment le maintien de la réponse virologique et la résistance virale à 3 ans.

Les données permettant de définir la durée des traitements selon les différents profils de patients (préalablement traités, en échec, répondeurs rapides, lents, cirrhotiques ou non) sont de faible niveau de preuve. La durée totale de traitement recommandée est de 48 semaines, à l'exception des adultes non cirrhotiques et non préalablement traités obtenant une réponse rapide, pour lesquels la durée totale de traitement est de 28 semaines.

En termes de tolérance, l'ajout du bocéprévir au peginterféron/ribavirine a été associé à une augmentation des événements indésirables (EI) graves et des arrêts de traitements pour EI, en particulier chez les patients préalablement traités.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes associant bocéprévir/peginterféron/ribavirine ont été de même nature (fatigue, anémie, nausées et céphalées) que ceux habituellement rencontrés lors d'un traitement par peginterféron/ribavirine à l'exception de la dysgueusie.

<sup>13</sup> Poordad F, McCone J, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. NEJM 2011;364(13):1195-206

<sup>14</sup> Bacon BR, Gordon SC, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. NEJM 2011;364(13):1207-17

Cependant, l'ajout du bocéprévir au peginterféron/ribavirine a majoré le risque d'anémie (49% versus 29%), de neutropénie de grades 3-4 (29% versus 17%) et d'EI gastro-intestinaux par rapport à la bithérapie par peginterféron alfa-2b et à la ribavirine.

Des réductions de dose de ribavirine et/ou une utilisation d'érythropoïétine (43% dans les groupes traités par bocéprévir versus 24% dans le groupe traité uniquement par peginterféron alfa-2b et ribavirine) et/ou des transfusions (3% versus <1%) ont été plus fréquentes chez les adultes traités par bocéprévir, qu'ils aient été préalablement traités ou non. »

## 09.1 Efficacité

Les nouvelles données présentées par le laboratoire sont issues d'études cliniques, d'études de suivi ouvertes et d'études observationnelles :

- Etude P05411<sup>15</sup> : étude de phase IIB contrôlée, randomisée, double-aveugle ayant évalué l'efficacité du bocéprévir chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 1, naïfs de traitement contre le VHC ;
- Etude P06086 ou EPO<sup>16</sup> : étude de phase III contrôlée, randomisée, ouverte ayant évalué l'impact sur l'efficacité de la trithérapie associant bocéprévir, peginterféron et ribavirine de deux stratégies de prise en charge de l'anémie ;
- Etude P05514 ou PROVIDE : étude de suivi ayant évalué l'efficacité et la tolérance du bocéprévir chez des patients inclus dans le groupe contrôle de précédentes études cliniques en échec à la bithérapie ;
- Etude P05063 : étude de suivi à long terme visant à évaluer le maintien de la réponse virologique chez les sujets ayant obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) ou les changements de variants VHC chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS au cours d'une précédente étude clinique ;
- Cohorte CUPIC (ANRS CO20)<sup>17,18</sup> : cohorte française prospective suivie par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de protéase chez les patients traités dans le cadre de leur ATU de cohorte (patients cirrhotiques (stade F4) en échec d'un traitement antérieur par bithérapie).

### 9.1.1 Etude P05411<sup>15</sup>

L'étude P05411 est une étude de phase IIB, contrôlée, randomisée, double aveugle ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité d'une trithérapie associant bocéprévir, peginterféron et ribavirine versus bithérapie (peginterféron et ribavirine) chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 1, naïfs de traitement pour leur hépatite C chronique. La durée de traitement a été de 48 semaines.

Au total, 98 patients ont été inclus : 64 dans le groupe trithérapie et 34 dans le groupe bithérapie. L'âge moyen des patients était de 44 ans et 3 % (3/98) avait une cirrhose. Le VHC était de génotype 1a pour 65 % des patients. Parmi les 54 patients du groupe trithérapie pour lesquels le génotype de l'IL28B a été déterminé : 30 avaient un génotype CT et 16 un génotype CC.

<sup>15</sup> Sulkowski M. et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013 + appendix

<sup>16</sup> Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, et al. Protocol 6086 Investigators. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection--a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):1035-1044.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.051. Epub 2013 Aug 4.

<sup>17</sup> Fontaine H, Hezode C, Dorival C et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 221 cirrhotic non responders treated in the french early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J. Hepatol*. 2013 vol. 58; S25-S44.

<sup>18</sup> Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al ; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):132-142.e4.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une RVS à 24 semaines après l'arrêt du traitement a été de 63 % (40/64) dans le groupe traité par trithérapie versus 29 % (10/34) dans le groupe traité par bithérapie.

### 9.1.2 Etude EPO<sup>16</sup>

L'étude EPO est une étude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte, ayant pour objectif principal d'évaluer l'impact sur l'efficacité de deux stratégies de prise en charge de l'anémie (réduction de dose de ribavirine versus utilisation d'érythropoïétine) chez les patients traités par une trithérapie bocéprévir, peginterferon, ribavirine.

A l'inclusion les patients étaient naïfs de traitement et avaient un taux d'hémoglobine  $\leq 15$  g/dL. Au total 688 patients (434 femmes et 254 hommes) ont été traités par trithérapie. Parmi eux, 500 patients ont eu une anémie (taux d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dL) au cours du traitement et ont été randomisés dans un des deux groupes de gestion de l'anémie (réduction de la dose de ribavirine par paliers de 200 ou 400 mg/jour ou ajout de 40 000 unités/semaine d'EPO en sous-cutané). Des interventions supplémentaires dont la réduction de la dose de ribavirine ou l'utilisation d'EPO ont été réalisées lorsque le taux d'hémoglobine continuait de diminuer à une valeur  $\leq 8,5$  g/dL. L'âge médian des patients était de 51 ans (19-73 ans) et 9 % avait une cirrhose. Le VHC était de génotype 1a pour 54 % de ces patients, de génotype 1b pour 33 % et d'un génotype 1 de sous-type inconnu pour 13 %.

Les résultats présentés sont issus d'une analyse FAS réalisée chez les 500 patients ayant eu une anémie en cours de trithérapie : 249 ayant eu une réduction de dose de ribavirine et 251 ayant reçu de l'EPO. Pour 77 patients, la prise en charge de l'anémie a nécessité 5 paliers ou plus de réduction de la dose de ribavirine. Pour la plupart de ces sujets (54), la plus faible dose de ribavirine reçue pendant au moins 14 jours a été  $\geq 600$  mg/jour. Un nombre limité de sujets (12) a reçu une dose de ribavirine  $\leq 200$  mg/jour pendant au moins 14 jours.

Le pourcentage de patient ayant obtenu une RVS à 24 semaines a été comparable entre les deux stratégies de gestion de l'anémie : 72 % (178/249) pour les patients ayant eu une réduction de dose de ribavirine versus 71 % (178/251) pour les patients ayant reçu de l'EPO.

### 9.1.3 Etude PROVIDE

L'étude PROVIDE est une étude de suivi en ouvert avec un seul groupe de traitement par trithérapie menée chez des patients du groupe contrôle de précédentes études cliniques de phase II et III n'ayant pas obtenu de RVS suite à la bithérapie. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la trithérapie incluant du bocéprévir chez les patients en échec à un précédant traitement par la bithérapie interféron pégylé + ribavirine et notamment chez les patients répondeurs nuls de cette bithérapie.

Au total, 168 patients ont été inclus : 29 (17 %) rechuteurs<sup>19</sup>, 137 non répondeurs<sup>20</sup> dont 85 (51 %) répondeurs partiels<sup>20</sup> et 52 (31 %) répondeurs nuls<sup>20</sup> ainsi que 2 autres patients en échec. L'âge médian des patients était de 52 ans (25-73 ans) et 17 (10 %) avaient une cirrhose. Parmi les patients cirrhotiques, 12 (14 %) étaient répondeurs partiels, 2 (7 %) rechuteurs et 3 (6 %) répondeurs nuls. Le VHC était de génotype 1a pour 61 % des patients, de génotype 1b pour 38 % et de génotype non connu pour 1 %. Des variants du VHC résistants au bocéprévir étaient présents chez 8 % des patients.

<sup>19</sup> Les patients rechuteurs correspondent aux patients ayant obtenu la négativation de l'ARN VHC pendant le traitement et dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement.

<sup>20</sup> Les patients non répondeurs correspondent aux patients n'ayant pas obtenu la négativation de l'ARN du VHC en fin de traitement. Ces patients peuvent être divisés en :

- Répondeurs partiels : patients dont la virémie a diminué d'au moins 2 log UI/mL sans se négativer au cours du traitement ;
- Répondeurs nuls : patients dont la virémie a diminué de moins de 2 log UI/mL au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

Dans l'analyse en ITT (incluant les patients ayant reçu au moins une dose de l'un des médicaments composant la trithérapie), le pourcentage de patients ayant obtenu une RVS a été de 63 % (106/168) pour l'ensemble des patients ; ce pourcentage a été de 93 % (27/29) pour les patients rechuteurs, 67 % (57/82) pour les répondeurs partiels et 38 % (20/52) pour les répondeurs nuls. Une rechute a été observée chez 11 % (13/119) des patients. Des variants du VHC résistants au bocéprévir ont été identifiés chez 68 % des patients n'ayant pas obtenu de RVS.

#### 9.1.4 Etude P05063

L'étude P05063 est une étude de suivi à long terme d'études cliniques de phase II et III ayant pour objectif principal d'évaluer :

- le maintien de la réponse virologique dans le temps chez les patients ayant obtenu une RVS après un traitement par bocéprévir (cohorte A) ;
- les changements de variants du VHC chez les patients sans RVS ayant développé une résistance après un traitement par bocéprévir (cohorte B).

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée le 21 décembre 2012. A cette date, 1 148 patients ayant reçu du bocéprévir ont été inclus :

- cohorte A (n = 696) : la durée médiane de suivi a été de 3,4 ans (0,5-4,1 ans). Quatre patients ont eu une rechute tardive au cours de la période de suivi.
- cohorte B (n = 452) : la durée médiane de suivi a été de 3,3 ans (0,0-4,1 ans). Parmi les 314 patients pour lesquels des variants résistants du VHC avaient été mis en évidence au moment de l'échec du traitement, 228 (73 %) patients n'avaient plus de variants résistants détectables à la fin de la période de suivi. La durée médiane pour que les variants résistants deviennent indétectables a été de 1,1 an.

#### 9.1.5 Cohorte CUPIC<sup>17,18</sup>

La cohorte CUPIC a inclus des patients traités par inhibiteur de protéase (télaprévir ou bocéprévir) dans le cadre de leur ATU de cohorte (patients cirrhotiques [stade F4] en échec d'un traitement antérieur par bithérapie). L'étude prospective de l'ANRS réalisée à partir de la cohorte CUPIC avait pour objectif principal d'évaluer le pourcentage de RVS. Une cohorte de 900 patients était nécessaire pour obtenir une précision de 3 % pour l'estimation de la RVS.

Au total 674 patients atteints d'une hépatite C chronique au stade cirrhose compensée et n'ayant pas eu de réponse virologique avec un traitement standard, ont été inclus pour recevoir 48 semaines de traitement.

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée après 60 semaines de suivi (12 semaines après l'arrêt du traitement) en mars 2013. Seuls 511 patients ont complété le suivi 12 semaines après l'arrêt du traitement. Parmi eux, 212 ont été traités par bocéprévir selon le schéma suivant : bithérapie (peginterféron et ribavirine) pendant 4 semaines suivie par une trithérapie (bocéprévir, peginterféron et ribavirine) une pendant 44 semaines. Ces patients étaient âgés en moyenne de 57 ans et 30 % présentaient au moins un critère d'exclusion de l'étude RESPOND2. La majorité d'entre eux patients avait un score CPT stade A<sup>21</sup> (93 %) et/ou un score MELD<sup>22</sup> inférieur à 10 (83 %). Le VHC était de génotype 1a pour 41 % de ces patients, de génotype 1b pour 49 % et d'un autre génotype pour 10 %. Avant d'être traités par bocéprévir, les

<sup>21</sup> Le score CPT (Child-Turcotte-Pugh) est réalisé à partir de 5 paramètres (bilirubinémie, albuminémie, taux de prothrombine, présence ou non d'une ascite ou d'une encéphalopathie) qui mettent en évidence la sévérité de la maladie hépatique. Plus le score est élevé, plus la maladie hépatique est sévère. Classiquement les cirrhoses compensées sont CPT A (score 5-6 points) et les cirrhoses décompensées ont des scores de CPT B (7-9 points) ou C (10-15 points).

<sup>22</sup> Le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) est calculé à partir de 3 paramètres (bilirubine totale sérique, créatinine sérique et INR) afin d'évaluer la gravité de la maladie hépatique. Initialement développé pour prédire le pronostic vital à trois mois de la chirurgie chez des patients ayant bénéficié d'un shunt intra-hépatique par voie trans-jugulaire, il s'est imposé pour déterminer l'ordre de priorité pour la transplantation hépatique. Le score MELD est un score continu variant de 6 à 40 points. Plus le score est élevé, plus la maladie hépatique est sévère. La transplantation hépatique est indiquée pour les patients ayant un score supérieur à 15.

patients étaient majoritairement non répondeurs (44 % de répondeurs partiels et 5 % de répondeurs nuls) et rechuteurs<sup>23</sup> (43 %) ; les autres patients avaient eu un échappement virologique à un précédent traitement (5 %) ou un profil de réponse indéterminé (3 %). L'ARN VHC a été non détectable (RVS à 12 semaines) chez 43 % (91/212) des patients, avec un pourcentage de réponse plus élevé chez les patients rechuteurs (54 %) que chez les patients répondeurs partiels (38 %). Aucun patient répondeur nul n'a obtenu de RVS 12 semaines après l'arrêt du traitement.

## 09.2 Tolérance

D'après le RCP, les effets indésirables de la trithérapie par peginterféron, ribavirine et bocéprévir les plus fréquents ( $\geq 1/100$ ) sont notamment : anomalies hématologiques (anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie), troubles digestifs (nausées, dysgueusie, diminution de l'appétit), fatigue, céphalées et manifestations neuropsychiques (irritabilité, insomnie, troubles de l'humeur et dépression).

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP :

- Anémie et neutropénie : l'ajout du bocéprévir à la bithérapie peginterféron et ribavirine augmente le risque d'anémie et de neutropénie. Une numération formule sanguine complète (avec une formule leucocytaire) doit être réalisée avant l'instauration du traitement ainsi qu'aux semaines 2, 4, 8, 12 de traitement et devra être surveillée attentivement à d'autres moments, lorsque le tableau clinique le justifie.  
Si l'hémoglobine est  $< 10$  g/dL, une prise en charge de l'anémie pourra être nécessaire. La réduction de la dose de ribavirine est la stratégie privilégiée pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement. Si un arrêt définitif de la ribavirine est nécessaire, alors le peginterféron alfa et Victrelis devront également être arrêtés.  
Certaines neutropénies peuvent nécessiter une réduction de la dose de peginterféron alfa ou l'arrêt du traitement. Si l'arrêt définitif du peginterféron alfa est nécessaire, alors la ribavirine et bocéprévir devront également être arrêtés. Il est recommandé d'évaluer et de traiter rapidement les infections.
- Hypersensibilité : des réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës (urticaire, angio-oedème) ont été observées lors du traitement par bocéprévir, peginterféron alfa et ribavirine. Si une telle réaction se produit, le traitement doit être suspendu et un traitement médical approprié doit être immédiatement instauré.

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) associé à l'AMM du bocéprévir sont : anémie, neutropénie, thrombopénie, interactions médicamenteuses (CYP3A4/5, inhibiteurs de protéase du VIH boosté par le ritonavir), dysgueusie, nodule thyroïdien, allongement de l'intervalle QT, développement de résistance et erreurs médicamenteuses. En 2013, les réactions d'hypersensibilité et les réactions cutanées sévères ont également été intégrées aux risques identifiés ou potentiels du PGR.

### 9.2.1 Nouvelles données de tolérance issues d'études post-AMM

#### **Etude P05411**

Parmi les 64 patients traités par trithérapie (bocéprévir, peginterféron ribavirine), 11 patients ont présenté un événement indésirable grave dont 6 ont été considérés en lien avec le traitement (2 anémies, 1 dépression, 1 embolie pulmonaire, 1 syncope et 1 cas de ganglions lymphatiques palpables). Un arrêt de la trithérapie pour cause d'effet indésirable a été nécessaire pour 13 patients (20 %). Une anémie a été observée chez 49 % dont 3 % avec un grade  $\geq 3$  et a conduit à une réduction de la dose de ribavirine associée à de l'EPO dans 54 % des cas, un traitement par EPO uniquement dans 19 % des cas et à une réduction de la dose de ribavirine uniquement dans 4 % des cas.

<sup>23</sup> Les patients rechuteurs correspondent aux patients ayant obtenu la négativation de l'ARN VHC pendant le traitement et dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement.

## **Etude EPO**

Parmi les 500 patients ayant eu une anémie en cours de trithérapie, 249 ont eu une réduction de dose de ribavirine et 251 ont reçu de l'EPO. Les pourcentages d'arrêt de traitement en raison de l'anémie et de transfusion ont été similaires dans les deux groupes : 2 % (5/249) d'arrêt de traitement et 4 % (10/249) de transfusion parmi les patients ayant eu une réduction de dose de ribavirine versus 2 % (6/251) d'arrêt de traitement et 2 % (5/251) de transfusion parmi les patients ayant reçu de l'EPO.

L'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse a été associée à un risque accru d'événements thrombo-emboliques, y compris embolie pulmonaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral et thrombose veineuse profonde.

Les résultats de cette étude ont conduit à ajouter l'information suivante au RCP : « La réduction de la dose de ribavirine est la stratégie privilégiée pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement. [...] Si un arrêt définitif de la ribavirine est nécessaire, alors le peginterféron alfa et VICTRELIS devront également être arrêtés. »

## **Etude P08518 ou PASS**

L'étude PASS est une étude observationnelle réalisée dans le cadre du PGR ayant pour objectif d'évaluer l'utilisation du bocéprévir et la gestion de ses effets indésirables hématologiques. Les données ont été recueillies auprès de 100 médecins de 4 pays européens (27 en Allemagne, 34 en Espagne, 22 en France et 17 au Royaume-Uni) grâce à un questionnaire et un formulaire électronique. Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée au 4 juin 2013 à partir des données obtenues pour 262 patients dont 111 ayant reçu une trithérapie incluant le bocéprévir. Les patients traités par bocéprévir étaient âgés en moyenne de 51,7 ans ; 47% avaient un score METAVIR  $\geq 3$ . La durée moyenne de traitement par bocéprévir a été de 11,3 semaines et un arrêt prématuré du traitement a été signalé pour 20 patients (18 %). Ces arrêts de traitement étaient principalement liés à une décision du médecin (25 %), à la charge virale (20 %), à des effets indésirables (20 %) ou au choix du patient (20 %). Une anémie a été signalée chez 42 % des patients, une neutropénie de grade  $\geq 3$  chez 17 % des patients et une thrombopénie de grade  $\geq 3$  chez 5 % des patients. La prise en charge de l'anémie au cours d'une trithérapie incluant un inhibiteur de protéase a conduit à une réduction de la dose de ribavirine dans 53 % des cas, un traitement par EPO dans 66 % des cas et à une transfusion dans 19 % des cas.

## **Cohorte CUPIC<sup>24</sup>**

Les données de tolérance ont été analysées au 1<sup>er</sup> mai 2012 pour les patients ayant atteint la 16<sup>ème</sup> semaine de traitement, en raison de la fréquence des effets indésirables. A cette date, 497 patients avaient reçu au moins les 16 premières semaines de traitement dont 205 du bocéprévir (bithérapie peginterféron + ribavirine pendant 4 semaines suivi par une trithérapie bocéprévir + peginterféron + ribavirine pendant 12 semaines). Parmi eux, 26 % ont arrêté le traitement prématurément dont 7 % en raison d'un effet indésirable grave. Au total, 33 % des patients ont eu un effet indésirable grave tel qu'une anémie de grade  $\geq 3$  (4 %), une neutropénie grade  $\geq 3$  (4 %), une infection de grade  $\geq 3$  (2 %), une thrombopénie de grade 4 (2 %) ou une décompensation hépatique (3 %). La prise en charge de l'anémie a conduit à une réduction de la dose de ribavirine pour 11 % des patients, un traitement par EPO pour 46 % des patients et à une transfusion pour 6 % des patients. Un décès a été rapporté. Ces données montrent un profil de tolérance de la trithérapie à base de bocéprévir moins bon chez les patients cirrhotiques dans un contexte d'utilisation en vie réelle.

Suite à la publication des données issues de cette cohorte, une modification de RCP va être proposée pour ajouter une information relative aux patients ayant une atteinte hépatique avancée à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi afin de recommander une surveillance rapprochée de ces patients et de ne pas utiliser une trithérapie à base de télaprévir chez des patients cirrhotiques ayant une albuminémie  $< 33$  g/L et/ou une thrombopénie  $< 90\ 000 / \text{mm}^3$ .

---

<sup>24</sup> Hézode C, Fontaine H, Dorival C et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. 2013 Sep;59(3):434-41. Epub 2013 May 10.



## 9.2.2 Nouvelle données de pharmacovigilance

### Suivi national de pharmacovigilance<sup>25</sup>

L'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance pour le bocéprévir. En novembre 2013, le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTV) a réalisé un premier bilan à partir des données de pharmacovigilance disponibles dans le cadre de ce suivi (correspondant aux PSURs couvrant la période du 13/05/2011 au 12/05/2013 et aux cas notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 04/10/2013). Ce bilan a confirmé le risque important d'effets indésirables hématologiques avec le bocéprévir (anémie, neutropénie, thrombopénie) et une prise en charge de l'anémie variant selon les prescripteurs avec un recours à l'EPO important alors que la réduction de dose de la ribavirine devrait être privilégiée. Ce bilan a également mis en évidence un risque de complications infectieuses parfois sévères, des effets psychiatriques et des affections cutanées dont deux DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), un confirmé et un suspecté. Lors de ce bilan il est souligné que le risque de pancytopenie et d'agranulocytose va être ajouté au RCP et à la notice suite à l'évaluation du dernier PSUR. Suite à ce premier bilan, le CTV a souhaité maintenir le suivi national de pharmacovigilance. Il a également recommandé l'actualisation des brochures d'information concernant les effets indésirables hématologiques et leur prise en charge, notamment l'anémie.

### PSUR

Depuis le précédent avis de la Commission, l'analyse des rapports périodiques de pharmacovigilance a notamment conduit aux modifications de RCP suivantes :

- Rubrique 4.3 Contre-indication : « *simvastatine* », « *lovastatine* », « *alfuzosine* », « *silodosine* » ont été ajoutés à la liste des médicaments dont l'administration conjointe au bocéprévir et contre-indiquée en raison de leur métabolisation par le CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital
- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :  
« *Pancytopenie*  
*Des cas de pancytopenie ont été rapportés chez des patients recevant Victrelis en association au peginterféron alfa et à la ribavirine. Une numération formule sanguine complète (avec une formule leucocytaire) doit être obtenue avant le traitement ainsi qu'aux semaines 2, 4, 8 et 12 et devra être surveillée attentivement à d'autres moments, lorsque le tableau clinique le justifie.*  
*Hypersensibilité*  
*Des réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës (par ex. urticaire, angio-oedème) ont été observées lors du traitement par VICTRELIS, peginterféron alfa et ribavirine. Si une telle réaction se produit, le traitement doit être suspendu et un traitement médical approprié doit être immédiatement instauré. »*
- Rubrique 4.8 Effets indésirables : « *agranulocytose* » a été ajouté parmi les effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et les effets indésirables « *angio-œdème* », « *DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)* » et « *syndrome de Stevens-Johnson* » parmi les effets indésirables de fréquence indéterminée.

## 9.2.3 Informations complémentaires

En février 2012, une lettre a été diffusée aux professionnels de santé afin de les informer sur le risque d'interactions médicamenteuses de VICTRELIS avec les inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir<sup>26</sup>.

<sup>25</sup> Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013083. Compte-rendu de séance. Consulté le 12 mars 2014. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6ac3b5756a632e85c75b75f05c608400.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6ac3b5756a632e85c75b75f05c608400.pdf)

Les principales informations sont les suivantes :

- Sur la base des résultats d'une étude pharmacocinétique, la rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions a été mise à jour comme suit :  
« *La co-administration de darunavir/ritonavir avec Victrelis n'est pas recommandée.* » et  
« *La co-administration d'atazanavir/ritonavir avec le bocéprévir a conduit à une réduction de l'exposition à l'atazanavir ce qui peut entraîner une moindre efficacité et une perte de contrôle virologique du VIH. Cette co-administration pourrait être envisagée au cas par cas si elle est jugée nécessaire, chez les patients avec une charge virale VIH indétectable et en l'absence de résistance au traitement antirétroviral. Une surveillance clinique et biologique renforcée du contrôle virologique du VIH est recommandée.* »
- Ces interactions pharmacocinétiques pourraient avoir une traduction clinique chez les patients infectés à la fois par le VHC et le VIH, en réduisant l'efficacité de ces traitements quand ils sont co-administrés.

## 09.3 Données d'utilisation et de prescription

Parmi les données disponibles, seules les données françaises recueillies après 2012 seront détaillées.

### 9.3.1 Données GERS

Selon les données GERS, 4 285 344 comprimés de VICTRELIS 200 mg ont été délivrés (soit 12 754 flacons de 336 gélules) sur la période allant du 1<sup>er</sup> juillet 2012 au 30 juin 2013 (CMA juin 2013).

### 9.3.2 Données de l'observatoire PDS-VHC

L'observatoire PDS – VHC mis en place par la société Cegedim a permis de réaliser une enquête basée sur un recueil des prescriptions auprès de gastro-entérologues, d'infectiologues et d'internistes hospitaliers concernant la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1.

Pour la période du 4 mars au 7 avril 2013, les données relatives à 370 patients ont été recueillies auprès de 81 médecins. Les patients étaient âgés en moyenne de 50,7 ans ; 48 % avaient un score METAVIR  $\geq 3$  ; tous les patients traités par une trithérapie incluant un inhibiteur de protéase dont 101 par bocéprévir et 249 par télaprévir ; plus de la moitié (57 %) était naïfs de traitement ; les autres étaient rechuteurs (21 %) ou non répondeurs dont 14 % de répondeurs partiels et 8 % de répondeurs nuls. Concernant le bocéprévir, la durée moyenne de traitement a été 27 semaines ; une anémie a été rapportée chez 41 % des patients et une éruption cutanée chez 5 % des patients traités par une trithérapie incluant le bocéprévir. Un arrêt prématuré de trithérapie a été signalé pour 25 patients (9 patients traités par bocéprévir et 16 patients traités par télaprévir). Ces arrêts de traitement étaient majoritairement liés à des effets indésirables (68 %) ou au choix du patient (28 %).

<sup>26</sup> Communication aux professionnels de santé sur les interactions médicamenteuses de VICTRELIS (bocéprévir) avec les inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir. Février 2012. Consulté le 13 mars 2014. [file:///U:/08\\_Infectiologie/01\\_Virologie/VHC/VICTRELIS/Lettre%20info\\_022012.pdf](file:///U:/08_Infectiologie/01_Virologie/VHC/VICTRELIS/Lettre%20info_022012.pdf)

## 09.4 Résumé & discussion

Les études cliniques contrôlées ont montré que le traitement de l'hépatite C chronique liée au VHC de génotype 1 par trithérapie (bocéprévir, peginterféron et ribavirine) permet d'obtenir une réponse virologique soutenue 24 semaines après l'arrêt du traitement chez 65 à 70 % des patients naïfs ou préalablement traités.

Les nouvelles données d'efficacité disponibles tendent à confirmer l'amélioration de la RVS observée au cours des études contrôlées et son maintien dans le temps mais également les limites de la trithérapie incluant le bocéprévir (échappement virologique chez les patients les plus atteints, émergence de résistance, faible tolérance). Ainsi, selon les études une résistance virale a été identifiée chez environ 50 à 70 % des patients en échec d'une trithérapie incluant le bocéprévir et l'étude CUPIC a montré une faible proportion de réponse virologique chez les patients cirrhotiques prétraités (environ 45 % de RVS 12 semaines après l'arrêt du traitement) avec un nombre important d'arrêt prématuré de traitement.

Le profil de tolérance et notamment la toxicité hématologique a également été confirmé par les nouvelles données cliniques en vie réelle.

Au total, malgré une efficacité supérieure à celle de la bithérapie par peginterféron et ribavirine, la trithérapie incluant le bocéprévir possède d'importantes limites et notamment une efficacité limitée chez les patients à haut besoin thérapeutique, un risque de résistance, de nombreux effets indésirables, de nombreuses interactions médicamenteuses et un schéma posologique complexe (12 gélules par jour prises à heure fixe avec une collation).

## 09.5 Programme d'études

### 9.5.1 Cohorte HEPATHER

Une étude observationnelle prospective incluant les patients de la cohorte HEPATHER est actuellement conduite par l'ANRS. Cette étude a notamment pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques associés aux différentes modalités de prise en charge des hépatites B et C et d'en identifier les déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux. Dans le cadre de cette étude, environ 25 000 patients atteints d'hépatite C devraient être inclus et suivis pendant 8 ans par 32 centres français. Un rapport de l'ANRS est prévu en 2015 et la fin de l'étude en 2022.

### 9.5.2 Cohorte HEPAVIH

Une autre étude observationnelle prospective est actuellement menée par l'ANRS à partir de la cohorte HEPAVIH. Son objectif principal est de décrire l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC en termes de morbidité et de mortalité, d'investiguer ses déterminants, de comprendre les interactions entre ces deux virus et leurs traitements.

Les recommandations françaises sur la prise en charge de l'hépatite C sont en cours d'actualisation par l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) et l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) compte tenu des évolutions dans la prise en charge de cette infection avec l'arrivée de nouveaux traitements<sup>27</sup>.

Les traitements recommandés dans le traitement du VHC de génotype 1 avant la mise sur le marché du sofosbuvir sont synthétisés ci-dessous.

Populations	Recommandations	Références
Génotype 1	Naïfs : PEG-IFN, RBV ± bocéprévir ou télaprévir pendant 24 à 48 semaines	AFEF 2011, EASL 2013
	En échec d'un traitement préalable : PEG-IFN, RBV + bocéprévir ou télaprévir pendant 48 semaines	
Co-infectés VIH	GT1 : PEG-IFN, RBV et bocéprévir ou télaprévir	SPILF, AFEF, SFLS, SNFMI, 2013
	Autres GT : PEG-IFN + RBV pendant 48 semaines quel que soit le génotype	Consensus 2005, Co-infection VHC /VHB – VIH
Cirrhose compensée	Traitement fortement recommandé, en l'absence de contre-indication, pour les patients atteints de cirrhose compensée, afin d'éviter les complications de l'infection chronique par le VHC qui se produisent exclusivement dans ce groupe à court et à moyen terme. Toutefois, les réponses virologiques soutenues (RVS) avec PEG-IFN + RBV sont plus faibles chez les patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose que chez les patients atteints de fibrose modérée. Bien que supérieure à la bithérapie, les RVS avec la trithérapie chez les patients de génotype 1 sont également affectés négativement par le stade de fibrose.	EASL 2013
Transplantation hépatique	Il n'y a pas de données sur l'utilisation des trithérapies à base d'inhibiteurs de protéase dans le traitement des patients en liste d'attente, avec une maladie hépatique très avancée. Les deux inhibiteurs de protéase (bocéprévir et télaprévir) présentent une toxicité hématologique et un risque accru d'infections graves, de sorte que le profil d'effets indésirables dans ce groupe de patients peut être particulièrement difficile.	Conférence de consensus 2002, EASL 2013

En attendant les recommandations françaises dans la prise en charge des malades infectés par le virus de l'hépatite C prévues en 2015, l'AFEF a proposé des avis d'experts<sup>28</sup> quant aux choix des traitements de l'hépatite C. L'AFEF ainsi que le rapport DHUMEAUX<sup>29</sup> ne recommandent plus l'utilisation de VICTRELIS (bocéprévir) et INCIVO (télaprévir) dans le traitement des hépatites C chroniques dues au VHC de génotype 1.

### Place des inhibiteurs de protéases INCIVO et VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu du profil de tolérance, du risque de développement de résistances mais surtout de l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement, la place des inhibiteurs de protéase de première génération INCIVO et VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique devient donc très restreinte.

<sup>27</sup> AFEF : [http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2013/20130702-140724-645/src/nws\\_fullText/fr/Texte%20AFEF%20ANRS%20Rapport%20hépatites%20virales.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2013/20130702-140724-645/src/nws_fullText/fr/Texte%20AFEF%20ANRS%20Rapport%20hépatites%20virales.pdf)

<sup>28</sup> Avis d'experts AFEF sur le traitement des hépatites C en France, mars 2014. Disponible sur <http://www.afef.asso.fr/> (consulté le 21 mars 2014).

<sup>29</sup> Rapport sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Consulté le 5 mai 2014 (publication prévue le 19 mai 2014).

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 011.1 Service Médical Rendu

► La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme cirrhose, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire. Parmi les 6 génotypes du virus de l'hépatite C, le génotype 1 est prédominant.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement en trithérapie (en association au peginterféron alfa et à la ribavirine) de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1 dont la place dans la stratégie thérapeutique est restreinte par l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement dans cette indication.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen, notamment en raison de la toxicité hématologique.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VICTRELIS reste important dans l'indication de l'AMM.**

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

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée, l'association de VICTRELIS à la bithérapie par peginterféron alfa et ribavirine apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport à cette bithérapie.**

### 011.3 Population cible

VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée. Cependant, l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement dans cette indication restreint considérablement la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique.

A titre d'information, selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) extrapolées à la population française :

- le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement d'une boîte d'INCIVO entre le 31 octobre 2012 et le 01 novembre 2013 est estimé à 2 475 (IC 95 % = 1 463 à 3 486) ;

- le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement d'une boîte de VICTRELIS entre le 31 octobre 2012 et le 01 novembre 2013 est estimé à 1 937 (IC 95 % = 1 042 à 2 831) ;
- le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement d'une boîte d'INCIVO ou VICTRELIS entre le 31 octobre 2012 et le 01 novembre 2013 est estimé à 4 411 (IC 95 % = 3 061 à 5 762).

**Tableau 1** : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement d'INCIVO ou VICTRELIS entre le 31/10/2012 et le 01/11/2013 d'après les données de l'EGB extrapolées à la population française

Produit	Nombre	Nombre extrapolé à la population française	IC 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
INCIVO	23	2 475	1 463	3 486
VICTRELIS	18	1 937	1 042	2 831
<b>TOTAL</b>	41	4 411	3 061	5 762

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Autres recommandations

La Commission souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique.