

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
14 mai 2014

INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé

4 flacons avec fermeture de sécurité enfant de 42 comprimés (CIP : 34009 217 378 5 1)

1 flacon avec fermeture de sécurité enfant de 42 comprimés (CIP : 34009 219 249 8 5)

Laboratoire JANSSEN CILAG

DCI	télaprévir
Code ATC (2013)	J05AE11 (inhibiteurs de protéase)
Motif de l'examen	<p>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</p> <p>Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</p> <p>Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Indication concernée	<p>« 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) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. »

SMR	Important
ASMR	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 d'INCIVO à la bithérapie par peginterféron alfa et ribavirine apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport à cette bithérapie.
Place 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.
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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none">- 19/09/2011 : boîte de 4 flacons- 13/10/2011 : boîte de 1 flacon Dernier rectificatif, le 27/05/2013 : schéma posologique en 2 prises par jour 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

Classification ATC	2014 J Anti-infectieux pour utilisation systémique J05 Antiviraux pour utilisation systémique J05A Antiviraux direct J05AE Inhibiteurs de la protéase J05AE11 télaprévir
--------------------	---

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 par l'adjonction du télaprévir à la bithérapie peginterféron alfa/ribavirine, 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 24 semaines (trithérapie) chez certains patients (patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs, obtenant une réponse rapide durant le traitement)

mais considérant,

- la toxicité cutanée accrue, en particulier celle de toxidermies graves dont le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et le syndrome de Stevens-Johnson,
- le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les patients non cirrhotiques et rechuteurs au traitement antérieur obtenant une réponse rapide durant le traitement,

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. »

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 INCIVO dans un délai de un an au vu des données cliniques actualisées, notamment celles de tolérance cutanée.

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 de réévaluation de la spécialité INCIVO.

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

« 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 non répondeurs nuls. »

05 POSOLOGIE

Un schéma posologique en deux prises par jour a été ajouté au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en mai 2013.

Une dose de 1 125 mg d'INCIVO (trois comprimés pelliculés de 375 mg) doit être prise par voie orale deux fois par jour avec des aliments. Autrement, il est possible de prendre une dose de 750 mg (deux comprimés de 375 mg) par voie orale toutes les 8 heures avec des aliments. La dose quotidienne totale est de 6 comprimés (ou 2 250 mg). Prendre INCIVO sans aliments ou sans respecter l'intervalle de temps entre deux doses peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du télaprévir ce qui pourrait réduire l'effet thérapeutique d'INCIVO.

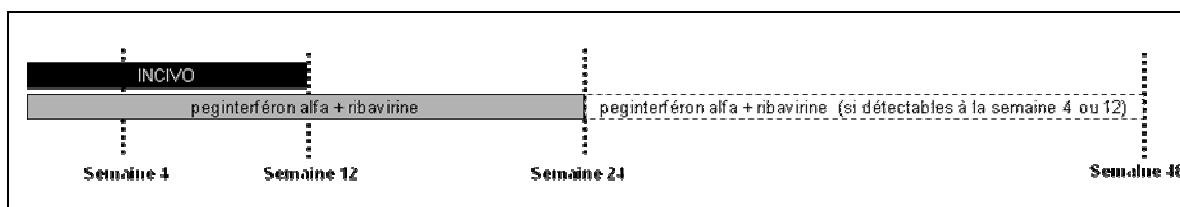
« INCIVO doit être administré en association avec la ribavirine et le peginterféron alfa-2a ou -2b. Pour le choix du peginterféron alfa-2a ou -2b veuillez consulter les rubriques 4.4 et 5.1. Pour plus d'informations concernant les posologies spécifiques au peginterféron alfa et à la ribavirine, les RCP de ces médicaments doivent être consultés.

Durée du traitement - Adultes naïfs de traitement et rechuteurs à un précédent traitement

Le traitement par INCIVO doit être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine pendant une durée de 12 semaines (voir figure 1).

- Les patients avec un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN du VHC) indétectable (cible non détectée) aux semaines 4 et 12 reçoivent 12 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et de ribavirine seuls, soit une durée totale de traitement de 24 semaines.
- Les patients avec un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4 ou à la semaine 12 reçoivent 36 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et de ribavirine seuls, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.
- Chez tous les patients ayant une cirrhose, indépendamment de l'obtention de l'indétectabilité de l'ARN du VHC (cible non détectée) aux semaines 4 ou 12, 36 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et de ribavirine seuls, sont recommandées, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

Figure 1 : Durée du traitement chez les patients naïfs de traitement et les rechuteurs à un précédent traitement

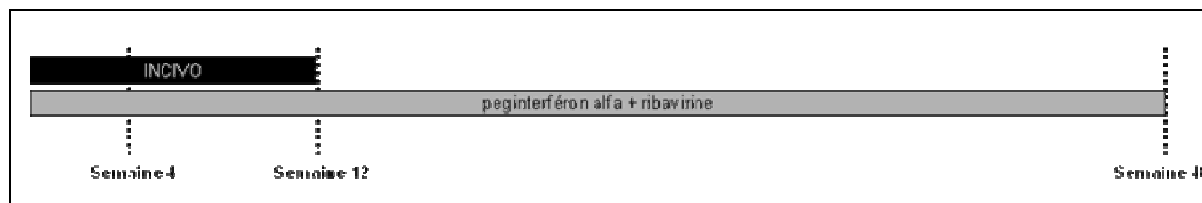


Les taux d'ARN du VHC doivent être contrôlés aux semaines 4 et 12 afin de déterminer la durée du traitement. [...]

Durée du traitement – Adultes préalablement traités répondeurs partiels ou répondeurs nuls au précédent traitement

Le traitement par INCIVO doit être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine pendant une durée de 12 semaines, suivi d'un traitement par peginterféron alfa et ribavirine seuls (sans INCIVO) pour une durée totale de traitement de 48 semaines (voir figure 2).

Figure 2 : Durée du traitement chez les patients préalablement traités répondeurs partiels ou répondeurs nuls au précédent traitement



Les taux d'ARN du VHC doivent être contrôlés aux semaines 4 et 12. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4,5,6}

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 METAVIR⁷ 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)⁸ 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.

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

² 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

³ 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/>

⁴ 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>

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

⁶ 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>

⁷ 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.

⁸ 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)^{9,10} 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).

⁹ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

¹⁰ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur 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>
VICTRELIS (bocéprévir) MSD	« VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement »	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : important ASMR : « 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. »
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 coinfecteds 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 (REBETOL) »</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 :

- siméprévir¹¹ 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 ;
- daclatasvir¹² 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 téléprévir (INCIVO) 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 : bocéprévir (VICTRELIS) ou sofosbuvir (SOVALDI).

¹¹ ANSM. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3d90458534c4c3c236c3bce9c9a98cbc.pdf

¹² ANSM. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9dc54d141586170d08b13eaaff20f05a.pdf

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	14 décembre 2011 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
SMR	<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 cutanée.</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 télaprévir 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 télaprévir, 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 INCIVO dans cette indication.</p> <p>Il existe une alternative thérapeutique validée par l'AMM, VICTRELIS (bocéprévir).</p> <p>En conséquence, le service médical rendu par INCIVO est important.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du niveau d'efficacité virologique obtenue par l'adjonction du télaprévir à la bithérapie peginterféron alfa/ribavirine, en particulier chez les patients en échec à 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 24 semaines (trithérapie) chez certains patients (patients non cirrhotiques non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement) <p>mais considérant,</p> <ul style="list-style-type: none"> - la toxicité cutanée accrue, en particulier celle de toxidermies graves dont le DRESS et le syndrome de Stevens-Johnson, - le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les patients non cirrhotiques et rechuteurs au traitement antérieur obtenant une réponse rapide durant le traitement <p>la Commission considère que l'adjonction du télaprévir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Etudes demandées	<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"> - 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.). <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 INCIVO à la demande de la Commission de la Transparence, le laboratoire a présenté :

- deux études de suivi en ouvert des patients ayant participé aux études cliniques ;
- deux études de pharmaco-épidémiologie ;
- une analyse des données obtenues dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ;
- une revue de la littérature ;
- une synthèse des données de pharmacovigilance ;
- des données d'utilisation et de prescription.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude ayant conduit à la modification du RCP par l'ajout d'un schéma posologique en deux prises par jour (étude C211 ou OPTIMIZE).

Les études comparatives de phase III, randomisées, double-aveugle, (études ADVANCE¹³ et REALIZE¹⁴) 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 études¹⁰ :

« Dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, l'efficacité et la tolérance du télaprévir associé au peginterféron alfa-2a et à la ribavirine ont été évaluées versus le peginterféron alfa-2a associé à la ribavirine dans des études randomisées en double aveugle chez des adultes non préalablement traités ou en échec au traitement antérieur par peginterféron associé à la ribavirine, en l'absence de décompensation hépatique.

L'adjonction du télaprévir (750 mg 3 fois/j) au peginterféron alfa-2a/ribavirine (TPR) s'est traduite par une augmentation du pourcentage de réponse virologique soutenue (charge virale indétectable à la 24^{ème} semaine de suivi) par rapport à l'association peginterféron alfa-2a/ribavirine (PR) :

- chez les adultes non préalablement traités : T12-PR-Traitement Guidé par la Réponse : 74,7% versus PR : 43,8%, $p < 0,0001$ soit un gain absolu de 31% (étude ADVANCE) ;
- chez les adultes en échec à un traitement antérieur : TPR simultané : 64,3% versus PR : 16,7%, $p < 0,0001$ soit un gain absolu de 47% (étude REALIZE).

La réponse virologique soutenue (RVS) observée 24 semaines après l'arrêt du traitement a été moins fréquente chez :

- les patients en échec au traitement antérieur que chez les patients naïfs de traitement,
- les patients non répondeurs que chez les patients rechuteurs,
- les patients répondeurs nuls que chez les patients répondeurs partiels.

Par ailleurs, chez les patients répondeurs nuls à un traitement antérieur et cirrhotiques (représentant un faible nombre de patients dans l'étude REALIZE), seuls 14% ont eu une RVS dans les groupes de traitement comportant du télaprévir.

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

Le schéma thérapeutique comporte une phase de trithérapie télaprévir/peginterféron alfa/ribavirine, pendant 12 semaines suivie d'une bithérapie par peginterféron alfa/ribavirine. La durée totale de traitement est maintenue à 48 semaines. Elle peut être raccourcie à 24 semaines selon la réponse obtenue en cours de traitement chez les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou en échec à un traitement antérieur (bien que n'ayant pas été évaluée dans ce sous-groupe dans une étude de phase III) lorsque la charge virale ARN-VHC est indétectable aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines de traitement. Le schéma thérapeutique validé par l'AMM ne prévoit pas une bithérapie de 4 semaines préalablement à la trithérapie bien que l'analyse de non-infériorité réalisée chez les patients en échec à un traitement antérieur n'ait pas été concluante.

¹³ Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.

¹⁴ Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2417-28.

En termes de tolérance, l'ajout du télaprévir au peginterféron alfa-2a/ribavirine a augmenté :

- les événements indésirables, notamment de grade ≥ 2 et les arrêts de traitements en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans le groupe télaprévir (fréquence $\geq 1\%$) ont été : anémie, éruption cutanée, thrombopénie, lymphopénie, prurit et nausées ;
- la toxicité cutanée : les éruptions cutanées ont été plus sévères et plus fréquentes avec le télaprévir. Des toxidermies graves (syndromes de Stevens-Johnson et DRESS) ont été observés avec le télaprévir associé au peginterféron alfa et à la ribavirine ;
- le risque d'anémie (32% vs 15% avec la bithérapie). Des réductions de dose de ribavirine et/ou des transfusions ont été plus fréquentes chez les adultes traités par télaprévir, qu'ils aient été préalablement traités ou non. L'utilisation d'EPO n'était pas permise dans les études. »

09.1 Efficacité

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

- Etude C219 : étude de suivi ayant évalué l'efficacité et la tolérance du télaprévir chez les patients du groupe contrôle de l'étude REALIZE et chez les patients n'ayant pas reçu 12 semaines de traitement lors d'essais de phase I. Compte tenu de sa méthodologie, cette étude n'est pas pertinente dans le cadre de cette réévaluation ;
- Etude 112 ou EXTEND : 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 ;
- Early Access Program (EAP)¹⁵ : programme d'accès précoce instauré dans 16 pays où le télaprévir n'est pas commercialisé, permettant de traiter les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ne pouvant être inclus dans une étude clinique. Compte tenu de la méthodologie de cette étude et notamment d'un schéma posologique ne correspondant pas à celui recommandé en France, seules les données de tolérance seront détaillées ;
- Cohorte CUPIC (ANRS CO20)^{16,17} : 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) ;
- ATU nominatives et de cohorte : seules les données de tolérance seront détaillées en raison de la courte période de suivi des patients ;

¹⁵ Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. Gut. 2013 Nov 7.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

- Méta-analyses^{18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28} : 11 méta-analyses de comparaisons indirectes ayant évalué l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de protéase (télaprévir et bocéprévir) sur la base de résultats d'études de phase II et III ont été publiées. Leurs faiblesses méthodologiques (critères d'inclusion et d'exclusion hétérogènes, RVS estimées à des périodes différentes, durées de traitement variables...) ne permettent pas de comparer les deux inhibiteurs de protéase. Leurs conclusions (amélioration de la RVS et augmentation du risque d'anémie chez les patients traités par inhibiteurs de protéase) ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission.

Le laboratoire a également présenté les résultats de l'étude ouverte OPTIMIZE ayant comparé l'administration du télaprévir toutes les 8 heures à l'administration 2 fois par jour en association au bithérapie peginterféron + ribavirine.

9.1.1 Etude EXTEND

L'étude EXTEND est une étude de suivi à long terme (3 ans) 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 télaprévir (cohorte A) ;
- les changements de variants du VHC chez les patients sans RVS ayant développé une résistance après un traitement par télaprévir (cohorte B).

Au total 408 patients ont été inclus : 220 dans la cohorte A et 188 dans la cohorte B. L'âge médian des patients était de 55 ans (26-70 ans) et 16 % avaient une cirrhose. Le VHC était de génotype 1a pour 56 % des patients, de génotype 1b pour 36 % et d'un autre génotype pour 8 %. A l'inclusion dans les études de phase II ou III, 40 % des patients étaient naïfs de traitement ; les autres patients (60 %) étaient non répondeurs²⁹ dont 8 % répondeurs partiels²⁹, 10 % répondeurs nuls²⁹ et 42 % de profil non précisé.

¹⁸ Bota S, Sporea I, Şirli R, Neghină AM et al. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2013 May;33(5):325-31.

¹⁹ Sitole M, Silva M, Spooner L, et al. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther.* 2013 Feb;35(2):190-7.

²⁰ Gu L, Chen Q, Xie J et al. Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Pharmazie.* 2012 Dec;67(12):963-72.

²¹ Kong Y, Wang X, Shang Y et al. Efficacy and tolerability of telaprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e52158. doi: 10.1371/journal.pone.0052158. Epub 2012 Dec 20.

²² Cooper C, Lester R, Thorlund K, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis *QJM.* 2013 Feb;106(2):153-63.

²³ Cure S, Diels J, Gavart S et al. Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naïve and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012 Nov;28(11):1841-56.

²⁴ Qin H, Li H, Zhou X, et al. Safety of telaprevir for chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2012 Oct 1;32(10):665-72.

²⁵ Dang SS, Wang WJ, Wang XF et al. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2012 Mar-Apr;59(114):461-8.

²⁶ Yang D, Liang HJ, Li D, et al. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. *Intern Med.* 2013;52(6):653-60. Epub 2013 Mar 15.

²⁷ Andriulli A, Iacobellis A, Valvano MR et al. Estimates of HCV-1 patients attaining RVR following dual therapy with peg-interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci.* 2013 May;58(5):1371-82.

²⁸ Kieran J, Schmitz S, O'Leary A et al. The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(2):228-35.

²⁹ 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 résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée le 24 juin 2012 :

- cohorte A (n = 220) : le temps écoulé entre la RVS et la dernière évaluation du taux d'ARN-VHC disponible à cette date était d'au moins 25 mois pour 120 patients (55 %) et d'au moins 35 mois pour 92 patients (42 %). Aucun des patients n'a présenté de rechute tardive.
- cohorte B (n = 188) : la durée médiane de suivi a été de 35,6 mois. Le profil de résistance au moment de l'échec du traitement était évaluable pour 163 patients et a permis d'identifier une résistance virale au moment de l'échec du traitement pour 126 patients (77 %). Le phénotype sauvage est redevenu majoritaire pendant la période de suivi pour 105 (83 %) patients.

9.1.2 Cohorte CUPIC^{16,17}

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 cirrhotique 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, 299 ont été traités par télaprévir selon le schéma suivant : trithérapie (télaprévir, peginterféron et ribavirine) pendant 12 semaines suivie par une bithérapie (peginterféron et ribavirine) pendant 36 semaines. Ces patients étaient âgés en moyenne de 57 ans et 34 % présentaient au moins un critère d'exclusion de l'étude REALIZE. La majorité d'entre eux patients avait un score CPT stade A³⁰ (95 %) et/ou un score MELD³¹ inférieur à 10 (82 %). Le VHC était de génotype 1a pour 34 % de ces patients, de génotype 1b pour 56 % et d'un autre génotype pour 10 %. Avant d'être traités par télaprévir, les patients étaient majoritairement non répondeurs (45 % de répondeurs partiels et 10 % de répondeurs nuls) et rechuteurs³² (39 %) ; les autres patients avaient eu un échappement virologique à un précédent traitement (2 %) ou un profil de réponse indéterminé. L'ARN VHC a été non détectable (RVS à 12 semaines) chez 52 % (155/299) des patients, avec un pourcentage de réponse plus élevé chez les patients rechuteurs (76 %) que chez les patients répondeurs partiels (40 %) ou répondeur nuls (19 %).

9.1.3 Etude OPTIMIZE

L'étude OPTIMIZE est une étude de phase III ouverte ayant montré la non-infériorité de deux prises par jour par rapport à trois prises par jour de télaprévir en terme de réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement. La non-infériorité du schéma posologique en deux prises par jour a été extrapolée aux patients non répondeurs à un précédent traitement par peginterféron et ribavirine.

³⁰ 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).

³¹ 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 transjugulaire, 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.

³² 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.

09.2 Tolérance

D'après le RCP, les effets indésirables du télaprévir les plus fréquents ($\geq 1/100$) sont : anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie, lymphopénie), atteintes cutanées (éruption cutanée, prurit) et troubles digestifs (nausées, troubles anorectaux).

Lors d'une trithérapie par peginterféron, ribavirine et télaprévir, ces effets s'ajoutent à ceux de la bithérapie par peginterféron et ribavirine dont les plus fréquents sont : fatigue, syndrome pseudo-grippal, troubles digestifs, anomalies hématologiques (anémie, neutropénie), atteintes cutanées et manifestations neuropsychiques (irritabilité, insomnie, troubles de l'humeur et dépression).

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP :

- Eruptions cutanées : au cours des études cliniques contrôlées de phase II et III, des éruptions cutanées (tous grades confondus) ont été rapportées chez 55 % des patients traités par télaprévir en association à la bithérapie (peginterféron et ribavirine) et chez 33 % des patients ayant reçu uniquement la bithérapie. Des réactions cutanées sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être fatales, ont également été rapportées lors du traitement par télaprévir en association, incluant des cas de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell.
- Anémie : au cours des études cliniques contrôlées de phase II et III, une anémie (tous grades confondus) a été rapportée chez 32 % des patients traités par télaprévir en association à la bithérapie et chez 15 % des patients ayant reçu uniquement la bithérapie.
- Signes et symptômes anorectaux : dans les essais cliniques, la majorité de ces événements (hémorroïdes, inconfort ano-rectal, prurit anal et sensation de brûlure anale) ont été d'intensité légère à modérée.

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) associé à l'AMM du télaprévir sont : atteintes cutanées, anémie, lymphopénie, thrombopénie, augmentation du taux de créatinine, hypothyroïdisme, hyperuricémie, rétinopathie, troubles anorectaux, allongement de l'intervalle QT et développement de résistance.

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

Etude EXTEND

Parmi les 408 patients inclus, 6 patients ont présenté un événement indésirable grave hépatique (4 carcinomes hépatocellulaires, 1 encéphalopathie hépatique et 1 ascite) au cours de la période de suivi. Ces patients présentaient déjà une atteinte hépatique lors de leur inclusion dans les études initiales de phase II et III.

Early Access Program¹⁵

Parmi les 1 587 ayant reçu 12 semaines de trithérapie (télaprévir, peginterféron et ribavirine) suivi de 4 semaines de bithérapie (peginterféron et ribavirine), 1 014 patients (64 %) ont déclaré au moins un événement indésirable de grade ≥ 2 dont les plus fréquents ont été : une anémie (44 %), une éruption cutanée (13 %), une thrombocytopénie (8 %), un prurit (6 %) et une asthénie (6 %). Un arrêt de la trithérapie pour cause d'effet indésirable a été nécessaire pour 193 patients (12 %). Une anémie a été signalée chez 59 % des patients dont 31 % avec un grade ≥ 3 et a conduit à une réduction de la dose de ribavirine dans 68 % des cas, un traitement par EPO dans 36 % des cas et à une transfusion dans 17 % des cas. Une éruption cutanée de grade ≥ 3 a été rapportée chez 4 % des patients. Les patients cirrhotiques (stade F4) ont eu plus d'effets indésirables que les autres (67 % versus 60 %) et notamment plus d'anémies et de thrombocytopénies. Sept cas de décès survenus au cours de la bithérapie ont été notifiés (défaillances multiviscérales suite à une infection, une pneumonie, un choc septique, une colite ischémique ou une hémorragie) dont 6 chez des patients cirrhotiques et un chez un patient diabétique.

Cohorte CUPIC³³

Les données de tolérance ont été analysées au 1^{er} mai 2012 pour les patients ayant atteint la 16^{ème} 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 292 du télaprévir (en association à la bithérapie peginterféron + ribavirine pendant 12 semaines suivi par une bithérapie peginterféron + ribavirine). Parmi eux, 23 % ont arrêté le traitement prématurément dont 15 % en raison d'un effet indésirable grave. Au total, 45 % des patients ont eu un effet indésirable grave tel qu'une anémie de grade ≥ 3 (12 %), une infection de grade ≥ 3 (7 %), une éruption cutanée de grade 3 (5 %), une neutropénie grade ≥ 3 (3 %), une thrombopénie de grade 4 (3 %) ou une décompensation hépatique (2 %). La prise en charge de l'anémie a conduit à une réduction de la dose de ribavirine pour 13 % des patients, un traitement par EPO pour 54 % des patients et à une transfusion pour 16 % des patients. Cinq décès ont été rapportés. Ces données montrent un moins bon profil de tolérance de la trithérapie à base de télaprévir chez les patients cirrhotiques avec un risque d'effets indésirables qui augmente avec le niveau d'atteinte hépatique.

Suite à la publication des données issues de cette cohorte, une modification de RCP est en cours 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 $< 90\ 000 / \text{mm}^3$.

9.2.2 Nouvelles données de pharmacovigilance

ATU nominative et de cohorte

Les déclarations de pharmacovigilance enregistrées pendant la période d'ATU correspondant à des patients de la cohorte CUPIC ne sont pas présentées dans cette partie.

Au moins un effet indésirable a été observé chez 26 des 47 patients ayant reçu du télaprévir dans le cadre de l'ATU nominative. Au total, 57 effets indésirables dont 23 effets graves ont été signalés. Concernant les risques identifiés au cours des études cliniques, 9 cas d'anémie dont 6 graves et 5 cas de toxicité cutanée dont 2 graves ont été rapportés. Un décès possiblement lié au télaprévir a été signalé (infection à pneumocoque).

Parmi les 558 patients ayant reçu du télaprévir dans le cadre de l'ATU de cohorte, 417 (75 %) ont eu au moins un effet indésirable. Au total, 871 effets indésirables dont 361 effets graves ont été signalés. Concernant les risques identifiés au cours des études cliniques, 150 cas d'anémie dont 90 graves et 163 cas de toxicité cutanée dont 27 graves ont été rapportés, notamment un cas de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) et deux cas de DRESS. Six décès possiblement liés au télaprévir ont été signalés (3 suite à un choc septique ou sepsis, 2 suite à des événements cardiaques et un suite à une encéphalopathie hépatique).

Suivi national de pharmacovigilance³⁴

L'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance pour le télaprévir. 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 à l'ensemble des cas d'effets indésirables déclarés au 19/09/2012 incluant les données provenant de l'étude CUPIC, des ATU et des PSURs, ainsi que les cas notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance au 19/09/2013). Ce bilan a confirmé la fréquence importante des atteintes cutanées, notamment des réactions cutanées sévères qui ont constitué 25 % de l'ensemble des effets graves notifiés dont 14 cas possibles de DRESS, un cas de PEAG et 2 cas d'érythème polymorphe. L'incidence des DRESS estimée d'après les données de ce suivi (3,9/1000) est similaire à celle observée au cours des études cliniques (4/1000). Les atteintes hématologiques

³³ 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.

³⁴ 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

constituent la deuxième catégorie d'effets indésirables déclarés en termes de fréquence. Il s'agit principalement d'anémies dont les cas sévères sont le plus souvent pris en charge par l'administration d'EPO. Ce bilan a également mis en évidence un risque de pancréatite (10 cas notifiés). 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 dans le cadre des trithérapies antivirales et a sollicité l'ajout de l'effet indésirable pancréatite au RCP du télaprévir.

PSUR

Le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) fourni par le laboratoire, couvre la période du 20/09/2012 au 19/03/2013. Au cours de cette période, 2 cas de syndrome de Lyell ont été rapportés, dont un cas fatal. Compte tenu de l'importance clinique de cet effet indésirable, l'information suivante est ajoutée dans le RCP :

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
« Réactions cutanées sévères
Des réactions cutanées sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être fatales, ont été rapportées lors du traitement par INCIVO en association. Des cas de nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) dont un cas fatal ont été identifiés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). Des cas fatals ont été décrits chez des patients ayant une éruption cutanée évolutive et des symptômes systémiques et qui ont continué à recevoir leur traitement par INCIVO en association après qu'une réaction cutanée grave ait été identifiée. »
- Rubrique 4.8 Effets indésirables : les effets indésirables « *nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell)* » et « *érythème polymorphe* » ont été ajoutés parmi les effets indésirables de fréquence rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

9.2.3 Informations complémentaires

En avril 2013, une lettre a été diffusée aux professionnels de santé afin de les informer de la survenue des 2 cas de syndrome de Lyell et des recommandations de prise en charge des réactions cutanées sévères lors d'un traitement par INCIVO³⁵.

Les principales recommandations sont les suivantes :

- Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'aggravation d'une éruption cutanée existante.
- En cas d'éruption cutanée sévère (éruption cutanée recouvrant $> 50\%$ de la surface corporelle ou associée à des vésicules, des bulles, des ulcérations autres qu'un syndrome de Stevens-Johnson) : arrêt immédiat et définitif d'INCIVO. Une consultation chez un dermatologue est recommandée. Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée. Le peginterféron alfa et la ribavirine peuvent être poursuivis.
Si aucune amélioration n'est observée dans les 7 jours suivant l'arrêt d'INCIVO, une interruption ou un arrêt successif ou simultané de la ribavirine et/ou du peginterféron alfa doit être envisagé. En fonction de l'état clinique, une interruption ou un arrêt plus rapide du peginterféron alfa et de la ribavirine peut être nécessaire.
- En cas de réactions cutanées graves incluant une éruption cutanée associée à des symptômes systémiques, une éruption cutanée évolutive sévère, une suspicion ou un diagnostic d'une éruption bulleuse généralisée, d'un DRESS, d'un syndrome de Stevens-Johnson, d'une PEAG, d'un érythème polymorphe : arrêt immédiat et définitif d'INCIVO, du peginterféron alfa et de la ribavirine ; consultation spécialisée notamment d'un dermatologue.

³⁵ Information importante de pharmacovigilance destinée aux professionnels de santé. Prise en charge des réactions cutanées sévères avec INCIVO (télaprévir). Avril 2013. Consulté le 13 mars 2014.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d270c4625c385c91f9ac6c6f8b3c0c46.pdf

09.3 Données d'utilisation et de prescription

9.3.1 Données GERS

Selon les données GERS, 1 234 800 comprimés d'INCIVO 375 mg ont été délivrés (soit 29 400 flacons de 42 comprimés) sur la période allant du 1^{er} 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 ≥ 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 télaprévir, la durée moyenne de traitement a été 11 semaines ; une anémie a été rapportée chez 26 % des patients et une éruption cutanée chez 16 % des patients traités par une trithérapie incluant le télaprévir. 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 %).

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 (télaprévir, peginterféron et ribavirine) permet d'obtenir une réponse virologique soutenue 24 semaines après l'arrêt du traitement chez environ 75 % des patients naïfs et chez environ 65 % des patients 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 télaprévir (échappement virologique chez les patients les plus atteints, émergence de résistance, faible tolérance). Ainsi, l'étude EXTEND a permis d'identifier une résistance virale chez 77 % des patients en échec d'une trithérapie incluant le télaprévir et l'étude CUPIC a montré une faible proportion de réponse virologique chez les patients cirrhotiques prétraités (environ 50 % 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 cutanée et 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 télaprévir 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 (6 comprimés par jour pris à heure fixe avec une collation riche en lipides).

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.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 traitements³⁶.

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

³⁶ 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

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'experts³⁷ quant aux choix des traitements de l'hépatite C. L'AFEF ainsi que le rapport DHUMEAUX³⁸ 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.

³⁷ 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).

³⁸ 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.
- ▶ Ces spécialités entrent 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 cutanée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INCIVO 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 d'INCIVO 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

INCIVO 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
TOTAL	41	4 411	3 061	5 762

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Depuis le précédent avis de la Commission, en date du 14 décembre 2011, le conditionnement par 4 flacons de 42 comprimés n'est plus commercialisé (déclaration d'arrêt de commercialisation en juillet 2012).

Le conditionnement en flacon de 42 comprimés reste 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.