

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****INCIVO** (télaprévir), inhibiteur de protéase**Progrès thérapeutique modéré chez les adultes prétraités et progrès thérapeutique mineur chez les adultes non prétraités dans l'hépatite C chronique de génotype 1****L'essentiel**

- ▶ INCIVO a l'AMM en association au peginterféron alfa + ribavirine dans l'hépatite C chronique de génotype 1, chez l'adulte ayant une maladie hépatique compensée soit non préalablement traité, soit ayant été préalablement traité par interféron alfa ou peginterféron alfa + ribavirine, y compris les rechuteurs et les répondeurs partiels ou nuls.
- ▶ L'adjonction du télaprévir au peginterféron + ribavirine s'est traduite par une augmentation du pourcentage de réponse virologique soutenue (charge virale indétectable à la 24<sup>e</sup> semaine suivant l'arrêt du traitement) notable, mais plus importante chez les adultes en échec à un traitement antérieur que chez les patients naïfs..
- ▶ Du fait du risque de toxidermie grave, dont le DRESS, et de syndrome de Stevens-Johnson, une surveillance étroite et des règles spécifiques d'arrêt de traitement devront être respectées.
- ▶ La durée totale de traitement peut être réduite de 48 à 24 semaines selon la réponse obtenue en cours de traitement (charge virale indétectable aux 4<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaines), uniquement chez les patients non cirrhotiques et non préalablement traités ou rechuteurs.

**Stratégie thérapeutique**

- Le traitement de référence est l'association interféron pégylé/ribavirine pendant 6 à 12 mois. Cette bithérapie en première intention est un échec chez plus 50 % des patients, ce pourcentage étant encore plus élevé lors d'une seconde cure chez des patients n'ayant pas répondu à la première.
- Un inhibiteur de protéase, télaprévir ou bocéprévir, peut être ajouté à la bithérapie. On ne dispose pas de donnée comparant le télaprévir au bocéprévir, ni de données concernant le retraitement des patients chez lesquels un traitement comportant un inhibiteur de protéase a échoué.
- Une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse (rapidité de la réponse virologique à la bithérapie, génotype IL28B...) permettra d'identifier les patients qui ne tireraient pas de bénéfice significatif de l'adjonction d'un inhibiteur de protéase à la bithérapie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Dans l'infection chronique par le VHC de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée, le télaprévir de même que le bocéprévir, en association au peginterféron + ribavirine, constitueraient une nouvelle modalité thérapeutique adaptée à certains patients non préalablement traités et devraient représenter le traitement de référence chez certains patients en échec de la bithérapie peginterféron + ribavirine.

**Données cliniques**

Le télaprévir (750 mg 3 fois/j) associé à peginterféron/ribavirine a été comparé à peginterféron/ribavirine dans trois études randomisées en double aveugle chez des adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique.

- L'adjonction du télaprévir à peginterféron/ribavirine s'est traduite par une augmentation du pourcentage de réponse virologique soutenue (charge virale indétectable à la 24<sup>e</sup> semaine suivant l'arrêt du traitement) :
  - chez les adultes non préalablement traités : 74,7 % *versus* 43,8 % ( $p < 0,0001$ ) ;
  - chez les adultes en échec à un traitement antérieur : 64,3 % *versus* 16,7 % ( $p < 0,0001$ ).

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.

- L'adjonction du télaprévir à peginterféron/ribavirine a augmenté :
  - les événements indésirables (EI) en général, notamment les EI de grades  $\geq 2$ , et les arrêts de traitement en raison d'un EI. Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 1\%$ ) ont été : anémie, éruption cutanée, thrombopénie, lymphopénie, prurit et nausées ;
  - la toxicité cutanée : les éruptions cutanées (55 % *versus* 33 %) et les toxidermies graves (syndrome de Stevens-Johnson et DRESS) ont été plus sévères et plus fréquentes avec télaprévir + peginterféron/ribavirine ;
  - le risque d'anémie (32 % *vs* 15 %). Des réductions de dose de ribavirine et/ou des transfusions ont été plus fréquentes avec télaprévir + peginterféron/ribavirine, que les patients aient été ou non préalablement traités (l'EPO n'était pas autorisée dans les études).

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par INCIVO est important.
- L'adjonction d'INCIVO à peginterféron/ribavirine apporte, par rapport à cette bithérapie seule :
  - une amélioration du service médical rendu\*\* modérée (ASMR III) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique.
  - une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les adultes non préalablement traités.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

---

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

