



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

14 décembre 2011

**INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé**  
**Boîte de 4 flacons de 42 comprimés (CIP 217 378-5)**  
**Boîte de 1 flacon de 42 comprimés (CIP 219 249-8)**

**JANSSEN-CILAG**

télaprévir

Code ATC : J05AE11 (inhibiteur de la protéase)

Liste I

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

Date de l'AMM (européenne centralisée) :

Boîte de 4 flacons : 19/09/2011

Boîte de 1 flacon : 13/10/2011

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

**1.1. Principe actif**  
télaprévir

**1.2. Originalité**

Il s'agit d'un inhibiteur de protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C de génotype 1.

**1.3. Indication**

« 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).»

**1.4. Posologie**

« Le traitement par INCIVO doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Posologie

Une dose de 750 mg d'INCIVO (deux comprimés pelliculés de 375 mg) doit être prise par voie orale toutes les 8 heures avec de la nourriture (la dose quotidienne totale est de 6 comprimés (ou 2 250 mg)).

Prendre INCIVO sans nourriture 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.

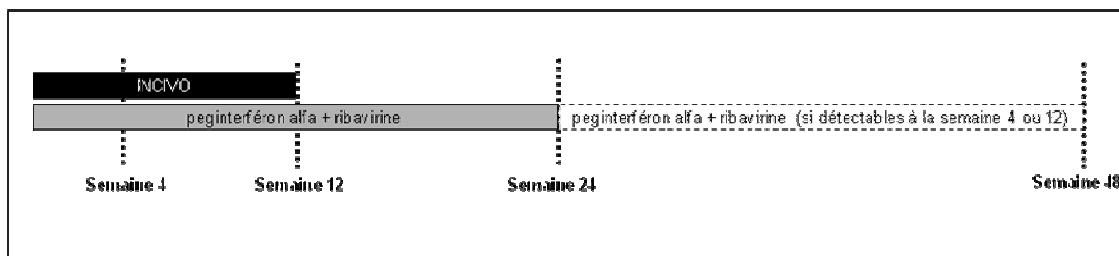
INCIVO doit être administré en association avec la ribavirine et le peginterféron alfa-2a ou -2b. Pour le choix du peginterféron alfa-2a ou -2b veuillez consulter les rubriques 4.4 et 5.1. Pour plus d'informations concernant les posologies spécifiques au peginterféron alfa et à la ribavirine, les Résumés des Caractéristiques du Produit (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 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 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 (voir rubrique 5.1).

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

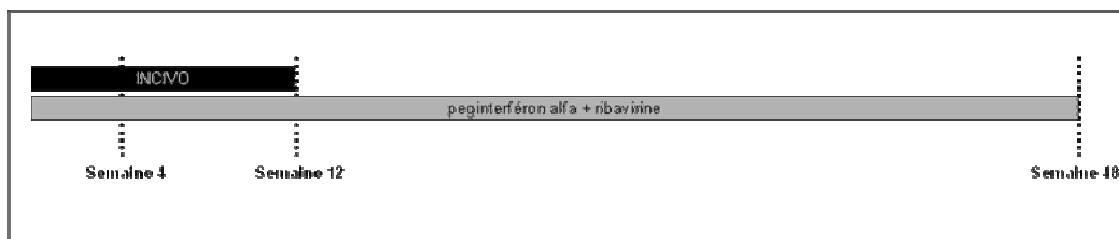


Les taux d'ARN du VHC doivent être contrôlés aux semaines 4 et 12 afin de déterminer la durée du traitement. Dans les études de phase 3, une technique sensible par PCR en temps réel avec une limite de quantification de 25 UI/ml et une limite de détection de 10-15 UI/ml a été utilisée pour déterminer si les taux d'ARN du VHC étaient indétectables (voir rubrique 5.1). Un ARN du VHC détectable mais en dessous du seuil inférieur de quantification ne doit pas être considéré comme « indétectable » pour décider de la durée du traitement car ceci pourrait conduire à une durée de traitement insuffisante et à des taux de rechute plus élevés. Voir le tableau 1 pour les recommandations concernant l'arrêt du traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine.

***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. Voir le tableau 1 pour des recommandations concernant l'arrêt du traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine.

Chez tous les patients

Dans la mesure où les patients ayant des réponses virales insuffisantes ont très peu de chance d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS), il est recommandé d'arrêter le traitement chez les patients ayant des taux d'ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 4 ou à la semaine 12 (se reporter au tableau 1).

Tableau 1 : Recommandations pour l'arrêt du traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine

Médicaments	ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 4 de traitement <sup>a</sup>	ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 12 de traitement <sup>a</sup>
<b>INCIVO</b>	Arrêt définitif	Fin du traitement par INCIVO
<b>Peginterféron alfa et ribavirine</b>	Arrêt définitif	

<sup>a</sup> traitement par INCIVO, peginterféron alfa et ribavirine. Ces recommandations peuvent ne pas avoir la même applicabilité lorsqu'une phase de traitement initiale par peginterféron alfa et ribavirine a été utilisée avant le début du traitement par INCIVO (voir rubrique 5.1).

Dans les études de phase 3, aucun des patients ayant un taux d'ARN du VHC > 1 000 UI/ml à la semaine 4 ou à la semaine 12 n'a atteint une RVS lors de la poursuite du traitement par peginterféron alfa et ribavirine. Parmi les patients naïfs de traitement dans les études de phase 3, 4 patients sur 16 (25%) ayant un taux d'ARN du VHC compris entre 100 UI/ml et 1 000 UI/ml à la semaine 4 ont obtenu une RVS. Parmi les patients ayant un taux d'ARN du VHC compris entre 100 UI/ml et 1 000 UI/ml à la semaine 12, 2 patients sur 8 (25%) ont obtenu une RVS.

Chez les répondeurs nuls à un précédent traitement, la réalisation d'un dosage supplémentaire de l'ARN du VHC entre les semaines 4 et 12 doit être envisagée. Si la concentration d'ARN du VHC est > 1 000 UI/ml, INCIVO, le peginterféron alfa et la ribavirine doivent être arrêtés.

Chez les patients recevant un traitement d'une durée totale de 48 semaines, le peginterféron alfa et la ribavirine doivent être arrêtés si l'ARN du VHC est détectable à la semaine 24 ou à la semaine 36.

INCIVO doit être administré avec le peginterféron alfa et la ribavirine pour éviter un échec thérapeutique.

Afin d'éviter un échec thérapeutique, il ne faut pas réduire la dose d'INCIVO ni interrompre le traitement.

Si le traitement par INCIVO est arrêté en raison d'effets indésirables ou d'une réponse virologique insuffisante, il ne doit pas être réintroduit.

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) du peginterféron alfa et de la ribavirine pour les recommandations concernant la modification de la posologie, l'interruption, l'arrêt ou la reprise de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose d'INCIVO dans les 4 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, les patients doivent être informés de prendre la dose prescrite d'INCIVO avec de la nourriture aussi vite que possible. Si l'oubli est constaté plus de 4 heures après l'horaire de la prise habituelle d'INCIVO, la dose omise ne doit pas être prise et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients infectés par le VHC ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (CICr ≤ 50 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Chez les patients non-infectés par le VHC ayant une insuffisance rénale sévère, aucune modification cliniquement significative de l'exposition au télaprévir n'a été observée (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucune adaptation posologique d'INCIVO n'est recommandée chez les patients infectés par le VHC ayant une insuffisance rénale.

Aucune donnée clinique concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients sous hémodialyse n'est disponible.

Se reporter aussi au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour les patients ayant une clairance CICr < 50 ml/min.

#### *Insuffisance hépatique*

INCIVO n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C, score  $\geq 7$ ) ou une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.4). Aucune adaptation posologique d'INCIVO n'est nécessaire lorsqu'il est administré à des patients atteints d'hépatite C ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6).

Se reporter également aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine, qui sont contre-indiqués en cas de score de Child-Pugh  $\geq 6$ .

#### *Sujets âgés*

Les données cliniques concernant l'utilisation d'INCIVO chez les patients infectés par le VHC âgés de 65 ans et plus sont limitées.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'INCIVO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

J	Anti-infectieux pour utilisation systémique
J05	Antiviraux pour utilisation systémique
J05A	Antiviraux direct
J05AE	Inhibiteurs de la protéase
J05AE11	Télaprévir

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### Médicaments de comparaison

Un autre inhibiteur de protéase indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 dispose d'une AMM en date du 18/07/2011 : VICTRELIS (bocéprévir).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres spécialités indiquées dans le traitement de l'hépatite C chronique ayant des indications plus larges (co-infection VIH, autres génotypes, enfants selon les spécialités).

Le SMR de ces spécialités est important.

#### ➤ ribavirine :

COPEGUS, comprimés pelliculés 200 mg et 400 mg  
REBETOL, gélules 200 mg et 40 mg/ml solution buvable  
et les génériques

#### ➤ interféron pégylé alpha :

PEGASYS (interféron pégylé alfa 2a) 135 µg, 180 µg, solution injectable en seringue préremplie

VIRAFERONPEG (interféron pégylé alfa 2b) 50µg, 80µg, 100µg, 120µg, 150µg, poudre et solvant pour solution injectable en stylo pré-rempli et 50µg, poudre et solvant pour solution injectable en flacon

#### ➤ interféron alpha non pégylé :

ROFERON-A (interféron alpha 2a) 3, 4,5, 6 et 9 millions UI, solution injectable en seringue préremplie

INTRONA (interféron alpha 2b) 10 et 18 millions UI, solution injectable et 18, 30 et 60 millions UI, solution injectable en stylo

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte 3 études de phase III évaluant le télaprévir en association au peginterféron alfa-2a et à la ribavirine versus le peginterféron alfa-2a et la ribavirine, en l'absence de décompensation hépatique :

- les études ADVANCE et ILLUMINATE chez des adultes non préalablement traités ;
- l'étude REALIZE chez des patients en échec à un traitement antérieur, à savoir des rechuteurs et des non répondeurs (répondeurs partiels et répondeurs nuls).

Les données présentées ne concernent pas des populations particulières, telles que les patients transplantés, les patients co-infectés avec le VIH ou le virus de l'hépatite B et les enfants.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Adultes non préalablement traités

###### **Etude ADVANCE (étude 108)**

Etude randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de deux schémas thérapeutiques de télaprévir (8 ou 12 semaines) associé au peginterféron alfa-2a et à la ribavirine (pendant une durée totale de 24 ou 48 semaines) versus le peginterféron alfa-2a et à la ribavirine (48 semaines) chez des adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 et non préalablement traités par interféron alfa.

###### Principaux critères d'inclusion :

- adultes âgés de 18 ans à 70 ans atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 avec une charge virale détectable,
- disponibilité d'une biopsie du foie,
- pour les patients ayant une fibrose ou une cirrhose : absence de diagnostic ou de suspicion de carcinome hépatocellulaire.

###### Principaux critères de non inclusion :

- patients co-infectés par le VIH ou le virus de l'hépatite B,
- ayant préalablement reçu un traitement pour leur hépatite C,
- patients ayant un antécédent de transplantation d'organe (à l'exception des greffes de cornée et de peau),
- maladie du foie décompensée.

Traitement : les patients ont été randomisés (1 :1 :1) en 3 groupes.

La randomisation a été stratifiée selon le génotype du VHC (1a ou 1b) et la charge virale d'ARN-VHC (< 800 000 UI/ml versus ≥ 800 000 UI/ml).

Dans chacun des groupes, les posologies de la bithérapie pégylée ont été les suivantes :

- peginterféron alfa-2a : 180 µg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 1000 mg/jour (patients pesant moins de 75 kg) ou 1200 mg/jour (≥ 75 kg) par voie orale en deux prises.

La posologie du télaprévir était 750 mg toutes les 8 heures (soit 2 comprimés 3 fois/j) par voie orale.

Les patients ont été traités avec l'un des 3 schémas suivants :

###### 1. Groupe PR (N=361) :

placebo associé à la bithérapie (peginterféron alfa-2a et ribavirine) pendant 12 semaines suivi par 36 semaines supplémentaires de bithérapie, soit une durée totale de traitement de 48 semaines de bithérapie.

###### 2. Groupe T8-PR-TGR (Traitement Guidé par la Réponse) (N=364) :

trithérapie pendant 8 semaines associant télaprévir, peginterféron alfa-2a et ribavirine

puis placebo associé à la bithérapie (peginterféron alfa-2a et ribavirine) pendant 4 semaines puis bithérapie pendant 12 ou 36 semaines supplémentaires en fonction de la négatation de la charge virale à S 4 et S 12 :

- réponse virologique rapide étendue (RVRe+)<sup>1</sup> : bithérapie pendant 12 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 24 semaines
- absence de réponse virologique rapide étendue (RVRe-) : bithérapie pendant 36 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

### 3. Groupe T12-PR-TGR (Traitement Guidé par la Réponse) (N=363) :

trithérapie pendant 12 semaines associant télaprévir, peginterféron alfa-2a et ribavirine puis bithérapie (peginterféron alfa-2a et ribavirine) pendant 12 ou 36 semaines supplémentaires en fonction de la négatation de la charge virale à S 4 et S 12 :

- réponse virologique rapide étendue (RVRe+)<sup>1</sup> : bithérapie pendant 12 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 24 semaines
- absence de réponse virologique rapide étendue (RVRe-) : bithérapie pendant 36 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

En cas d'ARN-VHC plasmatique > 1 000 UI/ml à S 4, le télaprévir était arrêté.

A la suite d'amendements au protocole, la réduction des doses de ribavirine était prévue alors que l'administration d'érythropoïétine était interdite pour la prise en charge de l'anémie.

Critère principal : obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS), définie comme une charge virale ARN-VHC indétectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi après la fin du traitement planifié de 24 ou 48 semaines, dans la population FAS (Full Analysis Set) incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement (peginterféron alfa-2a, ribavirine ou télaprévir/placebo).

L'analyse principale a porté sur la comparaison entre les groupes T8-PR-TGR versus PR et T12-PR-TGR versus PR.

#### Critères secondaires, notamment :

- réponse virologique soutenue (RVS) à la semaine 72, c'est-à-dire à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi après la fin du traitement de 48 semaines et à la 48<sup>ème</sup> semaine de suivi après la fin du traitement de 24 semaines
- réponse virologique rapide (RVR) définie par une charge virale indétectable à S 4
- réponse virologique rapide étendue (RVRe+) définie par une charge virale indétectable à S 4 et à S 12.

#### Résultats :

Parmi les 1095 patients randomisés, 1088 ont reçu au moins une dose de télaprévir (population FAS).

Près de 90% des patients étaient caucasiens. L'âge médian des patients était de 49 ans (18-69 ans) et 58% des patients étaient des hommes. La majorité (59%) des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 40% par un VHC de génotype 1b. La plupart des patients (77%) avaient une charge virale initiale très élevée ( $\geq 800\,000$  UI/ml). Environ 15% des patients avaient une fibrose sévère (score METAVIR F3<sup>2</sup>). Une cirrhose (score METAVIR F4) était présente chez 6% (68/1088) des patients.

- critère principal :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi a été de 43,8% (158/361) dans le groupe PR, de 68,7% (250/364) dans le groupe T8-PR-TGR et de 74,7% (271/363) dans le groupe T12-PR-TGR soit une augmentation absolue de 24,9% entre les groupes T8-PR-TGR et PR ( $p < 0,0001$ ) et une

<sup>1</sup> patients ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à S 4 et qui étaient également indétectables à S 12

<sup>2</sup> Le score METAVIR évalue la gravité d'une hépatite. Le stade de fibrose est gradué de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose)



augmentation absolue de 30,9% entre les groupes T12-PR-TGR et PR ( $p < 0,0001$ ) dans la population FAS.

Le schéma thérapeutique comportant 12 semaines de télaprévir a été celui retenu par l'AMM.

- autres critères :

La RVS à la semaine 72 a été de 43,8% (158/361) dans le groupe PR, de 66,8% (243/364) dans le groupe T8-PR-TGR et de 73% (265/363) dans le groupe T12-PR-TGR soit une augmentation de 23% entre les groupes T8-PR-TGR et PR ( $p < 0,0001$ ) et une augmentation de 39,2% entre les groupes T12-PR-TGR et PR ( $p < 0,0001$ ).

Une réponse virologique rapide définie par une charge virale indétectable à S 4 a été observée chez 9,4% (34/361) des patients du groupe PR, chez 66,5% (242/364) du groupe T8-PR-TGR et chez 67,8% (246/363) du groupe T12-PR-TGR.

Une réponse virologique rapide étendue (RVRe+) définie par une charge virale indétectable à S 4 et à S 12 a été observée chez 8% (29/361) des patients du groupe PR, chez 56,9% (207/364) du groupe T8-PR-TGR et chez 58,4% (212/363) du groupe T12-PR-TGR. Près de 60% des patients des groupes T8-PR-TGR et T12-PR-TGR ont donc été éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines.

La RVS à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi a été plus fréquente parmi ceux ayant une charge virale indétectable à S 4 et à S 12 (RVRe+) et a été comprise entre 83% et 97% selon les groupes (cf tableau 2).

Tableau 2 : RVS à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi selon la détectabilité de la charge virale à S 4 et S 12 : étude ADVANCE

RVS à la 24 <sup>ème</sup> semaine de suivi	Groupe PR (N=361)	Groupe T8-PR-TGR (N=364)	Groupe T12-PR-TGR (N=363)
RVRe+	28/29 (96,6%)	171/207 (82,6%)	189/212 (89,2%)
RVRe-	130/332 (39,2%)	79/157 (50,3%)	82/151 (54,3%)

eRVR : charge virale indétectable à S 4 et S 12

Le pourcentage de rechute<sup>3</sup> a été de 27,9% (64/229) dans le groupe PR, de 9,5% (28/295) dans le groupe T8-PR-TGR et de 8,6% (27/314) dans le groupe T12-PR-TGR.

Les pourcentages de patients ayant rechuté parmi ceux ayant une charge virale indétectable à S 4 et à S 12 (RVRe+) ont été de 0% (0/28) dans le groupe PR, de 9,3% (18/194) dans le groupe T8-PR-TGR et de 6,8% (14/207) dans le groupe T12-PR-TGR.

Des analyses en sous-groupes ont été effectuées, notamment en fonction de paramètres ayant un impact potentiel sur la réponse virologique soutenue, à savoir le génotype, la charge virale initiale ainsi que le stade de la fibrose.

La réponse virologique soutenue a été plus fréquente chez les patients de génotype 1b, ayant une charge virale initiale  $< 800\ 000$  UI/ml et chez les patients sans cirrhose.

A noter cependant que le nombre de patients ayant une cirrhose (score METAVIR F4) était très faible (6%) dans cette étude.

### **Etude ILLUMINATE (étude 111)**

Etude randomisée ouverte dont l'objectif principal était de montrer la non-infériorité du télaprévir associé au peginterféron et à la ribavirine pendant 24 semaines (T12-PR24) ou pendant 48 semaines (T12-PR48) en termes de réponse virologique soutenue chez des adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 et non préalablement traités **par interféron alfa** parmi ceux obtenant une réponse virologique rapide étendue (RVRe) définie par une charge virale ARN-VHC indétectable aux semaines 4 et 12.

<sup>3</sup> proportion de sujets ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement mais détectable à la fin du suivi

Les critères d'inclusion et de non inclusion étaient similaires à ceux de l'étude ADVANCE décrite ci-dessus.

#### Traitement :

La randomisation, réalisée à la semaine 20, a été stratifiée selon le génotype du VHC (1a ou 1b) et la charge virale d'ARN-VHC (< 800 000 UI/ml versus ≥ 800 000 UI/ml).

Pendant les 12 premières semaines, tous les patients ont été traités par télaprévir (750 mg toutes les 8 heures soit 2 comprimés 3 fois/j), peginterféron alfa-2a (180 µg/semaine par voie sous-cutanée) et ribavirine (1000 mg/jour pour les patients pesant moins de 75 kg ou 1200 mg/jour si ≥ 75 kg par voie orale en deux prises).

Puis, la bithérapie (peginterféron et à la ribavirine) a été administrée pendant 12 ou 36 semaines supplémentaires en fonction de la détectabilité de la charge virale aux semaines 4 et 12 (RVRe) et de la randomisation réalisée à S 20.

A la semaine 20, les patients ayant poursuivi le traitement et qui ont obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe+)<sup>4</sup> ont été randomisés pour arrêter la bithérapie à la semaine 24 soit une durée totale de traitement de 24 semaines (groupe T12-PR24, N=162) ou pour la continuer jusqu'à la semaine 48 (groupe T12-PR48, N=160).

Les patients qui n'ont pas obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe-) ont été traités pendant une durée totale de traitement de 48 semaines (N=118).

En cas d'ARN-VHC plasmatique > 1 000 UI/ml à S 4, le télaprévir était arrêté.

A la suite d'amendements au protocole, la réduction des doses de ribavirine était prévue alors que l'administration d'érythropoïétine était interdite pour la prise en charge de l'anémie.

Critère principal : obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS), définie comme une charge virale ARN-VHC indétectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi après la fin du traitement de 24 semaines (T12-PR24) ou de 48 semaines (T12-PR48) parmi les patients ayant eu une réponse virologique rapide étendue (RVRe+)<sup>4</sup> dans la population FAS (Full Analysis Set) incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement (peginterféron alfa-2a, ribavirine ou télaprévir).

L'analyse statistique se fondait sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de RVS (T12-PR24 moins T12-PR48) était supérieure à -10,5%.

#### Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires à celles de l'étude ADVANCE, à l'exception d'une proportion plus importante de sujets noirs, de patients ayant une cirrhose et un génotype 1a.

Au total, 540 patients ont été inclus : 352 (65%) ont obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe+) et ont été randomisés, 118 patients n'ont pas obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe-) et 100 autres ont arrêté l'étude avant la randomisation réalisée à la semaine 20.

Parmi les 352 patients ayant obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe+), le pourcentage de RVS à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi (critère principal) a été de 92% (144/156) dans le groupe T12-PR24 et de 88% (139/158) dans le groupe T12-PR48.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des pourcentages de RVS entre les groupes T12-PR24 et T12-PR48 chez les patients RVRe+ a été supérieure à la borne de non infériorité de -10,5% définie au protocole dans la population per protocole (4,5% IC<sub>95%</sub> [-2,1% ; 11,1%]). Des résultats similaires ont été observés en analyse ITT.

Par conséquent, la non-infériorité d'un schéma thérapeutique associant télaprévir à une bithérapie pendant 24 semaines (T12-PR24) par rapport à une bithérapie pendant 48

<sup>4</sup> patients ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à S 4 et qui étaient également indétectables à S 12

semaines (T12-PR48) a été démontrée en termes de réponse virologique soutenue chez les patients ayant obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe+).

Au total, chez les adultes non cirrhotiques et non préalablement traités, la durée de la bithérapie par peginterféron alpha et ribavirine validée par l'AMM faisant suite aux 12 semaines de trithérapie dépend de la détectabilité de la charge virale durant le traitement à S 4 et S 12. Lorsqu'une réponse virologique rapide étendue est obtenue, 12 semaines supplémentaires de bithérapie sont recommandées, soit une durée totale de traitement de 24 semaines. En revanche, lorsque la charge virale est détectable à S 4 ou à S 12, 36 semaines supplémentaires de bithérapie sont recommandées, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

Chez les patients cirrhotiques et non préalablement traités pour lesquels les données sont limitées, le schéma thérapeutique validé par l'AMM de manière conservatrice comporte une trithérapie pendant 12 semaines associant télaprévir, peginterféron alfa-2a et ribavirine suivie par 36 semaines supplémentaires de bithérapie, indépendamment de l'indétectabilité de la charge virale à S 4 et S12, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

A titre informatif, parmi les 30 patients cirrhotiques ayant obtenu une RVRe+ dans l'étude ILLUMINATE, 12/18 ont obtenu une RVS dans le groupe comportant une durée totale de traitement de 24 semaines et 11/12 avec une durée totale de traitement de 48 semaines.

### 3.1.2 Adultes en échec à un traitement antérieur

#### **Etude REALIZE (étude C216)**

Etude randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de deux schémas thérapeutiques de télaprévir associé au peginterféron alfa-2a et à la ribavirine (TPR simultané et TPR différé) versus peginterféron alfa-2a et à la ribavirine (PR) chez des adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 en échec à une bithérapie (peginterféron alfa-2a ou 2b et ribavirine).

#### **Principaux critères d'inclusion :**

- adultes âgés de 18 à 70 ans atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue :
  - patients rechuteurs : la rechute était définie par une charge virale indétectable à la fin du traitement antérieur puis détectable pendant la période de suivi de 24 semaines ;
  - patients non répondeurs : la non réponse était définie par la persistance de l'ARN viral à la fin du précédent traitement d'au moins 12 semaines. Les patients non répondeurs comportaient 2 sous-groupes :
    - non répondeurs à réponse partielle : diminution de la charge virale  $\geq 2 \log_{10}$
    - non répondeurs à réponse nulle : diminution de la charge virale  $< 2 \log_{10}$
- disponibilité d'une biopsie du foie,
- pour les patients ayant une fibrose ou une cirrhose : absence de diagnostic ou de suspicion de carcinome hépatocellulaire.

#### **Principaux critères de non inclusion :**

- patients co-infectés par le VIH ou le virus de l'hépatite B,
- maladie du foie décompensée,
- patients ayant un antécédent de transplantation d'organe (à l'exception des greffes de cornée et de peau),
- patients échappeurs à un traitement antérieur définis par une charge virale indétectable puis de nouveau détectable pendant le traitement antérieur.

**Traitement** : les patients ont été randomisés (1 : 2 : 2) dans 3 groupes.

La randomisation a été stratifiée selon la charge virale d'ARN-VHC ( $< 800\,000$  UI/ml versus  $\geq 800\,000$  UI/ml) et la réponse au traitement antérieur (rechuteurs versus non répondeurs). Chez les patients non répondeurs, une stratification supplémentaire a été effectuée entre les non répondeurs à réponse partielle et les non répondeurs à réponse nulle.

Tous les groupes de traitement ont comporté pendant 48 semaines une bithérapie pégylée associant peginterféron alfa-2a (180 µg/semaine par voie sous-cutanée) et ribavirine (1000 mg/jour pour les patients pesant moins de 75 kg ou 1200 mg/jour si  $\geq$  75 kg par voie orale en deux prises).

Le télaprévir a été administré pendant 12 semaines à la posologie de 750 mg toutes les 8 heures (soit 2 comprimés 3 fois/j) soit dès le début du traitement dans le groupe TPR simultané soit après une bithérapie initiale de 4 semaines dans le groupe TPR différé.

1. Groupe PR (N=132) :

bithérapie par peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines associée à un placebo pendant les 16 premières semaines.

2. Groupe TPR simultané (N=266) : association simultanément de

- télaprévir pendant 12 semaines puis placebo pendant 4 semaines
- bithérapie par peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines.

3. Groupe TPR différé (bithérapie initiale de 4 semaines) (N=264) : association de

- placebo pendant 4 semaines puis télaprévir pendant 12 semaines (de S 5 à S 16)
- bithérapie par peginterféron alfa-2a et ribavirine pendant 48 semaines.

En cas d'ARN-VHC plasmatique  $>100$  UI/mL à S 4, S 6 et S 8 après le début de traitement par télaprévir, le télaprévir était arrêté et le peginterféron et la ribavirine étaient poursuivis.

A la suite d'amendements au protocole, la réduction des doses de ribavirine était prévue alors que l'administration d'érythropoïétine était interdite pour la prise en charge de l'anémie.

Critère principal : obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS), définie comme une charge virale ARN-VHC indétectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi après la fin du traitement planifié de 48 semaines, dans la population FAS (Full Analysis Set) incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement (peginterféron alfa-2a, ribavirine ou télaprévir/placebo).

L'analyse principale a porté sur la comparaison entre les groupes TPR simultané versus PR et TPR différé versus PR.

Si la supériorité des groupes TPR simultané et TPR différé était démontrée par rapport au groupe PR, une analyse de non-infériorité entre les groupes TPR simultané et TPR différé était prévue.

L'analyse statistique se fondait sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de RVS (TPR simultané moins TPR différé) était supérieure à -10%.

Critères secondaires, notamment :

- RVS parmi les patients ayant une réponse virologique rapide (RVR) définie par une charge virale ARN-VHC indétectable 4 semaines après le début du traitement par télaprévir ou par placebo ;
- RVS parmi les patients ayant une réponse virologique rapide étendue (RVRe) définie par une charge virale ARN-VHC indétectable 4 et 12 semaines après le début du traitement par télaprévir ou par placebo ;
- pourcentage de rechute à S 72 définie par la proportion de sujets ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement mais détectable à la fin du suivi.

Résultats :

Au total, 662 patients ont été inclus. Près de 93% des patients étaient caucasiens. L'âge médian des patients était de 51 ans (21-70 ans) et 70% des patients étaient des hommes. Un peu plus de la moitié (54%) des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 46% par un VHC de génotype 1b. La plupart des patients (89%) avaient une charge virale initiale très élevée ( $\geq$  800 000 UI/ml). Le pourcentage de patients ayant un score de fibrose

METAVIR<sup>2</sup> F0/1/2 était de 52%. Une cirrhose (score METAVIR F4) était présente chez 26% (169/662) des patients.

Environ la moitié (53,5%) des patients inclus étaient rechuteurs à un traitement antérieur, 18,7% non répondeurs partiels et 27,8% répondeurs nuls.

- critère principal :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi a été de 16,7% dans le groupe PR, de 64,3% dans le groupe TPR simultané et de 66,3% dans le groupe TPR différé soit une augmentation absolue de 46,8% entre les groupes TPR simultané et PR (p<0,001) et une augmentation absolue de 49,8% entre les groupes TPR différé et PR (p<0,001) dans la population FAS.

La différence de RVS entre les groupes comportant du télaprévir par rapport au groupe PR en fonction de la réponse au traitement antérieur a été de (TPR simultané vs PR et TPR différé vs PR) :

- patients rechuteurs : 60,5% (83,4% vs 23,5%) et 64,9% (87,9% vs 23,5%) ;
- patients non répondeurs : 35% entre chacun des groupes (41,3% vs 9,4% et 41,5% vs 9,4%).

La RVS à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi dans le sous-groupe des patients rechuteurs s'est montrée supérieure à celle obtenue chez les non répondeurs (cf tableau 3). Le pourcentage de RVS a été le moins élevé (environ 30%) dans la strate des patients répondeurs nuls à un traitement antérieur par peginterféron alpha et ribavirine.

Tableau 3 : RVS selon la réponse au traitement antérieur : étude REALIZE

RVS à la 24 <sup>ème</sup> semaine de suivi	Groupe PR (N=132)	Groupe TPR simultané (N=266)	Groupe TPR différé (N=264)
Réponse au traitement antérieur			
Rechuteurs	16/68 (23,5%)	121/145 (83,4%)	124/141 (87,9%)
Non répondeurs :	6/64 (9,4%)	50/121 (41,3%)	51/123 (41,5%)
- répondeurs partiels	4/27 (14,8%)	29/49 (59,2%)	26/48 (54,2%)
- répondeurs nuls	2/37 (5,4%)	21/72 (29,2%)	25/75 (33,3%)

- autres critères :

La RVS à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi a été plus fréquente parmi les patients ayant obtenu une RVR<sup>5</sup> ou une RVRe<sup>6</sup> (cf tableau 4).

Tableau 4 : RVS selon la RVR ou la RVRe : étude REALIZE

RVS à la 24 <sup>ème</sup> semaine de suivi	Groupe PR (N=132)	Groupe TPR simultané (N=266)	Groupe TPR différé (N=264)
Patients ayant obtenu une RVR			
Rechuteurs	2/2 (100%)	91/101 (90%)	116/126 (92%)
Non répondeurs	1/1 (100%)	33/51 (65%)	39/62 (63%)
Patients ayant obtenu une RVRe			
Rechuteurs	2/2 (100%)	91/95 (96%)	116/123 (94%)
Non répondeurs	1/1 (100%)	33/46 (72%)	38/57 (67%)

La RVS a été observée plus fréquemment lorsque la diminution de la charge virale à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement a été  $\geq 1 \log_{10}$  par rapport à une diminution  $< 1 \log_{10}$  en particulier (cf tableau 5).

A noter cependant que les effectifs dans plusieurs sous-groupes étaient très faibles, en particulier dans le groupe PR.

<sup>5</sup> Réponse virologique rapide : charge virale ARN-VHC indétectable 4 semaines après le début du traitement par télaprévir ou par placebo

<sup>6</sup> Réponse virologique rapide étendue : charge virale ARN-VHC indétectable 4 et 12 semaines après le début du traitement par télaprévir ou par placebo

Tableau 5 : RVS selon la diminution de la charge virale à S 4 et selon la réponse au traitement antérieur : étude REALIZE

RVS à la 24 <sup>ème</sup> semaine de suivi	Groupe PR (N=132)	Groupe TPR simultané (N=266)	Groupe TPR différé (N=264)
Diminution de la charge virale < 1 log <sub>10</sub> à S 4			
Rechuteurs	0/6 (0%)	-	8/13 (62%)
Non répondeurs	0/31 (0%)	0/2 (0%)	16/59 (27%)
Diminution de la charge virale ≥ 1 log <sub>10</sub> à S 4			
Rechuteurs	15/55 (27%)	114/133 (86%)	106/113 (94%)
Non répondeurs	6/29 (21%)	48/110 (44%)	31/55 (57%)

Parmi les patients ayant eu une charge virale indétectable à la fin du traitement, le pourcentage de rechute à S 72 a été du même ordre entre les groupes TPR simultané (19,5%) et TPR différé (17%). Les patients rechuteurs à un traitement antérieur ont rechuté moins fréquemment que les patients non répondeurs (7% vs 21-27%), cf tableau 6.

Tableau 6 : pourcentage de rechute à S 72 selon la réponse au traitement antérieur : étude REALIZE

pourcentage de rechute à S 72	Groupe PR (N=132)	Groupe TPR simultané (N=266)	Groupe TPR différé (N=264)
Rechuteurs	30/46 (65%)	10/135 (7%)	9/138 (7%)
Non répondeurs :	3/9 (33%)	16/69 (23%)	18/72 (25%)
- répondeurs partiels	0/4 (0%)	8/39 (21%)	9/36 (25%)
- répondeurs nuls	3/5 (60%)	8/30 (27%)	9/36 (25%)

Des analyses en sous-groupes ont été effectuées, notamment en fonction de paramètres ayant un impact potentiel sur la réponse virologique soutenue, à savoir le génotype, la charge virale initiale ainsi que le stade de la fibrose.

Chez les patients rechuteurs, la RVS, dans les groupes comportant du télaprévir, a été du même ordre quel que soit le sous-type du génotype (1a ou 1b), la charge virale initiale et le stade de fibrose (groupes TPR groupés : F0-2 : 86%, F3 : 85%, F4 : 84% ; groupe PR : F0-2 : 32%, F3 : 13%, F4 : 13%).

Chez les patients répondeurs partiels et répondeurs nuls, la RVS, dans les groupes comportant du télaprévir, a été plus fréquente chez les patients de génotype 1b, à charge virale initiale élevée (< 800 000 UI/ml vs ≥ 800 000 UI/ml) et chez les patients avec moins de fibrose :

- répondeurs partiels : groupes TPR groupés : F0-2 : 72%, F3 : 56%, F4 : 34% ; groupe PR : F0-2 : 18%, F3 : 0%, F4 : 20% ;
- répondeurs nuls : groupes TPR groupés : F0-2 : 41%, F3 : 39%, F4 : 14% ; groupe PR : F0-2 : 6%, F3 : 0%, F4 : 10%.

A noter cependant que les patients ayant une charge virale initiale < à 800 000 UI/ml ont représenté 11% des patients inclus et que le nombre de patients par score de fibrose METAVIR était faible dans chacun des groupes de traitement (<30).

Détermination des schémas de traitement :

La supériorité des 2 groupes de traitement comportant du télaprévir ayant été démontrée par rapport au placebo, l'analyse consécutive de non-infériorité prévue au protocole a été réalisée.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des pourcentages de RVS a été inférieure à la borne prédéfinie de - 10% pour l'ensemble de la population (-3,0% IC<sub>95%</sub> [-13% ; 7%]) et pour chacun des sous-groupes en fonction de la réponse au traitement antérieur : patients rechuteurs : -4,3% [-12,6%, 3,9%] et patients non-répondeurs : -0,4% [-13,6%, 12,9%]

En conséquence, la non-infériorité du groupe TPR simultané par rapport au groupe TPR différé n'a pas été démontrée en termes de RVS à S 72.

En dépit d'une non-infériorité non démontrée entre les groupes TPR simultané et TPR différé mais considérant l'absence de différence significative en termes de rechute, d'échec virologique durant le traitement et d'émergence de variants VHC résistants, le schéma thérapeutique associant d'emblée le télaprévir au peginterféron alpha et à la ribavirine a été celui retenu par l'AMM (groupe TPR simultané).

Au total, chez les patients non répondeurs (répondeurs partiels et répondeurs nuls), le schéma thérapeutique validé comporte 12 semaines de trithérapie (télaprévir peginterféron et ribavirine) suivies par 36 semaines de peginterféron et ribavirine, soit une durée totale de traitement de 48 semaines (ce qui correspond au schéma évalué dans le groupe TPR simultané).

En revanche, chez patients non cirrhotiques et rechuteurs à un traitement antérieur, une durée de traitement différente de celle étudiée dans l'étude REALIZE a été validée lorsque la charge virale est indétectable à S 4 et S 12. Ce schéma thérapeutique guidé par la réponse comporte 12 semaines de trithérapie (télaprévir, peginterféron et ribavirine) suivies par 12 semaines de peginterféron et ribavirine, soit une durée totale de traitement de 24 semaines. Lorsque la charge virale est détectable à S 4 ou à S 12, le schéma thérapeutique est identique à celui validé chez les patients non répondeurs.

## **3.2. Effets indésirables**

### **3.2.1 Données de tolérance issues des études de phase II et III (cf RCP)**

Les événements indésirables liés au télaprévir associé au peginterféron et à la ribavirine les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 1/10$ ) ont été : anémie, nausées, diarrhée, vomissements, hémorroïdes, proctalgie, prurit, éruption cutanée.

Les événements indésirables d'intensité modérée ou plus ( $\geq$  grade 2) ont été plus fréquents chez les patients traités par télaprévir et peginterféron et ribavirine que chez ceux traités par peginterféron et ribavirine.

Pendant la phase de traitement par télaprévir/placebo, les événements indésirables de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés dans le groupe télaprévir (fréquence  $\geq 1\%$ ) ont été : anémie, éruption cutanée, thrombopénie, lymphopénie, prurit et nausées.

#### Événements indésirables particuliers

##### Eruption cutanée

Dans les études cliniques de phase II et III versus placebo, les éruptions cutanées ont été plus sévères et plus fréquentes (55% vs 33%) avec l'association du télaprévir au peginterféron alfa et à la ribavirine qu'avec la bithérapie.

Les éruptions cutanées sévères (principalement de type eczémateux, prurigineux et recouvrant plus de 50% de la surface corporelle) ont été rapportées chez 4,8% des patients ayant reçu un traitement par télaprévir en association au peginterféron alfa et de la ribavirine versus 0,4% des patients ayant reçu uniquement du peginterféron alfa et de la ribavirine.

Une amélioration des éruptions cutanées est survenue après la fin du traitement ou à l'arrêt du traitement par télaprévir ; cependant la disparition des éruptions cutanées peut prendre plusieurs semaines.

Des cas de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) se présentant sous la forme d'une éruption cutanée associée à une éosinophilie avec un ou plusieurs des signes suivants : fièvre, lymphadénopathie, oedème du visage, et atteinte des organes internes (hépatique, rénale, pulmonaire) ont été suspectés chez 0,4% des patients. Un syndrome de Stevens-Johnson a été observé chez moins de 0,1% des patients. Toutes ces réactions ont disparu à l'arrêt du traitement.

En raison de la survenue d'éruptions cutanées, 5,8% des patients ont arrêté le télaprévir et 2,6% ont arrêté la trithérapie versus 0% chez les patients traités uniquement par bithérapie (peginterféron alfa et ribavirine).

##### Anémie

Dans les études cliniques de phase II et III versus placebo, l'anémie (définie par une concentration en hémoglobine  $< 10$  g/dl) a été plus fréquente avec l'association du télaprévir

au peginterféron alfa et à la ribavirine qu'avec le peginterféron alfa et à la ribavirine : 32,1% vs 14,8% (dont concentration en hémoglobine < 8,5 g/dl : 8% vs 2%).

La prise en charge de l'anémie a comporté plus fréquemment chez les patients traités par télaprévir associé à la bithérapie que chez ceux traités par bithérapie seule :

- des réductions de dose de ribavirine (lorsque la concentration en hémoglobine était comprise entre 8,5 et 10 g/dl) : 21,6% vs 9,4% ;
- des transfusions : 2,5% vs 0,7% durant la phase de traitement par télaprévir/placebo et 4,6% vs 1,6% pendant toute la période de l'étude.

L'administration d'érythropoïétine n'était pas autorisée dans les études.

En raison de la survenue d'une anémie, 1,9% des patients ont arrêté le traitement par télaprévir et 0,9% ont arrêté la trithérapie versus 0,5% chez les patients traités uniquement par bithérapie (peginterféron alfa et ribavirine).

#### Signes et symptômes anorectaux

La majorité de ces événements (hémorroïdes, inconfort anorectal, prurit anal et sensation de brûlure anale) ont été d'intensité légère à modérée, très peu ont conduit à un arrêt du traitement et ils ont disparu après la fin de la prise du télaprévir.

### **3.2.2 Données de tolérance issues des études de phase III : ADVANCE, ILLUMINATE et REALIZE**

#### ➤ Adultes non préalablement traités

##### Etude ADVANCE (étude 108)

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 3,6% des patients du groupe PR, 7,7% du groupe T8-PR-TGR et 6,9% du groupe T12-PR-TGR. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt des traitements ont inclus : anémie, fatigue, nausées et éruptions cutanées.

Des événements indésirables graves ont été observés chez 6,6% des patients du groupe PR, 8,5% du groupe T8-PR-TGR et 9,1% du groupe T12-PR-TGR.

##### Etude ILLUMINATE (étude 111)

Parmi les patients ayant obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe+), des arrêts de traitement (télaprévir) pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 13% des patients du groupe T12-PR24 et 13,8% du groupe T12-PR48. Dans le groupe des patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique rapide étendue (RVRe-) des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 11% des patients. Des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt des traitements ont inclus : éruptions cutanées, fatigue, anémie, nausées et vomissements.

Des événements indésirables graves ont été observés chez 2,5% des patients du groupe T12-PR24 (RVRe+) et chez 10% du groupe T12-PR48 (RVRe+).

#### ➤ Adultes en échec à un traitement antérieur : étude REALIZE (étude C216)

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 3% des patients du groupe PR et chez 12,8% du groupe TPR groupés. Des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont inclus : anémie, éruptions cutanées.

Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,3% des patients du groupe PR et chez 12,3% du groupe TPR groupés.

### **3.3. Autres données**

#### **3.3.1 Suivi à long terme**

Un suivi à long terme (3 ans) est en cours de réalisation afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique et les changements de variants VHC chez les sujets n'ayant pas obtenu de RVS (étude EXTEND ou 112).

Les résultats intermédiaires portant sur 123 patients ont montré que 99% (122/123) des patients ont maintenu leur statut RVS tout au long de la période de suivi disponible (durée médiane de 22 mois).



### 3.3.2 Résistance

D'après le RCP, parmi 1 169 patients inclus dans des études de phase III et traités selon un schéma comportant 12 semaines de télaprévir associé au peginterféron alpha et à la ribavirine, 125 ont présenté un échec virologique durant le traitement et 90 ont rechuté.

L'émergence de variants du VHC résistants au télaprévir a été détectée plus fréquemment chez les patients en échec virologique (105/125 soit 84%) que chez patients en rechute (55/90 soit 61%).

L'échec virologique durant le traitement par télaprévir a été plus fréquent chez les répondeurs nuls à un précédent traitement que chez les patients non préalablement traités et rechuteurs ou répondeurs partiels à un précédent traitement.

Parmi 255 patients inclus dans les études de phase III (108, 111 et C216) chez lesquels des variants résistants au télaprévir étaient apparus durant le traitement, 152 patients (60%) n'ont plus présenté de variants résistants (suivi médian de 10 mois).

### 3.3.3 Efficacité et tolérance du télaprévir en association au peginterféron alfa-2b

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance du télaprévir en association au peginterféron alfa-2b n'est disponible chez les patients en échec à un précédent traitement.

Les seules données disponibles reposent sur une étude de phase II ouverte réalisées chez des patients non préalablement traités. La RVS a été comparable entre le groupe comportant du peginterféron alpha-2a (N=80) et celui comportant du peginterféron alfa-2b (N=81). Néanmoins, chez les patients traités par peginterféron alfa-2b, un échappement virologique a été observé plus fréquemment et l'éligibilité à une durée totale de traitement plus courte (24 semaines) a été moins fréquente (cf RCP paragraphe Mises en garde).

### 3.4. Conclusion

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<sup>ème</sup> 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 alpha/ribavirine, pendant 12 semaines suivie d'une bithérapie par peginterféron

alpha/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<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> 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.

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

- les événements indésirables, notamment de grades  $\geq 2$  et les arrêts de traitements en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables de grades  $\geq 3$  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.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. 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 première ou deuxième intention.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen notamment en raison de la toxicité cutanée.

#### Intérêt de santé publique :

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.

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 (GTNDO\*, Plan national de lutte contre les hépatites B et C, 2009-2012).

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.

L'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas documenté.

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.

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.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique modéré pour INCIVO dans cette indication.

\*GTNDO : Groupe technique national de définition des objectifs (DGS-2003)

Il existe une alternative thérapeutique validée par l'AMM, VICTRELIS (bocéprévir).

En conséquence, le service médical rendu par INCIVO est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- du niveau d'efficacité virologique obtenue par l'adjonction du télaprévir à la bithérapie peginterféron alpha/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)

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

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.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La conférence de consensus relative au Traitement de l'hépatite C de février 2002<sup>7</sup> n'ayant pas été actualisée, la place d'INCIVO dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients infectés par le VHC de génotype 1 s'appuie sur les études pivots ADVANCE, ILLUMINATE et REALIZE.

L'objectif du traitement est l'éradication du virus dans le but de prévenir les complications liées à l'infection.

La décision de traiter doit prendre en compte un ensemble de critères dont des critères biochimiques, virologiques et biologiques, notamment le stade de fibrose.

Le traitement de référence de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C consiste en une bithérapie par interféron pégylé/ribavirine pendant 6 à 12 mois. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine, l'interféron pégylé est utilisé en monothérapie. Dans la population des patients infectés par un VHC de génotype 1, cette bithérapie se traduit, en première intention, par un échec thérapeutique chez plus de 50% des patients. Le pourcentage de réponse est encore plus faible lors d'une seconde cure chez des patients en échec.

Dans les études réalisées chez des adultes mono-infectés et non transplantés, en première ligne de traitement ou en échec à l'association peginterféron alpha-2a/ribavirine, en l'absence de décompensation hépatique, un gain absolu en termes de réponse virologique soutenue a été de l'ordre de 30% à 45% avec l'adjonction du télaprévir à la bithérapie peginterféron/ribavirine par rapport à cette bithérapie seule.

A la suite des 12 semaines de traitement associant télaprévir, peginterféron alpha et ribavirine, la durée de la bithérapie (peginterféron alpha/ribavirine) recommandée par l'AMM est de :

- 12 semaines (soit une durée totale de traitement de 24 semaines) : chez les patients non préalablement traités ou rechuteurs à un traitement antérieur et non cirrhotiques obtenant une réponse virologique rapide étendue (caractérisée par une charge virale ARN-VHC indétectable aux 4<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaines de traitement) ;
- 36 semaines (soit une durée totale de traitement de 48 semaines) :
  - chez les patients non préalablement traités ou rechuteurs à un traitement antérieur ayant une charge virale ARN-VHC détectable à S 4 ou S 12,
  - chez tous les patients non répondeurs (répondeurs partiels ou nuls),
  - chez tous les patients cirrhotiques.

La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la mesure répétée de la charge virale. Une charge virale > 1000 UI/ml à la 4<sup>ème</sup> ou à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement impose l'arrêt de la trithérapie (télaprévir, peginterféron et ribavirine).

<sup>7</sup> Conférence de consensus « traitement de l'hépatite C. Février 2002. Disponible sur : [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/Vhc-2002.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Vhc-2002.pdf)

Du fait de la toxicité cutanée préoccupante du télaprévir, la surveillance étroite des éruptions cutanées et des règles spécifiques d'arrêt de traitement décrites dans le RCP sont impératives. Ce risque identifié fait l'objet d'un plan de minimisation des risques.

Une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse, notamment une réponse virologique rapide, le 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.

La décision thérapeutique doit également prendre en compte la possibilité d'inclusion dans des essais cliniques évaluant de nouvelles molécules pour les patients cirrhotiques répondeurs nuls à un traitement antérieur, au vu des données limitées et des faibles pourcentages de RVS observés.

Une étude comparant deux inhibiteurs de protéase (bocéprévir et télaprévir) n'est pas disponible compte tenu des développements cliniques concomitants.

Par ailleurs, aucune donnée clinique n'est disponible concernant le retraitement des patients ayant échoué à un traitement comportant un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC.

#### Place d'INCIVO dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée, compte tenu des niveaux d'efficacité virologique qui diffèrent en fonction des sous-populations évaluées et de son profil de tolérance, le télaprévir, de même que le bocéprévir, en association à l'interféron pégylé et à la ribavirine,

- constituerait une nouvelle modalité thérapeutique adaptée à certains profils de patients non préalablement traités,
- devrait représenter le traitement de référence chez certains patients en échec à la bithérapie.

#### **4.4. Population cible**

La population cible est représentée par les patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 non préalablement traités et en échec à un traitement antérieur, en l'absence de décompensation hépatique.

Les données épidémiologiques concernant l'hépatite C sont issues principalement de l'enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2004<sup>8</sup>.

La prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France à environ 0,84% (IC 95%: 0,65-1,10) soit 367 055 personnes (269 361-464 750).

Chez les personnes ayant des anticorps anti-VHC, la prévalence de l'infection chronique (ARN positif) a été estimée à 65% (IC 95%: 50-78), ce qui correspond à une prévalence globale dans la population de 0,53% (IC 95%: 0,40-0,70) soit 232 196 personnes (167 869 - 296 523) âgées de 18 à 80 ans.

Seulement 59,1% de ces personnes sont diagnostiquées, soit 137 228 patients (99 210-175 245) auxquels il convient de déduire 23 000 personnes car porteuses du VIH et co-infectées par le VHC<sup>9</sup>, INCIVO n'étant pas indiqué chez les patients co-infectés par le VIH, soit 114 228 (76 210-152 245).

Une part de ceux-ci ne pourra être traitée suite à une contre-indication au traitement (décompensation hépatique par exemple). La population peut être estimée à environ 10%<sup>10</sup> soit 113 026 (68 589-137 020) personnes susceptibles de bénéficier d'un traitement.

Environ 60% des cas d'hépatite C en France sont de génotype 1<sup>11</sup>.

<sup>8</sup> Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 - Institut de veille sanitaire, InVS, Saint-Maurice, mars 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>9</sup> Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatitis.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf)

<sup>10</sup> Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires 2001-2006. Institut de veille sanitaire - Avril 2008. [http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite\\_c/poleref\\_volontaire/stades\\_cliniques.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_c/poleref_volontaire/stades_cliniques.pdf)

En conséquence, la population susceptible de recevoir un traitement serait de l'ordre de 67 816 patients (41 153 à 82 212).

En plus des cas déjà diagnostiqués, il faut tenir compte des nouveaux cas d'hépatite C qui seront diagnostiqués au cours de l'année. Ce chiffre est estimé à 5 000 nouveaux cas par an en France<sup>12</sup> soit environ 3 000 nouveaux cas de génotype 1.

Chez les patients virémiques nouvellement pris en charge pour une hépatite C au sein des pôles de référence, en 2007, un traitement antiviral a été institué chez 26% des patients, était prévu pour 19% des patients et non prévu pour 55% des patients<sup>13</sup>.

Par ailleurs, en 2006, environ 72 500 personnes atteintes d'hépatite C étaient en ALD n°6 « Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »<sup>15</sup>.

Enfin, il faudrait pouvoir estimer le nombre de patients non préalablement traités ou en échec à un traitement antérieur susceptibles de bénéficier de l'ajout d'un inhibiteur de protéase en plus de la bithérapie pégylée standard.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai de un an au vu des données cliniques actualisées, notamment celles de tolérance cutanée.

**4.5.1 Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription

**4.5.2 Taux de remboursement** : 65%

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.

---

<sup>11</sup> Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence Données épidémiologiques 2001-2007 INVS

<sup>12</sup> Roudot-Thoraval F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ;26 :B138-B143

<sup>13</sup> Institution d'un traitement anti-viral (a) chez les patients virémiques nouvellement pris en charge pour une hépatite C au sein des pôles de référence – Données 2004-2007