



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

14 décembre 2011

**VICTRELIS 200 mg, gélules**  
**B/336 (CIP 419 467-9)**

**MSD France**

bocéprévir  
Code ATC : J05AE12 (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) : 18/07/2011

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

bocéprévir

### 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

« Victrelis est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

### 1.4. Posologie

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

#### Posologie

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

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

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

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

Tableau 1

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

	EVALUATION* (Taux d'ARN-VHC†)		ACTION
	A la semaine de traitement 8	A la semaine de traitement 24	
<b>Patients non préalablement traités</b>	Indéteçtable	Indéteçtable	<i>Durée du traitement = 28 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (peginterféron alfa et ribavirine [PR] + Victrelis) et arrêter le traitement à la fin de la semaine 28 (S 28).
	Déteçtable	Indéteçtable	<i>Durée du traitement = 48 semaines‡</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de S 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
<b>Patient en échec à un précédent traitement</b>	Indéteçtable	Indéteçtable	<i>Durée du traitement = 48 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de la semaine 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
	Déteçtable	Indéteçtable	
<p><b>*Règles d'arrêt de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si le patient a un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) supérieur ou égal à 100 UI/ml à S 12; arrêter la trithérapie.</li> <li>- Si le patient a un ARN-VHC déteçtable confirmé à S 24; arrêter la trithérapie.</li> </ul> <p>†Dans les essais cliniques, l'ARN-VHC plasmatique a été mesuré par méthode Roche COBAS Taqman 2.0, avec une limite de détection à 9,3 UI/ml et une limite de quantification à 25 UI/ml.</p> <p>‡Ce schéma n'a été testé que chez les patients répondeurs lents en échec à un précédent traitement (voir rubrique 5.1).</p>			

**Tous les patients cirrhotiques et répondeurs nuls**

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

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

[...]

« *Réduction de dose*

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Victrelis.

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié au peginterféron alfa et/ou à la ribavirine, la posologie de peginterféron alfa et/ou de ribavirine doit être réduite. Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la

ribavirine pour des informations complémentaires sur les modalités de réduction de dose et/ou d'arrêt de la prise du peginterféron alfa et/ou de la ribavirine. Victrelis ne doit pas être administré en l'absence de peginterféron alfa et ribavirine.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose de Victrelis n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose de Victrelis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Victrelis n'a pas été étudié chez les patients avec une cirrhose décompensée (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

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

##### *Sujets âgés*

Les études cliniques sur Victrelis n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. L'expérience d'autres études cliniques n'a pas permis d'identifier de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes (voir rubrique 5.2). »

## 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
J05AE12	Bocéprévir

### 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 19/09/2011 : INCIVO (télaprévir).

### 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 bocéprévir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine versus le peginterféron alfa et la ribavirine chez des adultes non préalablement traités et chez des patients rechuteurs ou répondeurs partiels à un traitement antérieur, en l'absence de décompensation hépatique :

- 2 études pivots réalisées avec le peginterféron alfa 2<sub>b</sub> (SPRINT2 et RESPOND2) et
- une étude réalisée avec le peginterféron alfa-2<sub>a</sub> (P05685).

La Commission souligne que le bocéprévir n'a pas été évalué chez des patients répondeurs nuls au traitement antérieur.

Par ailleurs, 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 SPRINT2 (P05216)<sup>1</sup>

Etude randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de deux schémas thérapeutiques de bocéprévir associé au peginterféron alfa-2b et à la ribavirine (BPR et BPR-TGR) versus le peginterféron alfa-2b et la ribavirine (PR) chez des adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 et non préalablement traités par interféron alfa.

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

- adultes  $\geq$  18 ans atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 avec une charge virale ARN-VHC  $\geq$  10 000 UI/mL,
- disponibilité d'une biopsie du foie,
- pour les patients ayant une fibrose ou une cirrhose : disponibilité d'un résultat d'ultrason sans 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,
- 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 ( $\leq$  400 000 UI/ml versus  $>$  400 000 UI/ml).

Dans chacun des groupes, lors d'une phase initiale, une bithérapie pégylée de 4 semaines associant peginterféron alfa-2b à la posologie de 1,5  $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée et ribavirine avec une posologie comprise entre 600-1400 mg/jour par voie orale en 2 prises a été administrée. Puis, les patients ont été traités avec l'un des 3 schémas suivants :

###### 1. Groupe PR (N=363) :

bithérapie pégylée initiale de 4 semaines suivie pendant 44 semaines de l'association de :

- peginterféron alfa-2b : 1,5  $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 600-1400 mg/jour par voie orale en deux prises
- placebo

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

## 2. Groupe BPR (N=366) :

bithérapie pégylée initiale de 4 semaines suivie pendant 44 semaines de l'association de :

- bocéprévir : 800 mg (4 gélules) trois fois/j par voie orale
- peginterféron alfa-2b : 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 600-1400 mg/jour par voie orale en deux prises

## 3. Groupe BPR-TGR (Traitement Guidé par la Réponse) (N=368) :

bithérapie pégylée initiale de 4 semaines suivie pendant 24 semaines de l'association de :

- bocéprévir : 800 mg (4 gélules) trois fois/j par voie orale
- peginterféron alfa-2b : 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 600-1400 mg/jour par voie orale en deux prises

puis poursuite ou non de la bithérapie (peginterféron et ribavirine) en fonction de la négativation de la charge virale à S 8 et S 24 :

- répondeurs rapides<sup>2</sup> : arrêt du traitement à S 28, soit une durée totale de traitement de 28 semaines
- répondeurs lents<sup>3</sup> : bithérapie (peginterféron et ribavirine) et placebo pendant 20 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

En cas d'ARN-VHC plasmatique détectable à S 24, les traitements étaient arrêtés.

La prise en charge de l'anémie (par la réduction des doses de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine) était laissée à la discrétion des investigateurs.

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, dans la population FAS (Full Analysis Set) incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement (peginterféron alfa-2b, ribavirine ou bocéprévir/placebo). L'analyse principale a porté sur la comparaison entre les groupes BPR versus PR puis BPR-TGR versus PR.

### Critères secondaires, notamment :

- réponse virologique soutenue (RVS) dans la population MITT incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou de placebo. Ce critère secondaire a été rajouté suite à un amendement au protocole.
- proportion de patients ayant une réponse virologique soutenue (RVS) parmi les patients ayant une charge virale indétectable à S4, S 8.

### Résultats :

Au total, 1099 patients ont été randomisés : 938 patients caucasiens et 159 afro-américains. Parmi les patients randomisés, 1097 ont reçu au moins une dose de traitement quel qu'il soit (population FAS) et 1048 ont reçu au moins une dose de bocéprévir ou placebo (population MITT).

L'âge moyen des patients était de 49,1 ans (18-76 ans) et 60% des patients étaient des hommes. La moitié des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 36% par un VHC de génotype 1b. La plupart des patients (85%) avaient une charge virale initiale très élevée (> 800 000 UI/ml). Le pourcentage de patients ayant un score de fibrose METAVIR<sup>4</sup> F0/1/2 était de 86%. Une cirrhose (score METAVIR F4) était présente chez 5% (53/1097) des patients.

<sup>2</sup> Patients ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à S 8 et qui étaient également indétectables à S 24

<sup>3</sup> Patients ayant un taux d'ARN-VHC détectable à S 8 ou toute semaine de traitement ultérieure, mais qui étaient ensuite indétectables à S 24

<sup>4</sup> Le score METAVIR évalue la gravité d'une hépatite. Le stade de fibrose est gradué de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose)

- critère principal :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi a été de 37,8% dans le groupe PR, de 66,1% dans le groupe BPR et de 63,3% dans le groupe BPR-TGR soit une augmentation absolue de 28,4% entre les groupes BPR et PR ( $p < 0,0001$ ) et une augmentation absolue de 25,6% entre les groupes BPR-TGR et PR ( $p < 0,0001$ ) dans la population FAS. Des résultats similaires ont été observés en analyse MITT.

- autres critères :

La RVS a été observée plus fréquemment lorsque la diminution de la charge virale à la phase initiale de bithérapie (S 4) a été  $\geq 1 \log_{10}$  par rapport à une diminution  $< 1 \log_{10}$  et avec le bocéprevir associé à la bithérapie par rapport à la bithérapie (cf tableau 2).

Une charge virale indétectable à S 4 a été observée chez 8% (30/363) des patients du groupe PR, chez 5% des groupes BPR (20/366) et BPR-TGR (19/368). Parmi ces patients ayant obtenu une charge virale indétectable à S 4, le pourcentage de réponse virologique soutenue a été de 97% dans le groupe PR, de 90% dans le groupe BPR et de 89% dans le groupe BPR-TGR (cf tableau 2).

Tableau 2 : RVS à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi selon la charge virale à S 4 ou S 8 : étude SPRINT2

RVS à la 24 <sup>ème</sup> semaine de suivi	Groupe PR (N=363)	Groupe BPR (N=366)	Groupe BPR-TGR (N=368)
Diminution de la charge virale à S 4			
$< 1 \log_{10}$	3/83 (4%)	36/95 (38%)	27/97 (28%)
$\geq 1 \log_{10}$	133/260 (51%)	200/254 (79%)	203/252 (81%)
Charge virale indétectable à			
S 4	29/30 (97%)	18/20 (90%)	17/19 (89%)
S 8	51/60 (85%)	184/204 (90%)	184/208 (88%)

Le pourcentage de rechute<sup>5</sup> a été de 22,2% (39/176) dans le groupe PR, de 9,1% (24/265) dans le groupe BPR et de 9,3% (24/257) dans le groupe BPR-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, à faible charge virale initiale ( $\leq 400\,000$  UI/ml) et chez les patients avec moins de fibrose (F0-2 versus F3/4).

A noter cependant que le nombre de patients ayant une faible charge virale initiale (8% des patients inclus) et un score METAVIR F3/4 était très faible (9%) dans cette étude.

Détermination des durées de traitement :

Bien que l'étude SPRINT2 n'ait pas été conçue pour comparer les durées des traitements entre les groupes BPR et BPR-TGR dans les sous-groupes des patients répondeurs rapides et des répondeurs lents, les données disponibles dans ces sous-groupes ont été explorées pour valider les schémas thérapeutiques.

Parmi les patients ayant reçu un traitement similaire jusqu'à S 28 :

- dans le sous-groupe des patients répondeurs rapides<sup>2</sup> (N=323/734) :

Parmi les 734 patients des groupes BPR et BPR-TGR, 44% (323/734) ont eu une charge virale indétectable à S 8 et S 24 (répondeurs rapides) soit 161/366 du groupe BPR et 162/368 patients du groupe BPR-TGR.

Les pourcentages de patients répondeurs rapides ayant obtenu une réponse virologique soutenue ont été similaires entre les groupes BPR (traités pendant 48 semaines) et BPR-TGR (traités pendant 28 semaines) : 96% dans chacun des groupes (BPR : 155/161 et BPR-

<sup>5</sup> proportion de sujets ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement mais détectable à la fin du suivi



TGR : 156/162), soit une différence de 0% IC<sub>95%</sub> [-4,1 ; 4,1]. Les pourcentages de rechute ont été de 1,3% (2/157) dans le groupe BPR et de 3,1% (5/161) dans le groupe BPR-TGR.

- dans le sous-groupe des répondeurs lents<sup>3</sup> (N=141/734) :

Une différence de -9,2% IC<sub>95%</sub> [-24,4 ; 6,3] entre les pourcentages de réponse virologique soutenue a été observée entre les groupes BPR-TGR (traités pendant 48 semaines dont 24 semaines de trithérapie) et BPR (traités pendant 48 semaines dont 44 semaines de trithérapie) : 66% (45/68) versus 75% (55/73).

Les pourcentages de rechute ont été de 13,5% (7/52) dans le groupe BPR-TGR et de 14,1% (9/64) dans le groupe BPR.

Au total, à l'exception des patients cirrhotiques, chez les répondeurs rapides, la durée de traitement validée par l'AMM correspond à celle évaluée dans le groupe BPR-TGR, à savoir une bithérapie de 4 semaines suivie par 24 semaines de trithérapie, soit une durée totale de traitement de 28 semaines.

En revanche, chez les répondeurs lents, une durée de traitement différente de celle étudiée dans l'étude SPRINT2 a été validée. La trithérapie (faisant suite à 4 semaines de bithérapie pégylée) est ainsi recommandée pendant 32 semaines suivie de 12 semaines de bithérapie pégylée. Ce schéma thérapeutique est celui évalué chez des patients préalablement traités par interféron alfa et ribavirine dans l'étude RESPOND2 décrite ci-après.

Chez les patients cirrhotiques pour lesquels les données sont très limitées (5% des patients inclus), le schéma thérapeutique validé par l'AMM de manière conservatrice comporte 48 semaines de traitement : 4 semaines de bithérapie pégylée suivie de 44 semaines de trithérapie.

### 3.1.2 Adultes en rechute ou répondeurs partiels à un traitement antérieur

#### **Etude RESPOND2 (P05101)**<sup>6</sup>

Etude randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de deux schémas thérapeutiques de bocéprevir associé au peginterféron alfa-2b et ribavirine (BPR et BPR-TGR) versus peginterféron alfa-2b et ribavirine (PR) chez des adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 rechuteurs ou répondeurs partiels à une bithérapie (peginterféron alfa et ribavirine).

#### Principaux critères d'inclusion :

- adultes  $\geq$  18 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
  - patients répondeurs partiels : la réponse partielle était définie par une diminution de la charge virale  $\geq$  2 log<sub>10</sub> après 12 semaines de traitement par bithérapie pégylée standard
- disponibilité d'une biopsie du foie,
- pour les patients ayant une fibrose ou une cirrhose : disponibilité d'un résultat d'ultrason sans suspicion de carcinome hépatocellulaire.

#### Principaux critères de non inclusion :

- répondeurs nuls définis par une diminution de la charge virale  $<$  2 log<sub>10</sub> après 12 semaines de traitement antérieur par bithérapie pégylée standard
- patients co-infectés par le VIH ou le virus de l'hépatite B,
- maladie du foie décompensée.

<sup>6</sup> Bacon BR, Gordon SC, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. NEJM 2011;364(13):1207-17

Traitement : les patients ont été randomisés (1 :2 :2) dans 3 groupes.  
La randomisation a été stratifiée selon le génotype du VHC (1a ou 1b) et la réponse antérieure (rechuteurs ou répondeurs partiels).

Dans chacun des groupes, lors d'une phase initiale, une bithérapie pégylée de 4 semaines associant peginterféron alfa-2b à la posologie de 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée et ribavirine avec une posologie comprise entre 600-1400 mg/jour par voie orale en 2 prises a été administrée. Puis, les patients ont été traités avec l'un des 3 schémas suivants :

1. Groupe PR (N=80) :

bithérapie pégylée initiale de 4 semaines suivie pendant 44 semaines de l'association de :

- peginterféron alfa-2b : 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 600-1400 mg/jour par voie orale en deux prises
- placebo

2. Groupe BPR (N=161) :

bithérapie initiale de 4 semaines suivie pendant 44 semaines de l'association de :

- bocéprévir : 800 mg (4 gélules) trois fois/j par voie orale
- peginterféron alfa-2b : 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 600-1400 mg/jour par voie orale en deux prises

3. Groupe BPR-TGR (Traitement Guidé par la Réponse) (N=162) :

bithérapie pégylée initiale de 4 semaines suivie pendant 32 semaines de l'association de :

- bocéprévir : 800 mg (4 gélules) trois fois/j par voie orale
- peginterféron alfa-2b : 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 600-1400 mg/jour par voie orale en deux prises

puis poursuite ou non de la bithérapie (peginterféron et ribavirine) en fonction de la négativation de la charge virale à S 8 et à S 12 :

- répondeurs rapides<sup>7</sup> : arrêt du traitement à S 36, soit une durée totale de traitement de 36 semaines
- répondeurs lents<sup>8</sup> : bithérapie (peginterféron et ribavirine) et placebo pendant 12 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

En cas d'ARN-VHC plasmatique détectable à S 12, les traitements étaient arrêtés.

La prise en charge de l'anémie (par la réduction des doses de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine) était laissée à la discrétion des investigateurs.

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, dans la population FAS (Full Analysis Set) incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement (peginterféron alfa-2b, ribavirine ou bocéprévir/placebo). L'analyse principale a porté sur la comparaison entre les groupes BPR versus PR puis BPR-TGR versus PR.

Critères secondaires, notamment :

- réponse virologique soutenue (RVS) dans la population mITT incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou de placebo. Ce critère secondaire a été rajouté suite à un amendement au protocole.
- proportion de patients ayant une réponse virologique soutenue (RVS) parmi les patients ayant une charge virale indétectable à S4, S 8.

<sup>7</sup> Patients ayant un taux d'ARN-VHC indétectable de S 8 à S 12

<sup>8</sup> Patients ayant un taux d'ARN-VHC détectable entre S 8 et S 12

### Résultats :

Au total, 404 patients ont été randomisés : 403 ont reçu au moins une dose de traitement quel qu'il soit (population FAS) et 394 ont reçu au moins une dose de bocéprévir ou placebo (population mITT).

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables à l'inclusion à l'exception de la charge virale initiale : davantage de patients du groupe BPR-TGR avaient une charge virale initiale très élevée ( $> 800\,000$  UI/ml) : BPR : 88% versus BPR-TGR : 91%;  $p=0,004$ .

L'âge moyen des patients était de 52,7 ans (26-74 ans) et 67% des patients étaient des hommes. Près de la moitié des patients (47%) était infectés par un VHC de génotype 1a et 44% par un VHC de génotype 1b.

Le pourcentage de patients ayant un score de fibrose METAVIR<sup>4</sup> F0/1/2 était de 74%. Une cirrhose (score METAVIR F4) était présente chez 12% (49/403) des patients.

Environ deux tiers (64%) des patients inclus étaient rechuteurs et un tiers (36%) répondeurs partiels.

- critère principal :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi a été de 21,3% dans le groupe PR, de 66,5% dans le groupe BPR et de 58,6% dans le groupe BPR-TGR soit une augmentation absolue de 45,2% entre les groupes BPR et PR ( $p<0,0001$ ) et une augmentation absolue de 37,4% entre les groupes BPR-TGR et PR ( $p<0,0001$ ) dans la population FAS. Des résultats similaires ont été observés en analyse mITT.

- autres critères :

La RVS a été observée plus fréquemment lorsque la diminution de la charge virale à la phase initiale de bithérapie (S 4) a été  $\geq 1 \log_{10}$  par rapport à une diminution  $< 1 \log_{10}$  et avec le bocéprévir associé à la bithérapie par rapport à la bithérapie (cf tableau 3).

Une charge virale indétectable à S 8 a été observée chez 9% (7/80) des patients du groupe PR, chez 52% (84/161) du groupe BPR et chez 46% (74/162) du groupe BPR-TGR. Les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue parmi ceux ayant une charge virale indétectable à S 8 ont été compris entre 86,5% et 100% selon les groupes (cf tableau 3).

La RVS s'est montrée supérieure dans le sous-groupe des patients rechuteurs à celle obtenue chez les patients répondeurs partiels (cf tableau 3) :

- dans le sous-groupe des rechuteurs : la réponse virologique soutenue a été de 31% dans le groupe PR, de 75% dans le groupe BPR et de 69% dans le groupe BPR-TGR ;
- dans le sous-groupe des répondeurs partiels : la réponse virologique soutenue a été de 7% dans le groupe PR, de 52% dans le groupe BPR et de 40% dans le groupe BPR-TGR.

Tableau 3 : RVS à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi selon la charge virale à S 4 ou S 8 et selon la réponse au traitement antérieur : étude RESPOND2

RVS à la 24 <sup>ème</sup> semaine de suivi	Groupe PR (N=80)	Groupe BPR (N=161)	Groupe BPR-TGR (N=162)
Diminution de la charge virale à S 4			
$< 1 \log_{10}$	0/12 (0%)	15/44 (34%)	15/46 (33%)
$\geq 1 \log_{10}$	17/67 (25%)	90/114 (79%)	80/110 (73%)
Charge virale indétectable à			
S 8	7/7 (100%)	74/84 (88%)	64/74 (86,5%)
Réponse au traitement antérieur			
Rechuteurs	16/51 (31%)	77/103 (75%)	73/105 (70%)
Répondeurs partiels	2/29 (7%)	30/58 (52%)	23/57 (40%)

Le pourcentage de rechute a été de 32% (8/25) dans le groupe PR, de 12% (14/121) dans le groupe BPR et de 15% (17/111) dans le groupe BPR-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, à faible charge virale initiale ( $\leq 400\ 000$  UI/ml) et chez les patients avec moins de fibrose (F0-2 versus F3/4).

A noter cependant que le pourcentage de patients ayant une charge virale initiale  $\leq 400\ 000$  UI/ml (5%) était très faible et que le nombre de patients ayant un score F3 ou F4 par groupe de traitement était faible ( $n < 30$ ).

- Détermination des durées de traitement :

Bien que l'étude RESPOND2 n'ait pas été conçue pour comparer les durées des traitements entre les groupes BPR et BPR-TGR dans les sous-groupes des patients répondeurs rapides et des répondeurs lents, les données disponibles dans ces sous-groupes ont été explorées pour valider les schémas thérapeutiques.

Parmi les patients ayant reçu un traitement similaire jusqu'à S 36 :

➤  dans le sous-groupe des patients répondeurs rapides<sup>9</sup> (N=144/323) :

Parmi les 323 patients des groupes BPR et BPR-TGR, 45% (144/323) ont eu une charge virale indétectable à S 8 et S 12 (répondeurs rapides) soit 73/161 du groupe BPR et 71/162 patients du groupe BPR-TGR.

Les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue ont été de 89% (63/71) dans le groupe BPR-TGR (traités pendant 36 semaines) et de 97% (71/73) dans le groupe BPR (traités pendant 48 semaines), soit une différence de -8,5% IC<sub>95%</sub> [-16,8 ; -0,3]. Les rechutes ont été plus fréquentes dans le groupe BPR-TGR (10,1% ou 7/69) que dans le groupe BPR (0% ou 0/71).

➤  dans le sous-groupe des répondeurs lents<sup>10</sup> (N=75/323) :

Les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue ont été de 80% (28/35) dans le groupe BPR-TGR (traités pendant 48 semaines dont 32 semaines de trithérapie) et 72,5% (29/40) dans le groupe BPR (traités pendant 48 semaines dont 44 semaines de trithérapie), soit une différence de 7,5% IC<sub>95%</sub> [-11,7 ; 26,7]. Les pourcentages de rechutes ont été similaires entre les groupes BPR-TGR (17,6% ou 6/34) et BPR (19,4% ou 7/36).

Au vu de ces données, chez les répondeurs rapides, une durée de traitement différente de celle étudiée dans ce sous-groupe dans l'étude RESPOND2 a été validée par l'AMM : une bithérapie pégylée supplémentaire pendant 12 semaines est ainsi recommandée à la suite des 32 semaines de trithérapie (faisant suite à 4 semaines de bithérapie pégylée). Ce schéma thérapeutique correspond à celui évalué dans le sous-groupe des patients répondeurs lents du groupe BPR-TGR.

Chez les patients répondeurs lents, la durée de traitement validée par l'AMM correspond à celle évaluée pour ce sous-groupe dans le groupe BPR-TGR.

Au total, chez l'ensemble des patients non cirrhotiques en échec à un traitement antérieur et indépendamment de l'indéfectabilité de l'ARN-VHC à S 8 et S 12, le schéma thérapeutique validé par l'AMM comporte une bithérapie pégylée de 4 semaines suivie d'une trithérapie pendant 32 semaines et d'une consolidation par 12 semaines de bithérapie.

Chez les patients cirrhotiques pour lesquels les données sont limitées (12% des patients inclus) et chez les patients requalifiés rétrospectivement de répondeurs nuls<sup>11</sup> en fonction de leur réponse virologique à la fin de la phase initiale de bithérapie pégylée par rapport à

<sup>9</sup> charge virale indétectable entre S 8 et S 12. Chez les patients non préalablement traités, la charge virale devait être indétectable à S 8 et S 24 pour être répondeur rapide.

<sup>10</sup> charge virale détectable entre S 8 et S 24

<sup>11</sup> La réponse nulle à un traitement antérieur était un critère de non inclusion de l'étude RESPOND2

l'inclusion, la quantité de l'effet ne peut être évaluée de façon non biaisée dans ces sous-groupes. Ainsi, le schéma thérapeutique validé par l'AMM de manière conservatrice comporte 48 semaines de traitement : 4 semaines de bithérapie pégylée suivie de 44 semaines de trithérapie pour les patients cirrhotiques et les répondeurs nuls.

### **Etude P05685 (en association avec IFN-PEG alpha-2a)**

Etude randomisée, en double aveugle, versus bithérapie pégylée dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du bocéprévir associé au peginterféron alfa-2a et à la ribavirine (BPR) versus l'interféron pégylé alfa-2a et la ribavirine (PR) chez des adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 rechuteurs ou répondeurs partiels à une bithérapie peginterféron alfa et ribavirine.

Les critères d'inclusion et de non inclusion étaient similaires à ceux de l'étude RESPOND2 décrite ci-dessus.

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

La randomisation a été stratifiée selon le génotype du VHC (1a ou 1b) et la réponse antérieure (rechuteurs ou répondeurs partiels).

Dans chacun des groupes, lors d'une phase initiale, une bithérapie pégylée de 4 semaines associant peginterféron alfa-2a à la posologie de 180 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée et ribavirine avec une posologie comprise entre 1000-1200 mg/jour par voie orale en 2 prises a été administrée. Puis, les patients ont été traités avec l'un des 2 schémas suivants :

#### 1. Groupe PR (N=67) :

bithérapie initiale de 4 semaines suivie pendant 44 semaines de l'association de :

- peginterféron alfa-2a : 180 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 1000-1200 mg/jour par voie orale en deux prises
- placebo

#### 2. Groupe BPR (N=134) :

bithérapie initiale de 4 semaines suivie pendant 44 semaines de l'association de :

- boceprevir : 800 mg (4 gélules) trois fois/j par voie orale
- peginterféron alfa-2a : 180 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée
- ribavirine : 1000-1200 mg/jour par voie orale en deux prises

Ce schéma thérapeutique n'est pas celui retenu par l'AMM du bocéprévir pour les patients non cirrhotiques en échec à un précédent traitement.

En cas d'ARN-VHC plasmatique détectable à S 12, les traitements étaient arrêtés.

La prise en charge de l'anémie (par la réduction des doses de ribavirine et/ou l'administration hors AMM d'érythropoïétine) était laissée à la discrétion des investigateurs.

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, dans la population FAS (Full Analysis Set) incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement (peginterféron alfa-2a, ribavirine ou bocéprévir/placebo).

#### Résultats :

Au total, 202 patients ont été randomisés : 201 ont reçu au moins une dose de traitement quel qu'il soit (population FAS) et 197 ont reçu au moins une dose de bocéprévir ou placebo (population mITT). Les caractéristiques des patients étaient similaires à celles des patients de l'étude RESPOND2.

Le pourcentage de réponse virologique soutenue à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi (critère principal) a été de 20,9% (14/67) dans le groupe PR et de 64,2% (86/134) dans le groupe BPR, p<0,0001 (population FAS). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude RESPOND2 (21,3% versus 66,5%).

### 3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des études SPRINT2, RESPOND2 et P05685.

Les événements indésirables rapportés avec une fréquence  $\geq 10\%$  avec l'association du bocéprévir au peginterféron et à la ribavirine ont été de même nature (fatigue, anémie, nausées et céphalées) que ceux habituellement rencontrés lors d'un traitement par peginterféron et ribavirine à l'exception de la dysgueusie.

#### Evénements indésirables particuliers

##### Anémie

Une anémie a été observée plus fréquemment chez les patients traités par l'association bocéprévir, peginterféron alfa-2b et ribavirine que chez ceux traités par peginterféron alfa-2b et ribavirine (49% versus 29%).

La prise en charge de l'anémie a comporté plus fréquemment dans les groupes incluant du bocéprévir que dans le groupe bithérapie (peginterféron et ribavirine) :

- des réductions de dose de ribavirine (lorsque la concentration en hémoglobine était comprise entre 8,5 et 10 g/dl) : 26% versus 13%;
- l'administration d'érythropoïétine<sup>12</sup> : 43% versus 24% (instaurée dans la majorité des cas durant les 12 premières semaines de traitement) ;
- des transfusions : 3% versus <1%.

##### Neutropénie

Une neutropénie de grades 3-4 (neutrophiles  $< 0,75 \times 10^9/l$ ) a été observée chez 29% des patients traités par l'association bocéprévir, peginterféron alfa-2b et ribavirine et chez 17% des patients traités par peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Une neutropénie de grade 4 a été plus fréquente chez les patients traités par bocéprévir, peginterféron alfa-2b et ribavirine que chez ceux traités par peginterféron alfa-2b et ribavirine (7% versus 4%).

#### ➤ Adultes non préalablement traités

##### Etude SPRINT2 (P05216)

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 16% des patients du groupe PR, 16% du groupe BPR et 12% du groupe BPR-TGR. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont inclus : anémie (1% versus 2% versus 2%), fatigue (4% versus 3% versus 2%), manifestations psychiatriques (4% versus 4% versus 2%).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 9% des patients du groupe PR, 12% du groupe BPR et 11% du groupe BPR-TGR.

#### ➤ Adultes en rechute ou répondeurs partiels à un traitement antérieur

##### Etude RESPOND2 (P05101)

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 3% des patients du groupe PR, 12% du groupe BPR et 8% du groupe BPR-TGR. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont inclus : anémie (0% versus 3% versus 0%), nausées (0% versus 1% versus 1%), asthénie (0% versus 2% versus 0%), fatigue (0% versus 2% versus 0%), manifestations psychiatriques (0% versus 2% versus 3%).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 5% des patients du groupe PR, 15% du groupe BPR et 10% du groupe BPR-TGR.

<sup>12</sup> protocole temporaire de traitement validé par l'Afssaps pour NEORECORMON (époïtine bêta)  
[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/3bcab882bd0404a837c9c6917cda30be.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3bcab882bd0404a837c9c6917cda30be.pdf)

#### Etude P05685 (en association avec IFN-PEG alpha-2a)

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 4% des patients du groupe PR et chez 17% du groupe BPR. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont inclus : asthénie, fatigue, neutropénie.

Des événements indésirables graves ont été observés chez 10% des patients du groupe PR et chez 13% du groupe BPR.

Par rapport à l'association du bocéprévir au peginterféron alfa-2b et à la ribavirine, l'administration du bocéprévir avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine a été associée plus fréquemment à des neutropénies (dont des neutropénies de grade 4) et à des infections.

### **3.3. Données en attente (notamment sollicitées par l'AMM)**

Une analyse post hoc visant à décrire le bénéfice du bocéprévir selon le polymorphisme du gène IL28B (facteur prédictif de réponse) sur la réponse virologique soutenue a porté sur un effectif restreint (62-66% des patients randomisés) et ne permet pas de tirer de conclusions. De ce fait, dans le cadre de l'octroi de l'AMM, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude visant à évaluer l'intérêt d'une trithérapie versus une bithérapie en fonction du polymorphisme du gène IL28B (étude P07755).

Le laboratoire s'est également engagé à fournir les résultats de l'étude P06086 (en cours) visant à évaluer deux stratégies de prise en charge de l'anémie (réduction de dose de ribavirine seule versus utilisation d'érythropoïétine). Ses résultats, prévus en avril 2012, pourraient contribuer à définir la prise en charge optimale de l'anémie et à documenter d'avantage son impact sur l'efficacité et la tolérance du traitement par bocéprévir.

Dans le cadre du PGR, une étude observationnelle (P08518) visant à décrire l'utilisation des traitements de l'hépatite C de génotype 1 (inhibiteurs de protéase, peginterféron et ribavirine) et la prise en charge des événements indésirables particuliers (notamment l'anémie) va être réalisée en Europe.

L'étude ouverte P05514 réalisée chez des patients rechuteurs ou non répondeurs à la bithérapie dans les groupes contrôle des études cliniques est en cours.

Des données d'une étude de suivi à long terme (P05063) permettront d'apprécier notamment le maintien de la réponse virologique et la tolérance à long terme.

### **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 bocéprévir associé au peginterféron alfa et à la ribavirine ont été évaluées versus le peginterféron alfa associé à la ribavirine dans des études randomisées en double aveugle chez des adultes non préalablement traités et chez des patients rechuteurs ou répondeurs partiels au peginterféron associé à la ribavirine, en l'absence de décompensation hépatique. Les patients répondeurs nuls au traitement antérieur ont été exclus de l'étude RESPOND2.

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

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

Le gain en termes de réponse virologique soutenue (RVS) observée 24 semaines après l'arrêt du traitement a été moins important chez les patients naïfs de traitement que chez les

patients en échec au traitement antérieur et la RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement a été moins fréquente chez les patients répondeurs partiels que chez les patients rechuteurs. Les données d'une étude de suivi à long terme permettront d'apprécier notamment le maintien de la réponse virologique et la résistance virale à 3 ans.

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

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

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

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

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



## 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.

Cette spécialité entre 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 hématologique accrue.

#### 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 bocéprévir sur le taux de réponse virologique soutenue, en particulier chez les patients prétraités. Les résultats de la modélisation montrent que les antiprotéases ont un impact sur la morbi-mortalité des patients traités (évolution vers la chronicité, fibrose hépatique, cancer hépatique, décès). Cet impact est important chez les patients prétraités et faible chez les patients naïfs de traitement.

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 bocéprévir, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié.

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

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

Il existe une alternative thérapeutique validée par l'AMM, INCIVO (télaprévir).

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

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

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

mais considérant,

- la toxicité accrue, en particulier l'anémie nécessitant plus fréquemment une réduction de dose de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine,

- le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les répondeurs nuls qui ont été exclus de l'étude RESPOND2,

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

- une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités,
- une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La conférence de consensus relative au Traitement de l'hépatite C de février 2002<sup>13</sup> n'ayant pas été actualisée, la place de VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients infectés par le VHC de génotype 1 s'appuie sur les études pivots SPRINT2 et RESPOND2.

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 peginterféron et ribavirine pendant 6 à 12 mois. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine, le peginterféron 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/ribavirine, en l'absence de décompensation hépatique, un gain absolu en termes de réponse virologique soutenue a été de l'ordre de 25% à 40% avec l'adjonction du bocéprévir à la bithérapie peginterféron/ribavirine par rapport à cette bithérapie seule.

Le schéma thérapeutique recommandé par l'AMM qui consiste en 48 semaines de traitement comporte une phase initiale de bithérapie pégylée de 4 semaines suivie de 32 semaines de trithérapie puis à nouveau 12 semaines de bithérapie, à l'exception :

- des adultes non cirrhotiques et non préalablement traités obtenant une réponse rapide (caractérisée par une charge virale indétectable aux 8<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaines de traitement) pour lesquels la durée totale de traitement est raccourcie en cours de traitement à 28 semaines dont 24 semaines de trithérapie ;
- des patients cirrhotiques et répondeurs nuls<sup>14</sup> pour lesquels le schéma recommandé comporte 4 semaines de bithérapie pégylée suivies de 44 semaines de trithérapie (au minimum 32 semaines de trithérapies, selon la tolérance au traitement).

La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la mesure répétée de la charge virale. L'absence d'efficacité virologique à la 12<sup>ème</sup> semaine (charge virale  $\geq$  100 UI/ml) ou à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement (charge virale détectable) impose l'arrêt de la trithérapie (bocéprévir, peginterféron et ribavirine).

La prise en charge optimale de l'anémie dont la fréquence est accrue de façon significative avec l'ajout du bocéprévir à la bithérapie pégylée reste à déterminer.

<sup>13</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)

<sup>14</sup> Les patients répondeurs nuls ont été exclus de l'étude RESPOND2

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 notamment pour les patients cirrhotiques répondeurs nuls à un traitement antérieur.

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 de VICTRELIS 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 bocéprévir, de même que le télaprévir, en association au peginterféron 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>15</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>16</sup>, VICTRELIS n'ayant pas l'AMM 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>17</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>18</sup>.

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

<sup>15</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>16</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>17</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)

<sup>18</sup> Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence Données épidémiologiques 2001-2007 INVS

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>19</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>20</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.

**4.5.1 Conditionnement** : il est adapté 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>19</sup> Roudot-Thoraval F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ;26 :B138-B143

<sup>20</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