

**SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****OLYSIO (siméprévir), antiviral d'action directe****Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des adultes infectés par le virus de l'hépatite C de génotypes 1 et 4****L'essentiel**

- ▶ OLYSIO a l'AMM, en association à d'autres médicaments, dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte infecté par un virus de l'hépatite C (VHC).
- ▶ En association au sofosbuvir, le siméprévir pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Il est souhaitable de proposer le traitement par siméprévir en priorité chez tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi que dans certaines populations particulières. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1, le traitement pourrait être différé en fonction de l'évolution de la maladie et du contexte du patient.
- ▶ OLYSIO apporte un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4 compte tenu :
  - du niveau d'efficacité virologique chez les patients infectés par VHC de génotype 1 et 4 de siméprévir + peginterféron/ribavirine supérieur à celui à peginterféron/ribavirine,
  - d'une quantité d'effets équivalente à celle décrite avec les premiers inhibiteurs de protéase (télaprévir et bocéprévir) chez les patients de génotype 1, mais moins élevée que celle décrite avec la trithérapie sofosbuvir + peg-interféron/ribavirine,
  - d'un profil de tolérance comparable à celui du télaprévir,
  - d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement,
  - d'une utilisation possible sans interféron, en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) sur la base de données cliniques ayant un niveau de preuve non optimal.

**Stratégie thérapeutique**

La stratégie thérapeutique de l'hépatite chronique C repose actuellement sur des associations d'antiviraux d'action directe avec, selon les génotypes, l'ajout d'interféron et de ribavirine.

Il est recommandé de proposer un traitement par les nouveaux antiviraux d'action directe (sofosbuvir, daclastavir, siméprévir), en priorité chez tous les patients ayant un score de fibrose  $\geq$  F3 ainsi que dans certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les patients co-infectés par le VIH ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C.

**■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

En association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, OLYSIO est une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant une hépatite chronique C de génotype 1 et 4.

Le siméprévir, en association au sofosbuvir, a un intérêt pour éviter l'administration d'interféron voire de ribavirine. Cependant, sa place dans la stratégie thérapeutique est actuellement difficile à préciser du fait de données cliniques limitées et de la rapide évolution des stratégies de traitement du VHC. Le siméprévir en association au sofosbuvir ne doit donc être utilisé que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron, et devant être traités de façon urgente.

## Données cliniques

### ■ Efficacité en association au peg-interféron et à la ribavirine chez les patients de génotypes 1 et 4

Chez les patients de génotype 1 naïfs ou ayant rechuté après une bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine : dans trois études de phase III, la trithérapie combinant le siméprévir au peg-interféron alfa et à la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines a été supérieure à la bithérapie par peg-interféron alfa et ribavirine pendant 48 semaines, avec un gain absolu en termes de guérison virologique d'environ 30% chez les patients naïfs (80% versus 50%) et 44% (80% versus 36%) chez les patients ayant rechuté après une bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine. La majorité de patients (environ 90%) a été éligible à une durée de traitement de 24 semaines.

Chez les patients de génotype 1 en échec après une bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine (répondeurs partiels ou répondeurs nuls) : dans une étude de phase III, la non-infériorité du siméprévir pendant 48 semaines a été démontrée versus télaprévir, avec des pourcentages de guérison virologique de 54,0% versus 56,1%, soit une différence de -1,5% [-8,3% ; 5,3].

Chez les patients de génotype 4 naïfs et prétraités, dans une étude de phase III, non comparative, les pourcentages de guérison virologique ont été du même ordre que ceux observés chez les patients de génotype 1.

L'efficacité du siméprévir a également été montrée chez les patients co-infectés VIH/VHC.

### ■ Efficacité en association au sofosbuvir ± ribavirine (stratégie sans interféron)

Dans une étude de phase II chez des patients de génotype 1, la combinaison du siméprévir et du sofosbuvir, pendant 12 ou 24 semaines, a eu pour conséquence une guérison virologique de 90% (72/80) des patients répondeurs nuls à un précédent traitement par peg-interféron/ribavirine et de 94% (82/87) des patients naïfs de traitement ou répondeurs nuls à un précédent traitement avec un score de fibrose F3-F4.

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 4, l'efficacité a été extrapolée à partir des données obtenues chez les patients infectés par un VHC de génotype 1.

### ■ Résistance :

Les données issues des études *in vitro* et des études cliniques montrent que la barrière génétique de résistance du siméprévir est relativement faible. L'efficacité du siméprévir en association au peg-interféron et à la ribavirine est réduite de façon importante chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme NS3 Q80K avant traitement ; la recherche de la présence de ce polymorphisme chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a est fortement recommandée et sa présence remet en cause l'utilisation de cette molécule en trithérapie avec l'interféron et la ribavirine.

### ■ Tolérance :

Les données de tolérance disponibles n'ont pas mis en évidence de préoccupations majeures concernant la sécurité d'emploi du siméprévir. Le profil de tolérance du siméprévir chez les patients co-infectés par le VIH semble similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VHC.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par OLYSIO est important.
- OLYSIO apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la prise en charge.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 (CT-13651) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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

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