

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence
le 1^{er} octobre 2014 a fait l'objet d'une audition le 19 novembre 2014.
L'avis définitif a été adopté le 17 décembre 2014*

OLYSIO 150 mg, gélules

Boîte de 7 (CIP : 34009 2788558 7)

Boîte de 28 (CIP : 34009 2788564 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	Siméprévir
Code ATC (2014)	J05AE14 (Antiviraux à action directe : Inhibiteur de la protéase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OLYSIO est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez l'adulte »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique de la trithérapie siméprévir + peg-interféron/ribavirine, supérieur à celui de la bithérapie peg-interféron/ribavirine chez les patients infectés par VHC de génotype 1 et 4, - 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 mais avec une fréquence moindre des éruptions cutanées, de l'anémie, des événements indésirables graves et des arrêts de traitement pour événement indésirable, une fréquence plus élevée des réactions de photosensibilité. - d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement, similaire à celui des premiers inhibiteurs de la protéase, - du potentiel d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A4), limitant son utilisation, en particulier avec certains médicaments du VIH (cf. RCP), - 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 (étude de phase II), la Commission considère que la spécialité OLYSIO (siméprévir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sur la base des données disponibles, le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, est une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant une hépatite chronique C de génotype 1 ou 4. Le siméprévir, en association au sofosbuvir, peut avoir 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 des données limitées concernant cette utilisation et de la rapidité d'évolution des stratégies de traitement du VHC. Aussi, le siméprévir en association au sofosbuvir ne doit être utilisé que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron et devant être traités de façon urgente.
Recommandations	OLYSIO (siméprévir) est une des molécules nouvelles qui, en association au sofosbuvir, pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement et de nouvelles molécules, qui seraient prescrites en association au sofosbuvir ou à d'autres molécules, sont attendues dans les mois qui viennent. La Commission souhaite donc réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique. Il est d'ores et déjà recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à 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. 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 maladie¹. L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique. ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.

¹ Cf. HAS : Recommandation du collège : Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Juin 2014. <http://www.has-sante.fr>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 14 mai 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie ATU de cohorte depuis le 14 octobre 2013

Classification ATC	2014 J Anti-infectieux pour utilisation systémique J05 Antiviraux pour utilisation systémique J05A Antiviraux direct J05AE Inhibiteurs de la protéase J05AE14 siméprévir
--------------------	---

02 CONTEXTE

Le siméprévir (OLYSIO) est une anti-protéase d'action directe, 3^{ème} représentant de la classe des inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A du VHC. Par rapport aux premières molécules de cette classe (télaprévir et bocéprévir), son activité est étendue, en plus du génotype 1, aux VHC de génotypes 2, 4, 5 et 6.

Il est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotypes 1 et 4 chez l'adulte en association à d'autres médicaments. Son efficacité n'a pas été étudiée chez les patients ayant un VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6 et ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (cf. RCP).

OLYSIO s'administre par voie orale, en prise unique journalière, en association à la ribavirine (RBV) et à l'interféron pégylé (PEG). Il peut être aussi utilisé en association au sofosbuvir, avec ou sans ribavirine.

Son profil de résistance est similaire à celui des premiers inhibiteurs de la protéase (IP) avec un risque élevé de sélection de variants résistants et l'existence de résistances croisées avec le télaprévir et le bocéprévir pour le génotype 1. Chez les patients de génotype 1a, la présence de polymorphisme Q80K (dont la prévalence est estimée à environ 10-15% en France) réduit de l'efficacité du siméprévir. Cette mutation doit donc être recherchée chez les patients ayant un VHC de génotype 1a et sa présence (ou l'impossibilité de réaliser le test) remet en cause l'utilisation du siméprévir.

Par ailleurs, comme les premiers IP, le siméprévir possède un potentiel d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A4), limitant ainsi son utilisation concomitante à de nombreux médicaments, en particulier avec certains médicaments du VIH (cf. RCP). Il n'a pas d'interaction avec la méthadone et la buprénorphine ce qui est important chez les patients toxicomanes prenant ces médicaments. Sa co-administration avec les immunosuppresseurs ne semble pas nécessiter d'ajustement posologique. Sa concentration plasmatique augmente significativement chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) et il n'a pas été étudié chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh de classe B ou C) ou chez les patients présentant une décompensation.

Le siméprévir a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis octobre 2013, pour le « traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 4, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), en échec après traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine ».

En avril 2014, son ATU a été modifiée et étendue au traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1 ou 4, en association avec d'autres médicaments, chez les patients adultes ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extrahépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées.

Cf. RCP pour les mises en garde et précautions particulières d'emploi.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« OLYSIO est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1. du RCP ».

Le traitement par OLYSIO doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HCC.

04 POSOLOGIE

Selon le RCP en vigueur :

« Posologie

La dose recommandée d'OLYSIO est d'une gélule de 150 mg une fois par jour pendant 12 semaines, à prendre avec de la nourriture.

OLYSIO ne doit pas être utilisé en monothérapie. OLYSIO doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 5.1 du RCP). **Lorsqu'un traitement par OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est envisagé chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a, les patients doivent être testés pour détecter si le virus présente le polymorphisme NS3 Q80K avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).**

Se référer aux RCP des autres médicaments qui sont utilisés en association avec OLYSIO.

Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour les associations thérapeutiques avec OLYSIO sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Médicament(s) co-administré(s) et durée de traitement recommandés pour les associations thérapeutiques avec OLYSIO

Population de patients	Traitement	Durée
Patients naïfs de traitement et patients rechuteurs à un précédent traitement infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 ¹	OLYSIO + peg-interféron alfa + ribavirine ²	24 semaines ³ Le traitement par OLYSIO doit être instauré en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine et administré pendant 12 semaines suivies de 12 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa et ribavirine.
Patients n'ayant pas répondu à un précédent traitement (répondeurs partiels et nuls) infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 ¹	OLYSIO + peg-interféron alfa + ribavirine ²	48 semaines Le traitement par OLYSIO doit être instauré en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine et administré pendant 12 semaines suivies de 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa et ribavirine.
Patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, indépendamment des antécédents thérapeutiques ⁴	OLYSIO + sofosbuvir (+/- ribavirine) ⁵	12 semaines (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP)

¹ Comprend les patients avec ou sans cirrhose ainsi que ceux co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Rechute ou absence de réponse à la suite d'un précédent traitement par interféron (pégylé ou non pégylé) avec ou sans ribavirine (voir rubrique 5.1 du RCP).

² Lorsqu'un traitement par OLYSIO en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est envisagé chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a, la recherche du polymorphisme NS3 Q80K doit être réalisée avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

³ Les patients cirrhotiques, naïfs ou rechuteurs à un précédent traitement, qui sont co-infectés par le VIH, doivent recevoir 48 semaines de traitement. Le traitement par OLYSIO doit être instauré en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine et administré pendant 12 semaines suivies de 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa et ribavirine. Voir Populations particulières de patients – Co-infection VHC/Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

⁴ Comprend les patients naïfs de traitement ou les patients en échec à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine, avec ou sans cirrhose.

⁵ **OLYSIO en association au sofosbuvir ne doit être utilisé que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron, et devant être traités de façon urgente. La ribavirine pourra être ajoutée en fonction de l'évaluation clinique propre à chaque patient (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP). La durée du traitement recommandée est de 12 semaines. Une durée plus longue de traitement (jusqu'à 24 semaines) par OLYSIO en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) pourra être envisagée en fonction des caractéristiques individuelles des patients (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).**

Se référer au tableau 2 du RCP concernant les règles d'arrêt de traitement en fonction des taux d'ARN du VHC aux semaines 4, 12 et 24 pour les patients traités par OLYSIO, peg-interféron alfa et ribavirine.

Mode d'administration

OLYSIO doit être pris par voie orale une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). La gélule doit être avalée en entier ».

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose (dans 10 à 20% des cas), après un délai médian de 10 à 30 ans selon la présence ou non de différents cofacteurs aggravants (sexe masculin, alcool, co-infection VIH et niveau d'immunodépression et de réplication du VIH, stéatose-hépatique, âge au moment de la contamination...) voire un carcinome hépatocellulaire (1 à 5% des cirrhoses par an).

Il existe 7 génotypes du VHC et les sujets sont généralement infectés par un seul génotype. En France², le génotype 1 (1a et surtout 1b) est le plus fréquent (61%), suivi par le génotype 3 (19%) ; les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (< 1%) sont plus rares. Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique, le génotype 3 à un risque plus élevé de stéatose hépatique.

Lors du diagnostic, le bilan initial comprend notamment un bilan virologique (génotypage du VHC) et un bilan recherchant des signes de sévérité (bilan clinique, biologique, morphologique et radiologique). Le génotype du VHC influence la prise en charge thérapeutique et la réponse au traitement. L'histologie hépatique permet de différencier les hépatites peu actives, des hépatites chroniques actives et de faire le diagnostic histologique de cirrhose.

L'objectif thérapeutique est la guérison de l'infection, définie par la réponse virologique soutenue (RVS) c'est-à-dire une charge virale (ARN du VHC) indétectable 24 semaines (ou 12 semaines)³ après la fin du traitement. La guérison virologique est associée à un risque très faible de réactivation du VHC ainsi qu'à un risque réduit de progression de la cirrhose et de développement de carcinome hépatocellulaire (CHC), bien que le risque de CHC reste élevé (mais à un niveau inférieur) chez les personnes atteintes de cirrhose.

Jusqu'en 2011, la bithérapie interféron alpha pégylé/ribavirine (PEG-INF/RBV) pendant 24 à 48 semaines était le traitement de référence de l'hépatite C. Ce traitement entraîne en moyenne 65% de RVS, en fonction du génotype viral (les patients de génotype 1 ou 4 étant les plus difficiles à traiter : environ 45 à 50% de RVS versus 80 à 85% pour les génotypes 2-3). Les facteurs associés à une mauvaise réponse à la bithérapie sont une charge virale élevée, le génotype 1 ou 4 et une co-infection par le VIH. Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression, neutropénie...) et la tolérance diminue avec l'âge et en cas de fibrose avancée. L'intolérance conduit à l'arrêt du traitement dans 10 à 30% des cas dans les 6 premiers mois. Le principal effet indésirable de la ribavirine, quasi constant, est une baisse de l'hémoglobine (d'environ 13% durant les deux premiers mois), due à une hémolyse.

A partir de 2011, le traitement de l'hépatite C chronique a connu un nouveau progrès avec l'arrivée des premières molécules à action directe inhibant spécifiquement la protéine virale (inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC (IP) : bocéprévir et télaprévir)^{4,5} ayant modifié la stratégie de prise en charge de l'hépatite C chronique. Ces premières molécules ont été développées en association à l'interféron alfa pégylé et la ribavirine uniquement chez les patients de génotype 1. Cette trithérapie accroît l'efficacité (30 à 40%) du traitement antiviral de l'hépatite C de génotype 1 par rapport à la bithérapie interféron alfa pégylé et ribavirine (PR), parfois avec un traitement court de 24 semaines au lieu de 48 semaines (notamment chez les patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement). Cependant, les effets indésirables liés à l'interféron et à la ribavirine sont potentialisés (notamment toxicité hématologique accrue, complications dermatologiques du télaprévir, dysgueusie avec le bocéprévir...), avec des arrêts de traitement plus fréquents. Par ailleurs, l'utilisation de ces anti-

² Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire 2007.

Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf

³ ARN du VHC indétectable à 12 semaines après la fin du traitement semble être hautement prédictive d'une réponse virologique soutenue à 24 semaines et est maintenant acceptée comme critère principal de guérison virologique dans les études cliniques.

⁴ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

protéases est complexe (nombre important de comprimés à prendre, durée de traitement guidé par la réponse...) et la gestion des effets indésirables et des nombreuses interactions médicamenteuses nécessite une surveillance rapprochée du patient par le médecin et les différents acteurs impliqués dans le parcours de soins.

Il est à noter que l'interféron alfa est contre-indiqué dans les situations suivantes : hépatites auto-immunes, patients transplantés traités par immunosuppresseurs, maladies psychiatriques ou thyroïdiennes décompensées, insuffisance rénale sévère, cirrhose décompensée.

Compte tenu de ces limites, il y a encore un besoin thérapeutique à disposer de médicaments au moins aussi efficaces que ceux participant aux stratégies actuelles (fondées sur l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine), avec un meilleur profil de tolérance et de résistance, permettant d'élaborer des stratégies sans interféron (voire sans ribavirine) et d'élargir la couverture aux patients à plus haut besoin médical (notamment les patients inéligibles ou non répondeurs à l'interféron).

De nouveaux antiviraux d'action directe (inhibant spécifiquement la protéase NS3/4A, la polymérase NS5A ou la polymérase NS5B) arrivent sur le marché. Il s'agit de médicaments qui ont, pour certains, une activité pan-génotypique avec un meilleur profil de tolérance et de résistance que les thérapies existantes.

Le sofosbuvir (SOVALDI), analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B, est la première molécule de cette nouvelle vague d'antiviraux ayant récemment obtenu une AMM pour la prise en charge du VHC de génotype 1 à 6 (évalué par la HAS en mai 2014)⁶. Cette première molécule a été développée en association à la ribavirine avec ou sans interféron pégylé selon le génotype viral. Le siméprévir (OLYSIO), inhibiteur de la protéase NS3/A4, arrive en deuxième position, suivi par le daclatasvir (DAKLINZA), inhibiteur de la protéine NS5A. Ces trois médicaments devraient être rapidement suivis par d'autres (inhibiteurs de la protéase NS3/A4 : MK-5172, ABT-450, asunaprévir..., inhibiteurs de la polymérase NS5A : lédipasvir, ombitasvir, MK-8742, ABT-267... ou inhibiteurs de la polymérase NS5B : dasabuvir, ABT-333, ABT-072...).

Associés entre eux, ces médicaments peuvent être utilisés sans interféron pégylé voire sans ribavirine. Certaines de ces molécules (siméprévir, daclatasvir) sont déjà disponibles dans le cadre d'ATU de cohortes, en association au sofosbuvir, pour le traitement des patients ayant une maladie à un stade avancé et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée. Ces nouvelles associations sans interféron (voire sans ribavirine), permettraient d'obtenir une efficacité importante, y compris chez les patients qui étaient auparavant difficiles à traiter (notamment ceux atteints de cirrhose, co-infectés par le VIH, ayant subi une transplantation hépatique). Certains de ces médicaments, dont les résultats de phase III ont déjà été publiés, seront disponibles dès 2015.

⁶ Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à SOVALDI (sofosbuvir). Disponible sur www.has-sante.fr/

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les traitements actuels de l'hépatite C de génotype 1 et 4 sont synthétisés dans le tableau ci-dessous (bocéprévir et télaprévir disposent d'une AMM uniquement pour le VHC de génotype 1).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis/SMR/ASMR (Libellé)
VICTRELIS (bocéprévir) MSD	« VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement»	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : IMPORTANT ASMR : « 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 peg-interféron/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. » <u>Avis du 14 mai 2014 (réévaluation)</u> SMR : important ASMR IV : par rapport à la bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu du profil de tolérance, du risque de développement de résistances mais surtout de l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement, la place des inhibiteurs de protéase de première génération INCIVO et VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique devient donc très restreinte.
INCIVO (télaprévir) Janssen	« INCIVO, en association avec le peg-interféron 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	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : Important ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique obtenue par l'adjonction du télaprévir à la bithérapie peg-interféron alfa/ribavirine, - 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,

	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.»	- 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 téléprévir à la bithérapie par peg-interféron/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. » <u>Avis du 14 mai 2014 (réévaluation)</u> SMR : important ASMR IV : par rapport à la bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu du profil de tolérance, du risque de développement de résistances mais surtout de l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement, la place des inhibiteurs de protéase de première génération INCIVO et VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique devient donc très restreinte.
PEGASYS (interféron pégylé alfa 2a) Roche	« PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable) »	<u>Avis de la CT du 20/11/2002</u> SMR : important ASMR : « Le peg-interféron alfa 2a (PEGASYS) partage l'amélioration du service médical rendu du peg-interféron alfa 2b par rapport à l'interféron standard (non pégylé). » <u>Avis de la CT du 6/07/2005</u> SMR : important ASMR : « Chez les patients porteurs du génotype 1 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle » « Chez les patients porteurs du génotype 2-3 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle » <u>Avis de la CT du 10/03/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »
VIRAFERON PEG (interféron pégylé alfa 2b) MSD	« VIRAFERONPEG est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN-VHC positif, y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable. »	<u>Avis de la CT du 10/10/2001</u> SMR : important ASMR : En bithérapie « Pour tous les patients : la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine » « Pour les patients de génotype 1 à faible charge virale, la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine » <u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients atteints d'hépatite chronique, en échec à un traitement par interféron

		alfa + ribavirine » <u>Avis de la CT du 02/07/2003</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la ribavirine (REBETOL) » <u>Avis de la CT du 20/10/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »
COPEGUS (ribavirine) Roche	« COPEGUS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisé uniquement en association avec l'IFN-peg alfa-2a (PEGASYS) ou avec l'IFN alfa-2a. »	<u>Avis de la CT du 11/07/2001</u> SMR : important ASMR : ND <u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients non répondeurs à une bithérapie ou rechuteurs à une bithérapie »
REBETOL (ribavirine) MSD	« REBETOL est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, et doit être utilisé uniquement en association avec le peg-interféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b »	<u>Avis de la CT du 14 mai 2014</u> SMR : important ASMR : « Compte tenu : - de son efficacité élevée chez les patients les plus difficiles à traiter, en particulier les patients de génotype 1, 4, 5 et 6, les patients cirrhotiques, les patients en pré- transplantation et les patients co-infectés par le VIH et le VHC, - de son efficacité chez les patients de génotype 2 et 3, y compris chez les patients en échec d'un précédent traitement, mais avec une réponse plus élevée pour les patients de génotype 2 (en traitement court de 12 semaines en bithérapie avec la ribavirine, sans interféron) que pour les patients de génotype 3 (nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 24 semaines en bithérapie avec la ribavirine, ou alors un traitement court de 12 semaines en trithérapie avec l'interféron), - de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse satisfaisant observé au cours des essais cliniques, la Commission considère que la spécialité SOVALDI, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, apporte : - une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral. - une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral. Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu des niveaux d'efficacité virologique quel que soit le génotype du VHC ou la sévérité de l'atteinte hépatique et de son profil de tolérance satisfaisant, le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique ».
SOVALDI (sofosbuvir) GILEAD	« Sofosbuvir est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte ».	

06.1 Autres informations

Le daclastavir⁷ bénéficie actuellement d'une ATU de cohorte en association au sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite C chronique due au virus de **génotypes 1, 2, 3, 4** :

- pour les patients ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées,
- ou sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale,
- ou ayant subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Les comparateurs cités sont fonction de la situation thérapeutique rencontrée et dépendent notamment du génotype viral.

Génotypes	Schémas de traitement disposant d'une AMM	Durée
1	IP (bocéprévir ou télaprévir) + Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	24 à 48 semaines
	Sofosbuvir + Interféron pégylé alfa + Ribavirine	12 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine*	24 semaines
4	Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	48 semaines
	Sofosbuvir + Interféron pégylé alfa + Ribavirine	12 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine*	24 semaines

* Uniquement chez les patients intolérants ou inéligibles au traitement par interféron et devant être traités de façon urgente

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non	Périmètre
Union Européenne	En cours d'évaluation		
Etats-Unis	Novembre 2013	Oui	Périmètre de l'AMM
Canada	Novembre 2013	Oui	Périmètre de l'AMM
Japon	Septembre 2013	Oui	Périmètre de l'AMM

⁷ ANSM. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9dc54d141586170d08b13eafff20f05a.pdf

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats de 7 études cliniques réalisées chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 (6 études) ou 4 (1 étude) :

➤ VHC de génotype 1 :

- 4 études de phase III (études QUEST-1, QUEST-2, PROMISE et ATTAIN) ayant évalué la trithérapie siméprévir, peg-interféron alfa et ribavirine ;
- 1 étude de phase IIa (étude COSMOS) ayant évalué l'association du siméprévir au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) ;
- 1 étude de phase III (étude C212) ayant évalué la trithérapie siméprévir, peg-interféron alfa et ribavirine chez des patients co-infectés par le VIH.

➤ VHC de génotype 4 :

- 1 étude de phase III (étude RESTORE) ayant évalué la trithérapie siméprévir, peg-interféron alfa et ribavirine.

Définition des populations incluses dans ces études :

- **patients naïfs** : patients n'ayant jamais reçu de traitement antiviral pour le VHC ;
- **patients en rechute après un précédent traitement (ou patients rechuteurs)** : patients ayant obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du précédent traitement à base d'interféron puis un taux d'ARN du VHC détectable pendant le suivi ;
- **répondeurs partiels à un précédent traitement** : patients ayant présenté une diminution $\geq 2 \log_{10}$ à la semaine 12 par rapport aux taux initial du d'ARN du VHC et un taux détectable d'ARN du VHC à la fin du précédent traitement par peg-interféron et ribavirine ;
- **répondeurs nuls à un précédent traitement** : patients ayant présenté une diminution $< 2 \log_{10}$ du taux d'ARN du VHC à la semaine 12 d'un précédent traitement par peg-interféron et ribavirine.

08.1 Efficacité

Deux stratégies thérapeutiques ont été évaluées :

- **en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (PR),**
 - o 2 études de phase III (QUEST-1 ou C208, QUEST-2 ou C216), versus placebo/PR, chez des patients de génotype 1, naïfs de traitement antiviral,
 - o 1 étude de phase III (étude PROMISE ou HPC3007), versus placebo/PR, chez des patients de génotype 1, ayant rechuté après un précédent traitement à base d'interféron,
 - o 1 étude de phase III (étude ATTAIN), versus télaprévir/PR, chez des patients de génotype 1, répondeurs nuls ou partiels après un précédent traitement à base d'interféron,
 - o 1 étude de phase III (étude C212), non comparative, chez les patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1, naïfs et pré-traités (incluant patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls).
 - o 1 étude de phase III (étude RESTORE ou HPC3011), non comparative, chez des patients de génotype 4, naïfs et prétraités (incluant patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls).
- **en association au sofosbuvir, avec ou sans ribavirine (stratégie sans interféron),**
 - o 1 étude de phase IIa (étude COSMOS ou HPC2002) chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, avec un score METAVIR de fibrose F0-F2, répondeurs nuls à un précédent traitement, et chez des patients avec une maladie hépatique compensée et un score METAVIR de fibrose F3-F4, naïfs de traitement ou répondeurs nuls à un précédent traitement.

Dans ces études, les patients avaient une **maladie hépatique compensée** (incluant une cirrhose), un taux d'ARN du VHC $\geq 10\,000$ UI/mL et une histopathologie hépatique compatible avec une hépatite chronique C (HCC). Le siméprévir était administré à la dose de 150 mg une fois par jour *per os*, pendant 12 semaines. La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids, soit 1 000 à

1 200 mg par jour en deux doses fractionnées et la dose de peg-interféron, le cas échéant, était de 180 µg par semaine.

Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL.

Durée de traitement

La durée totale du traitement avec la trithérapie siméprévir, peg-interféron alfa et ribavirine (siméprévir + PR) était de 24 à 48 semaines (incluant 12 semaines de trithérapie siméprévir + PR, suivies de 12 à 36 semaines de bithérapie PR), avec un suivi des patients jusqu'à 72 semaines.

Chez les patients naïfs de traitement ou ayant rechuté après un précédent traitement par interféron pégylé et ribavirine, la durée de la trithérapie par siméprévir + PR dans les études de phase III était guidée par la réponse. Chez ces patients, la durée totale prévue du traitement contre le VHC était de 24 semaines si les critères suivants étaient réunis (Tableau 2) :

- les patients considérés comme « répondeurs rapides », définis par un taux d'ARN VHC < 25 UI/mL à 4 semaines ET < 25 UI/mL à 12 semaines, pouvaient arrêter le traitement à 24 semaines (soit 12 semaines de trithérapie siméprévir + PR, suivies de 12 semaines de bithérapie PR) ;
- les patients considérés comme « répondeurs lents » continuaient le traitement par PR seuls jusqu'à 48 semaines soit 12 semaines de trithérapie siméprévir + PR, suivi d'un traitement par bithérapie PR jusqu'à 48 semaines.

Des règles d'arrêt de traitement étaient également utilisées pour arrêter le traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante.

Tableau 2 : Règles d'arrêt du traitement guidé par la réponse (TGR)

Taux d'ARN du VHC		Action
Semaine 4	> 1 000 UI/mL	Arrêter le traitement par siméprévir/placebo et continuer PEG-INF + RBV
Semaine 12 Semaine 24 Semaine 36	> 2 log ₁₀ UI/mL ≥ 25 UI/mL ≥ 25 UI/mL	Arrêter le traitement par PEG-INF + RBV

Dans l'étude ATTAÏN réalisée chez des patients en échec (répondeurs partiels ou nuls) la durée totale de traitement par peg-interféron alfa et ribavirine n'était pas guidée par la réponse : la durée totale de traitement était de 48 semaines incluant 12 semaines de trithérapie siméprévir + PR, suivies de 36 semaines de bithérapie PR.

Dans l'étude C212 (patients co-infectés par le VIH), la durée totale de traitement par peg-interféron alfa et ribavirine chez les patients cirrhotiques, naïfs de traitement ou rechuteurs, n'était pas guidée par la réponse : la durée totale de traitement était de 48 semaines incluant 12 semaines de trithérapie siméprévir + PR, suivies de 36 semaines de bithérapie PR.

Dans l'étude COSMOS, la durée de traitement était de 12 ou 24 semaines pour le siméprévir en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine.

Le critère principal de jugement était dans toutes les études la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC < 25 UI/mL (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

8.1.1 Etudes QUEST-1 (C208) et QUEST-2 (C216) chez les patients génotype 1 naïfs

Méthodologie

Il s'agit de deux études de phase III contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle, ayant comparé la trithérapie siméprévir + PEG-INFα + RBV versus la bithérapie PEG-INFα + RBV seule. Le schéma des études QUEST-1 et QUEST-2 était identique, en dehors du choix de l'interféron pégylé associé :

- PEG-IFNα-2a (PEGASYS) dans QUEST-1,

- PEG-IFN α -2a (PEGASYS) ou PEG-IFN α -2b⁸ (PEGINTRON) dans QUEST-2.
- Les patients étaient randomisés selon un ratio 2 :1, après stratification sur le sous-type du virus (1a, 1b ou non 1a/1b) et le polymorphisme à l'IL28B, dans les groupes suivants :
- groupe siméprévir : 12 semaines de trithérapie siméprévir en association à la bithérapie PEG-IFN α + RBV, puis poursuite du traitement par la bithérapie PEG-IFN α + RBV pendant 12 ou 36 semaines. Les patients étaient traités pour une durée totale de 24 ou 48 semaines selon la précocité de la réponse virale (TGR).
 - groupe placebo : 12 semaines de placebo en association à la bithérapie PEG-IFN α 2a ou 2b + RBV, puis poursuite du traitement par la bithérapie PEG-IFN α + RBV jusqu'à 48 semaines.

Résultats

Dans l'analyse des données groupées des deux études, l'âge médian des 785 patients inclus était de 47 ans (18 à 73 ans; dont 2% > 65 ans) ; 56% étaient des hommes ; 91% étaient blancs, 7% noirs, 1% asiatiques et 17% hispaniques ; 23% avaient un indice de masse corporelle (IMC) $\geq$ 30 kg/m² ; 78% avaient des taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/mL ; 74% avaient un score de fibrose METAVIR F0, F1 ou F2, 16% un score de fibrose METAVIR F3, et 10% un score de fibrose METAVIR F4 (cirrhose) ; 48% étaient infectés par le VHC de génotype 1a et 51% par le VHC de génotype 1b ; 17% de la population totale et 34% des patients infectés par le VHC de génotype 1a présentaient un polymorphisme Q80K à l'inclusion ; 29% avaient un génotype IL28B CC, 56% un génotype IL28B CT et 15% un génotype IL28B TT. Dans l'étude QUEST-1, tous les patients ont reçu du PEG-IFN α -2a ; dans l'étude QUEST-2, 69% des patients ont reçu du PEG-IFN α -2a et 31% du PEG-IFN α -2b.

Dans les deux études, l'ajout du siméprévir à la bithérapie s'est traduit par une augmentation du pourcentage de RVS12 par rapport à la bithérapie seule, avec un gain absolu en termes de réponse virologique soutenue d'environ 30% (Tableau 3).

Dans l'étude QUEST-2, les pourcentages de RVS12 ont été supérieurs chez les patients ayant reçu le siméprévir en association au PEG-IFN α -2a (88%) ou au PEG-IFN α -2b (78%) et à la ribavirine que chez ceux ayant reçu le placebo en association au PEG-IFN α -2a (62%) ou au PEG-IFN α -2b (42%) et à la ribavirine.

Tableau 3 : Etudes QUEST-1 et QUEST-2 - Réponse virologique à 12 semaines (analyse ITT)

Résultats d'efficacité	Etude QUEST-1		Etude QUEST-2	
	Siméprévir + PR 24-48 semaines % (n/N)	Placebo + PR 48 semaines % (n/N)	Siméprévir + PR 24-48 semaines % (n/N)	Placebo + PR 48 semaines % (n/N)
Critère principal				
RVS 12	79,5 (210/264)	50,0 (65/130)	81,3 (209/257)	50,0 (67/134)
Différence*, [IC 95%]	29,3 [20,1 ; 38,6]		32,2 [23,3 ; 41,2]	
Critères secondaires				
RVS 24	79,5 (210/264)	49,2 (64/130)	80,5 (207/257)	50,0 (67/134)
Différence*, [IC 95%]	30,1 [20,8 ; 39,3]		31,5 [22,5 ; 40,5]	
Echec du traitement	20,5 (54/264)	50,8 (66/130)	19,8 (51/257)	50,0 (67/134)
Sous traitement	9,1 (24/264)	33,8 (44/130)	7,0 (18/257)	32,1 (43/134)
Après traitement	11,4 (30/264)	16,9 (22/130)	12,8 (33/257)	17,9 (24/134)
Rechute virologique	8,0 (21/264)	14,6 (19/130)	11,3 (29/257)	15,7 (21/134)

* ajusté en fonction des facteurs de stratification et en fonction du PEG-IFN α utilisé (QUEST-2)

PR : bithérapie peg-interféron + ribavirine

⁸ Dans l'étude QUEST-2, l'utilisation du PEG-IFN α -2b (PEGINTRON) était limitée à un nombre restreint de pays européens de façon à obtenir au maximum 30% des sujets de l'étude traités avec ce produit. Dans ces pays, les sujets étaient randomisés selon un ratio 1 :1 au sein de chaque bras de traitement, de façon à recevoir soit l'association PEG-IFN α -2a + RBV, soit PEG-IFN α -2b + RBV.

Dans les deux études, 88% (459/521) des patients traités par le siméprévir ont eu une durée totale de traitement de 24 semaines ; parmi ces patients, 88% ont obtenu une RVS12. A la semaine 4, 6,7% (35/521) des patients traités par le siméprévir ont eu un taux d'ARN du VHC $\geq$ 25 UI/mL ; chez ces patients, le pourcentage de RVS12 a été de 20%.

Compte-tenu de la fréquence élevée de « répondeurs rapides » et de l'obtention d'une RVS12 pour la majorité des patients après 24 semaines de traitement, la durée de traitement retenue dans le RCP de siméprévir pour tous les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs (hormis les patients cirrhotiques co- infectés par le VIH. cf. RCP) est de 12 semaines en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine suivie de 12 semaines de peg-interféron et ribavirine (soit une durée totale de traitement de 24 semaines).

La réponse au traitement a été influencée par :

- le degré de fibrose : F0-F2 : 84% versus 55% ; F3-4 : 68% versus 36% ; F4 : 60% versus 34% ;
- le génotype IL28B : CC : 95% versus 80% ; CT : 78% versus 41% ; TT : 61% versus 21% ;
- le sous-génotype viral : G1b : 85% versus 53% ; G1a : 75% versus 47% ;

La réponse virologique a été plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme NS3 Q80K avant traitement (58% versus 52%) que chez ceux avec un génotype 1a sans polymorphisme Q80K (84% versus 43%).

8.1.2 Etude PROMISE ou HPC3007 chez les patients génotype 1 rechuteurs

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, ayant comparé la trithérapie siméprévir + PR versus la bithérapie PR chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, rechuteurs à un précédent traitement à base d'interféron.

Les patients ont reçu 12 semaines de siméprévir en association à la bithérapie PEG-IFN α -2a + RBV, suivies de 12 ou 36 semaines de bithérapie conformément aux critères de TGR définis dans le protocole. Les patients du groupe contrôle ont reçu 48 semaines de placebo en association au PEG-IFN α -2a + RBV.

Résultats

L'âge médian des 393 patients inclus était de 52 ans (20 à 71 ans, dont 3% > 65 ans) ; 69% avaient un score de fibrose METAVIR F0, F1 ou F2, 15% un score de fibrose METAVIR F3, et 15% un score de fibrose METAVIR F4 (cirrhose) ; 42% avaient une infection à VHC de génotype 1a et 58% une infection à VHC de génotype 1b ; 13% de la population totale et 31% des patients infectés par le VHC de génotype 1a présentaient un polymorphisme Q80K à l'inclusion ; 24% avaient un génotype IL28B CC, 64% un génotype IL28B CT et 12% un génotype IL28B TT. Le précédent traitement à base d'interféron était une association de PEG-IFN α -2a + RBV (68%) ou de PEG-IFN α -2b + RBV (27%).

Dans cette étude, l'ajout du siméprévir à la bithérapie PR s'est traduit par une augmentation du pourcentage de RVS12 par rapport à la bithérapie seule, avec un gain absolu en termes de réponse virologique soutenue d'environ 44% (Tableau 4).

Tableau 4 : Etude PROMISE - Réponse virologique à 12 semaines (analyse ITT)

	Siméprévir+ PR % (n/N)	Placebo + PR % (n/N)
RVS 12	79 (206/260)	37 (49/133)
Différence* [IC 95%]	43,8 [34,6 ; 53,0]	
Patients sans RVS12		
Echec sous traitement	3 (8/260)	27 (36/133)
Rechute virologique	19 (46/249)	48 (45/93)
RVS12 manquante	2 (5/260)	4 (5/133)

*Différence ajustée en fonction des facteurs de stratification

La majorité des patients traités par le siméprévir (93%, 241/260) étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines selon les critères de TGR définis par le protocole ; parmi ces patients 83% ont obtenu une RVS12.

Comme chez les patients naïfs, la durée de traitement retenue dans le RCP de siméprévir pour tous les patients infectés par un VHC de génotype 1, préalablement traités et rechuteurs (hormis les patients cirrhotiques qui sont co-infectés par le VIH. cf. RCP) est de 12 semaines en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine suivie de 12 semaines de peg-interféron et ribavirine (soit une durée totale de traitement de 24 semaines).

La réponse au traitement a été influencée par :

- le degré de fibrose : F0-F2 : 82% versus 41% ; F3-F4 : 73% versus 24% ; F4 : 74% versus 26% ;
- le génotype IL28B : CC : 89% versus 53% ; CT : 78% versus 34% ; TT : 65% versus 19%
- le sous-génotype viral : G1b : 86% versus 43% ; G1a : 70% versus 28%.

La réponse virologique a été plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme NS3 Q80K avant traitement (47% versus 30%) que chez ceux avec un génotype 1a sans polymorphisme Q80K (79% versus 27%).

8.1.3 Etudes ATTAIN chez les patients génotype 1 répondeurs partiels ou nuls

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée versus comparateur actif, multicentrique, en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la **non infériorité du siméprévir versus télaprévir** (anti-protéase de première génération), chacun co-administré avec le peg-interféron et la ribavirine, en terme d'efficacité virologique (RVS12), chez des patients adultes mono-infectés par le VHC de génotype 1, ayant une maladie hépatique compensée, répondeurs nuls ou partiels à une bithérapie PR.

La non-infériorité de siméprévir versus télaprévir était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC95%) de la différence de RVS était $> -12\%$. En cas de démonstration de la non-infériorité, le protocole prévoyait une analyse de supériorité.

Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1, après stratification sur le sous-type du génotype 1 (1a, 1b ou non 1a/1b) et le type de réponse obtenue lors de la bithérapie précédente (répondeurs nuls ou répondeurs partiels), dans les groupes suivants :

- groupe siméprévir : 12 semaines de trithérapie siméprévir + PEG-IFN α -2a (PEGASYS) + RBV associée à un placebo, suivi de 36 semaines de bithérapie PEG-IFN α -2a + RBV (soit une durée totale de traitement de 48 semaines) ;
- groupe télaprévir : 12 semaines de trithérapie télaprévir + PEG-IFN α -2a (PEGASYS) + RBV associée à un placebo, suivi de 36 semaines de bithérapie PEG-IFN α -2a + RBV (soit une durée totale de traitement de 48 semaines).

Résultats

Parmi les 1 034 patients inclus, 763 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT) : 379 patients dans le groupe siméprévir + PR et 384 patients dans le groupe télaprévir + PR ; dont 721 sans déviation majeure au protocole (population PP) : 359 patients dans le groupe siméprévir + PR et 362 patients dans le groupe télaprévir + PR.

Les résultats présentés correspondent à l'**analyse intermédiaire** prévue au protocole à 60 semaines de suivi. Cette analyse a été réalisée lorsque tous les patients randomisés ont effectué la visite à la semaine 60. A cette date, l'ensemble des patients ont terminé ou arrêté les traitements évalués : 36% (277/763) ont terminé le suivi à 72 semaines, 7% (50/763) ont arrêté prématurément et 47% (185/393) poursuivent le suivi.

L'âge médian des 763 patients inclus était de 51 ans. La majorité était des hommes (61%), blancs (94%), infectés par le VHC de génotype 1b (57%). Ces patients étaient principalement des répondeurs nuls (62%) et des répondeurs partiels (38%) ; 17% avaient une cirrhose (score METAVIR F4) et 28% un score METAVIR F3, 27% un score METAVIR F2 et 28% score F0-F1.

Par ailleurs, la majorité des patients (91%) ne présentait pas de mutation Q80K, 5% avaient un génotype IL28B CC, 65% un génotype IL28B CT et 31% un génotype IL28B TT.

Dans l'analyse PP, la réponse virologique soutenue (RVS12) a été de 54,0% (194/359) dans le groupe siméprévir + PR versus 56,1% (203/362) dans le groupe téléprévir + PR soit une différence de -1,5% (IC 95% [-8,3% ; 5,3%]) entre les deux groupes, ce qui correspond au critère de non-infériorité prédéfini (borne inférieure de l'IC95% de la différence > - 12%). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec une RVS12 de 53,6% (203/379) versus 54,7% (210/384) (différence -1,1% [-7,8% ; 5,5%]). L'analyse ITT, ne démontre pas de supériorité de la trithérapie siméprévir + PR sur la trithérapie téléprévir + PR (Tableau 5).

Dans le groupe simprévir, les RVS12 ont été inférieures chez les patients de génotype 1a ayant une mutation Q80K à l'inclusion (10/37, 27%) que chez ceux sans mutation de polymorphisme Q80K à l'inclusion (54/124, 43,5%).

Le nombre de patients présentant la mutation de polymorphisme Q80K à l'inclusion était trop faible (66 patients dans les deux groupes) pour évaluer l'impact de ce polymorphisme sur l'efficacité du siméprévir versus téléprévir.

Tableau 5 : Etude ATTAIN - RVS12 (analyse intermédiaire en ITT à la semaine 60)

Résultats d'efficacité (RVS 12)	Siméprévir +PR (N = 379)	Téléprévir + PR (N = 384)
Critère principal RVS 12, % (n/N) Différence*, [IC 95%]	53,6 (203/379) -1,1% [-7,8% ; 5,5%]	54,7 (210/384)
Selon la réponse antérieure		
Répondeurs partiels	69,7 (101/145)	68,5 (100/146)
avec cirrhose	55,6 (15/27)	51,9 (14/27)
sans cirrhose	72,9 (86/118)	72,3 (86/119)
Répondeurs nuls	43,6 (102/234)	46,2 (110/238)
avec cirrhose	24,6 (15/61)	31,3 (15/48)
sans cirrhose	50,3 (87/173)	50,0 (95/190)
Selon le score Metavir		
F0-F2	61,3 (106/173)	59,8 (110/184)
F3	53,1 (43/81)	50,5 (49/97)
F4	35,1 (20/57)	37,3 (19/51)
Selon le sous-génotype		
G1a	40,2 (66/164)	38,4 (63/164)
Avec mutation Q80K	27,0 (10/37)	25,9 (7/27)
Sans mutation Q80K	43,5 (54/124)	39,8 (53/133)
G1b	63,7 (137/215)	66,8 (147/220)
Selon le génotype IL28B		
CC	9/15	12/18
CT	54,5 (132/242)	57,0 (131/230)
TT	48,1 (50/104)	49,6 (59/119)

*Différence ajustée en fonction des facteurs de stratification

La proportion de « répondeurs rapides » (charge virale indétectable à la semaine 4) a été de 54,6% (207/379) dans le groupe siméprévir versus 47,7% (183/384) dans le groupe téléprévir. La RVS12 chez ces patients a été de 74,4% (154/207) versus 76,5% (140/183). La proportion de patients ayant eu un échec virologique en cours de traitement a été de 34,3% versus 32,3%. Une rechute virologique a été observée chez 17,5% (43/246) des patients ayant eu une charge virale indétectable en fin de traitement dans le groupe siméprévir versus 16,8% (43/256) dans le groupe téléprévir.

8.1.4 Etude C212 chez les patients génotype 1 co-infectés par le VIH-1

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, réalisée chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1, naïfs de traitement ou en échec d'un précédent traitement par PEG-IFNα + RBV (patients rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls).

Les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou en rechute ont reçu 12 semaines de siméprévir en association à la bithérapie PEG-IFN α -2a + RBV, suivies de 12 ou 36 semaines de bithérapie seule selon les critères de TGR définis dans le protocole.

Les patients n'ayant pas répondu au traitement précédent (réponse partielle ou nulle) et tous les patients cirrhotiques (score METAVIR F4) ont reçu 12 semaines de traitement par siméprévir en association à la bithérapie PEG-IFN α -2a + RBV suivies de 36 semaines de bithérapie seule.

Résultats

L'âge médian des 106 patients inclus dans l'étude était de 48 ans (27 à 67 ans, dont 2% > 65 ans); 85% étaient des hommes ; 82% étaient blancs, 14% noirs, 1% asiatiques et 6% hispaniques ; 12% avaient un IMC ≥ 30 kg/m² ; 86% avaient un taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/mL ; 68% avaient un score de fibrose METAVIR F0, F1 ou F2, 19% un score de fibrose METAVIR F3, et 13% un score de fibrose METAVIR F4 ; 82% étaient infectés par le VHC de génotype 1a et 17% par le VHC de génotype 1b ; 28% de la population totale et 34% des patients infectés par le VHC de génotype 1a présentaient un polymorphisme Q80K à l'inclusion ; 27% avaient un génotype IL28B CC, 56% un génotype IL28B CT et 17% un génotype IL28B TT ; 53 (50%) étaient naïfs de traitement, 15 (14%) rechuteurs, 10 (9%) répondeurs partiels et 28 (26%) répondeurs nuls au précédent traitement. La majorité (93/106, 88%) des patients étaient sous traitement antirétroviral hautement actif (HAART), les antirétroviraux les plus utilisés étant les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir. Lors de l'inclusion, les patients qui n'étaient pas sous HAART, avaient un taux médian d'ARN du VIH-1 de 4,18 log₁₀ copies/mL (1,3 à 4,9 log₁₀ copies/mL) et un taux médian de CD4+ de 677.10⁶ cellules/mL (489 à 1 076.10⁶ cellules/mL). Les patients sous HAART, avaient un taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 561.10⁶ cellules/mL (275 à 1 407.10⁶ cellules/mL).

Le tableau 6 présente les pourcentages de réponse chez les patients naïfs, rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls à un précédent traitement.

Tableau 6 : Etude C212 chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH-1 - RVS12 (analyse ITT)

	Naïfs n=53	Rechuteurs n=15	Répondeurs partiels n=10	Répondeurs nuls n=28
RVS12	79% (42/53)	13/15	7/10	16/28
Patients sans RVS12				
Echec sous traitement	9% (5/53)	0/15	2/10	11/28
Rechute virologique	10% (5/48)	2/15	0/10	2/17
RVS12 manquant	2% (1/53)	0/15	1/10	0/28
RVS12 selon le score de fibrose				
F0-2	24/27	7/9	1/2	4/7
F3-4	4/7	2/2	2/3	6/10
F4	2/2	1/1	1/1	3/5
RV12 selon le génotype IL28B				
CC	15/15	7/7	1/1	4/5
CT	19/27	6/6	5/7	10/19
TT	8/10	0/2	1/2	2/4

La majorité (54/61, 89%) des patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement, traités par siméprévir, étaient éligibles à 24 semaines de traitement car répondant aux critères de TGR définis dans le protocole (taux d'ARN du VHC < 25 UI/mL détectable ou indétectable à la semaine 4 et indétectable à la semaine 12) ; chez ces patients, le pourcentage de RVS12 a été de 87%.

Aussi, selon le RCP, les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, quels que soient leurs antécédents de traitement anti-VHC (naïfs ou rechuteurs), doivent être traités de la même façon que les patients infectés uniquement par le VHC, à l'exception des patients cirrhotiques qui doivent

recevoir 12 semaines de traitement par siméprévir + PEG-IFN α + RBV suivies de 36 semaines de traitement par PEG-IFN α + RBV (soit une durée totale de traitement de 48 semaines)⁹ (cf. RCP).

8.1.5 Etude RESTORE (HPC3011) chez les patients génotype 4 naïfs et prétraités

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, réalisée chez des patients infectés par le VHC de génotype 4, naïfs de traitement ou en échec d'un traitement antérieur par PEG-IFN α + RBV (patients rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls). Les patients naïfs de traitement ou rechuteurs ont reçu siméprévir + PEG-IFN α -2a + RBV pendant 12 semaines, suivies de 12 ou 36 semaines de PEG-IFN α -2a + RBV selon les critères de TGR définis dans le protocole (soit 24 ou 48 semaines de traitement). Les patients n'ayant pas répondu à un précédent traitement (réponse partielle ou nulle) ont reçu siméprévir + PEG-IFN α -2a + RBV pendant 12 semaines, suivies de 36 semaines de traitement par PEG-IFN α -2a + RBV (soit 48 semaines de traitement).

Résultats

Au total, 136 patients infectés par le VHC de génotype 4 ont été inclus. Lors de l'analyse intermédiaire (réalisée à 60 semaines de suivi), 107 patients avaient reçu au moins une dose de traitement (population ITT). Parmi eux, 35 étaient naïfs de traitement, 22 étaient rechuteurs, 10 étaient répondeurs partiels et 40 étaient répondeurs nuls. Tous les patients avaient terminé le suivi ou arrêté leur traitement.

L'âge médian des 107 patients inclus était de 49 ans (27 à 69 ans, dont 5% > 65 ans) ; 79% étaient des hommes ; 72% étaient blancs, 28% noirs, et 7% hispaniques ; 14% avaient un IMC $\geq$ 30 kg/m² ; 60% avaient un taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/mL ; 35 (33%) étaient naïfs, 22 (21%) rechuteurs, 10 (9%) répondeurs partiels et 40 (37%) répondeurs nuls au traitement précédent ; 57% avaient un score de fibrose METAVIR F0, F1 ou F2, 14% un score de fibrose METAVIR F3, et 29% un score de fibrose METAVIR F4 ; 8% avaient un génotype IL28B CC, 58% un génotype IL28B CT et 35% un génotype IL28B TT ; 42% avaient un VHC de génotype 4a et 24% avaient un VHC de génotype 4d ; aucun patient ne présentait un polymorphisme Q80K à l'inclusion.

Pour l'ensemble des patients, la RVS12 a été de 65,4% (70/107) (Tableau 7).

Tableau 7 : Etude RESTORE – RVS 12 (population ITT)

	Siméprévir + PR				
	Total	Naïfs	Rechuteurs	Répondeurs partiels	Répondeurs nuls
N	107	35	22	10	40
RVS12, % (n/N) [IC 95%]	65,4 (70/107) [56,4; 74,4]	82,9 (29/35) [70,4; 95,3]	19/22	6/10	40,0% (16/40) [24,8; 55,2]
Echec sous traitement	23,4 (25/107)	8,6 (3/35)	2/22	2/10	45 (18/40)
Rechute virologique	18,7 (20/107)	11,4 (4/35)	1/22	2/10	32,5 (13/40)

La majorité des patients naïfs ou rechuteurs après un précédent traitement répondant aux TGR définis dans le protocole (51/57, 89,5%) ont été des « répondeurs rapides » ; parmi eux, le pourcentage de RVS12 a été d'environ 94%. La durée de traitement retenue dans le RCP de siméprévir pour tous les patients VHC de génotype 4 naïfs ou rechuteurs (hormis les patients cirrhotiques co-infectés par le VIH cf. RCP) est de 12 semaines en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine suivies de 12 semaines de peg-interféron et ribavirine (soit une durée totale de traitement de 24 semaines).

⁹ Dans l'étude C212, la durée totale de traitement par PEG-IFN α + RBV chez les patients cirrhotiques, naïfs de traitement ou rechuteurs, n'était pas guidée par la réponse ; ces patients ont reçu une durée totale fixe de 48 semaines de PEG-IFN α + RBV incluant 12 semaines en association au siméprévir.

8.1.6 Etude COSMOS (HPC2002) sans interféron (siméprévir + sofosbuvir ± ribavirine) chez les patients génotype 1

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase IIa, randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité d'un traitement de 12 ou 24 semaines par le siméprévir en association au sofosbuvir (400 mg par jour *per os*) avec ou sans ribavirine chez des patients de génotype 1 :

- répondeurs nuls à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine avec un score de fibrose METAVIR F0-F2 (cohorte 1 : 80 patients)
- naïfs et répondeurs nuls à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine avec un score de fibrose METAVIR F3-F4 et une maladie hépatique compensée (cohorte 2 : 87 patients).

Résultats

Dans la cohorte 1, l'âge médian était de 56 ans (27 à 70 ans, dont 8% > 65 ans) ; 61% étaient des hommes ; 71% étaient blancs, 29% étaient noirs ; 30% avait un IMC ≥ 30 kg/m² ; 98% avaient un taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/mL ; 41% avaient un score de fibrose METAVIR F0 ou F1 et 59% un score F2 ; 78% avaient un VHC de génotype 1a et 22% un VHC de génotype 1b ; 39% de la population totale et 50% des patients avec un VHC de génotype 1a présentaient un polymorphisme Q80K à l'inclusion ; 6% avaient un génotype IL28B CC, 70% un génotype IL28B CT et 24% un génotype IL28B TT.

Dans la cohorte 2, l'âge médian était de 58 ans (28 à 70 ans, dont 3% > 65 ans) ; 67% étaient des hommes ; 91% étaient blancs, 9% étaient noirs ; 44% avait un IMC ≥ 30 kg/m² ; 84% avaient un taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/mL ; 53% avaient un score de fibrose METAVIR F3 et 47% un score de fibrose METAVIR F4 (cirrhose) ; 78% avaient un VHC de génotype 1a et 22% un VHC de génotype 1b ; 31% de la population totale et 40% des patients avec un VHC de génotype 1a présentaient un polymorphisme Q80K à l'inclusion ; 21% avaient un génotype IL28B CC, 56% un génotype IL28B CT et 23% un génotype IL28B TT. Plus de la moitié des patients (54%) étaient répondeurs nuls à un précédent traitement par peg-interféron alfa et ribavirine et 46% étaient naïfs de traitement.

Le pourcentage de RVS12 chez les patients recevant le siméprévir en association au sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, pendant 12 semaines, a été de 94% (77/82) : 95% (39/41) dans la cohorte 1 et 93% (38/41) dans la cohorte 2. Le statut par rapport aux traitements antérieurs et l'utilisation de la ribavirine n'a pas semblé impacter le résultat du traitement (Tableau 8).

Tableau 8 : Etude COSMOS – RVS12 chez les patients de génotype 1 naïfs ou répondeurs nuls traités 12 ou 24 semaines par siméprévir + sofosbuvir ± ribavirine (analyse ITT)

	SMV/SOF/RBV 24 semaines	SMV/SOF 24 semaines	SMV/SOF/RBV 12 semaines	SMV/SOF 12 semaines	Total
Cohorte 1 : répondeurs nuls, F0-F2					
RVS12, n/N	19/24	14/15	26/27	13/14	72/80 (90,0%)
Cohorte 2 : naïfs et répondeurs nuls, F3-F4					
RVS12, n/N	28/30	16/16	25/27	13/14	82/87 (94,3%)

Une rechute virologique a été observée chez 6 patients (4%) : 4 patients infectés par le VHC de génotype 1a avec un polymorphisme Q80K à l'inclusion (3 dans la cohorte 1 et 1 dans la cohorte 2) et 2 patients infectés par le VHC de génotype 1a sans polymorphisme Q80K.

Le tableau 9 présente les pourcentages de RSV12 en fonction du sous-génotype de VHC et du polymorphisme Q80K à l'inclusion.

Tableau 9 : Etude COSMOS - RVS12 en fonction du génotype et du polymorphisme Q80K à l'inclusion (analyse ITT)

	Cohorte 1 : répondeurs nuls, F0-F2		Cohorte 2 : naïfs et répondeurs nuls, F3-F4	
	SMV/SOF/RBV 12 semaines % (n/N)	SMV/SOF 12 semaines % (n/N)	SMV/SOF/RBV 12 semaines % (n/N)	SMV/SOF 12 semaines % (n/N)
Génotype 1a	20/21	9/10	20/22	10/11
Q80K	8/9	5/6	7/8	3/3
Absence de Q80K	12/12	4/4	13/14	7/7
Génotype 1b	6/6	4/4	5/5	3/3

08.2 Résistance (cf. RCP)

Les données issues des études *in vitro* et des études cliniques montrent que la barrière génétique de résistance du siméprévir est relativement faible, comme celle des premiers inhibiteurs de protéase (bocéprévir et télaprévir). Dans les études cliniques contrôlées de phase IIb et de phase III, plus de 90% des patients qui n'ont pas eu de réponse virologique avaient des substitutions d'acides aminés de la protéase NS3 associées à une résistance. Bien que la majorité de ces substitutions deviennent indétectables au cours du suivi¹⁰, l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance des substitutions associées à une résistance au siméprévir n'est pas connu.

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. Aussi, 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.

Résistance croisée

Certaines des substitutions d'acides aminés de la protéase NS3 émergeant sous traitement qui sont détectées chez les patients traités par le siméprévir n'ayant pas obtenu de RVS dans les études cliniques (par exemple, substitution R155K) diminuaient l'activité anti-VHC du télaprévir, du bocéprévir, et d'autres inhibiteurs des protéases NS3/4A. Chez les patients n'obtenant pas de RVS, l'impact d'une exposition antérieure au siméprévir sur l'efficacité des traitements ultérieurs à base d'IP des protéases NS3/4A du VHC n'a pas été établi. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité du siméprévir chez les patients ayant des antécédents d'exposition aux inhibiteurs des protéases NS3/4A télaprévir ou bocéprévir. Les variants résistant au siméprévir qui ont été étudiés sont restés sensibles aux représentants de la classe des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de polymérase du VHC et des inhibiteurs de NS5A. Les variants porteurs de substitutions d'acides aminés conférant une sensibilité réduite aux inhibiteurs de NS5A (L31F/V, Y93C/H), aux inhibiteurs nucléosidiques (S96T, S282T) et aux inhibiteurs non nucléosidiques (C316N, M414I/L, P495A) sont restés sensibles au siméprévir *in vitro*. »

Données de résistance versus télaprévir (étude ATTAIn non évaluée par l'AMM)

Dans l'étude ATTAIn, parmi les patients en échec thérapeutique avec des informations disponibles pour l'analyse de la résistance, 95,9% (142/148) du groupe siméprévir présentaient des substitutions émergentes d'acides aminés aux positions 80, 122, 155 et/ou 168 de la protéase NS3 ; alors que 82,8% (111/134) du groupe télaprévir présentaient des substitutions émergentes d'acides aminés aux positions 36, 54, 155 et/ou 156 de la protéase NS3.

¹⁰ Environ chez 50% des patients à la fin des études de phase II et III après un suivi médian de 28 semaines [entre 0 et 70 semaines] et 70% après un suivi médian de 88 semaines [entre 47 et 147 semaines] dans une étude de phase II.

08.3 Effets indésirables

8.3.1 Données des études cliniques QUEST-1, QUEST-2, PROMISE et RESTORE : trithérapie siméprévir + PR vs bithérapie PR

Les données de tolérance reposent sur les études phase III réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 (études QUEST-1 et QUEST-2 et PROMISE) ou génotype 4 (étude RESTORE).

Chez les patients de génotype 1 (Tableaux 10, 11), l'analyse groupée des études a porté sur tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement par siméprévir + PR (781 patients) ou placebo + PR (397 patients). Environ 95% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). La majorité de ces EI était d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). L'incidence des EI de grades 3 (29,4% vs 29,7%) et 4 (4,2% vs 4,5%) a été similaire entre le groupe siméprévir + PR et le groupe placebo + PR. Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI ont été peu fréquents dans ces études (3,3% vs 7,8%). Les principaux EI sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 10 : Etudes QUEST-1, QUEST-2 et PROMISE - Principaux EI (analyse groupée)

	Pendant les 12 premières semaines		Sur la totalité du traitement	
	Siméprévir + PR	Placebo + PR	Siméprévir + PR	Placebo + PR
	N=781 n (%)	N=397 n (%)	N=781 n (%)	N=397 n (%)
Incidence des EI	744 (95,3)	376 (94,7)	757 (96,9)	382 (96,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	603 (77,2)	317 (79,8)	618 (79,1)	329 (82,9)
Fatigue	278 (35,6)	157 (39,5)	288 (36,9)	167 (42,1)
Asthénie	125 (16,0)	71 (17,9)	141 (18,1)	84 (21,2)
Syndrome pseudo grippal	203 (26,0)	84 (21,2)	206 (26,4)	88 (22,2)
Fièvre	184 (23,6)	104 (26,2)	194 (24,8)	111 (28,0)
Troubles cutanés et sous-cutanés	379 (48,5)	151 (38,0)	456 (58,4)	215 (54,2)
Prurit	161 (20,6)	54 (13,6)	203 (26,0)	92 (23,2)
Eruption cutanée	106 (13,6)	44 (11,1)	139 (17,8)	64 (16,1)
Troubles gastro-intestinaux	355 (45,5)	158 (39,8)	398 (51,0)	194 (48,9)
Nausées	173 (22,2)	70 (17,6)	186 (23,8)	82 (20,7)
Troubles du système nerveux	338 (43,3)	176 (44,3)	369 (47,2)	191 (48,1)
Céphalées	259 (33,2)	141 (35,5)	275 (35,2)	148 (37,3)
Troubles psychiatriques	299 (38,3)	151 (38,0)	330 (42,3)	183 (46,1)
Insomnie	131 (16,8)	67 (16,9)	157 (20,1)	5 (21,4)
Altération de l'humeur	74 (9,5)	46 (11,6)	84 (10,8)	56 (14,1)
Dépression	60 (7,7)	29 (7,3)	74 (9,5)	45 (11,3)
Anxiété	40 (5,1)	17 (4,3)	42 (5,4)	22 (5,5)
Troubles du système sanguin et lymphatique	199 (25,5)	81 (20,4)	256 (32,8)	126 (31,7)
Neutropénie	109 (14,0)	50 (12,6)	140 (17,9)	70 (17,6)
Anémie	93 (11,9)	40 (10,1)	129 (16,5)	82 (20,7)

Les événements indésirables d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau 11. L'incidence des neutropénies et des anémies a été comparable entre les deux groupes. Les neutropénies ont été les seuls EI de grades 3 ou 4 rapportés avec une incidence > 5% dans les deux groupes de traitement (9,2% versus 8,6%). Les éruptions cutanées, prurits, réactions de photosensibilité et augmentations de la bilirubine, ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe siméprévir + PR que dans le groupe placebo + PR. Dans le groupe siméprévir, 5 patients (0,6%) ont présenté des éruptions cutanées de grade 3 durant les 12 premières semaines ; aucune éruption cutanée

de grade 4 n'a été rapportée. Les prurits ont généralement été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2).

Tableau 11 : Etudes QUEST-1, QUEST-2 et PROMISE - Evénements d'intérêt particulier (analyse groupée)

	Pendant les 12 premières semaines		Sur la totalité du traitement	
	Siméprévir + PR N=781 n (%)	Placebo + PR N=397 n (%)	Siméprévir + PR N=781 n (%)	Placebo + PR N=397 n (%)
Augmentation de la bilirubine	62 (7,9)	11 (2,8)	64 (8,2)	12 (3,0)
Neutropénie	129 (16,5)	60 (15,1)	164 (21,0)	88 (22,2)
Anémie	105 (13,4)	43 (10,8)	150 (19,2)	91 (22,9)
Eruptions cutanées	181 (23,2)	67 (16,9)	218 (27,9)	99 (24,9)
Prurit	172 (22,0)	59 (14,9)	217 (27,8)	99 (24,9)
Photosensibilité	26 (3,3)	2 (0,5)	26 (3,3)	2 (0,5)

Chez les patients de génotype 4 (étude RESTORE), le profil de tolérance du siméprévir en association au PR a été comparable à celui observé chez les patients de génotype 1.

8.3.2 Données de l'étude clinique ATTAÏN : trithérapie siméprévir + PR vs trithérapie télaprévir + PR

Dans l'étude ATTAÏN, l'incidence des EI a été comparable dans les groupes siméprévir et télaprévir (91,6% vs 96,6%). La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI considérés comme possiblement liés au traitement ont été moins fréquents dans le groupe siméprévir, de même que les arrêts de traitement en raison d'EI (Tableau 12).

Tableau 12 : Etude ATTAÏN – Evénements indésirables et arrêts de traitement

	Pendant les 12 premières semaines		Sur la totalité du traitement	
	Siméprévir + PR N=379 n (%)	Télaprévir + PR N=384 n (%)	Siméprévir + PR N=379 n (%)	Télaprévir + PR N=384 n (%)
Tous EI	347 (91,6)	371 (96,6)	359 (94,7)	378 (98,4)
EI de grades 1 ou 2	261 (68,9)	266 (69,3)	242 (63,9)	237 (61,7)
EI de grade 3	72 (19,0)	84 (21,9)	93 (24,5)	104 (27,1)
EI de grade 4	14 (3,7)	21 (5,5)	26 (6,9)	60 (15,6)
EI lié au traitement	335 (88,4)	368 (95,8)	350 (92,3)	374 (97,4)
Possiblement lié à siméprévir ou télaprévir	261 (68,9)	330 (85,9)	264 (69,7)	330 (85,9)
EI graves (EIG)	8 (2,1)	33 (8,6)	22 (5,8)	54 (14,1)
EIG possiblement lié à siméprévir ou télaprévir	4 (1,1)	23 (6,0)	4 (1,1)	25 (6,5)
Décès pour EI	0	1 (0,3)	0	3 (0,8)
EI menant à un arrêt du traitement	12 (3,2)	39 (10,2)	19 (5,0)	47 (12,2)
Arrêt du siméprévir ou télaprévir	7 (1,8)	32 (8,3)	7 (1,8)	32 (8,3)

Les EI les plus fréquents sont détaillés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Etude ATTAIN – EI les plus fréquents (incidence ≥ 20%)

	Pendant les 12 premières semaines		Sur la totalité du traitement	
	Siméprévir + PR N=379 n (%)	Télaprévir + PR N=384 n (%)	Siméprévir+ PR N=379 n (%)	Télaprévir + PR N=384 n (%)
Tous EI	347 (91,6)	371 (96,6)	359 (94,7)	378 (98,4)
Fatigue	120 (31,7)	146 (38,0)	132 (34,8)	155 (40,4)
Fièvre	81 (21,4)	94 (24,5)	86 (22,7)	101 (26,3)
Asthénie	68 (17,9)	66 (17,2)	80 (21,1)	69 (18,0)
Prurit	118 (31,1)	165 (43,0)	142 (37,5)	179 (46,6)
Eruptions cutanées	52 (13,7)	88 (22,9)	66 (17,4)	100 (26,0)
Nausées	64 (16,9)	109 (28,4)	74 (19,5)	110 (28,6)
Céphalées	95 (25,1)	111 (28,9)	102 (26,9)	121 (31,5)
Neutropénie	54 (14,2)	45 (11,7)	83 (21,9)	78 (20,3)
Anémie	49 (12,9)	141 (36,7)	97 (25,6)	158 (41,1)

Les EIG ont été moins fréquents dans le groupe siméprévir que dans le groupe télaprévir (Tableau 14).

Tableau 14 : Etude ATTAIN – Evénements indésirables graves

	Pendant les 12 premières semaines		Sur la totalité du traitement	
	Siméprévir + PR N=379 n (%)	Télaprévir + PR N=384 n (%)	Siméprévir+ PR N=379 n (%)	Télaprévir + PR N=384 n (%)
Tous EIG	8 (2,1)	33 (8,6)	22 (5,8)	54 (14,1)
Troubles gastro-intestinaux	3 (0,8)	2 (0,5)	3 (0,8)	5 (1,3)
Infections et infestations	3 (0,8)	5 (1,3)	8 (2,1)	13 (3,4)
Anémie	2 (0,5)	16 (4,2)	2 (0,5)	16 (4,2)
Neutropénie	0	3 (0,8)	2 (0,5)	3 (0,8)
Troubles du système nerveux central	1 (0,3)	2 (0,5)	4 (1,1)	4 (1,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)	4 (1,0)
Troubles psychiatriques	0	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,8)
Troubles rénaux et urinaires	0	2 (0,5)	0	2 (0,5)

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, les éruptions cutanées, prurits et anémie ont été moins fréquents dans le groupe siméprévir que dans le groupe télaprévir. En revanche, les réactions de photosensibilité ont été plus fréquentes dans le groupe siméprévir que dans le groupe télaprévir (Tableau 15).

Tableau 15 : Etude ATTAIN – EI d'intérêt particulier

	Pendant les 12 premières semaines		Sur la totalité du traitement	
	Siméprévir + PR n (%)	Télaprévir + PR n (%)	Siméprévir+ PR n (%)	Télaprévir + PR n (%)
Tous patients				
N	379	384	379	384
Augmentation de la bilirubine	30 (7,9)	28 (7,3)	30 (7,9)	31 (8,1)
Eruptions cutanées	81 (21,4)	119 (31,0)	95 (25,1)	133 (34,6)
Prurit	122 (32,2)	170 (44,3)	147 (38,8)	184 (47,9)
Photosensibilité	8 (2,1)	1 (0,3)	10 (2,6)	3 (0,8)
Neutropénie	69 (18,2)	52 (13,5)	96 (25,3)	92 (24,0)
Anémie	51 (13,5)	144 (37,5)	99 (26,1)	162 (42,2)
Dyspnée	27 (7,1)	36 (9,4)	42 (11,1)	43 (11,2)
Patients présentant un score Metavir F3-F4				
N	138	148	138	148

↑ bilirubine	12 (8,7)	8 (5,4)	12 (8,7)	11 (7,4)
Eruptions cutanées	36 (26,1)	55 (37,2)	40 (29,0)	58 (39,2)
Prurit	46 (33,3)	56 (37,8)	54 (39,1)	59 (39,9)
Photosensibilité	5 (3,6)	0	5 (3,6)	1 (0,7)
Neutropénie	26 (18,8)	21 (14,2)	38 (27,5)	39 (26,4)
Anémie	24 (17,4)	60 (40,5)	37 (26,8)	67 (45,3)
Dyspnée	13 (9,4)	19 (12,8)	20 (14,5)	20 (13,5)

8.3.3 Données de l'étude clinique COSMOS : siméprévir + sofosbuvir ± ribavirine (stratégie sans interféron)

Les EI ont été plus fréquents chez les patients traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 12 semaines (avec ou sans ribavirine). La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2) (Tableau 16).

Tableau 16 : Etude COSMOS – Evénements indésirables et arrêts de traitement

	24 semaines		12 semaines	
	SMV + SOF + RBV (N=54) n (%)	SMV + SOF (N=31) n (%)	SMV + SOF + RBV (N=54) n (%)	SMV + SOF (N=28) n (%)
Tous EI	50 (92,6)	28 (90,3)	46 (85,2)	20 (71,4)
EI de grade 3/4	4 (7,4)	4 (12,9)	6 (11,1)	1 (3,6)
EI graves	2 (3,7)	1 (3,2)	0	0
Arrêt pour EI	2 (3,7)	2 (6,5)	0	0
Décès	1 (1,9)	0	0	0
Type d'EI				
Fatigue	20 (37,0)	10 (32,3)	13 (24,1)	7 (25,0)
Céphalées	11 (20,4)	7 (22,6)	9 (16,7)	6 (21,4)
Nausées	6 (11,1)	4 (12,9)	8 (14,8)	6 (21,4)
Insomnie	9 (16,7)	2 (6,5)	5 (9,3)	4 (14,3)
Eruptions cutanées	7 (13,0)	3 (9,7)	8 (14,8)	1 (3,6)
Prurit	9 (16,7)	1 (3,2)	5 (9,3)	3 (10,7)
Photosensibilité	2 (3,7)	1 (3,2)	3 (5,6)	2 (7,1)
Anémie	11 (20,4)	1 (3,2)	6 (11,1)	0

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, l'augmentation de la bilirubine et l'anémie ont été principalement observée dans les groupes avec ribavirine. Aucune hyperbilirubinémie de grade 4 et aucune diminution du taux d'hémoglobine de grade 2 à 4 n'ont été observées dans les groupes traités pendant 12 semaines.

8.3.4 Données de l'étude clinique C212 : patients co-infectés VHC G1/VIH-1

Le profil de sécurité d'emploi du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est comparable chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 avec et sans co infection par le VIH-1 (cf. RCP).

8.3.5 Données de l'ATU de cohorte

Au 3 mars 2014, parmi les 56 patients traités en France dans le cadre de l'ATU de cohorte, 6 effets indésirables graves ont été signalés : une lucite médicamenteuse ayant entraîné une hospitalisation n'ayant pas de relation avec le siméprévir selon le rapporteur, une anémie et d'autres anomalies biologiques (augmentation des enzymes hépatiques éventuellement associée à une diminution des plaquettes et des neutrophiles) de causalité douteuse avec siméprévir.

8.3.6 Plan de Gestion des Risques

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM du siméprévir sont : photosensibilité, éruption cutanée et résistance au traitement.

8.3.7 Synthèse des effets indésirables (extrait du RCP)

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

Utilisation avec le peg-interféron alfa et la ribavirine

Le profil de sécurité global du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 naïfs de traitement ou en échec d'un précédent traitement par interféron avec ou sans ribavirine, est basé sur les données compilées de 2 études cliniques de phase 2b (études C205 et C206) et 3 études cliniques de phase III (études C208, C216 et HPC3007). Les données compilées des études de phase 2b et de phase 3 incluent 1 486 patients ayant reçu le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (dont 924 patients ayant reçu le siméprévir à une dose de 150 mg une fois par jour pendant 12 semaines) et 540 patients ayant reçu le placebo avec du peg-interféron alfa et de la ribavirine.

Dans les données de sécurité groupées des études de phase III, la majorité des effets indésirables rapportés pendant le traitement de 12 semaines par le siméprévir étaient de sévérité de grade 1 à 2. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 3,1% des patients ayant reçu le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, versus 0,5% des patients ayant reçu le placebo en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 0,3% des patients traités par le siméprévir (2 événements de photosensibilité ayant conduit à une hospitalisation) et aucun chez les patients ayant reçu le placebo en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Au cours des 12 premières semaines de traitement, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) ont été des nausées, une éruption cutanée, un prurit, une dyspnée, une augmentation de la bilirubinémie et une réaction de photosensibilité (voir rubrique 4.4 du RCP).

Un arrêt du siméprévir en raison d'effets indésirables est survenu chez 0,9% des patients ayant reçu le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Le profil de sécurité d'emploi du siméprévir est comparable chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et de génotype 4.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 17. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Tableau 17 : Effets indésirables observés avec le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine chez des patients adultes infectés par le VHC de génotype 1 (études de phase 3 compilées C208, C216 et HPC3007 ; 12 premières semaines de traitement ; analyse ITT)

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Siméprévir + PR N = 781
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	très fréquent	dyspnée*
Affections gastro-intestinales	très fréquent fréquent	nausées constipation
Affections hépatobiliaires	fréquent	bilirubinémie augmentée*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent fréquent	éruption cutanée*, prurit* réaction de photosensibilité*

* voir la rubrique ci-dessous pour plus de détails.

Description des effets indésirables particuliers

Eruption cutanée et prurit

Pendant les 12 semaines de traitement par le siméprévir, une éruption cutanée et un prurit ont été observés chez respectivement 21,8% et 21,9% des patients traités par le siméprévir versus 16,6% et 14,6% des patients traités par le placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (tous grades, études de phase 3 compilées). La plupart des événements de type éruption cutanée et prurit observés chez les patients traités par le siméprévir étaient de sévérité légère ou modérée (grade 1 ou grade 2). Une éruption cutanée ou un prurit de grade 3 sont apparus chez respectivement 0,5% et 0,1% des patients traités par le siméprévir. Le siméprévir a dû être arrêté en raison d'une éruption cutanée ou d'un prurit chez respectivement 0,8% et 0,1% des patients traités par le siméprévir versus respectivement 0,3% et aucun des patients traités par le placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Augmentation de la bilirubinémie

Pendant les 12 semaines de traitement par le siméprévir, une « augmentation de la bilirubinémie » a été rapportée chez 7,4% des patients traités par le siméprévir versus 2,8% des patients traités par placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (tous grades, études de phase 3 compilées). Une « augmentation de la bilirubinémie » de grades 3 ou 4 a été rapportée chez respectivement 2% et 0,3% des patients traités par le siméprévir (études de phase 3 groupées). L'arrêt du siméprévir en raison d'une « augmentation de la bilirubinémie » était rare (0,1% ; n=1). Lors de l'administration du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, les élévations de la bilirubine directe et indirecte n'étaient généralement pas associées à des augmentations des transaminases hépatiques et se normalisaient à la fin du traitement.

Réactions de photosensibilité

Pendant les 12 semaines de traitement par le siméprévir, des réactions de photosensibilité ont été rapportées chez 4,7% des patients traités par le siméprévir versus 0,8% des patients traités par le placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (tous grades, études de phase 3 groupées). La plupart des réactions de photosensibilité observées chez les patients traités par le siméprévir étaient de sévérité légère ou modérée (grade 1 ou 2) ; 0,3% des patients traités par le siméprévir ont présenté des réactions graves ayant conduit à une hospitalisation (voir rubrique 4.4).

Dyspnée

Pendant les 12 semaines de traitement par le siméprévir, des dyspnées ont été rapportées chez 11,8% des patients traités par le siméprévir versus 7,6% des patients traités par le placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (tous grades, études de phase 3 groupées). Seuls des événements de grade 1 et 2 ont été rapportés et il n'y a eu aucun événement ayant conduit à l'arrêt de l'un des traitements de l'étude. Chez les patients de plus de 45 ans, une dyspnée a été rapportée chez 16,4% des patients traités par le siméprévir versus 9,1% des patients traités par le placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (tous grades, études de phase 3 compilées).

Anomalies biologiques

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne les taux d'hémoglobine, de neutrophiles ou de plaquettes. Le tableau 18 présente les anomalies biologiques apparues sous traitement qui ont été observées avec une fréquence supérieure chez les patients traités par le siméprévir par rapport aux patients traités par le placebo, en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

Tableau 18 : Anomalies biologiques apparues sous traitement (niveau de toxicité de grade 1 à 4 selon les critères de l'OMS) observées avec une fréquence supérieure chez les patients traités par le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (études de phase 3 C208, C216 et HPC3007 ; 12 premières semaines de traitement ; analyse ITT)

Paramètre biologique	Echelle de toxicité de l'OMS	Siméprévir + PR, N = 781 n (%)
Biochimie		
Phosphatases alcalines		
Grade 1	$\geq 1,25 \text{ à } \leq 2,50 \times \text{LSN}$	26 (3,3 %)
Grade 2	$\geq 2,50 \text{ à } \leq 5,00 \times \text{LSN}$	1 (0,1 %)
Hyperbilirubinémie		
Grade 1	$\geq 1,1 \text{ à } \leq 1,5 \times \text{LSN}$	208 (26,7 %)
Grade 2	$> 1,5 \text{ à } \leq 2,5 \times \text{LSN}$	143 (18,3 %)
Grade 3	$> 2,5 \text{ à } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	32 (4,1 %)
Grade 4	$> 5,0 \times \text{LSN}$	3 (0,4 %)

LSN = limite supérieure de la normale

Utilisation avec le sofosbuvir avec ou sans ribavirine

Dans l'étude HPC2002, évaluant le siméprévir en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine, aucune nouvelle information de sécurité n'a été identifiée comparativement à ce qui a été observé avec le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) pendant les 12 semaines de traitement par le siméprévir en association au sofosbuvir étaient une fatigue (25%), des céphalées (21%), des nausées (17%), une insomnie (14%) et un prurit (11%). Chez les patients qui ont reçu la ribavirine en association au siméprévir et au sofosbuvir, une augmentation de la fréquence (> 10%) des éruptions cutanées (15%) et de l'anémie (11%) a été observée par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de ribavirine (respectivement 4% et 0%). D'autres événements indésirables ont été signalés tels que des réactions de photosensibilité (7% chez les patients ayant reçu le siméprévir en association au sofosbuvir et 6% chez les patients ayant reçu le siméprévir en association au sofosbuvir et à la ribavirine) et une augmentation de la bilirubine (respectivement 0% et 9%).

Autres populations particulières

Patients co-infectés par le VIH-1

Le profil de sécurité d'emploi du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est comparable chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 avec et sans co-infection par le VIH 1.

Insuffisance hépatique

L'exposition au siméprévir augmente significativement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2 du RCP). Lorsque l'exposition plasmatique au siméprévir était augmentée, la fréquence de l'hyperbilirubinémie tendait à augmenter. Ces augmentations des taux de bilirubine n'étaient pas associées à des événements indésirables hépatiques. Une anémie a été rapportée plus fréquemment chez les patients présentant une fibrose avancée. »

08.4 Données d'utilisation

L'indication du siméprévir dans le cadre de l'ATU de cohorte octroyée par l'ANSM en octobre 2013, était le « traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 4, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en échec après traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine ». La dose recommandée de siméprévir était de 150 mg une fois par jour pendant 12 semaines.

Le laboratoire a présenté une synthèse des données recueillies dans le cadre de cette ATU de cohorte, au 3 mars 2014. A cette date, 92 demandes de traitement ont été reçues dont 36 (39%) ont été refusées car non compatibles avec les critères d'inclusion. Au total, 56 patients ont reçu du siméprévir dans le cadre de l'ATU de cohorte. Ces patients étaient en majorité des hommes (79%), âgés de 52 ± 8 ans en moyenne dont 10 avaient une co-infection virale (9 par le VIH). L'ancienneté médiane de l'hépatite C chronique était de 11 ans (1 – 25 ans) et le diagnostic avait été porté plus de 10 ans auparavant dans 54% des cas. La majorité des patients étaient non répondeurs à un traitement antérieur (55% étaient répondeurs nuls et 25% étaient répondeurs partiels). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : génotype 4, maladie hépatique compensée, absence de transplantation antérieure ou d'hépatocarcinome ; score de fibrose F4 (cirrhose) chez 53 patients ; score A de Child-Pugh chez 55 patients. La dernière mesure de la charge virale (CV), datant de 1 an au plus chez 82% des patients, montrait une CV d'au moins 800 000 UI/mL dans 52% des cas (valeur médiane : $6,0 \log_{10}$; étendue : 1,2 – 6,8).

L'analyse des données de suivi n'est pas présentée en raison du nombre limité de patients pour lesquels ces données sont actuellement disponibles (n = 4).

08.5 Résumé & discussion

Le siméprévir a été développé dans le cadre d'une trithérapie avec l'interféron alfa pégylé et la ribavirine dans six études cliniques de phase III, chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 (5 études, dont une chez des patients co-infecté VHC/VIH) et de génotype 4 (1 étude).

Il a également été évalué dans une étude de phase IIa, dans le cadre d'une combinaison sans interféron associant le siméprévir au sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez des patients infectés par un VHC de génotype 1.

Dans ces études, les patients avaient une **maladie hépatique compensée**.

Le critère principal de jugement était la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC < 25 UI/mL (LIQ)¹¹ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Efficacité de la trithérapie siméprévir, interféron alfa et ribavirine

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs ou ayant rechuté après une bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine

Dans trois études de phase III, ayant évalué l'efficacité d'un traitement de 24 ou 48 semaines (TGR) par le siméprévir associé au peg-interféron alfa et à la ribavirine versus la bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine pendant 48 semaines, l'ajout du siméprévir à la bithérapie s'est traduite par une augmentation du pourcentage de réponse virologique soutenue (RVS12), avec un gain absolu en termes de RVS12 d'environ 30% chez les patients naïfs (études QUEST-1, QUEST-2) et 44% chez les patients ayant rechuté après une bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine (étude PROMISE) :

- étude QUEST-1 : 79,5% (210/264) versus 50,0% (65/130); différence 29,3% [20,1 ; 38,6]
- étude QUEST-2 : 81,3% (209/257) versus 50,0% (67/134) ; différence 32,2% [23,3 ; 41]
- étude PROMISE : 79% (206/260) versus 36,8% (49/133) ; différence 43,8 [34,6 ; 53,0]

Dans ces études, la majorité des patients (environ 90%) étaient éligibles à un traitement de 24 semaines au lieu de 48 semaines (durée retenue dans le RCP¹² pour tous les patients VHC G1 naïfs ou ayant rechuté, excepté les patients cirrhotiques co-infectés par le VIH); avec une RVS12 de 88% chez les patients naïfs et 83% chez les patients rechuteurs.

La réponse au traitement a été influencée par :

¹¹ Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL.

¹² 12 semaines en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine suivie de 12 semaines de peg-interféron et ribavirine (soit une durée totale de traitement de 24 semaines).

- le degré de fibrose : patients naïfs (F0-F2 : 84% versus 55% ; F3-4 : 68% versus 36% ; F4 : 60% versus 34%) ; patients rechuteurs (F0-F2 : 82% versus 41% ; F3-F4 : 73% versus 24% ; F4 : 74% versus 26%) ;
- le génotype IL28B : patients naïfs (CC : 95% versus 80% ; CT : 78% versus 41% ; TT : 61% versus 21%) ; patients rechuteurs (CC : 89% versus 53% ; CT : 78% versus 34% ; TT : 65% versus 19%)
- le sous-génotype viral : patients naïfs (G1b : 85% versus 53% ; G1a : 75% versus 47%) ; patients rechuteurs (G1b : 86% versus 43% ; G1a : 70% versus 28%). La réponse virologique a été plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme NS3 Q80K avant traitement (patients naïfs : 58% versus 52% ; patients rechuteurs : 47% versus 30%) que chez ceux avec un génotype 1a sans polymorphisme Q80K (patients naïfs : 84% versus 43% ; patients rechuteurs : 79% versus 27%).

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 (étude ATTAIN), la non-infériorité (seuil delta= 12%) du siméprévir a été démontrée versus télaprévir, chacun co-administré avec la ribavirine et le peg-interféron pendant 48 semaines¹³. Dans l'analyse PP, la RVS12 a été de 54,0% (194/359) versus 56,1% (203/362), soit une différence de -1,5% [-8,3% ; 5,3]. Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec une RVS12 de 53,6% (203/376) versus 54,7% (210/384) (différence -1,1% [-7,8% ; 5,5%]).

La réponse a été influencée par :

- le degré de fibrose (F0-F2 : 61,3% versus 59,8% ; F3 : 53,1% versus 50,5% ; F4 : 35,1% versus 37,3%),
- le génotype IL28B (CC/CT : 54,9% versus 57,7% ; TT : 48,1% versus 49,6%),
- et le sous-génotype viral (G1b : 63,7% versus 66,8% ; G1a : 40,2% versus 38,4%). La réponse virologique a été plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme NS3 Q80K avant traitement (10/37 [27%] versus 7/27 [25,9%]) que chez ceux avec génotype 1a sans polymorphisme Q80K (54/124 [43,5%] versus 53/133 [39,8%]). Cependant, la majorité des patients (91,2%) inclus dans cette étude ne présentait pas de mutation Q80K, ce qui ne permet pas d'évaluer, avec un niveau de preuve suffisant, l'impact de ce polymorphisme sur la comparaison siméprévir et télaprévir.

Chez les patients de génotype 1 ayant une co-infection par le VHC et le VIH

Dans une étude de phase III (étude C212), non comparative, l'efficacité du siméprévir, co-administré avec la ribavirine et le peg-interféron pendant 24 ou 48 semaines (TGR), a été évaluée chez des patients naïfs de traitement antiviral ou en échec d'un précédent traitement contre le VHC par peg-interféron alfa et ribavirine (incluant des patients rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls). Dans cette étude, une RVS12 a été observée chez 79% (42/53) des patients naïfs, chez 13/15 patients rechuteurs, 7/10 répondeurs partiels et 16/28 répondeurs nuls. Très peu de patients ayant une maladie hépatique à un stade de fibrose avancé (F3-F4), ont été inclus (< 10 patients par groupe). La majorité (89% ; 54/61) des patients non cirrhotiques naïfs ou rechuteurs à un précédent traitement, traités par le siméprévir, étaient éligibles à un traitement court de 24 semaines, avec un pourcentage de RVS12 de 87% (47/54). Aussi, selon le RCP, les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, quels que soient leurs antécédents de traitement anti-VHC, doivent être traités de la même façon que les patients infectés uniquement par le VHC, à l'exception des patients co-infectés cirrhotiques qui doivent recevoir 12 semaines de traitement par siméprévir associé au peg-interféron alfa et à la ribavirine suivies de 36 semaines de traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (soit une durée totale de traitement de 48 semaines).

Chez les patients de génotype 4 naïfs et prétraités

Dans une étude de phase III (étude RESTORE), non comparative, l'efficacité du siméprévir, co-administré avec la ribavirine et le peg-interféron pendant 24 à 48 semaines (TGR), a été évaluée chez des patients naïfs de traitement antiviral ou en échec d'un précédent traitement par peg-

¹³ Durée totale du traitement : 12 semaines de trithérapie siméprévir ou télaprévir, ribavirine et d'interféron PegIFNα 2a (PEGASYS), suivi de 36 semaines de traitement par ribavirine et PegIFNα 2a (soit une durée totale de traitement de 48 semaines).

interféron alfa et ribavirine (incluant des patients rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls à un traitement précédent).

Dans cette étude, le pourcentage global de RVS12 a été de 65,4% (70/107), dont 82,9% (29/35) chez les patients naïfs, 19/22 chez les rechuteurs, 6/10 chez les répondeurs partiels et 40% (16/40) chez les répondeurs nuls.

Environ 90% (51/57) des patients naïfs ou rechuteurs étaient éligibles à une durée de traitement de 24 semaines, avec une RVS 12 d'environ 94%. La durée de traitement retenue dans le RCP de siméprévir pour tous les patients VHC G4 naïfs ou rechuteurs est de 12 semaines et pour une durée totale de traitement de 24 semaines (hormis les patients cirrhotiques qui sont co-infectés par le VIH).

Bien que les données soient limitées, le profil d'efficacité du siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 semble comparable à celui décrit chez les patients de génotype 1.

Efficacité du siméprévir en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine (stratégie sans interféron)

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, une étude de phase IIa (étude COSMOS), non contrôlée, a évalué l'efficacité de l'association sofosbuvir et siméprévir avec ou sans ribavirine, pendant 12 ou 24 semaines, chez 80 patients répondeurs nuls à un précédent traitement avec un score de fibrose METAVIR F0-F2 (cohorte 1) et 87 patients naïfs de traitement ou répondeurs nuls à un précédent traitement avec un score de fibrose METAVIR F3-F4 ayant une maladie hépatique compensée (cohorte 2). Les pourcentages de RVS12 ont été de 90% (72/80) dans la cohorte 1 et de 94% (82/87) dans la cohorte 2. Les pourcentages de RVS12 chez les patients recevant 12 semaines de traitement ont été de 95% (39/41) dans la cohorte 1 et de 93% (38/41) dans la cohorte 2, suggérant que le statut par rapport aux traitements antérieurs et l'utilisation de la ribavirine n'impactent pas l'efficacité du traitement.

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.

Dans l'attente de données de confirmation (études de phase III), le RCP indique que le siméprévir peut être utilisé en association au sofosbuvir uniquement chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron et qui doivent être traités de façon urgente.

Résistance

Les données issues des études *in vitro* et des études cliniques montrent que la barrière génétique de résistance du siméprévir est relativement faible, comme celle des premiers inhibiteurs de protéase (bocéprévir et télaprévir). Dans les études cliniques contrôlées de phase IIb et de phase III, plus de 90% des patients qui n'ont pas eu de réponse virologique avaient des substitutions d'acides aminés de la protéase NS3 associées à une résistance. Bien que la majorité de ces substitutions deviennent indétectables au cours du suivi¹⁴, l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance des substitutions associées à une résistance au siméprévir n'est pas connu.

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. Aussi, 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 (cf. RCP).

Tolérance

Les données de tolérance disponibles n'ont pas mis en évidence de préoccupations majeures concernant la sécurité d'emploi du siméprévir.

La majorité des études ont été réalisées en association à la bithérapie peg-interféron + ribavirine et n'ont pas montré de dégradation significative du profil de tolérance connu de cette bithérapie en cas d'ajout du siméprévir. Chez les patients de génotype 1, les événements indésirables les plus

¹⁴ Environ chez 50% des patients à la fin des études de phase II et III après un suivi médian de 28 semaines [entre 0 et 70 semaines] et 70% après un suivi médian de 88 semaines [entre 47 et 147 semaines] dans une étude de phase II.

fréquemment observés lors d'une trithérapie peg-interféron, ribavirine et siméprévir ont été : éruptions cutanées (27,9% vs 24,9%), prurit (27,8% vs 24,9%), réactions de photosensibilité (3,3% vs 0,5%) et augmentations de la bilirubine (8,2% versus 3%). Le profil de tolérance du siméprévir a été comparable chez les patients de génotype 4.

Dans une étude ayant comparé le siméprévir au téléprévir, en association la bithérapie peg-interféron + ribavirine chez des patients de génotype 1, son profil de tolérance a été similaire à celui du téléprévir, avec une fréquence moindre des éruptions cutanées (25,1% vs 34,6%), de l'anémie (26,1% vs 42,2%), des événements indésirables graves (5,8% vs 14,1%) et des arrêts de traitement pour EI (5% vs 12,2%), mais une fréquence plus élevée des réactions de photosensibilité (2,6% vs 0,8%).

Dans l'étude réalisée en association au sofosbuvir (sans interféron), le traitement a été bien toléré : anémie et hyperbilirubinémies ont principalement été observées dans les groupes ribavirine. Les arrêts de traitement pour EI ont été peu fréquents et ont été rapportés uniquement pour des traitements de 24 semaines. Cependant, ces données sont trop limitées pour évaluer le profil de tolérance de l'association siméprévir + sofosbuvir ± ribavirine.

Le profil de tolérance du siméprévir chez les patients co-infectés par le VIH semble similaire à celui observé chez les patients mono-infectés par le VHC.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Principales études cliniques en cours ou à venir

Etudes	Type d'étude	Objectif	Population	Statut	Rapport d'étude	Suivi PGR
HPC3017 (OPTIMIST-1) Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02114177	Phase III, ouverte, randomisée	Efficacité et tolérance de SMV+SOF pendant 8 ou 12 semaines	300 adultes naïfs ou prétraités non cirrhotiques G1	En cours Fin d'étude : avril 2015	Rapport final : 3 ^{ème} trimestre 2016	Oui
HPC3018 (OPTIMIST-2) Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02114151	Phase III, ouverte, randomisée	Efficacité et tolérance de SMV+SOF pendant 12 semaines	100 adultes naïfs ou prétraités cirrhotiques G1	En cours Fin d'étude : avril 2015	Rapport final : 3 ^{ème} trimestre 2016	Oui
		Efficacité et tolérance de SMV+SOF	Adultes naïfs et prétraités de G4	Planifiée	Rapport final : 3 ^{ème} trimestre 2016	Oui
	Suivi	Résistances (type, incidence, facteurs de risques, risques à long terme)	Adultes précédemment inclus dans des études de phase II et III (études C212, HPC3011, HPC3005, HPC3001, C213, HPC3002...)	En cours		Oui

SMV : siméprévir ; SOF : sofosbuvir ; G : génotype

8.6.2 Cohorte HEPATHER

Une étude observationnelle prospective incluant les patients de la cohorte HEPATHER est actuellement conduite par l'ANRS. Cette étude a notamment pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques associés aux différentes modalités de prise en charge des hépatites B et C et d'en identifier les déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux. Dans le cadre de cette étude, environ 25 000 patients atteints d'hépatite C devraient être inclus et suivis pendant 8 ans par 32 centres français. Un rapport de l'ANRS est prévu en 2015 et la fin de l'étude en 2022.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les recommandations françaises sur la prise en charge de l'hépatite C sont en cours d'actualisation par l'AFEF et l'ANRS, compte tenu des évolutions dans la prise en charge de cette infection due à l'arrivée de nouveaux traitements¹⁵.

Les traitements de l'hépatite C chronique recommandés avant la mise sur le marché du sofosbuvir sont synthétisés ci-dessous.

Populations	Recommandations	Références
Génotype 1	Naïfs : PR ± BOC ou TVR pendant 24 à 48 semaines	AFEF 2011, EALS 2013
	En échec d'un traitement préalable : PR + BOC ou TVR pendant 48 semaines	
Génotype 4	Naïfs : PR pendant 48 semaines	Conférence de consensus 2002
	En échec d'un traitement préalable : pas de schéma validé	Conférence de consensus 2002
Co-infectés VIH	GT1 : PR + BOC ou TVR	SPILF, AFEF, SFLS, SNFMI, 2013
	GT 4 : PR pendant 48 semaines quel que soit le génotype	Consensus 2005, Co-infection VHC /VHB – VIH
Cirrhose compensée	Traitement fortement recommandé, en l'absence de contre-indication, pour les patients atteints de cirrhose compensée, afin d'éviter les complications de l'infection chronique par le VHC qui se produisent exclusivement dans ce groupe à court et à moyen terme. Toutefois, les RVS avec PR sont plus faibles chez les patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose que chez les patients atteints de fibrose modérée. Bien que supérieure à la bithérapie, les RVS avec la trithérapie chez les patients de génotype 1 sont également affectés négativement par le stade de fibrose.	EALS 2013
Transplantation hépatique	La récurrence de l'infection par le VHC est quasi constante après transplantation hépatique pour cirrhose ou CHC liés au VHC. Une charge virale élevée, la survenue d'une hépatite symptomatique ou une forte immunosuppression seraient des facteurs d'évolution défavorable, justifiant l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques. Le traitement antiviral chez les patients en attente de transplantation empêche la réinfection du greffon si une RVS est atteinte. Cependant, plus de la moitié des patients ont des contre-indications à l'utilisation de PEG-IFN + RBV, et les réponses au traitement sont généralement très faibles dans ce groupe de patients ayant une maladie hépatique en phase très avancée. Le traitement antiviral est indiqué chez les patients ayant une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A) dans lesquels l'indication de transplantation est le CHC. Chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B, le traitement antiviral peut être offert sur une base individuelle dans les centres spécialisés, préférentiellement chez les patients avec des facteurs prédictifs de bonne réponse, tels que les patients infectés par les génotypes 2 ou 3 du VHC, ou les patients avec une charge virale faible. Les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh C ne doivent pas être traités avec des régimes à base d'un IFN-, en raison d'un risque élevé de complications potentiellement mortelles. Chez les personnes ayant une maladie hépatique sévère, qui peut être traitée avant la transplantation, le traitement antiviral doit être débuté le plus tôt possible, dans le but d'obtenir une RVS, ou au moins d'atteindre une négativité de l'ARN du VHC au moment de la transplantation. Les événements indésirables hématologiques (anémie, neutropénie, thrombocytopénie...) sont particulièrement fréquents chez les patients atteints de maladie hépatique en phase terminale à cause de l'hypertension portale. Il n'y a pas de données sur l'utilisation des trithérapies à base d'IP (BOC et TVR) dans le traitement des patients en liste d'attente, avec une maladie hépatique très avancée. Les deux IP (TVR et BOC) présentent une toxicité hématologique et un risque accru d'infections graves, de sorte que le profil d'effets secondaires dans ce groupe de patients peut être particulièrement difficile.	Conférence de consensus 2002, EALS 2013

PR : bithérapie peg-interféron + ribavirine ; IP : inhibiteur de protéase : BOC : bocéprévir et TVR : télaprévir

¹⁵ AFEF : http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2013/20130702-140724-645/src/nws_fullText/fr/Texte%20AFEF%20ANRS%20Rapport%20hépatites%20virales.pdf

Les traitements de l'hépatite C chronique recommandés depuis la mise sur le marché du sofosbuvir sont synthétisés ci-dessous.

Un rapport de recommandations de la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C a été publié en mai 2014 sous la Direction du Pr Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. L'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'American Association for the study of Liver Diseases (AASLD) ont également publié des recommandations pour la prise en charge de l'hépatite C.

	Rapport Dhumeaux Mai 2014	European Association for the Study of the Liver (EASL) Avril 2014	American Association for the study of Liver Diseases (AASLD) Août 2014 (Daclatasvir n'est pas encore disponible au USA)
Génotype 1a			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² SOF + DCV (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Eligibles IFN SOF + PR (12 semaines) SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR)
			Inéligibles IFN SOF + SMV ± RBV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)
Rechuteurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	SOF + SMV ± RBV (12 semaines) SOF + PR (12 semaines ± 12 semaines de PR) SOF + RBV (24 semaines) SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR)
Non répondeurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) ² SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem rechuteurs
Non répondeurs Bocéprévir ou Télaprévir	-	SOF + DCV (24 semaines)	Eligibles IFN SOF + PR (12 semaines ± 12 semaines de PR)
			Inéligibles IFN SOF + RBV (24 semaines)
Génotype 1b			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² DCV + PR (24 semaines) ¹ SOF + DCV (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem génotype 1a
Rechuteurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² DCV + PR (24 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem génotype 1a
Non répondeurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) ² DCV + PR (24 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem génotype 1a
Non répondeurs Bocéprévir ou Télaprévir	-	Idem génotype 1a	Idem génotype 1a

Génotype 2			
Naïfs	SOF + RBV (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines)
Rechuteurs	-	SOF + RBV (16 ou 20 semaines) SOF + PR (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines) SOF + PR (12 semaines)
Non répondeurs	-	Idem rechuteurs	Idem rechuteurs
Génotype 3			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) SOF + DCV (24 semaines)	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + RBV (24 semaines) SOF + PR (12 semaines)
Rechuteurs	-	SOF + PR (12 semaines) SOF + DCV ± RBV (24 semaines)	SOF + RBV (24 semaines) SOF + PR (12 semaines)
Non répondeurs	-	Idem rechuteurs	Idem rechuteurs
Génotype 4			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) SOF + RBV (24 semaines) SMV + PR (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² DCV + PR (12 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)	Eligibles IFN SOF + PR (12 semaines) SMV + PR (12 semaines + 12 à 36 semaines PR)
			Inéligibles IFN SOF + RBV (24 semaines)
Rechuteurs	-	Idem naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)
Non répondeurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) ² DCV + PR (12 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)	Idem rechuteurs
Génotypes 5 et 6			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	SOF + PR (12 semaines) PR (48 semaines)
Rechuteurs	-	Idem naïfs	SOF + PR (12 semaines)
Non répondeurs	-	Idem naïfs	Idem rechuteurs

PR : bithérapie peg-interféron + ribavirine ; IFN : interféron ; RBV : ribavirine ; SOF : sofosbuvir ; SMV : siméprévir ; DCV : daclatasvir, LDP : lédipasvir

¹ La durée de traitement peut être prolongée chez les patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (ex: cirrhotiques non répondeurs à un précédent traitement par PR)

² 12 semaines de peg-interféron + ribavirine + siméprévir suivi de 12 semaines peg-interféron + ribavirine pour les patients naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement y compris cirrhotique et suivi de 36 semaines de peg-interféron + ribavirine pour les n'ayant pas répondu à un précédent traitement (répondeurs partiels et nuls)

³ En l'absence d'autre alternative thérapeutique

En attendant les recommandations françaises dans la prise en charge des malades infectés par le virus de l'hépatite C prévues en 2015, l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) a proposé des avis d'experts quant aux choix des traitements de l'hépatite C (publié le 2 décembre 2014)¹⁶. Ces avis d'expert présentent, par ordre de préférence, les schémas thérapeutiques recommandés, en tenant compte des antiviraux alors disponibles (y compris dans le cadre d'utilisation en ATU).

Il est à noter que les stratégies sans interféron (sofosbuvir + siméprévir ou sofosbuvir + daclatasvir) ne reposent actuellement que sur des études de phase II. Aussi, la Commission estime que ces stratégies ne doivent être utilisées que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron, et devant être traités de façon urgente (Cf. RCP des différents produits).

¹⁶ Cf. Avis d'experts de l'AFEF. Disponibles sur :

<http://www.afef.asso.fr/communication/afef/news.phtml?id=rc%2forg%2fafef%2fnws%2fNews%2f2014%2f20141201-213415-962> (consulté de 2 décembre 2014).

Place d'OLYSIO dans la stratégie thérapeutique

Sur la base des données disponibles, le siméprévir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, est une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant une hépatite C chronique de génotype 1 et 4.

Le siméprévir, en association au sofosbuvir, peut avoir 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 des données limitées concernant cette utilisation et de la rapidité d'évolution des stratégies de traitement du VHC. Aussi, conformément à l'AMM, le siméprévir en association au sofosbuvir ne doit être utilisé que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron et devant être traités de façon urgente.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose, une insuffisance hépatocellulaire ou un 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 de première intention en association à d'autres traitements antiviraux chez les patients de génotype 1 et 4.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

L'hépatite C représente un fardeau de santé publique modéré. En Europe, le nombre de DALYs attribuable à l'hépatite C a été estimé en 2010 à 518 milliers (378 ; 713) pour l'hépatite C aiguë, 4141 (3542 ; 4859) pour le cancer secondaire à une hépatite C et 8575 (6840 ; 10177) pour la cirrhose secondaire à une hépatite C. Le fardeau représenté par la population des patients susceptibles d'être traités à l'heure actuelle par le siméprévir, c'est à dire les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 (hors génotype 1a présentant le polymorphisme Q80K) et 4, 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 siméprévir sur le taux de réponse virologique soutenue à 12 semaines, par rapport au placebo, suggérant un impact potentiel sur la morbi-mortalité des patients traités. Cependant, en l'absence de données de morbi-mortalité, cet impact ne peut être quantifié. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté (utilisation d'une mesure d'utilité, l'EQ-5D, et non de qualité de vie). L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

La transposabilité des résultats présentés dans les essais, à la pratique courante est discutable, en raison notamment de l'absence de réalisation en routine du test génotypique avant traitement, des phénomènes de résistance qui pourraient affecter l'efficacité du siméprévir et d'autres antiviraux (par résistance croisée), et de l'évolution attendue à court terme des modalités de prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique (mise à disposition de nouveaux traitements, modification de la stratégie thérapeutique, etc.).

Le traitement par siméprévir, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, ou avec le sofosbuvir, semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié, en tant qu'alternative possible.

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

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OLYSIO est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du niveau d'efficacité virologique de la trithérapie siméprévir + peg-interféron/ribavirine, supérieur à celui de la bithérapie peg-interféron/ribavirine chez les patients infectés par VHC de génotype 1 et 4,
- 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 mais avec une fréquence moindre des éruptions cutanées, de l'anémie, des événements indésirables graves et des arrêts de traitement pour événement indésirable, une fréquence plus élevée des réactions de photosensibilité.
- d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement, similaire à celui des premiers inhibiteurs de la protéase,
- du potentiel d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A4), limitant son utilisation, en particulier avec certains médicaments du VIH (cf. RCP),
- 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 (étude de phase II),

la Commission considère que la spécialité OLYSIO (siméprévir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.

010.3 Population cible

OLYSIO est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 (hors génotype 1a présentant le polymorphisme Q80K) et 4. Les données épidémiologiques disponibles concernant l'hépatite C sont issues principalement de l'enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2004¹⁷.

- 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 (IC 95% : 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 à 0,53% (IC 95% : 0,40 - 0,70) soit 232 196 personnes (IC 95% : 167 869 – 296 523) âgées de 18 à 80 ans,
- environ 59% de ces personnes sont diagnostiquées, soit 137 228 (IC 95% : 99 210-175 245) dont 23 000 sont co-infectés par le VIH¹⁸.

Sur ces bases, la population susceptible de recevoir un traitement, tous génotypes confondus, serait en moyenne de 130 000 patients (99 210 - 175 245).

Environ 60% des cas d'hépatite C en France sont de génotype 1 (dont 30% [28 à 31%] de génotype 1b et 21% [17 à 25%] de génotype 1a) et 9% de génotype 4. La prévalence en France de la mutation de polymorphisme Q80K au sein de sous type G1a est estimée à environ 14% [7,6 à 15,9%] (données Janssen).

En conséquence, la population cible d'OLYSIO serait d'environ 62 000 patients de génotype 1 (hors génotype 1a présentant le polymorphisme Q80K) et 12 000 patients de génotype 4, soit environ 74 000 patients.

¹⁷ 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

¹⁸ Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf

Ce chiffre est probablement surestimé car, il s'appuie sur des données anciennes (InVs 2004) et ne prend pas en compte l'évolution de la prise en charge, avec notamment l'arrivée des bithérapies peg-interféron + ribavirine en 2004, puis des trithérapies peg-interférons + ribavirine + IP à partir de 2011, qui ont permis d'améliorer les pourcentages de guérison. Cependant, en l'absence de données épidémiologiques plus récentes il n'est pas possible de préciser cette population. Par ailleurs, il manque des données avec OLYSIO chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée et le potentiel d'interactions médicamenteuses avec de nombreux médicaments dont les traitements du VIH (IP et INNTI) devraient restreindre davantage son utilisation.

A titre purement indicatif, selon une modélisation épidémiologique (rapport Dhumeaux 2014), environ 200 000 personnes étaient porteuses chroniques du VHC fin 2013, dont 43% au stade de fibrose F0-F1, 49% au stade F2-F4 et 8% au stade de complications (cirrhose décompensée et/ou CHC). Il a aussi été estimé que si 64% des sujets ayant des anticorps anti-VHC positifs avaient jusqu'ici été dépistés, moins de 50% des sujets ayant un ARN du VHC positif l'avaient été, compte tenu de la guérison de patients grâce à un traitement. Parmi les 95 000 personnes ayant un ARN du VHC positif dépistées, environ 55 000 n'auraient jamais été traitées (dont 34 000 seraient en théorie candidats à un traitement) et environ 40 000 seraient en échec de traitement (dont 29 000 seraient en théorie candidats à un retraitement).

Aussi, par extrapolation à partir de cette approche, on peut estimer à titre indicatif qu'environ 70 000 personnes, tous génotypes confondus, seraient en théorie candidats à un traitement de l'hépatite C. Si on applique à ce chiffre la prévalence des patients infectés par un VHC de génotype 1 (hors génotype 1a présentant le polymorphisme Q80K) et 4, environ 40 000 personnes seraient en théorie candidats à un traitement par OLYSIO (dont environ 20 000 au stade F2-F4, hors cirrhose décompensée).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements en boîtes de 7 ou 28 gélules contenant 150 mg de siméprévir sont adaptés aux conditions de prescriptions selon la posologie et la durée de traitement, compte-tenu de :

- la dose quotidienne recommandée de siméprévir, qui correspond à l'utilisation d'une gélule par jour,
- la durée de traitement recommandée avec siméprévir, qui est de 12 semaines (soit 3 boîtes de 28 gélules ou 12 boîtes de 7 gélules).

► Autres recommandations

OLYSIO (siméprévir) est une des molécules nouvelles qui, en association au sofosbuvir, pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement et de nouvelles molécules, qui seraient prescrites en association au sofosbuvir ou à d'autres molécules, sont attendues dans les mois qui viennent.

La Commission souhaite donc réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique.

Il est d'ores et déjà recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à 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. 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 maladie¹⁹.

L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.

¹⁹ Cf. HAS : Recommandation du collège : Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Juin 2014. <http://www.has-sante.fr>