



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017*

***glécaprévir / pibrentasvir***

### **MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé**

**B/ 84 (CIP 34009 301 087 6 5)**

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	<b>Code ATC non encore attribué (association d'antiviraux à action directe)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes »</b>

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- son efficacité virologique pangénotypique importante (&gt;90%), avec une durée de traitement de 8 à 12 semaines pour la majorité des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement),</li> <li>- la démonstration d'une efficacité importante dans des populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés pour lesquelles les alternatives sont limitées,</li> <li>- son profil de tolérance et de résistance satisfaisant mais avec un potentiel d'interactions médicamenteuses important,</li> <li>- l'existence d'alternatives qui permettent également un traitement court (8 à 12 semaines) sans adjonction de ribavirine,</li> </ul> <p>la Commission considère que la spécialité, apporte, au même titre que les autres combinaisons d'antiviraux d'action directe disponibles (EPCLUSA, HARVONI, VIEKIRAX, EXVIERA, ZEPATIER), une amélioration du service médicale rendue mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.</p>
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,</li> <li>- du besoin médical de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés,</li> <li>- de la réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité et éventuellement sur la qualité de vie), en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère pour lesquels les options disponibles sont très limitées,</li> </ul> <p>MAVIRET est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique au même titre que les autres antiviraux actuellement recommandés dans la prise en charge de l'hépatite chronique C.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>MAVIRET fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement).</p> <p>Il permet une réduction de la durée de traitement à 8 semaines chez la majorité des patients naïfs et sans cirrhose, en particulier pour les patients de génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 pour lesquels les durées de traitement étaient d'au moins 12 semaines. Cependant cette durée de traitement (8 semaines) a été principalement évaluée chez les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0/F1).</p>
Recommandations	<p><a href="#"><u>Rappel des recommandations de la Commission pour l'ensemble des AAD</u></a></p> <p>► <b>Rappel des recommandations inhérentes à la prise en charge</b>      Considérant les recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées en 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement avec les antiviraux d'action directe, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC. Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale F0/F1, en particulier pour les patients asymptomatiques, la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie ainsi que des bénéfices et risques attendus d'un traitement précoce. Une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie.</p> <p>► <b>Encadrement de la prescription</b>      Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision de traiter soit encadrée par des réunions de concertation pluridisciplinaire. Un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR ≥ 3) et une cirrhose est nécessaire après guérison virologique pour permettre la détection précoce du CHC dont le risque diminue mais persiste après éradication virale.</p>

► **Demande de données**

Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minime F0/F1, et en particulier pour les patients asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation est mis en place dans le cadre de la cohorte HEPATHER. Ce suivi devra intégrer l'utilisation des deux nouveaux AAD (VOSEVI et MAVIRET).

► **Autres demandes**

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 26/07/2017 (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 nominatives octroyées entre le 15/12/2016 et le 30/06/2017
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux J05AXXX glécaprévir / pibrentasvir (code ATC : non encore attribué)

## 02 CONTEXTE

MAVIRET est une association fixe de deux antiviraux d'action directe (AAD), ayant une activité pan-génotypique (actif sur tous les génotypes du VHC).

Les deux composants de l'association sont :

- le pibrentasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A,
- le glécaprévir, inhibiteur de la protéase NS3A/4A.

La durée de traitement est de 8 à 12 semaines (3 comprimés en une prise par jour pour une dose totale de 300 mg/120 mg) sans adjonction de ribavirine, chez tous les patients (sans cirrhose ou avec cirrhose compensée ; excepté chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 en échec d'un précédent traitement, qui nécessitent une durée de traitement à 16 semaines).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C chronique (VHC) chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »

## 04 POSOLOGIE

« Le traitement par MAVIRET doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

### Posologie

La dose recommandée de MAVIRET est de 300mg/120mg (trois comprimés de 100mg/40mg) pris oralement, une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

Les durées du traitement par MAVIRET recommandées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) sont indiquées dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2.

**Tableau 1 : Durée de traitement par MAVIRET recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC**

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
Tous les génotypes du VHC	8 semaines	12 semaines

**Tableau 2 : Durée de traitement par MAVIRET recommandée chez les patients en échec thérapeutique lors d'un traitement préalable par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine**

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 4-6	8 semaines	12 semaines
G 3	16 semaines	16 semaines

Pour les patients en échec thérapeutique suite à un traitement par inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou de la NS5A, voir rubrique 4.4 du RCP.

#### *Oubli de doses*

En cas d'oubli d'une dose de MAVIRET, la dose prescrite peut être prise dans les 18 heures suivant l'heure à laquelle elle aurait dû être prise. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de MAVIRET, la dose oubliée ne doit **pas** être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

Si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant la prise de MAVIRET, une dose supplémentaire doit être prise. Si des vomissements surviennent plus de 3 heures après la prise de MAVIRET, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire.

#### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit son stade, y compris les patients dialysés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de MAVIRET n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). MAVIRET n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

#### *Patients transplantés hépatiques*

MAVIRET peut être utilisé pendant une durée minimale de 12 semaines chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement de 16 semaines doit être envisagée chez les patients infectés par le génotype 3 et préalablement traités par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine.

#### *Patients co-infectés par le VIH-1*

Respecter les recommandations posologiques figurant dans les Tableaux 4 et 5. Pour les recommandations posologiques relatives aux antiviraux anti-VIH, voir rubrique 4.5 du RCP.

### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler les comprimés entiers avec de la nourriture, sans mâcher, écraser ou casser les comprimés car cela pourrait modifier la biodisponibilité des composants (voir rubrique 5.2 du RCP). »

## **05** BESOIN MEDICAL

---

L'hépatite C est une maladie infectieuse virale, transmise par voie sanguine ou sexuelle. L'usage de drogues intraveineuses ou intranasales est aujourd'hui le mode de transmission le plus fréquent. La transmission fœto-maternelle lors de l'accouchement, sexuelle, ou par exposition accidentelle au sang chez des professionnels de santé est plus rare.

L'infection aiguë est généralement asymptomatique et évolue favorablement dans 15 à 35% des cas avec une guérison spontanée dans un délai de 6 mois. Environ 65 à 85% des sujets infectés développent une infection chronique. Chez ces patients, le risque de cirrhose est de 15 à 30% après 20 ans d'évolution et varie selon des cofacteurs aggravants : sexe masculin, alcool, co-infection par le VIH, stéatose hépatique, âge élevé au moment de la contamination.... En cas de cirrhose, le risque de CHC est de 1 à 4% par an. Cette infection peut aussi être la cause de maladies extrahépatiques (lymphomes, vascularites dues à une cryoglobulinémie...) et de manifestations générales (asthénie, syndrome sec, polyarthrite...).

En Europe, entre 7,3 et 8,8 millions d'individus seraient infectés par le VHC, soit une prévalence de 0,4% à 3,5%, plus élevée dans les pays du Sud et de l'Est. En France, selon la dernière estimation réalisée par Santé Publique France, en 2011, la prévalence de l'ARN du VHC était de 0,42% (ICr95% = [0,33 - 0,53]), correspondant à 192 700 personnes âgées de 18 à 80 ans ayant une infection chronique (ICr95% = [150 935 - 246 055]) en France métropolitaine.

Sept génotypes du VHC ont été identifiés et les patients ont généralement un seul génotype identifié par les tests actuellement commercialisés. En France, le génotype 1 (1a et 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.

Depuis 2014, la prise en charge thérapeutique du VHC a connu un changement majeur avec la mise à disposition de nouveaux AAD, inhibant spécifiquement la protéase NS3/4A, la polymérase NS5A ou la polymérase NS5B. Associés entre eux, ces combinaisons permettent d'obtenir une guérison virologique chez plus de 90% des patients, y compris chez les patients auparavant difficiles à traiter (patients atteints de cirrhose, co-infectés par le VIH, transplantés hépatiques...) avec des durées de traitement réduites, à 8 à 24 semaines, en fonction des molécules et des populations de patients. La majorité des patients aux stades de fibrose modérée ou minime et en l'absence de cirrhose et d'antécédent de traitement peuvent bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines sans adjonction de ribavirine. L'ajout de la ribavirine permet, dans certains cas, de prévenir l'impact clinique des résistances virologiques.

### Couverture du besoin médical

Actuellement de nombreux AAD sont disponibles pour le traitement du VHC, permettant d'obtenir une guérison virologique après 8 à 12 semaines de traitement pour tous les génotypes, chez la majorité des patients (>90%).

Néanmoins, pour certaines populations particulières, telles que les patients en échec d'un traitement par AAD incluant un inhibiteur de la NS5A, le besoin médical est mal couvert car les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées. Il existe aussi un besoin de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses ou de résistance améliorés ; permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives

thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication (Génotypes)	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B</b>					
<b>SOVALDI</b> (sofosbuvir) Gilead Sciences	En association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes  (Tous GT)	14/05/2014 (Inscription)	Important	<b>ASMR II</b> dans la prise en charge excepté pour les patients de GT 3 naïfs de traitement <b>ASMR III</b> chez les patients de GT 3 naïfs de traitement	Oui (Coll.)
<b>Inhibiteurs de la protéase NS3/4A</b>					
<b>OLYSIO</b> (siméprévir) Janssen-Cilag	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte  (GT 1 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4	Oui (Coll.)
<b>Inhibiteur de la NS5A</b>					
<b>DAKLINZA</b> (daclatasvir) Bristol-Myers Squibb	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte  (GT 1, 3 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4 <b>Conserve ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4	Oui (Coll.)
		16/03/2016 (réévaluation)	NA		
<b>Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)</b>					
<b>HARVONI</b> (sofosbuvir/ ledipasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes  (GT 1, 3, 4, 5 et 6)	04/03/2015 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir disponibles, dans la prise en charge des patients de GT 1, 3 et 4	Oui (Coll.)
<b>EPCLUSA</b> (sofosbuvir/ velpatasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes  (Tous GT)	19/10/2016 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> , au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), dans la prise en charge des patients de GT 1 à 6	Oui (Coll.)
<b>Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)</b>					
<b>VOSEVI</b> (sofosbuvir/ Velpatasvir/vo xilaprévir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes  (Tous GT)	En cours			
<b>Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A, boostés par le ritonavir) ± inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B</b>					
<b>VIEKIRAX</b> (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) Abbvie	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes	01/04/2015 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO	Oui (Coll.)
<b>EXVIERA</b> (dasabuvir) Abbvie	VIEKIRAX/EXVIERA (GT1) VIEKIRAX seul (GT4)				

Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)					
<b>ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir)</b> MSD	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 et 4 chez les adultes (GT 1 et 4)	19/10/2016 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> , au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), dans la prise en charge des patients de GT 1 et 4	Oui (Coll.)

GT : génotypes ; Coll. : collectivités

Parmi ces médicaments, VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir) et ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir) sont les seules combinaisons fixes en un comprimé associant deux médicaments de même classe pharmacothérapeutique (association fixe inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A).

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère les options disponibles sont très limitées et leurs AMM sont restreintes aux patients de génotype 1 et 4.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Date	Indication
Union Européenne	26 juillet 2017	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes
Etats-Unis	3 août 2017	Traitement des adultes atteints par le VHC de génotypes 1 à 6, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, y compris des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère ou dialysés. Traitement du VHC des adultes atteints par le VHC de génotype 1 en échec de traitement par une combinaison d'AAD contenant un inhibiteur de la NS5A <u>ou</u> un inhibiteur de la protéase NS3A/4A

### ► Prise en charge à l'étranger

Evaluation en cours.



## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur 2 études de phase II et 4 études de phases III (Tableau 1), réalisées chez des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 à 6, naïfs ou préalablement traités par Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée.

**Tableau 1 : Principales études réalisées avec MAVIRET**

Etude	Population	Description
<b>Phase II</b>		
<b>SURVEYOR II</b> (M14-868) (N=692)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GT 2 à 6</b></li> <li>○ sans cirrhose ou avec cirrhose compensée</li> <li>○ naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phase II, multicentrique, randomisée, ouverte, en 4 parties,</li> <li>○ <b>8, 12 ou 16 semaines de G/P*</b>, avec ou sans RBV</li> </ul>
<b>SURVEYOR I</b> (M14-867) (N=174)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GT 1, 4, 5 ou 6</b></li> <li>○ sans cirrhose ou avec cirrhose compensée</li> <li>○ naïfs ou prétraités par Peg-IFN + RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phase II, non randomisée, en ouvert, en 2 parties</li> <li>○ <b>8 ou 12 semaines de G/P*</b></li> </ul>
<b>Phase III</b>		
<b>ENDURANCE 1</b> (M13-590) (N=703)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GT 1</b></li> <li>○ <b>sans cirrhose</b></li> <li>○ naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN</li> <li>○ mono-infectés VHC ou co-infectés VIH-VHC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phase III, comparative, randomisée, ouverte,</li> <li>○ <b>8 versus 12 semaines de G/P*</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 352 pendant 12 semaines</li> <li>- 351 pendant 8 semaines</li> </ul> </li> </ul>
<b>EXPEDITION 1</b> (M14-172) (N=146)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GT 1, 2, 4, 5 ou 6</b></li> <li>○ <b>cirrhose compensée</b></li> <li>○ naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etude de phase III, non comparative</li> <li>○ <b>12 semaines de G/P*</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 146 pendant 12 semaines</li> </ul> </li> </ul>
<b>ENDURANCE 3</b> (M13-594) (N=505)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GT 3</b></li> <li>○ <b>sans cirrhose</b></li> <li>○ <b>naïfs de traitement</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phase III contrôlée vs SOF+DCV, randomisée, ouverte</li> <li>○ <b>8 ou 12 semaines de traitement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 233 G/P*, 12 semaines</li> <li>- 115 SOF + DCV, 12 semaines</li> <li>- 157 G/P*, pendant 8 semaines</li> </ul> </li> </ul>
<b>EXPEDITION 4</b> (M15-462) (N=104)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GT1 à 6</b></li> <li>○ sans cirrhose ou cirrhose compensée</li> <li>○ naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN</li> <li>○ <b>insuffisants rénaux sévères (stade 4 ou 5)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phase III, non comparative</li> <li>○ <b>12 semaines de G/P*</b></li> </ul>

G/P=glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET) ; SOF + DCV = sofosbuvir (SOVALDI) + daclatasvir (DAKLINZA)

\*MAVIRET devait être administré avec des aliments

Les critères de non inclusion dans toutes les études ont été notamment les patients co-infectés par le VIH (excepté dans ENDURANCE 1) ou le VHB ainsi que les patients ayant une cirrhose décompensée ou antécédent clinique de décompensation hépatique.

### 08.1 Efficacité

Seules les études cliniques de phase III seront prises en compte dans l'analyse de l'efficacité. Les résultats des études de phase II seront présentés qu'à titre indicatif.

Dans toutes les études, le critère principal de jugement de l'efficacité a été la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

## ► Populations analysées

Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans l'analyse (Tableau 2).

**Tableau 2 : Populations d'analyse des études de phase III, ENDURANCE 1 et 3 et EXPEDITION 1 et 4**

<b>ENDURANCE 1</b>	<b>MAVIRET 12S</b>	<b>MAVIRET 8S</b>	<b>-</b>
Population randomisée, n	352	352	
Population randomisée et jamais traitée, n	0	1	
Population d'analyse, n	352	351	
<b>ENDURANCE 3</b>	<b>MAVIRET 12S</b>	<b>MAVIRET 8S</b>	<b>SOF+DCV** 12</b>
Population randomisée, n	233	157	116
Population randomisée et jamais traitée, n	0	0	1
Population d'analyse, n	233	157	115
<b>EXPEDITION 1</b>	<b>MAVIRET 12S</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Population incluse, n	146		
Population jamais traitée, n	0		
Population d'analyse, n	146		
<b>EXPEDITION 4</b>	<b>MAVIRET 12S</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Population incluse, n	104		
Population jamais traitée, n	0		
Population d'analyse, n	104		

\*prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN mais naïfs de traitement avec AAD

\*\*sofosbuvir + daclatasvir (SOVALDI + DAKLINZA)

## ► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus dans les différentes études sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans les études de phase III, ENDURANCE 1 et 3 et EXPEDITION 1 et 4**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>ENDURANCE 1 (703)</b>	<b>ENDURANCE 3 (N=505)</b>	<b>EXPEDITION 1 (N=146)</b>	<b>EXPEDITION 4 (N=104)</b>
Âge (ans) < 65	89 % (626)	96 % (487)	72 % (105)	73 % (76)
Sexe masculin	49 % (343)	53 % (265)	62 % (90)	76 % (79)
Origine ethnique				
Blancs	84 % (591)	88 % (442)	82 % (120)	62 % (64)
Noirs/Afro-Américains	4 % (26)	2 % (9)	10 % (15)	24 % (25)
Asiatique	11 % (78)	7 % (36)	7 % (10)	9 % (9)
Hispaniques/Latino-Américains	12 % (85)	5 % (27)	11 % (16)	4 % (4)
Génotype				
Génotype 1a	43 % (300)	-	33 % (48)	22 % (23)
Génotype 1b	57 % (400)	-	27 % (39)	23 % (29)
Génotype 2	-	-	23 % (34)	16 % (17)
Génotype 3	-	100 % (505)	-	11 % (11)
Génotype 4	-	-	11 % (16)	19 % (20)
Génotype 5	-	-	1 % (2)	1 % (1)
Génotype 6	-	-	5 % (7)	1 % (1)
IL28B CC		38 % (190)	27 (39)	23 % (24)
ARN du VHC ≥ 6 000 000 IU/ml	13 % (92)	22 % (113)	12 % (17)	8 % (8)
Stade de fibrose				
F0-F1	<b>85 % (594)</b>	<b>83 % (420)</b>		<b>56 % (58)</b>
F2	7 % (46)	6 % (28)		11 % (11)
F3	8 % (59)	11 % (57)		17 % (17)
F4	0	0		17 % (17)
Cirrhose compensée	0	0	<b>100 % (146)</b>	<b>19 % (20)</b>

### 8.1.1 Efficacité chez les patients sans cirrhose

#### ► Etude ENDURANCE-1 : génotype 1, sans cirrhose, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir un traitement par :

- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 12 semaines,
- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 8 semaines,

La randomisation a été stratifiée selon le sous-type de génotype 1 (G1b et non 1b) et la charge virale à l'inclusion (< ou ≥ 6 000 000 UI/mL).

L'objectif principal de l'étude était :

- de démontrer la non-infériorité de MAVIRET administré pendant 12 semaines, sur le critère RVS12, par rapport aux résultats historiques de VIEKIRAX + EXVIERA ± ribavirine (OBV/PTV/r + DSV ± RBV) ou HARVONI (SOF/LDV) administrés pendant 12 semaines,
- de démontrer la non-infériorité de MAVIRET administré pendant 8 semaines par rapport à une administration pendant 12 semaines.

La non infériorité par rapport à OBV/PTV/r + DSV ± RBV ou SOF/LDV était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du pourcentage de RVS12 dans le groupe MAVIRET était > 91%. Pour la comparaison de 8 semaines versus 12 semaines, la non infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence de pourcentage de RVS12 était > -5%.

Parmi les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, le pourcentage de RVS12 a été de 99,7% (331/332 ; IC95% [99,1% ; 100,0%]) dans le groupe traité par MAVIRET pendant 12 semaines contre 99,1% (332/335 ; [98,1% ; 100%]) dans le groupe traité pendant 8 semaines (Tableau 4).

La non-infériorité d'un traitement de 8 semaines (durée retenue par l'AMM) sur 12 semaines a été démontrée dans les populations ITT (différence -0,6% [-1,8 ; 0,6]) et PP (différence 0,0% [-1,1 ; 1,1]) au seuil de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > - 5%).

**Tableau 4 : RVS12 et résultats virologiques dans l'étude ENDURANCE 1 (génotype 1 mono-infectés VHC, sans cirrhose et naïfs)**

	<b>MAVIRET 12 semaines (n = 332)</b>	<b>MAVIRET 8 semaines (n = 335)</b>
<b>Analyse ITT (patients mono-infectés VHC)</b>		
<b>RVS12 globale</b>	<b>99,7% (331/332)</b>	<b>99,1 % (332/335)</b>
[IC95%]	[99,1 ; 100]	[98,1 ; 100]
Différence [IC95%]	-0,6% [-1,8 ; 0,6]*	
<b>Analyse PP (patients mono-infectés VHC)</b>		
	<b>100% (331/331)</b>	<b>100 % (332/332)</b>
	[98,9 ; 100]	[98,9 ; 100]
	0,0% [-1,1 ; 1,1]*	
<b>Absence de RVS12</b>	<b>0,3% (1/332)</b>	<b>0,9% (3/335)</b>
Échec virologique sous traitement	0	0,3% (1/335)
Rechute	0	0
Autre	0,3% (1/332)	0,6% (2/335)

\* différence 8 semaines MAVIRET versus 12 semaines

Un nombre limité de patients co-infectés VHC/VIH a été inclus dans cette étude et ont tous obtenu une RVS12 (18 patients traités pendant 12 semaines et 15 patients traités pendant 8 semaines).

#### ► Etude ENDURANCE 3 : génotype 3, sans cirrhose, naïfs

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir un traitement par :

- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 12 semaines,
- Sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV), 2 cp/jour (en 1 prise) pendant 12 semaines.

L'étude a par la suite inclus un troisième groupe (non randomisé) de traitement par :

- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 8 semaines.

L'objectif principal de l'étude était :

- de démontrer la non infériorité de MAVIRET administré pendant 12 semaines par rapport à SOF + DCV administré pendant 12 semaines. En cas non infériorité, une analyse de supériorité était prévue au protocole.
- de démontrer la non infériorité de MAVIRET administré pendant 8 semaines par rapport à MAVIRET administré pendant 12 semaines.

La non infériorité de MAVIRET par rapport à SOF + DCV était établie, si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du pourcentage de RVS12 dans le groupe MAVIRET était > 92% ou si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence de pourcentage de RVS12 entre les groupes MAVIRET et SOF + DCV était > -6%. En cas non infériorité, la supériorité d'un traitement de 12 semaines de MAVIRET par rapport à un traitement de 12 semaines de SOF + DCV était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > 0.

Les mêmes hypothèses étaient utilisées pour établir la non infériorité de 8 semaines versus 12 semaines de traitement par MAVIRET.

Parmi les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, le pourcentage de RVS12 a été de 95,3% (222/233 ; IC95% [92,6% ; 98,0%]) dans le groupe MAVIRET pendant 12 semaines contre 96,5% (111/115 ; [93,2% ; 99,9%]) avec SOF+DCV pendant 12 semaines et 94,9% (149/157 ; [91,5% ; 98,3%]) dans le groupe MAVIRET pendant 8 semaines (Tableau 5).

**Tableau 5 : RVS12 et résultats virologiques dans l'étude ENDURANCE 3 (génotype 3 sans cirrhose et naïfs)**

	<b>MAVIRET 8 semaines (n = 157)</b>	<b>MAVIRET 12 semaines (n = 233)</b>	<b>SOF + DCV 12 semaines (n = 115)</b>
<b>Analyse ITT</b>			
<b>RVS12 globale</b>	<b>94,9% (149/157)</b>	<b>95,3% (222/233)</b>	<b>96,5 % (111/115)</b>
[IC95%]	[91,5 ; 98,3]	[92,6 ; 98,0]	[93,2 ; 99,9]
Différence [IC95%]	-1,2% [-5,6 ; 3,1]*		
	-0,4% [-4,8 ; 4,0]**		
<b>Analyse PP</b>	<b>96,1% (146/142)</b>	<b>96,5% (222/230)</b>	<b>98,2 % (111/113)</b>
[IC95%]	[93,0 ; 99,1]	[94,2 ; 98,9]	[95,8 ; 100,0]
Différence [IC95%]	-1,7% [-5,1 ; 1,7]*		
	- 2,2% [-5,7 ; 1,4]**		
<b>Absence de RVS12</b>	<b>5,1% (8/157)</b>	<b>4,7% (11/233)</b>	<b>3,5% (4/115)</b>
Échec virologique	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Rechute	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Autre	1,3% (2/157)	3% (7/233)	2,6% (3/115)
<b>Analyses en sous-groupe</b>			
F0-F1	97,5% (119/122)	95,5% (192/201)	97,9% (95/97)
F2	75,0% (6/8)	91,7% (11/12)	75,0 (6/8)
F3	88,9% (24/27)	95,0% (19/20)	100% (10/10)
ARN du VHC			
≥ 1000 000 UI/ml	92,9% (78/84)	93,7% (118/126)	94,9% (56/59)
≥ 6000 000 UI/ml	88,2% (30/34)	92,3% (60/65)	100% (14/14)

\* différence MAVIRET 12 semaines versus sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) 12 semaines

\*\* différence 8 semaines versus 12 semaines de MAVIRET

La non-infériorité d'un traitement de 12 semaines de MAVIRET par rapport à un traitement de 12 semaines de SOF + DCV a été démontrée dans les populations ITT (différence -1,2% ; IC95% [-5,6 ; 3,1]) et PP (différence -1,7% ; IC95% [-5,1 ; 1,7]) au seuil de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > - 6%).

La supériorité d'un traitement de 12 semaines de MAVIRET par rapport à un traitement de 12 semaines de SOF + DCV n'a pas été démontrée (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence < 0).

La non-infériorité d'un traitement de 8 semaines par MAVIRET par rapport à 12 semaines a également été démontrée dans les populations ITT (différence -0,4% [-4,8 ; 4,0]) et PP (différence -2,2% [-5,7 ; 1,4]) au seuil de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > - 6%). Cependant, les rechutes ont été plus fréquentes avec un traitement de 8 semaines (3,3% versus 1,4% pour 12 semaines).

A noter que la majorité (83,2%) des patients inclus dans cette étude avait une fibrose F0 ou F1. Les effectifs de patients ayant une fibrose modérée (F2 et F3) ou une charge virale élevée (ARN VHC ≥ 6000 000 UI/ml) étaient très limités et la RVS12 observée chez ces patients a été inférieure après un traitement de 8 semaines (versus 12 semaines).

### 8.1.2 Efficacité chez les patients avec cirrhose compensée

#### ► Etude EXPEDITION 1 : génotypes 1 à 6 (sauf génotype 3) avec cirrhose compensée, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN

Il s'agit d'une étude non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement par MAVIRET pendant 12 semaines chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 (sauf génotype 3), ayant une cirrhose compensée.

Au total, 146 patients ont été inclus et tous ont reçu au moins une fois le traitement par MAVIRET pendant 12 semaines. Les patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 (59,6%), 2 (23,3%), 4 (11,0%), 5 (1,4%) ou 6 (4,8%). La majorité des patients était naïf de traitement (75,3%) et seuls 24,7% étaient prétraités, dont la majorité par IFN (17,1%).

La proportion de patients ayant obtenu une RVS12 a été de 99,3% (145/146; IC<sub>95</sub> [98,0% ; 100%]). Le seul échec virologique a été une rechute (Tableau 6).

Tableau 6 : RVS12 par génotype du VHC et résultat virologique de l'étude EXPEDITION 1

	MAVIRET 12 semaines (N = 146)
<b>RVS12 globale</b>	<b>99,3 % (145/146)</b>
<b>[IC95%]</b>	<b>[98,0 ; 100,0]</b>
<b>RVS12 selon le génotype</b>	
Génotype 1	98,9% (89/90)
Génotype 2	100% (31/31)
Génotype 4	100% (16/16)
Génotype 5	100% (2/2)
Génotype 6	100% (7/7)
<b>Absence de RVS12</b>	
Échec virologique sous traitement	0/146
Rechute	0,7 % (1/146)
Autre	0/146

#### ► Etude SURVEYOR-2 : génotype 3 avec ou sans cirrhose compensée, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN

L'efficacité dans cette population a été évaluée dans une étude de phase II (Tableau 7). Ces données sont présentées à titre indicatif et ne permettent pas de conclure de manière robuste sur l'efficacité chez les patients génotype 3 avec cirrhose compensée.

Tableau 7 : RVS12 dans l'étude SURVEYOR-2 (génotype 3 avec ou sans cirrhose)

	Naïfs de traitement avec cirrhose	Préalablement traités avec ou sans cirrhose
	MAVIRET 12 semaines (N = 40)	MAVIRET 16 semaines (N = 69)
<b>Analyse ITT (patients mono-infectés VHC)</b>		
<b>RVS12 globale</b>	<b>97,5 % (39/40)</b>	<b>95,7 % (66/69)</b>
<b>Absence de RVS12</b>		
Échec virologique sous traitement	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Rechute	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Autre	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>RVS en fonction du statut cirrhotique</b>		
Sans cirrhose	NA	95,5 % (21/22)
Avec cirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

### 8.1.3 Efficacité chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère

#### ► Etude EXPEDITION 4 : génotypes 1 à 6 ayant une insuffisance rénale sévère, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN

Il s'agit d'une étude non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement par MAVIRET pendant 12 semaines chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 (sauf génotype 3 prétraités), ayant une insuffisance rénale sévère [stade 4 ou 5]<sup>1</sup>.

Un total de 104 patients a été inclus et tous ont reçu au moins une fois le traitement par MAVIRET pendant 12 semaines. Les patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 (51,9%), 2 (16,3%), 3 (10,6%), 4 (19,2%), 5 (1,0%) ou 6 (1,0%). La majorité des patients n'avait pas de cirrhose (80% sans cirrhose, et 56,3% avec un degré de fibrose F0-F1), était naïfs (57,7%) et nécessitait une dialyse (81,7% ; dont 82,7% avec un eDFG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La proportion de patients ayant obtenu une RVS12 a été de 98,1% (102/104; IC95% [95,4% ; 100%]). Deux patients (1,9%) n'ont pas obtenu de RVS12 (un arrêt de traitement et un perdu de vue) (Tableau 8). La RVS12 a été inférieure en cas de cirrhose (90% versus 100% en l'absence de cirrhose).

A noter que les durées de traitement validées par l'AMM chez les patients insuffisants rénaux sont identiques à celles des patients ayant une fonction rénale normale (soit 8 à 16 semaines selon le génotype, la présence de cirrhose et les antécédents de traitement).

<sup>1</sup> L'insuffisance rénale était définie par :

- un Débit de Filtration Glomérulaire estimé (eDFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon la méthode *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) au moment de la sélection, OU
- une dépendance aux dialyses.

Tableau 8 : RVS12 par génotype du VHC et résultat virologique de l'étude EXPEDITION 4

	MAVIRET 12 semaines (N = 146)
<b>RVS12 globale</b>	<b>98,1 % (102/104)</b>
<b>[IC95%]</b>	<b>[95,4% ; 100%]</b>
<b>RVS12 selon le génotype</b>	
Génotype 1	96,4% (53/55)
Génotype 2	100% (16/16)
Génotype 3	100% (11/11)
Génotype 4	100% (20/20)
Génotype 5	100% (1/1)
Génotype 6	100% (1/1)
<b>RVS12 selon la présence ou l'absence de cirrhose</b>	
Sans cirrhose	100% (84/84)
Avec cirrhose	90,0% (18/20)
<b>Absence de RVS12</b>	
Échec virologique sous traitement	0/104
Rechute	0/104
Autre	2/104

\*1 arrêt de traitement prématuré et 1 donnée manquante

### ► Synthèse des résultats des études de phase II et III selon la durée retenue par l'AMM

Une synthèse des résultats (RVS12) des études cliniques (intégrant les données issues des études de phase II et phase III) selon les schémas de prise en charge recommandés dans le RCP de MAVIRET est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9 : Synthèse des résultats des études de phase II et phase III de MAVIRET

Patients naïfs (G1 à 6)		
Patients prétraités (G1, 2, 4, 5 et 6) avec PEG-IFN +RBV +/- SOF, OU SOF + RBV		
Génotype	Durée de traitement recommandée dans le RCP*	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
	8 semaines	12 semaines
G1	99,0% (383/387)	97,0% (98/101)
G2	98,0% (193/197)	100% (35/35)
G3 (naïfs de tout traitement)	95,2% (177/186)	98,5% (64/65)
G4	93,5% (43/46)	100% (20/20)
G5	100% (2/2)	100% (2/2)
G6	90,0% (9/10)	100% (7/7)
Patients prétraités (G3) avec PEG-IFN +RBV +/- SOF, OU SOF + RBV		
Génotype	Durée de traitement recommandée dans le RCP	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
	16 semaines	
G3 (prétraités)	<b>95,5% (21/22)</b>	<b>94,1% (48/51)</b>

\* Inclus des patients co-infectés VIH-1/VHC et des insuffisants rénaux

## 08.2 Résistance

Selon le RCP en vigueur,  
« Résistance

Études chez les patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron (pegIFN), ribavirine (RBV) et/ou sofosbuvir avec ou sans cirrhose

Dans les études cliniques de phase 2 et 3, vingt-deux des quelques 2 300 patients traités par Maviret pendant 8, 12 ou 16 semaines ont présenté un échec virologique (2 infectés par le VHC de génotype 1, 2 par le génotype 2, 18 par le génotype 3).

Parmi les 2 patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique, l'un était porteur de substitutions apparues sous traitement de type A156V dans la NS3 et Q30R/L31M/H58D dans la NS5A, et l'autre de substitutions Q30R/H58D dans la NS5A (tandis que Y93N était présente à l'inclusion et après traitement).

Parmi les 2 patients infectés par le VHC de génotype 2, aucune substitution apparue sous traitement n'a été observée dans la NS3 ou la NS5A (le polymorphisme M31 dans la NS5A était présent à l'inclusion et après traitement chez les 2 patients).

Parmi les 18 patients infectés par le VHC de génotype 3 traités par MAVIRET pendant 8, 12 ou 16 semaines et ayant présenté un échec virologique, des substitutions apparues sous traitement de type Y56H/N, Q80K/R, A156G, ou Q168L/R ont été observées dans la NS3 chez 11 patients. A166S ou Q168R étaient présentes à l'inclusion et après traitement chez 5 patients. Des substitutions apparues sous traitement de type M28G, A30G/K, L31F, P58T, ou Y93H ont été observées dans la NS5A chez 16 patients, et A30K (n = 9) ou Y93H (n = 5) étaient présentes chez 13 patients à l'inclusion et après traitement.

#### Études chez les patients avec ou sans cirrhose compensée préalablement traités par inhibiteurs de la protéase NS3/4 et/ou de la NS5A

Dix patients sur les 113 traités par MAVIRET dans l'étude MAGELLAN-1 pendant 12 ou 16 semaines ont présenté un échec virologique.

Parmi les 10 patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique, des substitutions apparues sous traitement de type V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ou D168A/T dans la NS3 ont été observées chez 7 patients. Cinq sur ces 10 patients présentaient des combinaisons de V36M, Y56H, R155K/T ou D168A/E dans la NS3 à l'inclusion et après traitement. L'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique avaient une ou plusieurs substitutions de type L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, délétion P32, H58C/D ou Y93H dans la NS5A à l'inclusion, et d'autres substitutions apparues sous traitement de type M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ou Y93H ont été observées dans la NS5A chez 7 d'entre eux au moment de l'échec virologique.

#### Effet des polymorphismes d'acides aminés du VHC présents à l'inclusion sur la réponse au traitement

Une analyse poolée de patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu MAVIRET lors d'études cliniques de phase 2 et 3 a été menée afin d'étudier le lien entre la présence de polymorphismes à l'inclusion et le résultat du traitement et de décrire les substitutions observées au moment de l'échec virologique. Les polymorphismes d'acides aminés présents à l'inclusion relatifs à une séquence de référence spécifique d'un sous-type aux positions 155, 156 et 168 dans la NS3 et 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans la NS5A ont été évalués par séquençage à haut débit (NGS) en utilisant un seuil de détection de 15 %. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS3 ont été détectés chez 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) et 2,9 % (1/34) des patients infectés respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS5A ont été détectés chez 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) et 54,1 % (20/37) des patients infectés respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

*Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6* : Les polymorphismes présents à l'inclusion dans les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 n'ont pas eu d'impact sur le résultat du traitement.

*Génotype 3* : Chez les patients ayant reçu le traitement à la dose recommandée (n = 309), les polymorphismes de la NS5A (Y93H inclus) ou de la NS3 présents à l'inclusion n'ont pas eu d'impact pertinent sur le résultat du traitement. Tous les patients (15/15) porteurs d'Y93H et 75 % (15/20) des porteurs d'A30K dans la NS5A à l'inclusion ont obtenu une RVS12. La prévalence globale d'A30K et d'Y93H à l'inclusion était de 6,5 % et de 4,9 %, respectivement. La capacité à



évaluer l'impact des polymorphismes de la NS5A à l'inclusion était limitée chez les patients naïfs de traitement atteints de cirrhose et chez les patients préalablement traités en raison de la faible prévalence d'A30K (1,6 %, 2/128) ou d'Y93H (3,9 %, 5/128).

### Résistance croisée

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des substitutions d'acides aminés associées à la résistance dans la NS5A en position 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93, qui confèrent une résistance à l'ombitasvir, au daclatasvir, au lédirasvir, à l'elbasvir ou au velpatasvir n'ont pas affecté la sensibilité au pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions de la NS5A à ces positions ont montré des réductions de la sensibilité au pibrentasvir. Le glécaprévir a été pleinement actif en présence de substitutions associées à la résistance dans la NS5A, tandis que le pibrentasvir a été pleinement actif en présence de substitutions associées à la résistance dans la NS3. Le glécaprévir et le pibrentasvir ont tous deux été pleinement actifs en présence de substitutions associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de NS5B. »

## 08.3 Tolérance

### ► Données issues des études cliniques chez les patients de génotype 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée

L'évaluation de la tolérance repose sur une analyse groupée des études de phase II et III, incluant un total de 2 369 patients, dont 2 265 patients sans insuffisance rénale sévère et 104 patients ayant une insuffisance rénale sévère.

#### Analyse principale des effets indésirables (hors insuffisants rénaux)

Les données de tolérance sont issues des études de phase II et III. Le profil de tolérance de MAVIRET a été globalement favorable et similaire aux groupes placebo ou sofosbuvir + daclastavir dans les études comparatives de phase II ou III (Tableau 10). Au total 67,5% (1 529 / 2 265) des patients traités par MAVIRET ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI graves ont été peu fréquents (2,1% ; < 0,1% considéré comme lié au traitement par MAVIRET), dont deux EIG de type carcinome hépatocellulaire et deux accidents ischémiques transitoires. Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI ont été également peu fréquents (0,4%). Six décès (0,3%) ont été rapportés chez les patients traités par MAVIRET et ont été considérés par l'investigateur comme non liés au traitement : deux décès suite à une hémorragie cérébrale, un décès dû à une pneumonie, un décès lié à une overdose lors d'usage de drogue, un décès lié à un adénocarcinome probablement d'origine gynécologique avec des métastases suspectes au niveau pulmonaire et un décès d'origine non déterminée.

**Tableau 10 : Profil de tolérance chez les patients de génotype 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée (hors insuffisance rénaux)**

	Etudes versus placebo (phase II)		Etude versus comparateur actif		Total MAVIRET (N=2265)
	MAVIRET 12 S (N=202)	Placebo 12 S (N=100)	MAVIRET 12 S (N=202)	SOF + DCV 12 s (N=115)	
EI	64,4%	58%	76%	69,6%	67,5%
EI lié au traitement	31,7%	33%	48,1%	43,5%	41%
EI Grave	1,5%	1%	2,1%	1,7%	2,1%
EI Grave lié au traitement	0	0	0	0	< 0,1%
EI lié à un arrêt définitif du traitement	0	0	1,3% (3)	0,9% (1)	0,4% (8)
Décès	0	0	0	0,9%	0,3% (6)

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : les céphalées (18,1%), la fatigue (14,6%), les nausées (9,2%), la diarrhée (6,4%), les prurits (4,5%) et l'insomnie (3,8%). Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 11.

**Tableau 11 : EI considérés comme liés au traitement chez les patients de génotype 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée (hors insuffisants rénaux)**

	Etudes versus placebo		Total phase II et III
	MAVIRET 12 S (N=202)	Placebo 12 S (N=100)	MAVIRET (N=2265)
EI lié au traitement	31,7%	33%	41%
fatigue	8,4%	8%	11,4%
Céphalées	8,9%	6%	13,2%
Nausées	6,4%	3%	7,6%
Diarrhée	5%	2%	3,8%
Distension abdominale	3,5%	1%	1,0%
Douleurs abdominales	0,5%	0	1,3%
Prurits	2,5%	2%	3,3%
Insomnie	3%	1%	2,4%

Se rapporter au RCP pour les effets indésirables dans les populations particulières (insuffisants rénaux).

#### ► Données issues du plan de gestion des risques (PGR)

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM de MAVIRET sont :

Risques importants identifiés	Réactivation du VHB
	Développement de résistance
Risques importants potentiels	Récidive de CHC
	Développement de CHC
	Interactions médicamenteuses :
	- Utilisation concomitante avec les autres inhibiteurs puissants de la OATP1B1 ou OATP1B3 (ex : ciclosporine 400 mg, darunavir avec ou sans ritonavir, et lopinavir/ritonavir)
	- Utilisation concomitante avec les inducteurs de la P-gp/CYP3A (ex : efavirenz)
- Utilisation concomitante avec les substrats sensibles de la P-gp (ex : digoxine)	
- Utilisation concomitante avec les substrats sensibles de la OATP1B1 et OATP1B3 (ex : lovastatine, pravastatine, rosuvastatine)	
Manque d'information	Tolérance chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ((Child-Pugh B)
	Tolérance chez les patients transplantés hépatiques
	Tolérance chez les femmes enceintes ou allaitantes
	Tolérance chez les patients avec un antécédent de CHC

#### ► Données issues du RCP

##### « Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de sécurité d'emploi de MAVIRET repose sur des études de phase 2 et 3 portant sur environ 2 300 patients traités pendant 8, 12 ou 16 semaines et présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose). Les effets indésirables les plus fréquemment reportés (incidence  $\geq 10$  %) étaient des céphalées et de la fatigue. Moins de 0,1 % des patients traités par Maviret ont présenté des effets indésirables graves (accident ischémique transitoire). La proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement par MAVIRET en raison d'effets indésirables

était de 0,1 %. Le type et la sévérité des effets indésirables survenus chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques étaient globalement comparables.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par MAVIRET. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence d'un effet est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 12 : Effets indésirables identifiés sous MAVIRET**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Fréquent	diarrhée, nausées
<i>Troubles généraux</i>	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	asthénie

#### Description de certains effets indésirables

##### *Effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux sous dialyse*

La sécurité d'emploi de MAVIRET chez les patients ayant une maladie rénale chronique (stade 4 ou 5, y compris patients dialysés) et présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) a été évaluée chez 104 patients (EXPEDITION-4). Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient un prurit (17 %) et de la fatigue (12 %).

##### *Augmentation de la bilirubine sérique*

Une augmentation de la bilirubine totale correspondant à au moins 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été constatée chez 1,3 % des patients en lien avec l'inhibition du métabolisme et des transporteurs de la bilirubine médiée par le glécaprévir. Ces augmentations de la bilirubine étaient asymptomatiques, temporaires et se produisaient généralement en début de traitement. Ces élévations de la bilirubine étaient principalement indirectes et n'étaient pas associées à une élévation du taux d'ALAT. Une hyperbilirubinémie directe a été rapportée chez 0,3% des patients.»

## 08.4 Données d'utilisation

Selon le laboratoire, 54 ATU nominatives ont été octroyées entre le 15/12/2016 et le 30/06/2017. Il s'agit d'ATU nominatives sans Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil d'Informations (PUT). De ce fait le recueil de données par le laboratoire a été parcellaire. Selon les données disponibles, les différents profils de patients traités ont été :

- les intolérants à la ribavirine,
- les génotypes 3 cirrhotiques et non cirrhotiques avec ou sans échec des AAD,
- les génotypes 1, 2, 3 ou 4 en échec d'AAD, avec ou sans résistance aux inhibiteurs de NS5A,
- les patients insuffisants rénaux de grade 4 et 5 avec ou sans dialyse.

## 08.5 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) ont été évaluées dans quatre études de phase III réalisées chez des patients atteints d'hépatite chronique C de génotypes 1 à 6, naïfs ou préalablement traités par Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN, avec ou sans cirrhose compensée :

- 2 études chez des patients de génotypes 1, 2, 4, 5, 6, naïfs ou préalablement traités (par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN), sans cirrhose (ENDURANCE 1) ou avec cirrhose compensée (EXPEDITION 1),
- 1 étude chez des patients de génotype 3, naïfs et sans cirrhose (ENDURANCE 3),
- 1 étude chez des patients de génotypes 1 à 6, ayant une insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5) (EXPEDITION 4).

Le critère principal de jugement a été la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

La durée du traitement évaluée dans les études a été de 8 à 12 semaines sans ribavirine. La proportion de patients ayant interrompu prématurément le traitement a été faible (< 1%).

Les pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS12) ont été > 90% dans toutes les études dans les différents groupes de traitement.

#### Génotypes 1 sans cirrhose, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN (ENDURANCE 1)

Les patients de génotype 1 sans cirrhose, naïfs ou prétraités, ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir un traitement par :

- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 12 semaines, avec des aliments,
- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 8 semaines, avec des aliments,

Le pourcentage de RVS12 a été de 99,7% (331/332 ; IC95% [99,1% ; 100,0%]) dans le groupe traité 12 semaines et de 99,1% (332/335 ; [98,1% ; 100%]) dans le groupe traité 8 semaines.

La non-infériorité d'un traitement de 8 semaines par rapport à 12 semaines a été démontrée dans les populations ITT (différence -0,6% [-1,8 ; 0,6]) et PP (différence 0,0% [-1,1 ; 1,1]) au seuil de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > - 5%).

Un nombre limité de patients co-infectés VHC/VIH a été inclus dans cette étude et ont tous obtenu une RVS12 (18 patients traités pendant 12 semaines et 15 patients traités pendant 8 semaines).

A noter que la majorité des patients inclus dans cette étude avait un degré de fibrose F0-F1 (84,5%). Les effectifs de patients ayant une fibrose modérée (F2 et F3) ou une charge virale élevée (ARN VHC ≥ 6000 000 UI/ml) était très limités dans cette étude, ce qui limite la transposabilité des résultats dans ces populations.

#### Génotypes 3 sans cirrhose et naïfs de traitement (ENDURANCE 3)

Les patients de génotype 3, naïfs et sans cirrhose ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir un traitement par :

- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 12 semaines,
- Sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV), 2 cp/jour (en 1 prise) pendant 12 semaine

L'étude a par la suite inclus un troisième bras (non randomisé) de traitement par :

- MAVIRET, 3 cp/jour (en 1 prise) pendant 8 semaines, avec des aliments

Le pourcentage de RVS12 a été de 95,3% (222/233 ; IC95% [92,6% ; 98,0%]) dans le groupe MAVIRET pendant 12 semaines, 96,5% (111/115 ; [93,2% ; 99,9%]) avec SOF+DCV pendant 12 semaines et 94,9% (149/157 ; [91,5% ; 98,3%]) avec MAVIRET pendant 8 semaines. La non-infériorité de MAVIRET pendant 12 semaines par rapport à SOF + DCV pendant 12 semaines a été démontrée dans les populations ITT (différence -1,2% ; IC95% [-5,6 ; 3,1]) et PP (différence - 1,7% ; IC95% [-5,1 ; 1,7]) au seuil de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > - 6%).

La non-infériorité d'un traitement 8 semaines (durée retenue par l'AMM) par rapport à 12 semaines par MAVIRET a également été démontrée dans la population ITT (différence -0,4% [-4,8 ; 4,0]) et PP (différence -2,2% [-5,7 ; 1,4]) au seuil de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > - 6%). Cependant, les rechutes ont été plus fréquentes avec un traitement de 8 semaines (3,3%) qu'avec 12 semaines (1,4%).

A noter que la majorité (83,2%) des patients inclus dans cette étude avait une fibrose F0 ou F1. Les effectifs de patients ayant une fibrose modérée (F2 et F3) ou une charge virale élevée (ARN VHC ≥ 6000 000 UI/ml) était très limités et la RVS12 observée chez ces patients a été inférieure après un traitement de 8 semaines contre 12 semaines.

Par ailleurs, selon le RCP, la RVS12 obtenue après 8 semaines de traitement par MAVIRET chez les patients ayant une mutation A30K à l'inclusion n'a pas été optimale [78% (14/18) vs 93% (13/14) après 12 semaines de traitement].

#### Génotypes 1 à 6 (sauf génotype 3) avec cirrhose compensée, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN (EXPEDITION 1)

Dans l'étude EXPEDITION 1, non comparative, ayant évalué un traitement de 12 semaines par MAVIRET chez des patients de génotypes 1 à 6 (sauf génotype 3) avec cirrhose compensée, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN, la proportion de patients ayant obtenu une RVS12 a été de 99,3% (145/146; IC95% [98,0% ; 100%]). Le seul échec virologique était une rechute.

Cependant, la majorité des patients était naïfs de traitement (75,3%) et seuls 24,7% étaient prétraités, dont la majorité par IFN (17,1%). Par ailleurs, les effectifs de patients infectés par un VHC de génotype 2, 4, 5 et 6 étaient très limités.

#### Génotypes 3 avec cirrhose compensée, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN (SURVEYOR-2)

Seuls les résultats de l'étude de phase II SURVEYOR-2 sont disponibles pour cette population. Dans cette étude de phase II, une RVS12 a été observée chez 97,7% (39/40) des patients naïfs avec cirrhose compensée traités pendant 12 semaines et chez 95,5% (66/69) des patients préalablement traités par IFN avec ou sans cirrhose traités pendant 16 semaines. Ces données sont très limitées et ne permettent pas de conclure de manière robuste sur l'efficacité chez les patients génotype 3 avec cirrhose compensée.

#### Génotypes 1 à 6 ayant une insuffisance rénale sévère, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN (EXPEDITION 4)

Dans l'étude EXPEDITION 4, non comparative, ayant évalué un traitement de 12 semaines par MAVIRET chez des patients de génotypes 1 à 6, ayant une insuffisance rénale sévère [stade 4 ou 5], naïfs ou prétraités par IFN ou Peg-IFN ± RBV ou SOF + RBV ± Peg-IFN, la proportion de patients ayant obtenu une RVS12 a été de 98,1% (102/104; IC95% [95,4% ; 100%]). La majorité des patients n'avait pas de cirrhose (80% sans cirrhose, et 56,3% avec un degré de fibrose F0-F1), était naïfs (57,7%) et nécessitait une dialyse (81,7% ; dont 82,7% avec un eDFG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La réponse semble moindre en cas de cirrhose (90% versus 100% en l'absence de cirrhose). Par ailleurs les effectifs de patients infectés par un VHC de génotype 2, 4, 5 et 6 étaient limités.

#### Résistance

Les données issues des études cliniques montrent une barrière génétique de développement de résistance relativement élevée. Cependant, il existe un risque important de développement de substitutions d'acides aminés de la protéase NS5A et NS3 en cas d'échec du traitement. Une observance parfaite du traitement est nécessaire pour réduire au maximum les échecs virologiques de ce traitement. Les analyses réalisées pour étudier l'association entre les variants de la NS3, de la NS5A préexistants à l'inclusion et la RVS12 n'ont pas mis en évidence d'impact significatif sur l'efficacité du traitement sauf chez les patients de génotype 3.

#### Tolérance

Le profil de tolérance est globalement satisfaisant. Ces données de sécurité sont toutefois limitées chez les patients cirrhotiques et dans les populations particulières de patients. Les effets indésirables les plus fréquemment reportés (incidence ≥ 10 %) étaient des céphalées et de la fatigue. Moins de 0,1 % des patients traités par MAVIRET ont présenté des effets indésirables graves (accident ischémique transitoire).

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de MAVIRET n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée. Le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf RCP).

## **En conclusion**

Les études de phase III réalisées chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée montrent une efficacité importante, guérison virologique >90%, pan-génotypique, avec 8 à 16 semaines de traitement et sans adjonction de ribavirine.

L'intérêt de MAVIRET est donc la réduction de la durée de traitement à 8 semaines, chez l'ensemble des patients naïfs et sans cirrhose, en particulier pour les patients de génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 pour lesquels les durées de traitement étaient d'au moins 12 semaines. Cependant cette durée de traitement a été principalement évaluée chez les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0/F1).

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD doit également être pris en compte (cf. RCP).

Le profil de tolérance a été satisfaisant et similaire à celui des autres combinaisons d'AAD actuellement disponibles.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de MAVIRET sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, en particulier chez les patients ayant une insuffisance sévère pour lesquels les options disponibles sont très limitées et leurs AMM sont restreintes aux patients de génotype 1 et 4.

En conséquence, MAVIRET apporte une réponse au besoin médical identifié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

## **08.6 Programme d'études**

**Tableau 13 : Programme d'études**

<b>Etude</b>	<b>Titre étude</b>	<b>Avancement</b>
M13-596	Étude, multicentrique en ouvert à un seul bras, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du glécaprévir (GLE)/pibrentasvir (PIB) chez des patients adultes transplantés hépatiques ou rénales atteints d'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype (GT) 1 à 6. (MAGELLAN-2)	Fin de suivi des patients
M14-730	Étude multicentrique, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du glécaprévir (GLE)/pibrentasvir (PIB) chez des patients adultes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 à 6 et une co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) (EXPEDITION-2)	Fin de suivi des patients
M15-942	Étude multicentrique, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du glécaprévir (GLE)/pibrentasvir (PIB) + sofosbuvir + ribavirine chez des patients adultes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 à 6 et en échec d'un traitement préalable par un AAD. (MAGELLAN-3)	En recrutement
M16-126	Étude multicentrique en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du Glécaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) chez des adultes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 5 ou 6.	En recrutement
M16-135	Étude en ouvert, à un seul bras, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du glécaprévir (GLE)/pibrentasvir (PIB) chez des patients adultes atteints d'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype (GT) 1, 2, 4, 5 ou 6 et de cirrhose compensée, naïfs de traitement.	En soumission réglementaire

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur les combinaisons à base d'AAD, sans interféron. L'ajout de la ribavirine permet, dans certains cas, de prévenir l'impact clinique des résistances virologiques.

Aucun traitement ne peut être considéré comme optimal pour tous les patients. Il est capital d'utiliser le traitement le mieux adapté à chaque situation clinique et virologique. Le choix du traitement doit être individualisé, en accord avec le patient, l'objectif étant d'atteindre une efficacité maximale alliée à la meilleure observance, en raison du risque de développement de résistances.

Les éléments à prendre en compte lors du choix du traitement sont :

- la sévérité de la fibrose et la gravité de la maladie hépatique en cas de cirrhose,
- le génotype et la charge virale initiale,
- la démonstration de l'efficacité selon le génotype viral,
- la durée optimale de traitement,
- le risque de résistances (variants préexistants ou risque de développement de résistance),
- les comorbidités et les interactions médicamenteuses potentielles,
- les conditions de vie du patient et la tolérance attendue.

### ► Résistances

Les études récentes montrent la présence de variants de résistance dans plus de 15% des cas avant traitement, mais leur impact clinique est variable<sup>2</sup>. Les tests de résistance sont encore en évaluation et mal standardisés. Leur utilisation avant l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée en routine et leur interprétation du ressort des centres de référence. Cependant, les résultats de ces tests (mutants NS5A et NS3A notamment) peuvent, dans des centres spécialisés qui y ont accès, guider l'adaptation du traitement (notamment pour le génotype 1a, le génotype 3, en cas de cirrhose et pour les patients non répondeurs à un précédent traitement par AAD).

### ► Populations particulières

Les stratégies thérapeutiques dans les populations particulières relèvent d'une prise en charge par des centres spécialisés et la décision thérapeutique doit se faire dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) en tenant compte des recommandations thérapeutiques. Il s'agit notamment des patients :

- en échecs d'un premier traitement par AAD,
- insuffisants rénaux si DFG < 30 mL/min, hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux,
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 (pas d'inclusion de patients Child C dans les études), des facteurs d'aggravation (âge > 65 ans, albumine < 35g/L, Na < 135MEq/L, consommation excessive d'alcool, usage de drogue IV...) ou des antécédents de cirrhose grave,
- en pré ou post-transplantation hépatique,
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire,
- co-infectés par le VIH, le VHB<sup>3</sup> ou un autre virus à tropisme hépatique,
- dont les comorbidités et/ou le traitement habituel nécessitent des précautions d'emploi et/ou la prise en compte des interactions médicamenteuses avec les AAD,
- ayant une hépatite C aigüe.

<sup>2</sup> Chen ZW, Li H, Ren H, Hu P. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): mining the GenBank HCV genome data. Sci Rep 2016 ;6:20310.

<sup>3</sup> Le risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés a été intégré dans les RCP des antiviraux d'action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C : « Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur. »

Le traitement des patients atteints d'hépatite C aiguë (notamment la prise en charge rapide d'une éventuelle infection aiguë post-exposition) peut être envisagé selon les recommandations en vigueur. Cependant, les AAD n'ayant pas encore d'AMM dans cette population, cette prise en charge devrait faire l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation.

## ► Principaux schémas thérapeutiques

**En 2017, la majorité des patients peut désormais bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines sans ribavirine. Ces schémas, sans ribavirine, doivent être privilégiés. Cependant, pour les populations particulières il existe encore des incertitudes quant au schéma le plus approprié (durée optimale du traitement, rôle de la ribavirine et gestion des interactions médicamenteuses), justifiant la mise en place des traitements dans le cadre des RCP en tenant compte des recommandations thérapeutiques.**

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1**, les schémas thérapeutiques préférentiels sont :

- les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir).
- l'association libre ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir + dasabuvir,
- l'association fixe grazoprèvir/elbasvir,
- l'association fixe glécaprèvir/pibrentasvir.

Les associations libres à base de sofosbuvir (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + simèprèvir), sont des alternatives, mais le niveau de preuve est plus faible et ne sont plus considérées comme options préférentielles.

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2**, les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) et l'association fixe glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix.

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 3**, les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) et l'association fixe glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix. La combinaison sofosbuvir + daclatasvir est une alternative, mais n'est plus considérée comme option préférentielle.

L'infection par le génotype 3 est associée un risque plus élevé de survenue de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Ceci justifie la recommandation de traiter précocement les patients infectés par ce génotype (15%).

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 4**, les données disponibles pour les différentes associations d'AAD sont limitées et les AMM sont souvent extrapolées à partir des données obtenues avec le génotype 1. Les schémas thérapeutiques sont identiques à ceux du génotype 1.

**Pour les patients de génotypes 5 et 6**, les associations sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir et glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix en raison d'une efficacité importante, mais les données cliniques restent encore très limitées.

**Le tableau 14 résume les schémas thérapeutiques chez les patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (options sans ribavirine) et cas particuliers (options avec ou sans ribavirine), pour les génotypes couverts par les AMM. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques et aux résumés des caractéristiques des produits pour les stratégies dans les populations particulières.**



**Tableau 14 : Schémas thérapeutiques chez les patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (options sans ribavirine) et cas particuliers (options avec ou sans ribavirine), pour les génotypes couverts par les AMM**

		Options thérapeutiques et durées de traitement							
		SOF+SIM SOVALDI +OLYSIO	SOF + DCV SOVALDI+ DAKLINZA	OBV/PTV/r + DSV VIEKIERAX +EXVIERA	SOF/LDV HARVONI	GZR/EBV ZEPATIER	SOF/VEL EPCLUSA	G/P MAVIRET	SOF/VEL/VOX VOSEVI
		2014	2014	2015	2015	2016	2016	2017	2017
Patients naïfs	Génotypes								
Sans cirrhose	G1a		12		8-12	12*	12	8	8
	G1b		12	8-12**	8-12	12	12	8	8
	G2						12	8	8
	G3		12				12	8	8
	G4	12	12		12	12***	12	8	8
	G5-6				12		12	8	8
Avec cirrhose compensée	G1a		12		12	12*	12	12	12
	G1b		12	12	12	12	12	12	12
	G2						12	12	12
	G3						12	12	8
	G4	12	12		12	12***	12	12	12
	G5-6				12		12	12	12
Cas particuliers									
Echec AAD	G1-6						24		12
Cirrhose décompensée	G1-6		24		24 (G1,4,5,6)		12		
IR sévère				12 (G1b)		12 (G1,4)		8-12	

\* Impact du polymorphisme NS5A et/ou charge virale (CV) > 800 000 UI/mL chez les patients GT1a nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 16 S +RBV. Les patients sans VAR NS5A préexistant et ayant une CV < 800 000 UI/mL peuvent bénéficier d'un traitement de 12 semaines sans ribavirine.

\*\*8 semaines chez les patients naïfs de génotype 1b sans fibrose sévère, 12 semaines pour les autres patients de génotype 1b.

\*\*\*chez les patients jamais traités

#### Légende

SOF : Sofosbuvir ; VEL : Velpatasvir ; SIM : Simeprevir ; DCV : Daclatasvir ; LDV : Ledipasvir ; OBV : Ombitasvir ; PTV : Paritaprevir ; r : ritonavir ; DSV : Dasabuvir ; RBV : ribavirine ; GZR : Grazoprévir ; EBV : Elbasvir ; G/P : lécaprévir/pibrentasvir ; SOF/VEL/VOX : sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

	Sans ribavirine		Avec ribavirine		Non recommandée
--	-----------------	--	-----------------	--	-----------------

Pour la spécialité VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir), considérant :

- le fait qu'il s'agit du premier médicament disposant d'une AMM pour le traitement des échecs aux AAD actuellement disponibles,
- l'absence de bénéfice démontré de 8 semaines de traitement par VOSEVI par rapport à 12 semaines de traitement par EPCLUSA chez les patients naïfs,
- les incertitudes sur les possibilités de retraitement (options thérapeutiques en cas d'échec de VOSEVI),

la Commission recommande que son utilisation soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, il s'agit notamment :

- des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,
- des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.

Sa prescription devrait être réalisée dans le cadre des RCP pour garantir une utilisation appropriée.

**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 chez les patients de génotype 1 à 6.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance sévère pour lesquels les options disponibles sont très limitées et leurs AMM sont restreintes aux patients de génotype 1 et 4.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés,
- de la réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité et éventuellement sur la qualité de vie), en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère pour lesquels les options disponibles sont très limitées,

MAVIRET est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique au même titre que les autres antiviraux actuellement recommandés dans la prise en charge de l'hépatite chronique C.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MAVIRET est important dans les indications de l'AMM.**

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

**Taux de remboursement proposé : 100 %**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- son efficacité virologique pangénotypique importante (>90%), avec une durée de traitement de 8 à 12 semaines pour la majorité des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement),
- la démonstration d'une efficacité importante dans des populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés pour lesquelles les alternatives sont limitées,
- son profil de tolérance et de résistance satisfaisant mais avec un potentiel d'interactions médicamenteuses important,
- l'existence d'alternatives qui permettent également un traitement court (8 à 12 semaines) sans adjonction de ribavirine,

la Commission considère que la spécialité, apporte, au même titre que les autres combinaisons d'antiviraux d'action directe disponibles (EPCLUSA, HARVONI, VIEKIRAX, EXVIERA, ZEPATIER), une amélioration du service médicale rendue mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.

### 010.3 Population cible

MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C, chez les patients adultes infectés par un virus de génotype 1 à 6.

Selon la dernière estimation réalisée par Santé Publique France<sup>4</sup>, en 2011, la prévalence de l'ARN du VHC était de 0,42% (ICr95% = [0,33 - 0,53]), correspondant à 192 700 personnes âgées de 18 à 80 ans ayant une infection chronique (ICr95% = [150 935 - 246 055]) en France métropolitaine.

Sur cette base et en considérant qu'environ 70 000 personnes auraient été traités par AAD depuis 2011 (28 000 par les inhibiteurs de protéase de première génération et plus de 40 000 par les nouveaux AAD, sans prise en compte des échecs), le nombre de personnes atteintes d'hépatite C chronique en France métropolitaine peut être estimé à environ 130 000. Parmi elles, il était estimé en 2014 qu'environ 75 000 n'étaient pas diagnostiquées<sup>5</sup>. Aussi, le nombre de personnes diagnostiqués et non traitées serait d'environ 50 000.

En conclusion, la population cible serait d'environ 50 000 personnes. Cette population pourrait augmenter les prochaines années si des actions de dépistage étaient mises en œuvre.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie (3 cp/jour) et la durée (8 semaines) de traitement (soit 2 boîtes pour un traitement).

### Rappel des recommandations de la Commission pour l'ensemble des AAD

#### ► Recommandations inhérentes à la prise en charge

Considérant les recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées en 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement avec les antiviraux d'action directe, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC. Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale F0/F1, en particulier pour les patients asymptomatiques, la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie ainsi que des bénéfices et risques attendus d'un traitement précoce. Une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie.

#### ► Encadrement de la prescription

Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision de traiter soit encadrée par des réunions de concertation pluridisciplinaire. Un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR  $\geq$  3) et une cirrhose est nécessaire après

---

<sup>4</sup> Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos J, Jauffret-Roustide M, Lo F, et al. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. Bull Epidemiol Hebd 2016 ; 13-14 : 224-9.

<sup>5</sup> Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. PLoS One 2015 ; 10 : e0126920.

guérison virologique pour permettre la détection précoce du CHC dont le risque diminue mais persiste après éradication virale.

► **Demande de données**

Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale F0/F1, et en particulier pour les patients asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation est mis en place dans le cadre de la cohorte HEPATHER. Ce suivi devra intégrer l'utilisation des deux nouveaux AAD (VOSEVI et MAVIRET).

► **Autres demandes**

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