



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

bulévirtide

HEPCLUDEX 2 mg, poudre pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) uniquement chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations incluant notamment la monothérapie par bulévirtide.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'interféron alpha pégylé (PEG-IFN α -2a) est actuellement le seul médicament ayant démontré son efficacité antivirale contre le VHD et recommandé pour le traitement de cette infection. Il permet de réduire la charge virale du VHD et peut être employé en combinaison ou non avec un autre traitement anti-VHB par inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques (intrinsèquement inefficaces contre le VHD). La durée minimale de traitement est d'un an quelle que soit l'évolution de la réponse en cours de traitement. Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression...) 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. De plus, beaucoup de patients ne sont pas éligibles à l'interféron alpha en raison de contre-indication ou de maladie avancée, notamment : hépatites auto-immunes, traitement par immunosuppresseurs, pathologies psychiatriques ou thyroïdienne décompensée, insuffisance rénale sévère et cirrhose décompensée.

Une transplantation hépatique peut être envisagée dans les cas d'hépatite fulminante ou d'affection hépatique au stade terminal.

La prévention de l'hépatite D passe par la vaccination contre l'hépatite B.

Place du médicament

HEPCLUDEX (bulévirtide) est une option de première ou de deuxième intention, en association à un traitement de fond contre le virus de l'hépatite B (VHB) (analogue nucléosidique ou nucléotidique), dans la prise en charge de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

La Commission souligne que les exacerbations de l'hépatite survenant à l'arrêt du traitement possiblement liés à un rebond virologique, telles qu'identifiées dans le plan de gestion des risques (PGR), nécessitent le maintien du traitement au long cours dont la durée optimale n'est pas connue. Par ailleurs étant donné que le VHD inhibe la réplication du VHB, le risque de réactivation du VHB en cas de contrôle de la réplication du VHD par le bulévirtide nécessite le maintien d'un traitement optimal concomitant contre le VHB.

► Recommandations particulières

Au regard des incertitudes actuelles concernant l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) et de la complexité de la prise en charge (stade clinique, durée optimale de traitement et suivi des patients), la Commission préconise la restriction de la prescription de HEPCLUDEX (bulévirtide) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	HEPCLUDEX est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) ¹ .
SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par HEPCLUDEX (bulévirtide) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMPORTANT uniquement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé ; - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations incluant notamment la monothérapie par bulévirtide.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de son efficacité virologique contre le VHD, en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique actif contre le VHB, chez des patients en échec ou intolérants à l'interféron alpha pégylé (réduction d'au moins 2 log ou négativation de la charge virale chez environ 50 % des patients à 24 semaines, mais avec une charge virale indétectable chez seulement 4 %), - de la réponse combinée (réponse virologique et normalisation des ALAT) chez seulement 20 % des patients à 24 semaines, - de l'impact attendu du contrôle virologique sur l'évolution clinique de la maladie, - du profil de tolérance acceptable à court terme, - du besoin médical important chez les patients en échec ou intolérants à l'interféron alpha pégylé et en l'absence d'alternative dans cette situation, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données cliniques préliminaires (2 études de phase II) et, - le faible recul en termes de maintien de l'efficacité, d'impact sur la réduction de la morbi-mortalité et de la tolérance à long terme, <p>la Commission considère que HEPCLUDEX (bulévirtide), en association à un traitement de fond contre le VHB, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHD pour lesquels il est impossible d'établir un schéma de traitement antiviral suppressif avec l'interféron alpha pégylé, notamment en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication.</p>
ISP	HEPCLUDEX (bulévirtide) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>HEPCLUDEX (bulévirtide) est une option de première ou de deuxième intention, en association à un traitement de fond contre le virus de l'hépatite B (VHB) (analogue nucléosidique ou nucléotidique), dans la prise en charge de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.</p> <p>La Commission souligne que les exacerbations de l'hépatite survenant à l'arrêt du traitement possiblement liés à un rebond virologique, telles qu'identifiées dans le plan de gestion des risques (PGR), nécessitent le maintien du traitement au long cours dont la durée optimale n'est pas connue. Par ailleurs étant donné que le VHD inhibe la réplication du VHB, le risque de réactivation du VHB en cas de contrôle de la réplication du VHD par le bulévirtide nécessite le maintien d'un traitement optimal concomitant contre le VHB.</p>

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le périmètre retenu par la Commission pour la prise en charge est plus restreint.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 3/34
Avis version définitive

	La prescription de HEPCLUDEX (bulévirtide) doit être effectuée par des médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire
Population cible	Entre 600 et 1700 patients.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Au regard des incertitudes actuelles concernant l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) et de la complexité de la prise en charge (stade clinique, durée optimale de traitement et suivi des patients), la Commission préconise la restriction de la prescription de HEPCLUDEX (bulévirtide) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.</p> <p>► Demandes de données Tenant compte des incertitudes actuelles concernant l'efficacité (contrôle virologique et impact sur la morbi-mortalité), la tolérance à long terme et les modalités d'utilisation (stade clinique, durée optimale de traitement et suivi des patients), la Commission souhaite être destinataire, au plus tard en 2023, des résultats des études en cours (MYR 204 et MYR 301), des données du registre MYR-HDV dès que celles-ci seront disponibles dans le cadre de l'AMM conditionnelle, ainsi que les données de suivi collectées dans le cadre de l'ATU de cohorte, afin de statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'apport thérapeutique du bulévirtide dans la prise en charge de infection chronique par le VHD. La Commission procédera à la réévaluation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) sur la base de ces données dans un délai maximal de 3 ans.</p>

01 CONTEXTE

Le présent dossier a pour objet l'évaluation de la demande d'inscription de la spécialité HEPCLUDEX (bulévirtide) 2 mg, poudre pour solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

HEPCLUDEX (bulévirtide) a obtenu le 31/07/2020, par **évaluation accélérée (PRIME, priority medicine)**, une **AMM centralisée conditionnelle** pour le « *traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).* ». La conditionnalité de l'AMM est associée à la mise en place d'un registre (MYR-HDV registry) et à la réalisation de 2 études cliniques (études MYR 204 et MYR 301).

HEPCLUDEX (bulévirtide) est le premier médicament développé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD).

Il a obtenu la désignation de médicament orphelin en Europe le 19/05/2015 dans cette maladie.

Le principe actif est le bulévirtide qui est un antiviral qui bloque l'entrée du VHB et du VHD dans les hépatocytes en se liant et en inactivant le récepteur au polypeptide co-transporteur de taurocholate de sodium (NTCP), un transporteur hépatique de sels biliaires qui sert de récepteur d'entrée essentiel au VHB et au VHD.

En effet, le VHD est un virus à ARN satellite déficient. Le VHD dépend d'un virus auxiliaire, le virus de l'hépatite B (VHB), pour sa réplication et sa dissémination. Le VHD exploite la protéine d'enveloppe du VHB pour son assemblage, son relargage hors des hépatocytes infectés et la propagation *de novo* de l'infection des cellules hépatiques.

Le schéma posologique retenu par l'AMM est de 2 mg une fois par jour (toutes les 24 h \pm 4 h) par injection sous cutanée, en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique pour le traitement d'une infection sous-jacente par le VHB. **La durée optimale de traitement n'est pour l'heure pas connue.**

En France, HEPCLUDEX (bulévirtide) a fait l'objet d'ATU nominatives (sous le nom BULEVIRTIDE², du 04/06/2019 au 09/09/2019, 18 patients ont reçu le produit) puis d'une **ATU de cohorte** (sous la dénomination « BULÉVIRTIDE ») octroyée le 09/09/2019 avec le premier patient inclus le 18/09/2019. Le libellé de l'ATU de cohorte est plus restreint que celui de l'AMM :

« Le bulévirtide est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes :

- présentant une cirrhose hépatique compensée, ou une fibrose hépatique sévère (fibrose de grade 3 évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan), ou
- présentant une fibrose hépatique de grade 2 (évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan) avec cytolyse hépatique persistante (ALAT \geq 2N depuis au moins 6 mois).

Le traitement ne doit être envisagé que chez les patients infectés par le VHD depuis au moins 6 mois, tel qu'évalué par un test positif pour l'ARN du VHD et/ou les anticorps anti-VHD.

La décision de mise sous traitement doit être discutée de manière collégiale, si possible au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, et ne pourra être envisagée qu'en l'absence de possibilité d'être inclus dans un essai clinique en cours. »

Au 23 juillet 2020, 183 patients ont reçu le produit au cours de l'ATU de cohorte.

² ANSM – ATU HEPCLUDEX. Disponible sur le site : <https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/MYRCLUDEX-2-mg-poudre-pour-solution-injectable> [Consulté le 07/10/2020].

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« HEPCLUDEX est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans le traitement de patients présentant une infection par VHD.

Posologie

Le bulévirtide doit être administré à la dose de 2 mg une fois par jour (toutes les 24 h ± 4 h) par injection sous cutanée, en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique pour le traitement d'une infection sous-jacente par le VHB.

Pour la co-administration avec des analogues nucléosidiques/nucléotidiques pour le traitement d'une infection par le VHB (cf. rubrique 4.4 du RCP).

Durée d'utilisation

La durée optimale du traitement n'est pas connue. Tant que le traitement est associé à un bénéfice clinique, il doit être poursuivi.

L'interruption du traitement devrait être envisagée en cas de séroconversion HBsAg prolongée (6 mois) ou en cas de perte de réponse virologique et biochimique.

Doses oubliées

Si une injection a été omise et que moins de 4 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, l'injection doit être réalisée au plus vite. L'heure de l'injection suivante ne sera pas calculée à partir de l'heure de l'injection « de secours », mais conformément au calendrier d'injection établi précédemment. Il convient donc de revenir au schéma habituel d'administration, à l'heure fixée le lendemain.

Si une injection a été omise et que plus de 4 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue, ne pas administrer la dose omise.

L'injection suivante aura lieu selon le calendrier habituel (injection de la dose prescrite sans la doubler), à l'heure fixée le lendemain.

Si l'injection a été réalisée par erreur plus de 4 heures après l'heure programmée, l'administration suivante doit avoir lieu selon la manière habituelle (c'est-à-dire conformément au calendrier initial).

Populations spécifiques

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de > 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite avec le bulévirtide chez les patients présentant une insuffisance rénale. La fonction rénale doit être attentivement surveillée. Une élévation des sels biliaires peut se produire sous traitement. Compte tenu de l'excrétion rénale des sels biliaires, l'élévation des sels biliaires peut être plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh-Turcotte). La sécurité et l'efficacité du bulévirtide chez les patients ayant une cirrhose décompensée n'ont pas été établies (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bulévirtide chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL^{3,4}

► La maladie et sa gravité

L'hépatite chronique D (ou hépatite chronique delta) est une affection chronique du foie liée à une infection des hépatocytes par le virus de l'hépatite D (VHD). Il s'agit d'une maladie virale pouvant engager le pronostic vital. L'infection par le VHD est considérée comme la forme la plus grave d'hépatite virale chronique en raison de l'évolution rapide vers la cirrhose (taux annuel de 4 %) et vers le carcinome hépatocellulaire (taux annuel d'évolution de 2,7 %)⁵. Ainsi la mortalité de l'hépatite chronique D est plus élevée que celle de l'hépatite chronique B. Dans la cohorte française DELTAVIR⁶ (données sur 1112 patients testés positifs à l'ARN VHD), il a été rapporté une incidence à 10 ans de 57,3 % (IC_{95%} : [53,2-61,4]) de cirrhose, 31,0 % [27,3-35,2] de décompensation hépatique, 15,3 % [12,1-19,3] de carcinome hépatocellulaire (CHC), et 25,1 % [21,6-28,9] de décès ou greffe hépatique.

► Agent causal, mode de contamination et de transmission

Le VHD est un virus déficient à ARN du genre deltavirus. Il possède une propriété unique en pathologie humaine : celle d'être obligatoirement symbiotique d'un autre virus hépatotrope, le VHB dont il utilise l'enveloppe pour sa réplication. L'infection à VHD ne peut donc survenir en l'absence d'infection à VHB. La guérison du VHB (apparition d'anticorps anti-AgHBs) s'accompagne *de facto* de celle du VHD.

La contamination se fait suivant deux modalités. Il peut s'agir d'une co-infection (contamination simultanée par le VHB et le VHD) ou d'une surinfection (patient déjà atteint d'infection chronique par le VHB et secondairement infecté par le VHD).

La co-infection peut entraîner une hépatite aiguë modérée à sévère, voire fulminante, mais la guérison est en général complète et l'évolution vers une hépatite D chronique, rare (moins de 5 % des cas d'hépatite aiguë). Le risque d'infection chronique est plus élevé en cas de surinfection (70 à 90 %). La surinfection par le VHD accélère de près de 10 ans l'évolution vers la cirrhose par rapport à une mono-infection par le VHB, bien que le VHD empêche la réplication du VHB. Le mécanisme par lequel le VHD entraîne une hépatite plus grave et une évolution plus rapide de la fibrose hépatique que le seul VHB reste mal déterminé.

Les voies de transmission sont les mêmes pour le VHD et pour le VHB : voie percutanée ou sexuelle par contact avec du sang ou des dérivés sanguins infectés. La transmission verticale est possible mais rare. La vaccination contre le VHB évite la co-infection par le VHD ; l'essor des programmes de vaccination contre l'hépatite B dans l'enfance a donc entraîné une baisse de l'incidence de l'hépatite D au niveau mondial depuis les années 1980³.

► Epidémiologie

L'infection par le VHD est largement répandue à travers le monde, notamment dans le Bassin méditerranéen, l'Europe de l'Est, certains pays d'Afrique et d'Amérique latine. Elle est plus rare aux Etats-Unis et en Europe occidentale (taux de prévalence estimé < 4/10 000 en Europe⁷).

Elle est plus fréquente dans certaines populations notamment les usagers de drogue et leurs partenaires sexuels.

Selon l'OMS³, le VHD toucherait, au niveau mondial, près de 5 % des personnes ayant une infection chronique par le VHB et la co-infection par le VHD expliquerait environ 1 cas sur 5 de maladie hépatique et de cancer du foie chez les personnes infectées par le VHB.

³ Organisation mondiale de la santé (OMS). Hépatite D. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [consulté le 28/09/2020].

⁴ CMIT. Autres hépatites à virus hépatotropes. In E. PILLY : ALINEA PLUS Ed ; 2014 ; pp 387-388.

⁵ Pol S. Traitements des hépatites virales delta. Gastroenterol Clin Biol. 2005;29(4):384-7.

⁶ Roulot D. Hépatite Delta en 2016. Virus, marqueurs. Epidémiologie, histoire naturelle, traitement.

⁷ Orphanet. Hépatite Delta. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=402823.

En France, 2 à 5 % des porteurs du VHB seraient infectés par le VHD^{8,9}. Selon les données de la cohorte française DELTAVIR (sur 1 112 patients)⁸, les patients infectés par le VHD en France sont principalement des hommes (68,4 %), originaires d'Afrique (59,5 %), d'Europe de l'Ouest (18,5 %), d'Europe centrale et de l'Est (13,7 %), d'Asie (4,5 %), du Moyen-Orient (2,9 %) et d'Amérique du Sud (0,6 %). Leur âge médian est de 38 ans (min-max : 30 ; 45 ans).

► Diagnostic biologique

Le diagnostic d'infection par le VHD est sérologique (recherche d'anticorps anti-VHD). Tous les patients porteurs chroniques de l'AgHBs doivent bénéficier d'un dépistage sérologique régulier. A *fortiori*, celui-ci doit être effectué en cas en cas d'hépatite aiguë. Toute sérologie delta positive impose la recherche de l'ARN par des laboratoires spécialisés.

Le titrage de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) est utile pour contrôler la réponse au traitement lorsque le dosage quantitatif de l'ARN du VHD n'est pas disponible. Une baisse des titres de l'AgHBs indique souvent une perte des antigènes de surface et une élimination du VHD, bien que la perte des antigènes de surface soit rare au cours du traitement³.

► Traitement

L'interféron alpha pégylé (PEG-IFN α -2a) est actuellement le seul médicament ayant démontré son efficacité antivirale contre le VHD et recommandé pour le traitement de cette infection^{3,10}. Il permet de réduire la charge virale du VHD et peut être employé en combinaison ou non avec un autre traitement anti-VHB par inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques (intrinsèquement inefficaces contre le VHD). La durée minimale de traitement est d'un an quelle que soit l'évolution de la réponse en cours de traitement. Les taux moyens de réponse virologique sous traitement est compris entre 17 % et 47 % selon les études, cependant le taux de réponse virologique soutenue (c-à-d 24 semaines après l'arrêt du traitement [RVS24]) est faible (environ 25 %) et les rechutes sont donc fréquentes après l'arrêt du traitement (environ 50 % à 24 semaines) ; mais ce traitement est un facteur indépendant associé à une plus faible probabilité de progression de la maladie^{3,10}. Par conséquent, une surveillance à long terme de l'ARN VHD est recommandée pour tous les patients traités tant que l'AgHBs est présent dans le sérum. Une perte d'AgHBs peut se développer dans le suivi à long terme chez environ 10 % des patients traités par PEG-IFN α -2a et peut être considérée comme un marqueur de guérison de l'infection¹⁰.

Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression...) 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. De plus, beaucoup de patients ne sont pas éligibles à l'interféron alpha en raison de contre-indication ou de maladie avancée, notamment : hépatites auto-immunes, traitement par immunosuppresseurs, pathologies psychiatriques ou thyroïdienne décompensée, insuffisance rénale sévère et cirrhose décompensée.

Une transplantation hépatique peut être envisagée dans les cas d'hépatite fulminante ou d'affection hépatique au stade terminal.

La prévention de l'hépatite D passe par la vaccination contre l'hépatite B.

Compte tenu de la gravité de la maladie et des limites des traitements disponibles, il y a un besoin thérapeutique majeur à disposer de médicaments au moins aussi efficaces que ceux participant aux stratégies actuelles (fondées sur l'utilisation de l'interféron), avec un meilleur profil d'efficacité et de tolérance, permettant d'élargir la couverture aux patients qui sont aujourd'hui inéligibles à un traitement à l'interféron et donc en situation d'impasse thérapeutique.

⁸ Servant-Delmas A, et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. J Clin Virol 2014;59(2):126-8.

⁹ Gordien E. L'infection par le virus de l'hépatite delta. Données françaises récentes. BEH 2015;19-20:347.

¹⁰ EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines. Journal of hepatology. 2017;67:370-398.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'HEPCLUDEX (bulévirtide) a été faite dans le champ de l'AMM, dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) et dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission à l'issue de son évaluation à savoir en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

05.1 Médicaments

Dans le champ de l'AMM : l'interféron alpha pégylé (PEGASYS) est le seul antiviral utilisé hors AMM dans le traitement de l'hépatite chronique D et recommandé^{3,10} ; il est donc retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
PEGASYS* (peginterféron alfa-2a) Roche S.A.S.	PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez des adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.	15/03/2006 (Extension d'indication)	Important	La supériorité de PEGASYS par rapport aux interférons alfa standards n'a pas été démontrée avec un niveau de preuve satisfaisant. La Commission considère que PEGASYS n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport à l'interféron alfa standard.	Oui

*Pas d'AMM dans le traitement de l'hépatite D.

A noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression...) et beaucoup de patients ne sont pas éligibles à ce traitement en raison de contre-indication, d'intolérance ou de maladie hépatique avancée (environ 50 %) ¹¹.

D'autres médicaments peuvent être utilisés pour le traitement d'une infection sous-jacente de l'hépatite chronique B : inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques (principalement ténofovir et entécavir). Intrinsèquement inefficaces contre le VHD, ces médicaments ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents. A noter qu'HEPCLUDEX (bulévirtide) peut être utilisé avec un analogue nucléosidique/nucléotidique pour le traitement d'une infection sous-jacente par le VHB.

Dans le périmètre du remboursement retenu, à savoir en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec ou d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante ou d'affection hépatique au stade terminal.

¹¹ Brichler S et al. P0579: Epidemiological, clinical and virological features of hepatitis delta virus infection in France. Journal of Hepatology 2015 ;62: S532-S533.

► Conclusion

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, c'est-à-dire en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec ou d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent. Dans les autres situations couvertes par le libellé de l'AMM : l'interféron alpha pégylé (PEGASYS), actuellement utilisé hors AMM, est le comparateur cliniquement pertinent d'HEPCLUDEX (bulévirtide).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sur la base des informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier, HEPCLUDEX (bulévirtide) n'est pas encore pris en charge en Europe.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (filiale non présente)	NA
Allemagne	En cours	NA
Pays-Bas	Non (filiale non présente)	NA
Belgique	Non (filiale non présente)	NA
Espagne	Non (filiale non présente)	NA
Italie	Non (filiale non présente)	NA

Etats-Unis : à ce jour, la spécialité HEPCLUDEX (bulévirtide) ne dispose pas d'une AMM.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'HEPCLUDEX (bulévirtide) repose sur 2 études cliniques de phase II réalisées chez des patients atteints d'une hépatite D chronique :

- une étude de phase II (MYR 202) descriptive, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée *versus* ténofovir monothérapie réalisées chez 118 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de bulévirtide (2 mg/jour, 5 mg/jour et 10 mg/jour) en association au ténofovir administré pendant 24 semaines ;
- une étude de phase II (MYR 203) descriptive, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée *versus* PEG-IFN alfa-2a monothérapie réalisées chez 30 patients dont l'objectif principal était de d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bulévirtide en monothérapie ou en association avec le PEG-IFN alfa-2a administré pendant 48 semaines.

Le laboratoire a également déposé les données de l'ATU cohorte qui seront détaillées dans la rubrique 07.4 données d'utilisation.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude MYR 202

Référence	A multicenter, open-label, randomized clinical study to assess efficacy and safety of 3 doses of Myrcludex B for 24 weeks in combination with Tenofovir compared to Tenofovir alone to suppress HBV replication in patients with chronic hepatitis D
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03546621
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de bulévirtide (2 mg, 5 mg et 10 mg) en association au ténofovir par rapport au ténofovir seul en termes de réponse virologique à 24 semaines (durée totale de l'étude 48 semaines).
Type de l'étude	Étude de phase II, descriptive, multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> ténofovir, stratifiée sur la présence ou non d'une cirrhose.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 16/02/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20/05/2019 Etude conduite dans 16 centres dans 2 pays : 4 centres en Allemagne et 12 centres en Russie.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge compris entre 18 et 65 ans, - 6 mois avant l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> o AgHBs présent dans le sérum, o Anticorps anti-VHD présent dans le sérum, - PCR positive pour l'ARN du VHD dans le sérum à l'inclusion, - Patient avec ou sans cirrhose, en échec ou contre-indiqué à l'interféron, - Taux d'alanine aminotransférase (ALAT) > 1 x LSN (limite supérieure normale) et < 10 x LSN, - Antécédent de traitement par analogue nucléos(t)idique depuis au moins 12 semaines avant l'inclusion, ou patients prêts à prendre un traitement par analogue nucléos(t)idique pendant 12 semaines avant le début de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatopathie décompensée actuelle ou antérieure (incluant coagulopathie, hyperbilirubinémie, encéphalopathie hépatique, hypoalbuminémie, ascites, et varices œsophagiennes hémorragiques), - Score Child-Pugh B-C ≥ 6 points, - Co-infection VHC ou VIH, - Clairance à la créatinine < 60 mL/min, - Bilirubine totale ≥ 2 mg/dL, - Tout néoplasme malin antérieur ou actuel (incluant carcinome hépatocellulaire), - Insuffisance cardiaque congestive de classe III-IV de la NYHA, - Hypertension artérielle non contrôlée dans les 3 mois avant l'inclusion, - Antécédent de traitement par interféron dans les 30 jours précédant l'inclusion, - Abus d'alcool actuel ou antérieur dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.
Schéma de l'étude	<p>* Observation (TDF) Légende : TDF : tenofovir ; BLV : bulévirtide</p>
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1 :1 :1) pour recevoir : <u>Groupe A</u> : bulévirtide 2 mg une fois par jour en sous-cutané pendant 24 semaines + ténofovir 245 mg <i>per os</i> .

	<p><u>Groupe B</u> : bulévirtide 5 mg une fois par jour en sous-cutané pendant 24 semaines + ténofovir 245 mg <i>per os</i>.</p> <p><u>Groupe C</u> : bulévirtide 10 mg une fois par jour en sous-cutané pendant 24 semaines + ténofovir 245 mg <i>per os</i>.</p> <p><u>Groupe D</u> : ténofovir 245 mg <i>per os</i> une fois par jour, pendant 24 semaines.</p> <p>A la semaine 24, dans chacun des groupes, le traitement par ténofovir seul est poursuivi pendant 24 semaines supplémentaires (période de suivi).</p>
Critère de jugement principal	<p>Réponse virologique ARN VHD évaluée par les investigateurs et définie par la proportion de patients présentant une charge virale ARN VHD indétectable, ou une diminution $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN VHD, à 24 semaines par rapport à la valeur à l'inclusion.</p> <p>L'analyse principale portait sur la population ITT modifiée (ITTm). Une analyse de sensibilité sur la population <i>per protocol</i> (PP) était prévue au protocole.</p>
Critères de jugement exploratoires, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Durabilité de la réponse virologique ARN VHD à 24 semaines post-traitement (de la semaine 24 à la semaine 48), - Réponse combinée au traitement définie par la proportion de patients ayant une charge virale ARN VHD indétectable ou une diminution $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN VHD à 24 semaines par rapport à l'inclusion ET une normalisation des ALAT à la semaine 24 et à la semaine 48, - Variation des taux d'ALAT aux semaines 24 et 48 par rapport à la valeur à l'inclusion, - Variation (absence d'augmentation) des taux de marqueurs de la fibrose : alpha-2-macroglobuline sérique aux semaines 24 et 48 par rapport à la valeur à l'inclusion, - Variation de la quantité d'AgHBs, définie comme la diminution des taux d'AgHBs par rapport à la valeur à l'inclusion, la disparition d'AgHBs ou la séroconversion de l'AgHBs (apparition d'anticorps anti-AgHBs), aux semaines 24 et 48, - Variation de la quantité d'ADN du VHB aux semaines 24 et 48 par rapport à la valeur à l'inclusion, - Amélioration des résultats histologiques (réduction de la nécro-inflammation, absence de progression de la fibrose, etc.) selon les résultats de biopsie hépatique, ou l'absence de progression de la fibrose selon les résultats de l'élastométrie transitoire (fibroscan), à la semaine 24 par rapport aux valeurs à l'inclusion (spécifique au protocole russe).
Taille de l'échantillon	<p>En utilisant un test bilatéral avec une puissance de 80 %, et une significativité $\alpha = 0,053 \approx 0,0167$ (ajustement de Bonferroni pour la multiplicité des tests entre chacun des 3 groupes de dose de bulévirtide par rapport au groupe contrôle) et une limite de supériorité de 5 % (considérée comme cliniquement significative entre les groupes de dose de bulévirtide par rapport au groupe contrôle), un échantillon de 28 patients par groupe était suffisant pour démontrer une augmentation de la réponse virologique de 34 % par rapport au groupe contrôle.</p> <p>Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude (5 %), ce nombre a été évalué à 30 patients par groupe.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse finale du critère de jugement principal</u></p> <p>L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT modifiée (ITTm). Une analyse de sensibilité sur la population <i>per protocol</i> (PP) était prévue au protocole.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. - Population per protocol (PP) : définie par le sous-ensemble de patients de l'analyse ITTm qui ont terminé les 24 semaines de traitement sans déviations majeures au protocole et pour lesquels un résultat d'efficacité était disponible à la semaine 24. - Population Safety analysis set (SAS) : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement. <p><u>Principaux amendements</u></p>

- Amendement du 25/12/2017 (spécifique au protocole allemand version 3.0) : une augmentation isolée des taux d'acide biliaire sans signification clinique ne devait pas être classée comme un événement indésirable.
- Amendement du 22/12/2016 (spécifique au protocole russe version 6.0) : une augmentation isolée des taux d'acide biliaire sans signification clinique ne devait pas être classée comme un événement indésirable.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 118 patients ont été randomisés dans l'étude (Tableau 1), pour recevoir le bulévirtide (BLV) en association au ténofovir (TDF) ou le TDF seul :

- 28 patients dans le groupe A (BLV 2 mg + TDF 245 mg),
- 32 patients dans le groupe B (BLV 5 mg + TDF 245 mg),
- 30 patients dans le groupe C (BLV 10 mg + TDF 245 mg),
- 28 patients dans le groupe D ou contrôle (TDF 245 mg).

A noter que 2 patients du groupe contrôle n'ont pas reçu de traitement.

Tableau 1. Disposition des patients inclus dans l'étude MYR 202

	Groupe A (BLV 2 mg)	Groupe B (BLV 5 mg)	Groupe C (BLV 10 mg)	Groupe D (TDF 245 mg)	Total
Sélectionnés, n	-	-	-	-	171
Non sélectionnés, n	-	-	-	-	51
Randomisés, n	28	32	30	30	120
N'ayant pas reçu le traitement, n (%)	0	0	0	2 (6,7)	2 (1,7)
Ayant reçu le traitement, n (%)	28 (100)	32 (100)	30 (100)	28 (93,3)	118 (98,3)
Ayant terminé la période de traitement, n (%)	28 (100)	30 (93,8)	29 (96,7)	25 (83,3)	112 (93,3)
Ayant terminé l'étude, n (%)	28 (100)	29 (90,6)	28 (93,3)	25 (83,3)	110 (91,7)
Arrêt prématuré de l'étude, n (%)	0	3 (9,4)	2 (6,7)	5 (16,7)	10 (8,3)
Population en ITTm	28 (100)	32 (100)	30 (100)	28 (93,3)	118 (98,3)
Population PP	23 (82,1)	26 (81,3)	23 (76,7)	20 (66,7)	92 (76,7)
Population SAS	28 (100)	32 (100)	30 (100)	28 (93,3)	118 (98,3)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients inclus a été de 40,2 ± 9,5 ans (tableau 2). La majorité des patients était de sexe masculin (66,9 %) et d'origine caucasienne (85,6 %). A l'inclusion, les patients avaient une hypertransaminasémie avec un taux moyen d'ALAT de 115,8 (±79,5) UI/L ; et environ 50 % des patients dans chaque groupe avaient une cirrhose hépatique, 22,9 % avaient une cholécystite chronique et 16,1 % une pancréatite chronique concomitante. Seulement 1 patient avait une fibrose hépatique et 1 patient avait une augmentation des acides biliaires totaux à l'inclusion.

La majorité des patients (75,4 %) ont rapporté avoir été traité antérieurement à l'étude par un médicament pertinent. Les médicaments les plus fréquemment reçus par les patients avant le début de l'étude ont été des immunostimulants (IFN α -2a/ α -2b, PEG-IFN α -2a/ α -2b) pour 56,8 % d'entre eux et des antiviraux à usage systémique pour 39,0 % d'entre eux. Les antiviraux les plus fréquemment utilisés ont été l'entécavir (16,9 %), le ténofovir (13,6 %), le ténofovir disoproxil (5,1 %) et la lamivudine (3,4 %).

Près d'un tiers des patients (31,4 %) ont pris au moins un médicament concomitamment au cours de la période de traitement de l'étude. Les antiviraux à usage systémique (ténofovir, lamivudine, ténofovir disoproxil ou entécavir) ont été reçu par 5,1 % des patients de manière concomitante lors de la période de traitement de l'étude.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population SAS)

	BLV 2 mg (N = 28)	BLV 5 mg (N = 32)	BLV 10 mg (N = 30)	TDF 245 mg (N = 28)	Total (N = 118)
Age, ans					
Moyenne (ET)	39,4 (8,3)	40,9 (9,5)	41,8 (11,3)	38,5 (8,7)	40,2 (9,5)
Médiane (min. – Max)	38,0 (21 - 64)	39,0 (20 - 61)	39,0 (26 - 63)	37,0 (26 - 63)	38,0 (20 - 64)
Sexe, n (%)					
Homme	15 (53,6)	21 (65,6)	23 (76,7)	20 (71,4)	79 (66,9)
Femme	13 (46,4)	11 (34,4)	7 (23,3)	8 (28,6)	39 (33,1)
Origine ethnique, n (%)					
Africain	0	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Asiatique	7 (25,0)	1 (3,1)	3 (10,0)	5 (17,9)	16 (13,6)
Caucasien	21 (75,0)	30 (93,8)	27 (90,0)	23 (82,1)	101 (85,6)
Antécédent médical, n (%)					
Hépatite A	3 (10,7)	0	0	1 (3,6)	4 (3,4)
Hépatite C chronique	1 (3,6)	0	1 (3,3)	2 (7,1)	4 (3,4)
Affection concomitante, n (%)					
Hépatite B chronique	28 (100,0)	32 (100,0)	30 (100,0)	28 (100,0)	118 (100,0)
Hépatite D	28 (100,0)	32 (100,0)	30 (100,0)	28 (100,0)	118 (100,0)
Cirrhose hépatique	15 (53,6)	15 (46,9)	16 (53,3)	13 (46,4)	59 (50,0)
Cholécystite chronique	8 (28,6)	9 (28,1)	6 (20,0)	4 (14,3)	27 (22,9)
Cholélithiase	1 (3,6)	2 (6,3)	1 (3,3)	2 (7,1)	6 (5,1)
Fibrose hépatique	1 (3,6)	0	0	0	1 (0,8)
Pancréatite chronique	5 (17,9)	7 (21,9)	3 (10,0)	4 (14,3)	19 (16,1)
Augmentation des acides biliaires totaux	0	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population ITTm)

La réponse virologique définie par une charge virale ARN VHD indétectable (limite inférieure de détection ARN VHD < 14 UI/mL) ou une diminution de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN VHD, à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale (tableau 3), a été supérieure avec chacun des groupes bulévirtide par rapport au groupe contrôle ($p < 0,0001$) :

- Groupe A (bulévirtide 2 mg + TDF 245 mg) : 53,6 % (15/28), IC_{95%} : [33,9 ; 72,5],
- Groupe B (bulévirtide 5 mg + TDF 245 mg) : 50,0 % (16/32), IC_{95%} : [31,9 ; 68,1],
- Groupe C (bulévirtide 10 mg + TDF245 mg) : 76,7 % (23/30), IC_{95%} : [57,7 ; 90,1],
- Groupe D (ténofovir 245 mg) : 3,6 % (1/28), IC_{95%} : [0,1 ; 18,3].

Tableau 3. Réponse virologique ARN VHD à la semaine 24 (définie par une charge virale ARN VHD indétectable ou une diminution de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN VHD) (population ITTm)

	BLV 2 mg (N = 28)	BLV 5 mg (N = 32)	BLV 10 mg (N = 30)	TDF 245 mg (N = 28)	Total (N = 118)
Non répondeurs, n (%)	13 (46,4)	16 (50,0)	7 (23,3)	27 (96,4)	63 (53,4)
Répondeurs, n (%)£	15 (53,6)	16 (50,0)	23 (76,7)	1 (3,6)	55 (46,6)
IC _{95%} *	[33,9 ; 72,5]	[31,9 ; 68,1]	[57,7 ; 90,1]	[0,1 ; 18,3]	[37,4 ; 56,0]
Différence de proportion§	0,5000	0,4643	0,7310	-	NA
p-value ajustée§	<0,0001	<0,0001	<0,0001	-	NA

IC_{95%} = intervalle de confiance à 95% ; NA = non applicable

£ Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dans chaque groupe de traitement. * Les intervalles de confiance Clopper – Pearson (exacts) sont présentés pour les proportions. § Des tests de supériorité de Wald avec correction de continuité unilatérale, avec une limite de supériorité fixée à 5%, ont été utilisés pour tester l'hypothèse nulle d'absence de différence cliniquement significative dans la proportion de répondeurs par rapport au groupe ténofovir seul. \$ Des comparaisons séparées ont été faites pour chacun des trois groupes bulévirtide par rapport au groupe témoin, et les valeurs de p ajustées ont été calculées en utilisant la méthode Bonferroni-Holm.

En revanche, la proportion de patients ayant atteint une charge virale ARN VHD indétectable (négativation de la charge virale) à 24 semaines a été très faible et l'augmentation de la dose ne semble pas améliorer la négativation de la charge virale :

- 3,57 % (1/28) dans le groupe A (bulévirtide 2 mg),
- 6,25 % (2/32) dans le groupe B (bulévirtide 5 mg),
- 3,3 % (1/30) dans le groupe C (bulévirtide 10 mg),
- Aucun dans le groupe D (ténofovir 245 mg).

► Critères de jugement secondaires évalués par les investigateurs (population ITTm)

Globalement, l'analyse des critères de jugement secondaires (tableau 4) a suggéré des résultats en faveur du bulévirtide en termes de réponse virologique (réduction de la charge virale) et biochimique (normalisation des ALAT) à 24 semaines qu'avec le ténofovir 245 mg (groupe contrôle). En revanche, il n'a pas été observé d'impact sur la variation des marqueurs de fibrose, la variation de la quantité d'AgHBs, la variation de la quantité ADN VHB et le stade de la fibrose et de l'activité histologique.

Par ailleurs, les potentiels effets bénéfiques ont disparu à l'arrêt du traitement par bulévirtide (semaine 48), ce qui ne permet de déterminer la durée optimale de traitement.

Tableau 4. Critères de jugement secondaires exploratoires (population ITTm)

	BLV 2 mg (N = 28)	BLV 5 mg (N = 32)	BLV 10 mg (N = 30)	TDF 245 mg (N = 28)	Total (N = 118)
Durabilité de la réponse virologique ARN VHD à 24 semaines post-traitement					
Répondeurs à S24 et à S48, n (%)£	2 (7,1)	1 (3,1)	3 (10,0)	0	6 (5,1)
IC _{95%} *	[0,9 ; 23,5]	[0,1 ; 16,2]	[2,1 ; 26,5]	[0,0 ; 12,3]	[1,9 ; 10,7]
Réponse combinée au traitement (ARN VHD indétectable ou diminution ≥2 log₁₀ UI/mL et normalisation ALAT)					
Semaine 24					
Répondeurs, n (%)£	6 (21,4)	9 (28,1)	11 (36,7)	0	26 (22,0)
IC _{95%} *	[8,3 ; 41,0]	[13,7 ; 46,7]	[19,9 ; 56,1]	[0,0 ; 12,3]	[14,9 ; 30,6]
Semaine 48					
Répondeurs, n (%)£	2 (7,1)	1 (3,1)	1 (3,3)	0	4 (3,4)
IC _{95%} *	[0,9 ; 23,5]	[0,1 ; 16,2]	[0,1 ; 17,2]	[0,0 ; 12,3]	[0,9 ; 8,5]
Variation des taux d'ALAT					
A l'inclusion, n					
Taux moyen ALAT en UI/L (ET)	28	32	30	28	118
Semaine 24, n	28	30	29	25	112
Variation des ALAT en UI/L (ET)	97,1 (65,2)	123,1 (80,2)	122,7 (84,1)	118,6 (87,6)	115,8 (79,5)
Semaine 48, n	28	29	29	25	111
Variation des ALAT en UI/L (ET)	-49,6 (58,7)	-79,4 (84,2)	-78,9 (81,1)	-29,2 (61,4)	-60,6 (74,8)
Variation des taux de marqueurs de la fibrose (alpha2-macroglobuline)					
A l'inclusion, n					
Taux moyen α2-MG en g/L (ET)	23	25	24	25	97
Semaine 24, n	23	23	23	23	92
Variation α2-MG en g/L (ET)	2,537 (0,514)	2,632 (0,630)	2,880 (0,823)	2,730 (0,593)	2,696 (0,653)
Semaine 48, n	23	22	21	23	89
Variation α2-MG en g/L (ET)	-0,076 (0,320)	0,020 (0,280)	0,024 (0,257)	-0,141 (0,607)	-0,043 (0,392)
Variation de la quantité d'AgHBs en log₁₀					
A l'inclusion, n					
Taux moyen AgHBs en UI/L (ET)	27	32	29	28	116
Semaine 24, n	27	30	28	25	110
Variation AgHBs en UI/L (ET)	4,104 (0,408)	3,879 (0,736)	3,984 (0,422)	3,970 (0,627)	3,980 (0,571)
Semaine 48, n	27	29	28	24	108
Variation AgHBs en UI/L (ET)	-0,048 (0,392)	0,003 (0,175)	0,034 (0,106)	0,025 (0,239)	0,003 (0,247)
Variation de la quantité d'ADN VHB en log₁₀					
A l'inclusion, n					
Taux moyen ADN VHB en UI/L (ET)	27	32	29	28	116
Semaine 24, n	27	30	28	25	110
Variation ADN VHB en UI/L (ET)	0,690 (0,988)	0,687 (0,939)	0,621 (1,143)	0,848 (0,972)	0,710 (1,003)
Semaine 48, n	27	29	28	24	108
Variation ADN VHB en UI/L (ET)	-0,314 (0,956)	-0,484 (1,106)	-0,173 (1,144)	-0,343 (1,151)	-0,331 (1,083)
Amélioration des résultats histologiques à la semaine 24					
Stade de la fibrose et de l'activité histologique					
Score de fibrose d'Ishak					
Amélioration, n (%)	1 (3,6)	1 (3,1)	3 (10,0)	1 (3,6)	6 (5,1)
IC _{95%}	[0,1 ; 18,3]	[0,1 ; 16,2]	[2,1 ; 26,5]	[0,1 ; 18,3]	[1,9 ; 10,7]
Score de fibrose de Knodell					
Amélioration, n (%)	1 (3,6)	1 (3,1)	3 (10,0)	2 (7,1)	7 (5,9)
IC _{95%}	[0,1 ; 18,3]	[0,1 ; 16,2]	[2,1 ; 26,5]	[0,9 ; 23,5]	[2,4 ; 11,8]
Stade de fibrose Metavir					
Amélioration, n (%)	2 (7,1)	1 (3,1)	3 (10,0)	1 (3,6)	7 (5,9)
IC _{95%}	[0,9 ; 23,5]	[0,1 ; 16,2]	[2,1 ; 26,5]	[0,1 ; 18,3]	[2,4 ; 11,8]
Niveau d'activité Metavir					
Amélioration, n (%)	2 (7,1)	2 (6,3)	3 (10,0)	3 (10,7)	10 (8,5)
IC _{95%}	[0,9 ; 23,5]	[0,8 ; 20,8]	[2,1 ; 26,5]	[2,3 ; 28,2]	[4,1 ; 15,0]
Index activité histologique					
Amélioration, n (%)	4 (14,3)	2 (6,3)	3 (10,0)	3 (10,7)	12 (10,2°)
IC _{95%}	[4,0 ; 32,7]	[0,8 ; 20,8]	[2,1 ; 26,5]	[2,3 ; 28,2]	[5,4 ; 17,1]
Analyse moléculaire de la biopsie hépatique (expression ARN VHD)					
A l'inclusion, n					
Moyenne (ET)	11	8	10	9	38
Semaine 24, n	7	5	8	3	23
Moyenne (ET)					
1,906 (4,035) 1,252 (1,116) 2,785 (6,672) 0,152 (0,224) 1,584 (4,052)					

Variation (ET)	-2,693 (4,848)	-0,889 (1,191)	-2,878 (6,770)	-0,098 (0,131)	-2,027 (4,739)
Elastométrie transitoire					
A l'inclusion, n	19	25	20	18	82
Moyenne (ET) en kPa	14,45 (6,37)	17,18 (11,49)	16,00 (7,37)	16,20 (7,83)	16,05 (8,65)
Semaine 24, n	19	23	20	14	76
Variation (ET) en kPa	-2,85 (2,65)	-2,52 (6,21)	-3,38 (3,83)	-0,78 (3,17)	-2,51 (4,39)

$\alpha 2$ -MG : alpha2-macroglobuline ; IC_{95%} = intervalle de confiance à 95 %

£ Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dans chaque groupe de traitement. * Les intervalles de confiance Clopper – Pearson (exacts) sont présentés pour les proportions.

7.1.2 Etude MYR 203

Référence	A multicentre, open-label, randomized, comparative, parallel-arm phase II study to assess efficacy and safety of Myrcludex B in combination with peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta-agent
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02888106
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du bulévirtide en monothérapie, ou en association avec le PEG-IFN α -2a et le ténofovir par rapport au PEG- IFN α -2a en monothérapie, en termes de réponse virologique soutenue à 24 semaines post-traitement.
Type de l'étude	Étude de phase II, descriptive, multicentrique, contrôlée randomisée, ouverte, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> PEG-IFN α -2a en monothérapie.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 29/06/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 03/06/2019 Etude conduite dans 7 centres en Russie
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge compris entre 18 et 65 ans, - 6 mois avant l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> o Présence d'une hépatite B chronique (AgHBe positif ou négatif) et d'AgHBs dans le sérum, o Présence d'anticorps anti-VHD dans le sérum, - Présence d'ARN VHD dans le sérum à l'inclusion, - Patient avec une cirrhose hépatique, - Taux d'ALAT $\geq 1 \times$ LSN et $< 10 \times$ LSN.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble hépatique décompensé actuel ou antérieur (incluant coagulopathie, hyperbilirubinémie, encéphalite hépatique, hypoalbuminémie, ascites, et varices œsophagiennes hémorragiques), score Child-Pugh B-C ou >6 points, - Traitement antiviral pour l'hépatite virale chronique B avec un agent delta au cours des 6 derniers mois, - Co-infection par le VHC ou le VIH, - Carcinome hépatocellulaire, - Troubles cardiovasculaires graves décompensés, y compris ceux instables et mal contrôlés au cours des 6 mois précédant l'inclusion, - Abus d'alcool actuel ou antérieur dans l'année précédant l'inclusion.
Schéma de l'étude	<p>Légende : BLV = bulévirtide ; PEG-IFNα = interféron alfa pégylé Deux autres groupes (E et F) évaluant le bulévirtide 10 mg par jour en association au PEG-IFNα ou au ténofovir correspondant à la deuxième phase de l'étude ne sera pas détaillée dans cet avis (n = 15 patients par groupe).</p>
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1 :1 :1) pour recevoir pendant 48 semaines : Groupe A : PEG-IFN α -2a 180 μ g,

	<p><u>Groupe B</u> : bulévirtide 2 mg x1/jour en sous-cutané et PEG-IFNα-2a 180 μg, <u>Groupe C</u> : bulévirtide 5 mg x1/jour en sous-cutané et PEG-IFNα-2a 180 μg, <u>Groupe D</u> : bulévirtide 2 mg x1/jour en sous-cutané.</p> <p>Le PEG-IFNα-2a a été administré aux patients pour supprimer l'infection par le VHB ET pour évaluer l'effet synergique de ce dernier avec le bulévirtide sur le VHD. Le TDF n'a pas été administré aux patients car PEG-IFNα-2 supprime l'infection par le VHB et l'association PEG-IFNα+TDF et n'est pas recommandée par l'EASL/AASLD.</p>
Critère de jugement principal	<p>Réponse virologique soutenue à 24 semaines post-traitement (72 semaines) évaluée par l'investigateur définie par le pourcentage de patients avec une charge virale ARN VHD indétectable à la fin de la période de suivi (seuil de détection (LLoD) : <10 UI/mL).</p> <p>L'analyse principale portait sur la population FAS (<i>Full analysis set</i>).</p>
Critères de jugement secondaires exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Charge virale ARN VHD indétectable (négativisation de la charge virale) à 24 et 48 semaines par rapport à l'inclusion, - Réponse combinée au traitement définie par une charge virale ARN du VHD indétectable ET une normalisation des ALAT, aux semaines 24, 48 et 72, - Normalisation des ALAT aux semaines 24, 48 et 72, - Réponse AgHBs (définie par une négativisation de l'AgHBs ou une diminution >1 log₁₀ UI/mL) aux semaines 24, 48 et 72, - Négativisation AgHBs avec apparition d'anticorps anti-HBs aux semaines 48 et 72, - Négativisation AgHBs sans apparition d'anticorps anti-HBs aux semaines 48 et 72, - Réponse virologique de l'ADN VHB aux semaines 24, 48 et 72 définie comme ayant une valeur d'ADN VHB inférieure à LLoD (où LLoD = 10 UI/mL).
Taille de l'échantillon	<p>Les résultats à 24 semaines de l'étude MYR 201 ont montré un pourcentage de patient ayant une charge virale ARN VHD indétectable de 29 % dans le groupe PEG-IFNα-2a 180 μg et un pourcentage de 71 % dans le groupe bulévirtide 2 mg et PEG-IFNα-2a 180 μg.</p> <p>Il était prévu que 5 groupes d'études cliniques démontrent une efficacité comparable aux résultats des thérapies combinées dans la sous-étude MYR 201. Dans ces hypothèses et avec une valeur critique donnée au seuil de signification de 0,10, la taille du groupe n = 15 permettrait d'atteindre une puissance d'au moins 60 % dans l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse finale du critère de jugement principal</u> Les proportions de patients avec une charge virale ARN VHD indétectable (négativisation de la charge virale) à la fin de la période de suivi (72 semaines) par rapport à l'inclusion ont été analysées selon un test de Fisher et en présentant les intervalles de confiance à 95 % basés sur les scores des différences de pourcentage. Les fréquences et les proportions de participants ayant une réponse ARN VHD à la semaine 72 sont présentées par groupe de traitement avec les valeurs p et les intervalles de confiance pour la comparaison par rapport au groupe A.</p> <p><u>Analyse finale des critères de jugement secondaires</u> Les critères de jugement secondaires impliquant des pourcentages ont été analysés de la même manière que le critère de jugement principal. Pour chaque groupe B-D <i>versus</i> groupe A, les hypothèses de pourcentages égales ont été testées selon un test de Fisher et en présentant les intervalles de confiance à 95 % basés sur les scores des différences de pourcentage.</p> <p>Un ajustement de la multiplicité des tests entre chaque groupe de dose de bulévirtide et le groupe PEG-IFNα-2a était prévu au protocole avec un risque α = 0,0167 pour chaque comparaison.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Population Full Analysis Set (FAS)</i>: défini comme tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. L'analyse

FAS était basée sur le traitement prévu (c'est-à-dire que les patients ont été analysés « comme randomisés »).

- *Population Per Protocol Analysis Set (PPAS)*: défini comme le sous-ensemble de patients FAS pour lesquels aucun écart de protocole jugé comme ayant un impact sur l'analyse du critère principal d'efficacité n'a été signalé ou identifié. L'analyse du PPAS était basée sur le traitement réel (c'est-à-dire que les patients ont été analysés « comme traités »).
- *Population Safety Analysis Set (SAS)*: défini comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. L'analyse de l'ensemble des analyses de sécurité était basée sur le traitement réel (c.-à-d. analysé « comme traité »).

Principaux amendements au protocole

- Amendement 2.0 du 15/09/2016: ajout du groupe D (n = 15) traité par bulévirtide 2 mg pendant 48 semaines, mise à jour des objectifs de l'étude, mise à jour de la justification de la taille de l'échantillon.
- Amendement 4.0 du 08/04/2018: mise à jour de la section « Randomisation »: randomisation peut être effectuée le jour 1 et la stratification par cirrhose hépatique a été supprimée.
- Amendement 6.0: les informations concernant les données de l'analyse intermédiaire ont été mises à jour: « L'analyse intermédiaire sera effectuée lorsque les données d'efficacité et de sécurité sont disponibles après la fin de la période de suivi des patients à la première phase de l'étude clinique (groupe A-D). [...]. Dès lors que les critères de jugement secondaires sont analysés et compte tenu de la nature exploratoire de l'étude, il n'est pas prévu d'ajustement du seuil de significativité des analyses intermédiaires. L'arrêt prématuré de l'étude sur la base des résultats des analyses intermédiaires n'est pas prévu ».

Résultats :

► Effectifs

Au total, 60 patients ont été randomisés dans l'étude (Tableau 5), comme suit :

- 15 patients dans le groupe A ou contrôle (PEG-IFN α -2a 180 μ g),
- 15 patients dans le groupe B (PEG-IFN α -2a 180 μ g + BLV 2 mg),
- 15 patients dans le groupe C (PEG-IFN α -2a 180 μ g + BLV 5 mg),
- 15 patients dans le groupe D (BLV 2 mg).

A noter que les groupes B et C sont présentés à titre indicatif et ne préjugent pas de l'interprétation des résultats car l'utilisation du bulévirtide en association à l'interféron alfa-2a pégylé n'est pas retenu dans l'AMM de HEPCLUDEX (bulévirtide).

Au total, 20 patients ont rapporté au moins une déviation importante au protocole. Les déviations importantes au protocole les plus fréquemment rapportées ont été l'utilisation de traitements concomitants (9 patients), les visites de suivi (c'est-à-dire que les visites ont été effectuées de manière incorrecte ou hors fenêtre) (7 patients) et les critères d'éligibilité / sortie prématurée (4 patients).

Tableau 5. Disposition des patients dans l'étude MYR 203

	Groupe A (PEG-IFN α - 2a)	Groupe B (PEG-IFN α - 2a & BLV 2 mg)	Groupe C (PEG-IFN α - 2a & BLV 5 mg)	Groupe D (BLV 2 mg)	Total
Sélectionné	-	-	-	-	60
Randomisé	15	15	15	15	60
Ayant reçu le traitement, n (%)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
Ayant terminé l'étude, n (%)	10 (66,7)	13 (86,7)	15 (100,0)	13 (86,7)	51 (85,0)
Arrêts prématurés de l'étude, n (%)	5 (33,3)	2 (13,3)	0	2 (13,3)	9 (15,0)
Population FAS, n (%)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
Population SAS, n (%)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
Population PAS, n (%)	8 (53,3)	12 (80,0)	12 (80,0)	11 (73,3)	43 (71,7)

Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients randomisés dans chaque groupe de traitement.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients inclus a été de 37,5 ± 7,9 ans (tableau 6). La majorité des patients était de sexe masculin (56,7 %) et d'origine caucasienne (98,3 %). Les groupes étaient déséquilibrés sur le sexe des patients : 67 % de sexe féminin dans le groupe PEG-IFN α -2a contre 27 % dans le groupe bulévirtide 2 mg. L'ensemble des patients (100 %) ont eu des résultats négatifs à l'alcootest et aucun patient n'était actuellement consommateur d'alcool. Seulement 16,7 % des patients étaient des anciens consommateurs d'alcool. Près d'un quart des patients avaient une cirrhose hépatique (14 patients, dont 4 dans le groupe BLV 2 mg et 4 dans le groupe PEG-IFN seul). Seul un patient avait une augmentation des ALAT à l'inclusion.

Les médicaments les plus fréquemment reçus par les patients avant le début de l'étude étaient des immunostimulants (IFN α -2a/ α -2b, PEG-IFN α -2a/ α -2b) dans 11,7 % des cas et des antiviraux à usage systémique dans 5,0 % des cas dont l'entécavir (1,7 %) et le ténofovir disoproxil (3,3 %).

Plus de la moitié des patients (58,3 %) ont pris au moins un médicament concomitamment au cours de la période de traitement de l'étude.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MYR 203 (population SAS)

	PEG-IFN α -2a (N = 15)	PEG-IFN α -2a & BLV 2 mg (N = 15)	PEG-IFN α -2a & BLV 5 mg (N = 15)	BLV 2 mg (N = 15)	Total (N = 60)
Age, ans					
Moyenne (ET)	34,7 (7,1)	37,1 (5,5)	36,3 (7,6)	42,0 (9,6)	37,5 (7,9)
Médiane (min. – Max)	36,0 (20 – 48)	35,0 (31 – 51)	36,0 (26 – 52)	39,0 (26 – 62)	37,0 (20 – 62)
Sexe, n (%)					
Homme	5 (33,3)	11 (73,3)	7 (46,7)	11 (73,3)	34 (56,7)
Femme	10 (66,7)	4 (26,7)	8 (53,3)	4 (26,7)	26 (43,3)
Origine ethnique, n (%)					
Asiatique	1 (6,7)	0	0	0	1 (1,7)
Caucasien	14 (93,3)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	59 (98,3)
Alcool, n (%)					
Consommateur	0	0	0	0	0
Ex-consommateur	2 (13,3)	4 (26,7)	3 (20,0)	1 (6,7)	10 (16,7)
Non consommateur	13 (86,7)	11 (73,3)	12 (80,0)	14 (93,3)	50 (83,3)
Sérologie, n (%)					
ARN VHD positif	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
Anticorps anti-VHD positif	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
AgHBe positif	1 (6,7)	0 (0,0)	3 (20,0)	3 (20,0)	7 (11,7)
AgHBs positif	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
ARN VHC négatif	7 (46,7)	3 (20,0)	6 (40,0)	7 (46,7)	23 (38,3)
Antécédent médical, n (%)					
Hépatite A	0	0	0	2 (13,3)	2 (3,3)
Hépatite C chronique	0	1 (6,7)	0	0	1 (1,7)
Affection concomitante, n (%)					
Hépatite B chronique	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
Hépatite D	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	60 (100,0)
Cirrhose hépatique	4 (26,7)	2 (13,3)	5 (33,3)	4 (26,7)	14 (23,3)
Cholécystite chronique	3 (20,0)	3 (20,0)	2 (13,3)	1 (6,7)	9 (15,0)
Cholélithiase	0	2 (13,3)	0	1 (6,7)	3 (5,0)
Pancréatite chronique	1 (6,7)	5 (33,3)	0	3 (20,0)	9 (15,0)
Augmentation des ALAT	0	0	1 (6,7)	0	1 (1,7)

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population FAS)

Dans cette étude, il n'a pas été mise en évidence de différence statistiquement significative entre la monothérapie bulévirtide 2 mg et la monothérapie PEG-IFN 180 μ g en termes de réponse virologique soutenue (tableau 7) :

- Groupe bulévirtide 2 mg : 6,7 % (1/15), IC_{95%} : [0,2 ; 31,9],
- Groupe PEG-IFN α -2a 180 μ g : 0,0 % (0/15), IC_{95%} : [0,0 ; 21,8].

Cependant les résultats ont suggéré une meilleure efficacité avec l'association bulévirtide 2 mg et PEG-IFN α -2a 180 μ g en faveur d'une action synergique de ces deux traitements. Cependant ces

données sont très limitées et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie. A noter que ce schéma thérapeutique n'est pas validé par l'AMM.

Tableau 7. Réponse virologique soutenue à 72 semaines (FAS)

	PEG-IFN α -2a (N = 15)	PEG-IFN α -2a & BLV 2 mg (N = 15)	PEG-IFN α -2a & BLV 5 mg (N = 15)	BLV 2 mg (N = 15)
Non répondeurs, n (%)				
Répondeurs, n (%) £	0 (0,0)	8 (53,3)	4 (26,7)	1 (6,7)
IC _{95%} *	(0,0 ; 21,8)	(26,6 ; 78,7)	(7,8 ; 55,1)	(0,2 ; 31,9)
Différence de proportion vs gpe A (IC _{95%})§	-	53,3 (25,1 ; 78,7)	26,7 (0,9 ; 55,1)	6,7 (-16,0 ; 31,9)
p-value	-	0,0022	NS	NS

IC_{95%} = intervalle de confiance à 95 % ; NS = non significatif ($p > 0,05$)

£ Les proportions en pourcentage sont basées sur le nombre de patients analysés dans chaque groupe de traitement. * Les intervalles de confiance ont été calculés à l'aide de Clopper-Pearson (exact) pour les proportions et les différences de proportions. § Le test de Fisher a été utilisé pour la comparaison du groupe bulévirtide et du groupe PEG-IFN α -2a uniquement.

► Critères de jugement secondaires évalués par les investigateurs (population FAS)

Globalement, l'analyse des critères de jugement secondaires (tableau 8) a suggéré des résultats en faveur du bulévirtide 2 mg monothérapie en termes de normalisation des ALAT aux semaines 24 et 48 qu'avec le PEG-IFN α -2a 180 μ g (groupe contrôle). En revanche, il n'a pas été observé de différence sur la charge virale ARN VHD aux semaines 24 et 48, la réponse combinée au traitement aux semaines 24 et 48, la réponse AgHBs aux semaines 24 et 48, la négativation de l'AgHBs avec ou sans apparition d'anticorps anti-AgHBs à la semaine 48 et de la réponse virologique de l'ADN VHB aux semaines 24 et 48.

Cependant, les potentiels effets bénéfiques ont disparu à l'arrêt du traitement par bulévirtide 2 mg (semaine 72).

Tableau 8. Critères de jugement secondaires exploratoires (population FAS)

	PEG-IFN α -2a (N = 15)	PEG-IFN α -2a & BLV 2 mg (N = 15)	PEG-IFN α -2a & BLV 5 mg (N = 15)	BLV 2 mg (N = 15)
Charge virale ARN VHD indétectable à 24 et 48 semaines				
Semaine 24, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	1 (6,7)	9 (60,0)	9 (60,0)	2 (13,3)
IC _{95%} *	[0,2 ; 31,9]	[32,3 ; 83,7]	[32,3 ; 83,7]	[1,7 ; 40,5]
Semaine 48, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	2 (13,3)	12 (80,0)	13 (86,7)	2 (13,3)
IC _{95%} *	[1,7 ; 40,5]	[51,9 ; 95,7]	[59,5 ; 98,3]	[1,7 ; 40,5]
Réponse combinée au traitement (ARN VHD indétectable et normalisation ALAT)				
Semaine 24, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	0 (0,0)	1 (6,7)	3 (20,0)	2 (13,3)
IC _{95%} *	[0,0 ; 21,8]	[0,2 ; 31,9]	[4,3 ; 48,1]	[1,7 ; 40,5]
Semaine 48, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	1 (6,7)	3 (20,0)	5 (33,3)	2 (13,3)
IC _{95%} *	[0,2 ; 31,9]	[4,3 ; 48,1]	[11,8 ; 61,6]	[1,7 ; 40,5]
Semaine 72, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	0 (0,0)	7 (46,7)	2 (13,3)	1 (6,7)
IC _{95%} *	[0,0 ; 21,8]	[21,3 ; 73,4]	[1,7 ; 40,5]	[0,2 ; 31,9]
Normalisation des taux d'ALAT				
Semaine 24, n	15	15	15	14
Normalisation, n (%)£	0 (0,0)	1 (6,7)	3 (20,0)	9 (64,3)
IC _{95%} *	[0,0 ; 21,8]	[0,2 ; 31,9]	[4,3 ; 48,1]	[35,1 ; 87,2]
Semaine 48, n	15	15	15	15
Normalisation, n (%)£	4 (26,7)	4 (26,7)	7 (46,7)	11 (73,3)
IC _{95%} *	[7,8 ; 55,1]	[7,8 ; 55,1]	[21,3 ; 73,4]	[44,9 ; 92,2]
Semaine 72, n	10	13	15	13
Normalisation, n (%)£	1 (10,0)	7 (53,8)	5 (33,3)	3 (23,1)
IC _{95%} *	[0,3 ; 44,5]	[25,1 ; 80,8]	[11,8 ; 61,6]	[5,0 ; 53,8]
Réponse AgHBs (négativation de l'AgHBs ou une diminution >1 log₁₀ UI/mL)				
Semaine 24, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	1 (6,7)	6 (40,0)	2 (13,3)	0 (0,0)
IC _{95%} *	[0,2 ; 31,9]	[16,3 ; 67,7]	[1,7 ; 40,5]	[0,0 ; 21,8]
Semaine 48, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	0 (0,0)	7 (46,7)	3 (20,0)	0 (0,0)
IC _{95%} *	[0,0 ; 21,8]	[21,3 ; 73,4]	[4,3 ; 48,1]	[0,0 ; 21,8]
Semaine 72, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	0 (0,0)	6 (40,0)	2 (13,3)	0 (0,0)
IC _{95%} *	[0,0 ; 21,8]	[16,3 ; 67,7]	[1,7 ; 40,5]	[0,0 ; 21,8]
Négativation AgHBs avec apparition d'anticorps anti-HBs				
Semaine 48, n	15	15	15	14
Négativation, n (%)£	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
IC _{95%} *	[0,0 ; 21,8]	[1,7 ; 40,5]	[0,0 ; 21,8]	[0,0 ; 23,2]
Semaine 72, n	10	13	15	12
Négativation, n (%)£	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
IC _{95%} *	[0,0 ; 30,8]	[5,0 ; 53,8]	[0,0 ; 21,8]	[0,0 ; 26,5]
Négativation AgHBs sans apparition d'anticorps anti-HBs				
Semaine 48, n	15	15	15	14
Négativation, n (%)£	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
IC _{95%} *	[0,0 ; 21,8]	[0,2 ; 31,9]	[0,0 ; 21,8]	[0,0 ; 23,2]
Semaine 72, n	10	13	15	12
Négativation, n (%)£	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
IC _{95%} *	[0,0 ; 30,8]	[0,2 ; 36,0]	[0,0 ; 21,8]	[0,0 ; 26,5]
Réponse virologique sur l'ADN VHB				
Semaine 24, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	5 (33,3)	8 (53,3)	6 (40,0)	5 (33,3)
IC _{95%} *	[11,8 ; 61,6]	[26,6 ; 78,7]	[16,3 ; 67,7]	[11,8 ; 61,6]
Semaine 48, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	4 (26,7)	11 (73,3)	6 (40,0)	5 (33,3)
IC _{95%} *	[7,8 ; 55,1]	[44,9 ; 92,2]	[16,3 ; 67,7]	[11,8 ; 61,6]
Semaine 72, n	15	15	15	15
Répondeurs, n (%)£	5 (33,3)	10 (66,7)	6 (40,0)	6 (40,0)
IC _{95%} *	[11,8 ; 61,6]	[38,4 ; 88,2]	[16,3 ; 67,7]	[16,3 ; 67,7]

IC_{95%} = intervalle de confiance à 95 %

£ Les proportions en pourcentage sont basées sur le nombre de sujets analysés dans chaque groupe de traitement. * Les intervalles de confiance sont calculés en utilisant Clopper-Pearson (exact) pour les proportions intra-groupes et pour les différences de proportions.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études MYR202 et MYR203 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude MYR 202

Au total, 90 patients ont reçu au moins une dose de bulévirtide dans l'étude (28 patients ont reçu 2 mg/jour, 32 patients ont reçu 5 mg/jour et 30 patients ont reçu 10 mg/jour). La durée moyenne d'exposition au bulévirtide par patient était de $24,18 \pm 1,53$ semaines. La dose moyenne de bulévirtide reçu par patient était de $40,02 \pm 22,94$ mg/semaine.

Globalement, 64,4 % (76/118) des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) dans l'étude. L'incidence globale des EI a augmenté avec l'augmentation des doses de bulévirtide. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 %) pendant la phase de traitement ont été : l'augmentation des acides biliaires totaux (38,9 % groupes bulévirtide *versus* 21,4 % groupe ténofovir), l'augmentation des ALAT (22,2 % *versus* 14,3 %), l'augmentation des ASAT (20,0 % *versus* 10,7 %), la thrombocytopenie (11,1 % *versus* 10,7 %).

Près de la moitié des patients (43,2 %, 51/118) ont rapporté au moins un EI lié au traitement.

Seulement 5,1 % (6/118) des patients ont rapporté au moins un EI grave (EIG), dont 2 patients ayant rapporté deux EIG avant le début du traitement à l'étude (saignement post-biopsie et saignement rectal). Deux EIG ont été rapportés au cours de la période de 24 semaines de traitement (anémie [groupe bulévirtide 5 mg] et cirrhose hépatique [groupe ténofovir]) et quatre EIG ont été rapportés lors de la période de suivi (2 élévations des ALAT [groupe bulévirtide 5 mg], une colique néphrétique [groupe bulévirtide 10 mg] et une cholécystite [groupe bulévirtide 10 mg]). Seuls les EIG de type élévation des ALAT ont été considérés comme lié au traitement et ont été résolus.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

7.3.1.2 Etude MYR 203

Au total, 45 patients ont reçu au moins une dose de bulévirtide dans l'étude. Parmi eux, 15 ont reçu 2 mg de bulévirtide en monothérapie, 15 ont reçu 2 mg de bulévirtide en association avec le PEG-IFN α -2a et 15 ont reçu 5 mg de bulévirtide en association avec le PEG-IFN α -2a. La durée d'exposition moyenne au bulévirtide par patient était de $46,47 \pm 6,18$ semaines. La dose moyenne de bulévirtide reçu par patient était de $13,95 \pm 0,10$ mg/semaine.

Au total, 95,0 % (57/60) des patients ont rapporté au moins un EI dans l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 %) pendant la phase de traitement ont été : l'augmentation des acides biliaires totaux (80,0 % [12/15] groupes bulévirtide 2 mg *versus* 33,3 % [5/15] groupe PEG-IFN α -2a), l'augmentation des ALAT (53,3 % [8/15] *versus* 33,3 % [5/15]), l'augmentation des ASAT (53,3 % [8/15] *versus* 33,3 % [5/15]), l'augmentation de la gamma-glutamyltransférase (γ GT) (26,7 % [4/15] *versus* 26,7 % [4/15]), la neutropénie (20,0 % [3/15] *versus* 53,3 % [8/15]), la thrombocytopenie (20,0 % [3/15] *versus* 53,3 % [8/15]), la leucopénie (26,7 % [4/15] *versus* 60,0 % [9/15]), les maux de têtes (6,7 % [1/15] *versus* 20,0 % [3/15]) et les insomnies (6,7 % [1/15] *versus* 13,3 % [2/15]).

Près d'un quart des patients (28,3 %, 17/60) ont rapporté au moins un EI lié au traitement.

Seulement 1,7 % (1/60) des patients ont rapporté au moins un EIG dans l'étude. Deux EIG ont été rapportés chez un patient traité par bulévirtide 2 mg + PEG-IFN α -2a : fistule anale et proctite, tous deux considérés comme non liés au bulévirtide mais potentiellement liés au PEG-IFN α -2a. Ces deux EIG ont été résolus. Aucun d'entre eux n'a été considéré comme un EIG inattendu présumé.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni le plan de gestion des risques (PGR) version 0.5 datant du 14 août 2019. Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes concernant la spécialité HEPCLUDEX (bulévirtide) sont présentés dans le tableau ci-après.

Risque important identifié	- Exacerbation de l'hépatite après arrêt du médicament
Risque important potentiel	- Aucun
Informations manquantes	- Patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère - Patients atteints d'une maladie hépatique décompensée - Tolérance à long terme de l'augmentation des acides biliaires

7.3.3 Données issues des PSUR

Le premier rapport de sécurité périodique actualisé (PSUR) sera soumis au plus tard en janvier 2021, par conséquent, aucun PSUR n'a encore été soumis pour HEPCLUDEX (bulévirtide).

7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une élévation asymptomatique des sels biliaires, dose-dépendante et réversible (après l'arrêt du traitement), et des réactions au site d'injection (fréquentes) (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été une exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du bulévirtide, possiblement en lien avec le rebond virologique après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les effets indésirables très fréquemment rapportés ($\geq 1/10$) ont été l'augmentation des sels biliaires totaux.

Les effets indésirables fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ont été des affections hématologiques et du système lymphatique (notamment anémie, éosinophilie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie), des affections du système nerveux (étourdissements, maux de tête, somnolence), des tachycardies, des affections gastro-intestinales (distension abdominale, nausées), affections de la peau et du tissu sous-cutané (notamment érythème, prurit), affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (arthralgie, spasmes musculaires), hématurie et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (notamment fatigue, érythème au site d'injection, réaction locale).

Description de certains effets indésirables :

Augmentation des ALAT

La majorité des élévations de taux d'ALAT ont été déclarées après l'arrêt du traitement et peuvent être liées à une exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement antiviral. »

7.3.5 Autres informations

Sans objet.

07.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni un premier rapport d'ATU de cohorte (ATUc) daté du 15/05/2020 couvrant la période du 18 septembre 2019 au 17 mars 2020 et ayant inclus 144 patients. L'ATUc a été octroyée pour le libellé suivant :

« *Le bulévirtide est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes :*

- 1. présentant une cirrhose hépatique compensée, ou une fibrose hépatique sévère (fibrose de grade 3 évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan), ou*
- 2. présentant une fibrose hépatique de grade 2 (évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan) avec cytolysse hépatique persistante (ALAT \geq 2N depuis au moins 6 mois).*

Le traitement ne doit être envisagé que chez les patients infectés par le VHD depuis au moins 6 mois, tel qu'évalué par un test positif pour l'ARN du VHD et/ou les anticorps anti-VHD.

La décision de mise sous traitement doit être discutée de manière collégiale, si possible au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, et ne pourra être envisagée qu'en l'absence de possibilité d'être inclus dans un essai clinique en cours. »

A la date de fin de période de ce rapport, aucun arrêt de traitement n'a été rapporté.

► **Caractéristiques des patients traités**

La majorité des patients inclus dans l'ATUc étaient de sexe masculin (sex ratio : 2,27). L'âge médian des patients était de 41 ans (de 18 à 74 ans).

Plus de la moitié (82/143) des patients avaient une cirrhose avant le début de traitement, dont six patients avec un antécédent de décompensation hépatique. Seulement trois patients étaient atteints d'un carcinome hépatocellulaire.

Parmi les antécédents médicaux, 21 patients étaient co-infectés par le VIH et 2 co-infectés par le VHC ; et 9 patients avaient des antécédents de trouble cardiovasculaire.

Au total, 104 patients inclus dans l'ATUc avaient déjà été traités par interféron pégylé seul ou en association avec un analogue nucléosidique (Tableau 9).

Tableau 9. Rapport ATU – Traitements actuels et antérieurs pour l'hépatite D

Traitements actuels et antérieurs de l'hépatite D	Nombre de patients / nombre de patients pour lesquels cette information était disponible
Traitement par PEG-IFN- α 2a	27 / 136
Traitement par un analogue nucléosidique	26 / 134
Traitement par PEG-IFN- α 2a associé à un analogue nucléosidique	77 / 126

Le taux médian d'ALAT avant l'instauration du traitement par bulévirtide (n = 144) était de 81 UI/L (min. - Max. :16 - 508) correspondant à une hypertransaminasémie¹². Le taux médian de prothrombine (TP) avant l'instauration du traitement (n = 141) était de 84 % (31 % - 109 %). Le taux médian d'acide biliaire avant le début du traitement (n = 17) était de 5,2 μ mol/L (1 – 26,8 μ mol/L).

► **Données d'efficacité**

Au total, les données d'efficacité sont disponibles pour 62 patients exposés à la bulévirtide au cours de cette période, selon les formulaires d'instauration et de suivi issus du protocole d'utilisation temporaire reçu par le laboratoire.

Les pourcentages des patients ayant une valeur anormale des ALAT et des alpha-foetoprotéine ont diminué après l'instauration du traitement au cours de la période de suivi. A l'inverse, les

¹² Le taux d'ALAT est jugé normal s'il est compris entre 8 et 35 unités internationales par litre de sang pour les hommes, et entre 6 et 25 UI/l pour les femmes.

pourcentages de patients ayant une valeur anormale des neutrophiles et des acides biliaires ont augmenté après l'instauration du traitement au cours de la période de suivi (tableau 10).

Tableau 10. Rapport ATU – Résultats de laboratoire anormaux au cours du traitement

Paramètres	Nombre de patients dont le test est anormal / nombre de patients pour lesquels des informations sont disponibles (%)				
	Avant le début du traitement	Après 1 mois de traitement	Après 2 mois de traitement	Après 3 mois de traitement	Après 6 mois de traitement
Neutrophiles, n/N (%)	41 / 142 (29)	13 / 32 (41)	9 / 21 (43)	7 / 19 (37)	1 / 2 (50)
TP, n/N (%)	21 / 141 (15)	1 / 30 (3)	3 / 21 (14)	1 / 17 (6)	0 / 2 (50)
ALAT, n/N (%)	115 / 144 (80)	25 / 34 (74)	14 / 21 (67)	11 / 18 (61)	1 / 2 (50)
Albumine, n/N (%)	18 / 133 (14)	3 / 29 (10)	3 / 14 (21)	2 / 14 (14)	0 / 1 (0)
Bilirubine sérique totale, n/N (%)	14 / 143 (10)	3 / 34 (9)	1 / 19 (5)	2 / 16 (13)	0 / 2 (0)
Acide biliaire, n/N (%)	4 / 17 (24)	11 / 14 (79)	8 / 11 (73)	9 / 12 (75)	1/1 (100)
Créatinine, n/N (%)	3 / 144 (2)	1 / 32 (3)	0 / 21 (0)	0 / 19 (0)	0 / 2 (0)
Alpha-fœtoprotéine, n/N (%)	16 / 101 (16)	1 / 13 (8)	0 / 5 (0)	0 / 5 (0)	0 / 2 (0)

Parmi les patients ayant eu au moins 2 mesures de la charge virale ARN VHD (n = 33 patients), une diminution de la charge virale a été observée par rapport à la valeur de base.

Sur la base des données disponibles, aucune évolution de la maladie hépatique (y compris une cirrhose, un carcinome hépatocellulaire, une ascite, un ictère, une hémorragie des varices œsophagiennes ou une encéphalopathie), n'a été rapportée à 1, 2, 3 ou 6 mois après le début du traitement. Aucune transplantation hépatique n'a également été rapportée pendant la période du rapport.

► Données de tolérance

Au cours de la période considérée, aucun événement indésirable (EI) grave n'a été rapporté et 7 EI non graves attendus ont été rapportés pour 4 patients (vertige, nausées, sueurs nocturnes, prurit, syndrome grippal, réaction au site d'injection et augmentation des acides biliaires totaux). Ces événements ont été considérés comme possiblement lié au traitement par bulévirtide.

► Conclusion

Les informations disponibles dans le premier rapport d'ATUc ont apporté des données préliminaires sur les conditions d'utilisation du bulévirtide. Les données recueillies au cours de la période considérée n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance. Le prochain rapport d'ATUc couvrira la période du 18 mars 2020 au 17 septembre 2020 et sera soumis à l'ANSM au plus tard le 17 novembre 2020.

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes de la sécurité sociale et des collectivités de la spécialité HEPCLUDEX (bulévirtide) 2 mg, poudre pour solution injectable indiquée selon son AMM dans le « traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) ».

En France, HEPCLUDEX (bulévirtide) a fait l'objet d'ATU nominatives (sous le nom BULEVIRTIDE², du 04/06/2019 au 09/09/2019, 18 patients ont reçu le produit) puis d'une **ATU de cohorte** (sous la dénomination « BULÉVIRTIDE ») octroyée le 09/09/2019 avec le premier patient inclus le 18/09/2019 dans une indication plus restreinte (cf rubrique 7.4). Au 23 juillet 2020, 183 patients ont reçu le produit au cours de l'ATU de cohorte.

L'AMM centralisée obtenue le 31/07/2020 est conditionnée à la mise en place d'un registre (MYR-HDV registry) et à la réalisation de 2 études cliniques (études MYR 204 et MYR 301).

Cette AMM conditionnelle s'est appuyée sur 2 études cliniques de phase II, descriptives, randomisées, ouvertes, réalisées chez des patients atteints d'une hépatite delta chronique :

- Etude MYR 202 ayant évalué 3 doses de bulévirtide (2 mg/jour, 5 mg/jour et 10 mg/jour), administré pendant 24 semaines en association au ténofovir *versus* le ténofovir en monothérapie.
- Etude MYR 203 ayant évalué le bulévirtide en monothérapie ou en association à l'interféron α -2a pégylé (PEG-IFN α -2a), administré pendant 48 semaines *versus* PEG-IFN α -2a en monothérapie.

Le laboratoire a également fourni le premier rapport de l'ATU de cohorte couvrant la période du 18 septembre 2019 au 17 mars 2020 ayant inclus 144 patients.

Le schéma posologique retenu par l'AMM est de 2 mg une fois par jour (toutes les 24 h \pm 4 h) par injection sous cutanée, en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique pour le traitement d'une infection sous-jacente par le VHB. **La durée optimale de traitement n'est pour l'heure pas connue.**

► Efficacité

Étude MYR 202

Il s'agit d'une étude clinique de phase II, descriptive, multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte, en groupes parallèles, comparative *versus* ténofovir, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de bulévirtide (2 mg/jour- dose retenue par l'AMM, 5 mg/jour et 10 mg/jour) pendant 24 semaines chez des patients atteints d'hépatite D chronique avec cirrhose hépatique ou en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha ou pour lesquels ce traitement était contre-indiqué (notamment en cas d'antécédents d'intolérance à l'interféron).

Un total de 118 patients a été randomisé (ratio 1 : 1 : 1) après stratification sur la présence ou non d'une cirrhose, pour recevoir des injections sous-cutanées de bulévirtide à raison de 2 mg/jour (n=28 patients), 5 mg/jour (n=32 patients) et 10 mg/jour (n=30 patients) en plus du ténofovir (245 mg en comprimés, 1cp/jour), ou du ténofovir seul (1cp/jour) pendant 24 semaines.

L'âge moyen des patients était de 40,2 (9,5) ans, avec 66,9 % d'hommes, 85,6 % de caucasiens, 13,6 % d'asiatiques et 0,8 % de noirs.

Les patients étaient atteints de maladie hépatique compensée et avaient une hépatite active, avec des niveaux moyens d'ALAT de 115 (79,5) U/l, et 50 % avaient une cirrhose. Les patients ayant une infection par le VIH ou une infection active par le VHC n'ont pas été inclus dans cette étude.

La réponse virologique définie par une charge virale ARN VHD indétectable (limite inférieure de détection ARN VHD < 14 UI/mL) ou une diminution de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL de l'ARN VHD, à 24 semaines de traitement (critère de jugement principal) a été plus importante dans chacun des groupes bulévirtide en association ténofovir qu'avec le groupe ténofovir seul ($p < 0,0001$) :

- **bulévirtide 2 mg : 53,6 % (15/28), IC_{95%} : [33,9 ; 72,5] ; (dose retenue par l'AMM)**
- bulévirtide 5 mg : 50,0 % (16/32), IC_{95%} : [31,9 ; 68,1] ;
- bulévirtide 10 mg : 76,7 % (23/30), IC_{95%} : [57,7 ; 90,1] ;
- ténofovir 245 mg : 3,6 % (1/28), IC_{95%} : [0,1 ; 18,3].

En revanche, la proportion de patients ayant atteint une charge virale ARN VHD indétectable (négativité de la charge virale) à 24 semaines a été très faible et l'augmentation de la dose ne semble pas améliorer la négativité de la charge virale : 3,57 % (1/28) dans le groupe bulévirtide 2 mg ; 6,25 % (2/32) dans le groupe bulévirtide 5 mg ; 3,3 % (1/30) dans le groupe bulévirtide 10 mg ; et aucun dans le groupe ténofovir 245 mg.

Globalement, l'analyse des critères de jugement secondaires a suggéré des résultats en faveur du bulévirtide en termes de réponse virologique et biochimique (normalisation des d'ALAT) combinée 24 semaines qu'avec le ténofovir seul : 21,4 %, 28,1 %, 36,7 % et 0,0 % respectivement dans les groupes bulévirtide 2 mg, 5 mg et 10 mg et ténofovir seul. En revanche, il n'a pas été observé de différence sur la durabilité de la réponse virologique et biochimique (normalisation des ALAT) à 24 semaines après l'arrêt du traitement, la variation des marqueurs de fibrose, la variation de la quantité d'AgHBs, la variation de la quantité ADN VHB et le stade de la fibrose et de l'activité histologique.

Au total, les potentiels effets bénéfiques sur la réduction de la charge virale et la normalisation des ALAT ont disparu à l'arrêt du traitement par bulévirtide. Ce qui indique que la clairance virale n'est

pas atteinte et qu'il est donc nécessaire de poursuivre le traitement au long cours. A ce jour, la durée optimale du traitement n'est pas connue.

Étude MYR 203

Il s'agit d'une étude clinique de phase II descriptive, multicentrique, contrôlée randomisée, ouverte, en groupes parallèles, comparative *versus* PEG-IFN α -2a en monothérapie dont l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bulévirtide en monothérapie, ou en association au PEG-IFN α -2a, après 48 semaines de traitement en termes de réponse virologique soutenue à 24 semaines post-traitement (semaine 72).

Un total de 60 patients a été randomisé (ratio 1 :1 :1 :1) : 15 patients dans chacun des groupes (**bulévirtide 2 mg**, PEG-IFN α -2a 180 μ g et bulévirtide 2 mg, PEG-IFN α -2a 180 μ g et bulévirtide 5 mg, **PEG-IFN α -2a 180 μ g seul**). A noter que les résultats de l'association bulévirtide et PEG-IFN α -2a sont présentés à titre indicatif et ne préjugent pas de l'interprétation des résultats car l'utilisation du bulévirtide en association à l'interféron alfa-2a pégylé n'est pas validée dans l'AMM de HEPCLUDEX (bulévirtide).

L'âge moyen des patients inclus a été de 37,5 \pm 7,9 ans, 56,7 % d'hommes et 98,3 % d'origine caucasienne.

Les patients étaient atteints de maladie hépatique compensée. Très peu de patients avaient une cirrhose hépatique (14 patients, dont 4 dans le groupe BLV 2 mg et 4 dans le groupe PEG-IFN seul). Seul un patient avait une augmentation des ALAT à l'inclusion.

La réponse virologique soutenue à 24 semaines post-traitement (72 semaines) définie par le pourcentage de patients avec une charge virale ARN VHD indétectable à la fin de la période de suivi n'a pas été significativement différente entre la monothérapie bulévirtide 2 mg et la monothérapie PEG-IFN α -2a 180 μ g : 6,7 % (1/15), IC_{95%} : [0,2 ; 31,9] *versus* 0,0 %, IC_{95%} : [0,0 ; 21,8].

Globalement le profil d'efficacité observé dans cette étude sur un nombre très limité de patients (n=15) a été cohérent avec celui des patients traités pendant 24 semaines dans l'étude 202 en termes de réponse virologique et biochimique (normalisation des ALAT).

Par ailleurs, bien que les résultats de cette étude ont suggéré une meilleure réponse virologique avec l'association bulévirtide 2 mg et PEG-IFN α -2a 180 μ g en faveur d'une action synergique de ces deux traitements, ces données sont très limitées et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie. A noter que ce schéma thérapeutique n'est pas validé par l'AMM.

► Tolérance

Le profil de tolérance de HEPCLUDEX (bulévirtide) est marqué par une exacerbation de la maladie hépatique survenant à l'arrêt du traitement possiblement lié à un rebond virologique. Ce risque identifié a été qualifié d'important dans le cadre du PGR daté du 14 août 2019. Les principaux événements indésirables ont été une élévation des acides biliaires totaux dans le plasma, une élévation des transaminases (ALAT, ASAT), ainsi que des troubles hématologiques. Cependant, il n'existe pas de données de tolérance à long terme concernant les patients ayant une élévation de l'acide biliaire induite par le médicament, qui est l'événement indésirable le plus fréquent, en raison du mécanisme d'action principal du bulévirtide, qui bloque le canal NTCP (transporteur de l'acide biliaire et le récepteur cellulaire du virus de l'hépatite delta).

Au cours de la période couverte par le premier rapport de l'ATUc (18/09/2019 au 17/03/2020) et sur les 144 patients inclus, aucun événement indésirable (EI) grave n'a été rapporté et 7 EI non graves attendus ont été rapportés pour 4 patients (vertige, nausées, sueurs nocturnes, prurit, syndrome grippal, réaction au site d'injection et augmentation des acides biliaires totaux). Ces événements ont été considérés comme possiblement liés au traitement par bulévirtide. Ces données préliminaires recueillies n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

► Discussion

Bien que l'activité antivirale du bulévirtide (HEPCLUDEX) soit établie, il est difficile d'apprécier son apport thérapeutique à la posologie retenue par l'AMM (2 mg par jour) au vu des données disponibles limitées et comportant de nombreuses limites méthodologiques (études de phase II, ouvertes, descriptives, faible effectif). En effet, les résultats à 24 semaines de traitement (étude MYR 202) ont montré une réponse virologique (diminution ou négativation de la charge virale) chez

environ 50 % des patients mais avec une faible négativation de la charge virale (environ 4 %) et une réponse combinée (réponse virologique et normalisation des ALAT) chez seulement environ 20 % des patients. Les effets du bulévirtide ne sont pas maintenus en cas d'arrêt du traitement, même après 48 semaines de traitement (étude MYR 203) ; il est donc nécessaire de poursuivre le traitement au long cours. A ce jour, la durée optimale du traitement n'est pas connue. Par ailleurs, le bulévirtide n'a pas montré d'intérêt sur la négativation de l'AgHBs bien que son mécanisme d'action agit sur le récepteur d'entrée des virions à l'hépatite B.

Globalement le profil de tolérance du bulévirtide semble meilleur que celui de l'interféron sur le plan hématologique (moindre incidence de neutropénie, leucopénie et thrombocytopenie) et neuropsychiatrique. En revanche, son profil de tolérance est marqué par un risque important identifié, dans le cadre du PGR, d'exacerbation de la maladie hépatique survenant à l'arrêt du traitement possiblement lié au rebond virologique. De plus, il n'existe pas de données de tolérance à long terme concernant les patients ayant une élévation des acides biliaires totaux induite par le médicament.

Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier (cf. RCP rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'AMM est conditionnée à la mise en place d'un registre (MYR-HDV registry) et à la réalisation de 2 études cliniques (études MYR 204 et MYR 301), qui permettra de mieux caractériser l'efficacité du bulévirtide (Cf. rubrique 07.6 Programme d'étude).

En l'état actuel des données, HEPCLUDEX (bulévirtide) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en raison de son activité virologique (réduction de la charge virale) et biochimique (normalisation des ALAT), mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie est difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles.

07.6 Programme d'études

Sur la base des données fournies par le laboratoire, une demande de commercialisation pour un nouveau dosage : HEPCLUDEX (bulévirtide) 10 mg est en cours.

▸ Etudes en cours dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Etudes	Description	Indication	Critère de jugement principal	Date
Registre MYR-HDV	Collecte de données à partir du registre MYR-HDV	-	-	-
MYR-204	Etude clinique de phase IIb randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du bulévirtide en association à l'interféron alfa-2a pégylé	Patients atteints d'une hépatite chronique delta (VHD)	Réponse virologique soutenue définie par un taux d'ARN du VHD indétectable (ARN du VHD < LLoD, lower level of detection) à la semaine 24 après la fin du traitement	28/02/2023
MYR-301	Etude clinique de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du bulévirtide	Patients atteints d'une hépatite chronique delta (VHD)	Réponse combinée à la semaine 48, définie comme la satisfaction de deux conditions simultanément : charge virale ARN VHD indétectable (< LLoD) ou diminution de ≥ 2 log ₁₀ UI/mL par rapport à l'inclusion <u>et</u> normalisation du taux d'ALAT	28/02/2025

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'interféron alpha pégylé (PEG-IFN α -2a) est actuellement le seul médicament ayant démontré son efficacité antivirale contre le VHD et recommandé pour le traitement de cette infection^{3,10}. Il permet de réduire la charge virale du VHD et peut être employé en combinaison ou non avec un autre traitement anti-VHB par inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques (intrinsèquement inefficaces contre le VHD). La durée minimale de traitement est d'un an quelle que soit l'évolution de la réponse en cours de traitement. Les taux moyens de réponse virologique sous traitement est compris entre 17 % et 47 % selon les études, cependant le taux de réponse virologique soutenue (c-à-d 24 semaines après l'arrêt du traitement [RVS24]) est faible (environ 25 %) et les rechutes sont donc fréquentes après l'arrêt du traitement (environ 50 % à 24 semaines) ; mais ce traitement est un facteur indépendant associé à une plus faible probabilité de progression de la maladie^{3,10}. Par conséquent, une surveillance à long terme de l'ARN HDV est recommandée pour tous les patients traités tant que l'AgHBs est présent dans le sérum. Une perte d'AgHBs peut se développer dans le suivi à long terme chez environ 10 % des patients traités par PEG-IFN α -2a et peut être considérée comme un marqueur de guérison de l'infection¹⁰.

Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression...) 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. De plus, beaucoup de patients ne sont pas éligibles à l'interféron alpha en raison de contre-indication ou de maladie avancée, notamment : hépatites auto-immunes, traitement par immunosuppresseurs, pathologies psychiatriques ou thyroïdienne décompensée, insuffisance rénale sévère et cirrhose décompensée.

Une transplantation hépatique peut être envisagée dans les cas d'hépatite fulminante ou d'affection hépatique au stade terminal.

La prévention de l'hépatite D passe par la vaccination contre l'hépatite B.

Place de HEPCLUDEX (bulévirtide) dans la stratégie thérapeutique :

HEPCLUDEX (bulévirtide) est une option de première ou de deuxième intention, en association à un traitement de fond contre le virus de l'hépatite B (VHB) (analogue nucléosidique ou nucléotidique), dans la prise en charge de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

La Commission souligne que les exacerbations de l'hépatite survenant à l'arrêt du traitement possiblement liés à un rebond virologique, telles qu'identifiées dans le plan de gestion des risques (PGR), nécessitent le maintien du traitement au long cours dont la durée optimale n'est pas connue. Par ailleurs étant donné que le VHD inhibe la réplication du VHB, le risque de réactivation du VHB en cas de contrôle de la réplication du VHD par le bulévirtide nécessite le maintien d'un traitement optimal concomitant contre le VHB.

La prescription de HEPCLUDEX (bulévirtide) doit être effectuée par des médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► L'hépatite chronique D est une affection chronique du foie pouvant engager le pronostic vital. L'infection par le VHD est considérée comme la forme la plus grave d'hépatite virale chronique en raison de l'évolution rapide vers la cirrhose (taux annuel de 4 %) et vers le carcinome hépatocellulaire (taux annuel d'évolution de 2,7 %). Ainsi la mortalité de l'hépatite chronique D est plus élevée que celle de l'hépatite chronique B.

► Il s'agit d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de HEPCLUDEX (bulévirtide) est à ce jour mal établi. Cependant, les données préliminaires (études MYR 202 et 203) sont rassurantes et suggèrent un intérêt clinique :

- important en association à un traitement de fond contre le VHB, chez les patients en échec, intolérants ou contre-indiqués à l'interféron alpha pégylé,
- incertain dans les autres situations couvertes par le libellé de l'AMM incluant notamment la monothérapie par bulévirtide.

Des données supplémentaires sont nécessaires et attendues, notamment sur le contrôle virologique et l'impact sur la morbi-mortalité, ainsi que la tolérance à long terme pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets indésirables et les risques de HEPCLUDEX (bulévirtide) dans l'indication de l'AMM.

► Il existe une alternative thérapeutique par le recours à l'interféron alpha pégylé.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa faible prévalence (taux de prévalence estimé < 4/10 000 en Europe⁷),
- du besoin médical majeur à disposer de médicaments au moins aussi efficaces que ceux participant aux stratégies actuelles (fondées sur l'utilisation de l'interféron), avec un meilleur profil d'efficacité de tolérance, permettant d'élargir la couverture aux patients qui sont aujourd'hui inéligibles à un traitement à l'interféron et donc en situation d'impasse thérapeutique,
- du fait qu'HEPCLUDEX (bulévirtide) apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son activité virologique (réduction de la charge virale) et biochimique (normalisation des ALAT), mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, ainsi que sur le parcours de soins et vie est difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles. HEPCLUDEX (bulévirtide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEPCLUDEX (bulévirtide) est :

- **important uniquement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec ou d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations incluant notamment la monothérapie par bulévirtide.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de HEPCLUDEX (bulévirtide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription HEPCLUDEX (bulévirtide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations incluant notamment la monothérapie par bulévirtide.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de son efficacité virologique contre le VHD, en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique actif contre le VHB, chez des patients en échec ou intolérants à l'interféron alpha pégylé (réduction d'au moins 2 log ou négativation de la charge virale chez environ 50% des patients à 24 semaines, mais avec une charge virale indétectable chez seulement 4 %),
- de la réponse combinée (réponse virologique et normalisation des ALAT) chez seulement 20 % des patients à 24 semaines,
- de l'impact attendu du contrôle virologique sur l'évolution clinique de la maladie,
- du profil de tolérance acceptable à court terme,
- du besoin médical important chez les patients en échec ou intolérants à l'interféron alpha pégylé et en l'absence d'alternative dans cette situation,

et malgré :

- des données cliniques préliminaires (2 études de phase II) et,
- le faible recul en termes de maintien de l'efficacité, d'impact sur la réduction de la morbi-mortalité et de la tolérance à long terme,

la Commission considère que HEPCLUDEX (bulévirtide), en association à un traitement de fond contre le VHB, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHD pour lesquels il est impossible d'établir un schéma de traitement antiviral suppressif avec l'interféron alpha pégylé, notamment en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication.

09.3 Population cible

La population cible d'HEPCLUDEX (bulévirtide) est représentée par les patients adultes avec une infection par le virus de l'hépatite D (VHD) ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

La prévalence des patients avec un portage chronique d'un AgHBs dans la population générale âgée de 18 à 75 ans vivant en France métropolitaine a été estimée à 0,30 % [0,13-0,70]¹³. En

¹³ Saboni L et al. Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(24-25): 469-77. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/24-25/pdf/2019_24-25_1.pdf [Consulté le 05/11/2020].

considérant la population adulte française (INSEE 2020¹⁴), 156 000 personnes vivant en France sont porteuses d'un AgHbs.

Une étude épidémiologique réalisée par l'InVS a montré que la prévalence des anticorps anti-VHD chez les malades prise en charge pour la découverte d'un AgHbS est de 5,5 %¹⁵. De plus, une étude récente de cohorte chez des donneurs de sang a évalué la prévalence d'anticorps anti-VHD à 1,98 % (min-max : [0,85 % ; 6,5 %]) chez les donneurs ayant un AgHbS¹⁶. Ainsi, le portage d'anticorps anti-VHD peut être estimé entre 3088 et 8580 patients.

Il est à noter que la proportion de patients ayant des anticorps anti-VHD et un ARN delta positif est estimée à 23 %¹⁶. Ainsi l'infection chronique par le VHD concernerait entre 707 et 1965 patients.

La cohorte DELTAVIR a montré que 14 % des patients ont une cirrhose décompensée au diagnostic, les excluant ainsi du périmètre de l'AMM. Par conséquent, on peut estimer que le nombre de patient concerné par un traitement par bulévirtide est compris entre 608 et 1690.

La proportion de patients atteints d'une hépatite delta chronique ayant une maladie hépatique compensée et en échec ou inéligibles à l'interféron alpha pégylé ne pouvant être estimée de manière précise, la population cible de HEPCLUDEX est estimée avec une borne haute maximale.

La population cible d'HEPCLUDEX (bulévirtide) est estimée entre 600 et 1700 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Au regard des incertitudes actuelles concernant l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) et de la complexité de la prise en charge (stade clinique, durée optimale de traitement et suivi des patients), la Commission préconise la restriction de la prescription de HEPCLUDEX (bulévirtide) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

► Demandes de données

Tenant compte des incertitudes actuelles concernant l'efficacité (contrôle virologique et impact sur la morbi-mortalité), la tolérance à long terme et les modalités d'utilisation (stade clinique, durée optimale de traitement et suivi des patients), la Commission souhaite être destinataire, au plus tard en 2023, des résultats des études en cours (MYR 204 et MYR 301), des données du registre MYR-HDV dès que celles-ci seront disponibles dans le cadre de l'AMM conditionnelle, ainsi que les données de suivi collectées dans le cadre de l'ATU de cohorte, afin de statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'apport thérapeutique du bulévirtide dans la prise en charge de infection chronique par le VHD.

Elle procédera à la réévaluation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) sur la base de ces données dans un délai maximal de 3 ans.

¹⁴ INSEE. Estimation de la population française au 1^{er} janvier 2020. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198#consulter> [Consulté le 05/11/2020].

¹⁵ Gordien E. The hepatitis delta virus infection: recent data in france. :6.

¹⁶ Servant-Delmas A, et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. J Clin Virol 2014;59(2):126-8.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 novembre 2020 Date d'audition et d'examen des observations du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes	Oui
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>HEPCLUDEX 2 mg, poudre pour solution injectable</u> 30 flacons en verre (CIP : 34009 302 112 8 1)
Demandeur	MYR GMBH
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 31/07/2020 AMM conditionnelle. La conditionnalité de l'AMM est associée à la conduite d'un registre (MYR-HDV registry) et à la réalisation de 2 études cliniques (études MYR 204 et MYR 301).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (19/06/2015) ATU nominative (04/06/2019 - 09/09/2019) et ATU de cohorte (09/09/2019) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.
Code ATC	J05AX28 Antiviral, inhibiteur d'entrée du virus de l'hépatite B et D