



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 OCTOBRE 2021

sofosbuvir/velpatasvir

EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé

EPCLUSA 200mg/50 mg, comprimé pelliculé

glécaprévir/pibrentasvir

MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé

elbasvir/grazoprévir

ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

sofosbuvir

SOVALDI 400 mg, comprimé pelliculé

SOVALDI 200 mg, comprimé pelliculé

SOVALDI 200 mg, granulés enrobés en sachet

SOVALDI 150 mg, granulés enrobés en sachet

sofosbuvir/lédipasvir

HARVONI 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé

HARVONI 45 mg/200 mg, comprimé pelliculé

HARVONI 45 mg/200 mg, granulés enrobés en sachet

HARVONI 33,75 mg/150 mg, granulés enrobés en sachet

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

VOSEVI 400 mg/100mg/100mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

- La Commission a examiné les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS).
- Ces données confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités dans la prise en charge de l'infection chronique par le VHC chez les patients porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.
- Elle estime que ces données en pratique courante de soins ne sont pas de nature à modifier les conclusions de ses avis précédents.
- Avis favorable au maintien du remboursement de ces spécialités.
- La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.

01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

Depuis mai 2014, dix spécialités d'antiviraux d'action directe (AAD) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et ont été évaluées par la Commission de la Transparence en vue de leur prise en charge par la collectivité (cf. Tableau 1) : SOVALDI (sofosbuvir)¹, OLYSIO (siméprévir)², DAKLINZA (daclatasvir)³, HARVONI (sofosbuvir / lédipasvir)⁴, VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir)⁵, EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)⁶ et ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir)⁷, MAVIRET (glécaprévir / pibrentasvir)⁸ et VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir)⁹.

Tableau 1 : Tableau de synthèse des évaluations par la Commission de la Transparence des AAD indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication (Génotypes)	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B					
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	En association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	14/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR II dans la prise en charge excepté pour les patients de GT 3 naïfs de traitement ASMR III chez les patients de GT 3 naïfs de traitement	Oui
Inhibiteur de la protéase NS3/4A					
OLYSIO (siméprévir) <i>Janssen-Cilag</i>	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (GT 1 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4	Non*
Inhibiteur de la NS5A					
DAKLINZA (daclatasvir) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (GT 1, 3 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4	Non**
		16/03/2016 (réévaluation)	NA	Conserve ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4	
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)					
HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir)	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (GT 1, 3, 4, 5 et 6)	04/03/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir disponibles,	Oui

¹ HAS. SOVALDI 400 mg, comprimés pelliculés. Avis de la Commission de la Transparence du 14 mai 2014.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf

² HAS. OLYSIO 150 mg, gélules. Avis de la Commission de la Transparence du 17 décembre 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13651_OLYSIO_PIC_INS_Avis3_CT13651.pdf

³ HAS. DAKLINZA 30 mg, comprimé pelliculé. DAKLINZA 60 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 17 décembre 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiele22012015_ct13899.pdf

⁴ HAS. HARVONI 90 mg/400 mg, comprimés pelliculés. Avis de la Commission de la Transparence du 4 mars 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13953_HARVONI_PIC_INS_Avis2_CT%2013953.pdf

⁵ HAS. VIEKIRAX 12,5 mg / 75 mg / 50 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 1^{er} avril 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14069_VIEKIRAX_EXVIERA_PIC_INS_Avis3_CT14068_CT14069.pdf

⁶ HAS. EPCLUSA 400mg/100mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 19 octobre 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15354_EPCLUSA_PIC_REEV_AAD_Avis2_CT15354.pdf

⁷ HAS. ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 19 octobre 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15357_ZEPATIER_PIC_REEV_AAD_Avis2_CT15357.pdf

⁸ HAS. MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 6 décembre 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16434_MAVIRET_PIC_INS_Avis2_CT16434.pdf

⁹ HAS. VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la Transparence du 6 décembre 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16443_VOSEVI_PIC_INS_Avis2_CT16443.pdf

Gilead Sciences				dans la prise en charge des patients de GT 1, 3 et 4	
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV au même titre que les autres AAD déjà disponibles dans la prise en charge des patients de GT 1 à 6	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)					
VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprévir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	06/12/2017 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 à 6	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A, boostés par le ritonavir) ± inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B					
VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) Abbvie	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes VIEKIRAX/EXVIERA (GT1) VIEKIRAX seul (GT4)	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO	Non***
EXVIERA (dasabuvir) Abbvie					
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)					
ZEPATIER (elbasvir/ grazoprévir) MSD	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 et 4 chez les adultes (GT 1 et 4)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV au même titre que les autres AAD déjà disponibles dans la prise en charge des patients de GT 1 et 4	Oui
MAVIRET (pibrentasvir/ glécaprévir) Abbvie	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 à 6 chez les adultes (Tous GT)	06/12/2017 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 à 6	Oui

GT : génotypes

*Radiation de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiée dans l'arrêté du 8 octobre 2019 (JORF n°0237 du 11 octobre 2019) suite à l'abrogation de l'AMM le 1^{er} mai 2018.

** AMM archivée.

*** Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (avis CT du 3 octobre 2018) suite à un arrêt de commercialisation le 12 octobre 2018.

La mise sur le marché d'antiviraux d'action directe (AAD) a profondément modifié la stratégie de traitement des malades infectés par le virus de l'hépatite C et la Commission de la Transparence (CT) a, lors de ses premières évaluations en 2014, émis des recommandations définissant les populations de patients chez qui ces AAD pouvaient être proposés en priorité :

- tous les patients ayant une maladie hépatique au stade de fibrose F3 ou F4 ;
- certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose hépatique, telles les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse, les usagers de drogues, les patients co-infectés par le VIH et les personnes détenues ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C.

Il était également suggéré de traiter les patients au stade de fibrose hépatique F2 dans des délais courts.

Pour les patients au stade de fibrose hépatique F0 ou F1 asymptomatiques, considérant l'évolution très lente de la maladie durant de nombreuses années, la Commission avait estimé que le traitement pouvait être différé, en fonction de l'évolution de la fibrose et dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques.

Sur la base de cette évaluation et de celle de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), la HAS a émis en juin 2014 des recommandations de prise en charge par les AAD¹⁰ précisant d'une part les populations à traiter en priorité, à savoir :

- tous les malades ayant une cirrhose ou une fibrose hépatique aux stades F3 et F4, qu'ils soient ou non en attente de greffe hépatique ou en post-greffe ;
- les patients dans les situations particulières suivantes quel que soit le stade de fibrose dès que les molécules de nouvelle génération seront mises à disposition : les malades infectés concomitamment par le VIH et le VHC, les patients atteints de cryoglobulinémies mixtes (II et III) systémiques symptomatiques et les lymphomes B associés au VHC ;
- les malades au stade F2.

D'autre part, la HAS a précisé que « il n'y a pas de justification à la mise en œuvre, dès le diagnostic d'infection par le VHC, du traitement des patients aux stades de fibrose F0 et F1. Ceci est en particulier lié au fait que l'évolution de la maladie vers un stade plus sévère peut prendre plusieurs années, voire plusieurs décennies et les patients peuvent donc rester longtemps asymptomatiques et sans complications. Ceci autorise le clinicien et le patient à attendre la mise à disposition d'associations thérapeutiques d'efficacité et de tolérance éprouvées. »

Lors des évaluations réalisées en 2015, la Commission a ajouté une mention particulière pour les patients infectés par un virus de génotype 3, considérant que le traitement précoce de cette population était également souhaitable.

En mars 2016¹¹, lors de la réévaluation de la spécialité DAKLINZA (daclatasvir) suite au dépôt de nouvelles données chez les patients de génotype 3, la Commission a émis de nouvelles recommandations, élargissant les populations éligibles de façon prioritaire aux AAD.

Elle a recommandé de proposer le traitement de l'hépatite C chronique par les nouveaux AAD en priorité à :

- tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose $\geq$ F2 ;
- certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, telles les patients greffés ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe), les patients hémodialysés, les patients co-infectés par le VIH, les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC, les patients infectés par un virus de génotype 3, ainsi que les patients ayant des facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique).

Dans ce même avis, la CT maintenait la recommandation que « le traitement de l'ensemble des patients F0 et F1 n'est pas justifié dans l'immédiat compte tenu du caractère lentement évolutif de la maladie. »

Alors que la grande majorité de ces patients devraient avoir bénéficié d'un traitement d'ici la fin de l'année 2016, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a annoncé, le 25 mai 2016, « l'accès universel aux traitements de l'hépatite C »¹². Dans ce contexte et en vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la Commission a été saisie par le Ministère afin de rendre un avis sur la prise en charge de l'hépatite C chronique.

En réponse à la saisine, la Commission a rendu en date du 8 juin 2016¹³ les recommandations suivantes :

¹⁰ Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux à action directe (AAD) – Recommandation du Collège de la HAS (Juin 2014). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à DAKLINZA. 16 mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14851_DAKLINZA_PIC_REEV_Avis2_CT14851.pdf [Consulté le 12/08/2021].

¹² Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Discours de Marisol Touraine du 25 mai 2016 - Journée de lutte contre les hépatites virales [En ligne] 2016.

¹³ Avis de la Commission de la Transparence relatif aux antiviraux d'action direct. 8 juin 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/aad_avis_25052016_ct_25052016.pdf [Consulté le 12/08/2021].

« **Traitement individuel de l'infection chronique par le VHC**

Dans une approche individuelle du traitement de l'infection chronique par le VHC, les AAD sont destinés en priorité aux patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose $\geq$ F2, ainsi que ceux qui, indépendamment du degré de fibrose, ont l'une des affections ou conditions suivantes :

- greffe ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe),
- hémodialyse,
- co-infection par le VIH,
- manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C,
- infection par un virus de génotype 3,
- facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique).

Traitement collectif de l'infection chronique par le VHC

Dans une approche collective du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus, à savoir :

- les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse,
- les usagers de drogues,
- les personnes incarcérées,
- ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC, devraient pouvoir bénéficier de ces nouveaux antiviraux d'action directe, quel que soit leur stade de fibrose hépatique. »

Dans son avis du 19 octobre 2016, dans le cadre de la mise à disposition de 2 nouvelles spécialités (EPCLUSA et ZEPATIER) et en réponse à la saisine du Ministère des Affaires sociales et de la Santé sur les modalités de prise en charge de l'hépatite C par les AAD¹⁴, la Commission a émis de nouvelles recommandations :

« **Stratégie thérapeutique**

Considérant ses recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées le 20 juin 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut désormais être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (non inclus dans les précédentes recommandations). Dans ce dernier groupe de patients, une information détaillée doit leur être fournie et la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie, des bénéfices et des risques potentiels d'un traitement et des possibilités de traitement ultérieur avec des schémas plus courts.

Encadrement de la prescription

Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision de traiter soit encadrée par des réunions de concertation pluridisciplinaire. Un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR $\geq$ 3) et une cirrhose est nécessaire après guérison virologique pour permettre la détection précoce du CHC dont le risque diminue mais persiste après éradication virale.

Demande de données

Une surveillance renforcée des effets indésirables (pharmacovigilance) est également nécessaire pour mieux documenter la tolérance des traitements dans une population plus large. Les données épidémiologiques françaises actuellement disponibles grâce aux cohortes françaises (ANRS CO22 HEPATHER, ANRS CO23 CUPILT et ANRS CO12 CirVir) sont a priori rassurantes concernant les risques signalés de récurrence précoce de CHC et de réactivation du VHB. Cependant, ces risques sont encore en cours d'évaluation à l'échelon international (EMA et FDA) et une vigilance particulière reste nécessaire :

- pour les patients ayant un antécédent de CHC. Il est à noter que le traitement par AAD en cas de traitement palliatif de CHC n'est pas indiqué.
- pour les patients co-infectés par le VHB.

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence relatif à EPCLUSA. 19 octobre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15354_EPCLUSA_PIC_REEV_AAD_Avis2_CT15354.pdf

Avis de la Commission de la Transparence relatif à ZEPATIER. 19 octobre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15357_ZEPATIER_PIC_REEV_AAD_Avis2_CT15357.pdf

Pour les patients peu graves, et en particulier pour les patients F0/F1 asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation sera mis en place. »

Suite à cette évaluation, le Collège de la HAS a émis une recommandation concernant la prise en charge de l'hépatite C par les AAD et l'élargissement de leur périmètre de remboursement à l'ensemble des patients.¹⁵

Aussi, le présent avis concerne l'examen des résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des AAD chez les patients adultes asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS).

Seules les spécialités EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir), MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), SOVALDI (sofosbuvir), HARVONI (sofosbuvir / lédipasvir) et VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir) ont fait l'objet d'un dépôt de dossiers par les laboratoires concernés.

Les autres AAD, à savoir OLYSIO (siméprévir), DAKLINZA (daclatasvir), VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir) n'ont pas fait l'objet d'un dépôt puisqu'ils sont en arrêt de commercialisation.

Pour rappel, dans ses précédents avis, la Commission avait octroyé pour :

- EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)¹⁶, un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.
- ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir)¹⁷, un SMR important et une ASMR IV au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 et 4.
- MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir)¹⁸, un SMR important et une ASMR IV au même titre que les autres AAD disponibles (EPCLUSA, HARVONI, VIEKIRAX, EXVIERA, ZEPATIER) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.
- SOVALDI (sofosbuvir)¹⁹, un SMR important ; une ASMR II dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral et une ASMR III dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral.
- HARVONI (sofosbuvir / lédipasvir)²⁰, un SMR important et une ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir actuellement disponibles, dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4.
- VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir)²¹, un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.

¹⁵ HAS. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux d'action directe (AAD). Élargissement du périmètre de remboursement. Recommandation du Collège du 7 décembre 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation_collège_hepatite_c.pdf

¹⁶ Avis de la Commission de la Transparence relatif à EPCLUSA. 19 octobre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15354_EPCLUSA_PIC_INS_Avis2_CT15354.pdf [Consulté le 12/08/2021].

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence relatif à ZEPATIER. 19 octobre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15357_ZEPATIER_PIC_INS_Avis2_CT15357.pdf [Consulté le 12/08/2021].

¹⁸ Avis de la Commission de la Transparence relatif à MAVIRET. 6 décembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16434_MAVIRET_PIC_INS_Avis2_CT16434.pdf [Consulté le 12/08/2021].

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à SOVALDI. 14 mai 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf

²⁰ Avis de la Commission de la Transparence relatif à HARVONI. 4 mars 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13953_HARVONI_PIC_INS_Avis2_CT%2013953.pdf

²¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à VOSEVI. 6 décembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16443_VOSEVI_PIC_INS_Avis2_CT16443.pdf

02 INDICATIONS

► EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé

« EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) ».

► MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé

« MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). »

► ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir) 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

« ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir) est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

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

► SOVALDI (sofosbuvir)

« SOVALDI (sofosbuvir), est indiqué pour le traitement de l'HCC chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Pour l'activité en fonction du génotype du VHC, voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP. »

► VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir) 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé

« VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »

► HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir)

« HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est indiqué pour le traitement de l'HCC chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Pour l'activité en fonction du génotype du VHC, voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. L'ensemble des antiviraux d'action directe disposant d'une AMM dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez des patients adultes sont présentés dans le tableau ci-après.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B						
SOVALDI (sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	« SOVALDI (sofosbuvir), est indiqué pour le traitement de l'HCC chez les patients adultes. »	14/05/2014 (Inscription) 19/10/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR II dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral, ASMR III dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de GT 3 naïfs de traitement antiviral.	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)						
VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	« VOSEVI est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) du RCP. »	06/12/2017 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 à 6.	Oui
Association fixe (inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B + Inhibiteur de la polymérase NS5A)						
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	« EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes. »	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 à 6.	Oui
HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	« HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) est indiqué pour le traitement de l'HCC chez les patients adultes »	04/03/2015 (Inscription) 19/10/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir actuellement disponibles, dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1, 3 et 4.	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)						
MAVIRET (glécaprévir/ pibrentasvir) <i>Abbvie</i>	Oui	« MAVIRET est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes. »	06/12/2017 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 à 6.	Oui

ZEPATIER (elbasvir/ Grazoprévir) MSD	Oui	« ZEPATIER est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes. »	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 et 4.	Oui
---	-----	---	-----------------------------	-----------	--	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que les spécialités OLYSIO (siméprévir), DAKLINZA (daclatasvir), VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir) ne sont plus commercialisées.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Nouvelles données d'efficacité

Les laboratoires concernés par la demande n'ont fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

05.2 Nouvelles données de tolérance issues du RCP

► EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Sans objet.

► MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé

Sans objet.

► ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir) 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence du 19 octobre 2016^{Erreur ! Signet non défini.}, des variations d'AMM ont impliqués des modifications du RCP, notamment dans les rubriques suivantes :

- La rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - ajout d'un paragraphe sur les patients diabétiques et la nécessité d'une surveillance étroite de la glycémie, particulièrement les 3 premiers mois de traitement par AAD ;
 - précisions sur le risque de réactivation du virus de l'hépatite B avec les AAD et la nécessité d'un dépistage chez tous les patients avant tout début de traitement et d'une surveillance ;
- La rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
 - ajout d'un paragraphe sur les patients traités avec des antagonistes de la vitamine K. Une surveillance étroite du rapport international normalisé (INR) est recommandée ;
 - ajout d'un paragraphe sur l'effet d'un traitement par AAD sur les médicaments métabolisés par le foie. Une surveillance étroite et une éventuelle adaptation de la posologie des substrats du CYP3A présentant un index thérapeutique étroit est recommandée ;
 - précision sur le risque d'interaction médicamenteuse avec le sunitinib lorsqu'il est co-administré avec ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir). Un ajustement posologique du sunitinib peut être nécessaire.

► SOVALDI (sofosbuvir)

Sans objet.

► VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir) 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Sans objet.

► HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir)

Sans objet.

05.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT (cohorte ANRS CO22 HEPATHER)

5.3.1 Méthode

Référence	<i>Effectiveness and safety of Direct Acting Antiviral (DAAs) for the treatment of hepatitis C virus infection in patients with mild fibrosis (F0/F1) in France from the ANRS CO22 HEPATHER cohort, Final study report, September 2020</i>
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation des AAD dans le traitement de l'hépatite C ainsi que leur impact sur la morbi-mortalité chez les patients adulte sans fibrose ou avec une fibrose légère F0/F1.
Type de l'étude	Etude observationnelle, multicentrique avec recueil prospectif national portant sur la base de données ANRS CO22 HEPATHER.
Date et durée de l'étude	Analyses conduites entre le 30 juin 2019 et le 1 ^{er} janvier 2020 pour les données d'efficacité et entre le 31 décembre 2018 et le 1 ^{er} janvier 2020 pour les données de tolérance sur des données collectées entre le 1 ^{er} janvier 2014 et le 1 ^{er} janvier 2020.
Principaux critères d'inclusion	- Patients adultes (≥ 18 ans) inclus dans la cohorte ANRS CO22 HEPATHER entre le 7 août 2012 et le 31 décembre 2017, - Infection chronique du VHC (test ARN PCR positif) lors de l'inclusion dans la cohorte - Score de fibrose F0 ou F1, réalisé avant le traitement ou à l'inclusion dans la cohorte, - Patients en attente d'un traitement par AAD ou ayant initié un traitement par AAD avant le 30 juin 2019. - Patients ayant reçu un traitement par AAD dans le cadre d'un essai clinique. - Patients recevant de l'interféron ou de l'interféron pégylé.
Schéma de l'étude	Figure 1 : Données d'efficacité Figure 2 : Données de tolérance
Traitements étudiés	Les traitements étaient représentés par l'ensemble des AAD disponibles en France.

Critère de jugement principal	- Efficacité : Réponse virologique soutenue (RVS) à 12 semaines (+/- 4 semaines) et à 24 semaines après la fin du traitement définie par un ARN du VHC < 15 UI/ml. - Tolérance : Survenue d'Événement indésirables (EI) de grade ≥ 3 pendant le traitement. Comparaison des taux d'incidence d'EI de grade ≥ 3, avant, durant, et un an après la période du traitement, selon la classification System Organ Class (SOC) issue du Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementées (MedDRA).
Critères de jugement secondaires	- Impact des AAD sur : la survenue d'une cirrhose décompensée, d'une transplantation hépatique, d'un carcinome hépatocellulaire et d'un décès. - Qualité de vie : mesurée avec les questionnaires EQ-5D²², SF-12²³, et proQoL VHC²⁴.
Méthode d'analyse des résultats	Efficacité Les données d'efficacité étaient obtenues à partir des patients ayant débuté un traitement par AAD avant le 30 juin 2019, alors que les données de tolérance ont été obtenues à partir des patients ayant complété un traitement par AAD avant le 31 décembre 2018. Les patients non encore traités au 1^{er} janvier 2020 ont été inclus dans le groupe de comparaison pour les données de tolérance. Une régression logistique a été utilisée afin d'analyser les facteurs associés à l'échec virologique à 12 semaines. Seules les variables associées à une valeur avec $p < 0,20$ dans le modèle univarié ont été sélectionnées dans le modèle multivarié. Trois sous-groupes de patients ont été constitués : - les patients sans fibrose ou avec une fibrose minimale (F0/F1) traités par AAD depuis leur inclusion dans la cohorte, - les patients sans fibrose ou avec une fibrose minimale (F0/F1) non encore traités par AAD, - les patients sans fibrose ou avec une fibrose minimale (F0/F1) ayant eu une transplantation hépatique. A noter que les patients de ce sous-groupe sont issus des deux premiers sous-groupes. Tolérance L'impact des AAD sur la survenue des événements indésirables était analysé pour chacune des 3 périodes suivantes : - période sans exposition aux AAD (période sans traitement à savoir avant l'instauration du traitement par AAD chez les patients traités OU période entière considérée chez les patients non traités par AAD), - durant le traitement par AAD (période de traitement), - jusqu'à un an après la fin du traitement par AAD (période post-traitement). Afin de comparer ces 3 périodes de traitement, une régression de Poisson a été réalisée. Une analyse univariée a été menée selon plusieurs facteurs considérés puis une analyse multivariée selon les facteurs considérés ayant révélé une valeur $p < 0,20$ dans l'analyse univariée. Un ajustement selon le nombre de visites au cours de la période de traitement a été réalisé.

²² Le questionnaire EQ-5D comprend les 5 dimensions suivantes : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne et anxiété/dépression. Chaque dimension a cinq niveaux de réponse (aucun problème, problèmes légers, problèmes modérés, problèmes sévères et incapacité). Un état de santé unique est ensuite obtenu à partir des réponses du questionnaire. La moyenne des états de santé obtenus permet ainsi de définir l'évolution de l'utilité au cours du temps sur une échelle de 0 (la pire utilité possible) à 1 (la meilleure utilité possible). En complément, le questionnaire EQ-5D inclut une évaluation de la qualité de vie par une échelle visuelle analogique, où les patients peuvent donner un score d'état de santé (VAS EQ) et de fatigue (EQ VAS Fatigue) perçu sur une échelle de 0 (le pire état possible) à 100 (le meilleur état possible).

²³ Le score SF-12 est une version abrégée du score SF-36. Ce questionnaire regroupe 12 questions concernant les 8 dimensions suivantes : activités physiques ; activités sociales ; résistance morale, physique et émotionnelle pour accomplir les tâches quotidiennes ; douleur physique ; santé mentale générale ; vitalité (énergie/fatigue) ; perception de l'état de santé en général. Ce questionnaire permet d'établir des scores évaluant la composante physique et mentale de l'état de santé, sur une échelle de 0 (pire état possible) à 100 (meilleur état possible).

²⁴ Le questionnaire proQoL évalue la qualité de vie professionnelle au moyen des sous-échelles suivantes : satisfaction de la compassion, épuisement professionnel, et stress traumatique secondaire.

5.3.2 Résultats

► Effectifs

Un total de 3 333 patients a été inclus dans l'étude à la date du 30 juin 2019²⁵.

Trois populations de patients ont été définies :

- les patients F0/F1 traités par AAD depuis leur inclusion dans la cohorte (groupe traité) (n = 2227, 66,8 %),
- les patients F0/F1 non encore traités par AAD (groupe contrôle) (n = 1106, 33,2 %),
- les patients F0/F1 ayant eu une transplantation hépatique avant leur inclusion dans l'étude (n = 89). A noter que les patients de ce sous-groupe sont issus des deux premiers sous-groupes.

► Principales caractéristiques cliniques et démographiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients traités (n = 2 227) était de 53,8 ans (47,3 ; 61,6) ; 59,3 % étaient des femmes. A l'inclusion, le taux médian d'ARN du VHC était de 6,2 log₁₀ UI/ml (5,6-6,6) et 54,3 % des patients avait une charge virale ≥ 800 000 UI/ml d'ARN VHC.

Tous groupes confondus, la majorité des patients avait une infection par le VHC de génotype 1 (cf. tableau 2).

Le mode de transmission présumé majoritaire était la transfusion (n=690 ; 31,6% pour la population traitée ; n=319 ; 29,1% pour le groupe contrôle ; n=37 ; 42,0% pour les patients avec transplantation hépatique).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients HEPATHER F0-F1

	Groupe contrôle (n=1106)	Patients traités par AAD (n=2227)	Patients avec transplantation hépatique avant inclusion (n=89)
Sexe (n, %)			
Femme	562 (50,8)	1321 (59,3)	25 (28,1)
Homme	544 (49,2)	906 (40,7)	64 (71,9)
Génotype (n, %)			
Donnée manquante	75 (6,8)	35 (1,6)	9 (10,1)
1	641 (62,2)	1427 (66,9)	53 (66,2)
1a	234 (39,9)	605 (43,8)	11 (20,7)
1b	339 (57,8)	766 (55,5)	39 (73,6)
1 autres	13 (2,2)	9 (0,7)	3 (5,7)
2	119 (11,5)	192 (8,8)	2 (2,5)
3	120 (11,6)	210 (9,6)	18 (22,5)
4	125 (12,1)	278 (12,7)	5 (6,3)
5/6/7	26 (2,5)	45 (2,0)	2 (2,5)
Stade de fibrose à l'inclusion (n, %)			
F0	175 (15,8)	208 (9,3)	15 (16,9)
F0/F1	567 (51,3)	1435 (64,4)	20 (22,5)
F1	364 (32,9)	584 (26,2)	54 (60,7)
Patients naïfs (n, %)	607 (54,9)	1389 (64,5)	30 (34,9)
Patients prétraités (n, %)	499 (45,1)	765 (35,5)	56 (65,1)
Age à l'inclusion (médiane ; Q1-Q3)	51,9 (44,8- 60,3)	53,8 (47,3 ; 61,6)	60,7 (55,5 – 66,7)
Taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion (log₁₀ UI/ml) (Q1-Q3)	6,0 (5,4- 6,5)	6,2 (5,6-6,6)	6,3 (5,7-6,7)

► Traitements par AAD reçus

Parmi les 2 227 patients traités, les traitements les plus prescrits étaient les associations sofosbuvir/lédipasvir (**HARVONI**, 36,5 %, n = 813), sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA, 13,5 %, n =

²⁵ Les données d'efficacité étaient obtenues à partir des patients ayant débuté un traitement par AAD avant le 30 juin 2019, alors que les données de tolérance ont été obtenues à partir des patients ayant complété un traitement par AAD avant le 31 décembre 2018. Les patients non encore traités au 1^{er} janvier 2020 ont été inclus dans le groupe de comparaison pour les données de tolérance.

301), daclatasvir/sofosbuvir (DAKLINZA/SOVALDI, 12,0 %, n = 268), elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER, 9,2 %, n = 205), dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (EXVIERA + VIEKIRAX, 7,8%, n=174) et glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET, 5,2 %, n = 115) (cf. tableau 3).

Tableau 3. Description des AAD prescrits.

	N	%
Total	2227	100
Association de médicaments		
Asunaprevir + daclatasvir (BMS – 790052) + Ribavirine	2	0,1
Daclatasvir (BMS – 790052) + interferon + sofosbuvir (GS-7977)	2	0,1
Daclatasvir (BMS – 790052) + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	2	0,1
Daclatasvir (BMS – 790052) + simeprevir (TMC 435) + Sofosbuvir (GS -7977) + Ribavirine	2	0,1
Daclatasvir (BMS – 790052) + Sofosbuvir (GS – 7977)	268	12
Daclatasvir (BMS – 790052) + sofosbuvir (GS – 7977) + Ribavirine	29	1,3
Dasabuvir (ABT- 433) + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	174	7,8
Dasabuvir (ABT- 433) + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + Ribavirine	24	1,1
Glecaprevir (ABT-493) / Pibrentasvir (ABT-530)	115	5,2
Grazoprevir/elbasvir	205	9,2
Grazoprevir/Elbasvir + Ribavirine	6	0,3
Interferon + Sofosbuvir (GS – 7977) + Ribavirine	15	0,8
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	4	0,2
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + Ribavirine	38	1,7
Simeprevir (TMC 435) + Sofosbuvir (GS – 7977)	62	2,8
Simeprevir (TMC 435) + Sofosbuvir (GS – 7977) + Ribavirine	7	0,3
Sofosbuvir (GS – 7977)	3	0,1
Sofosbuvir (GS – 7977) + Ribavirine	90	4,0
Sofosbuvir (GS – 7977) + Telaprevir	1	0,1
Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885)	813	36,5
Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) + Ribavirine	61	2,7
Sofosbuvir/Velpatasvir	301	13,5
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	3	0,1

La durée médiane de traitement était de 12 semaines (10,8-12). Une majorité des patients (73,6 %) a été traitée avec une durée de traitement comprise entre 8 et 12 semaines. Une durée de traitement ≤ 8 semaines a été observée pour 16,5 % des patients et une durée > 12 semaines pour 9,8 % des patients.

Au total, seuls 2,9 % (n = 63) patients ont arrêté prématurément leur traitement en raison d'une intolérance (1,3 %, n =30), d'un manque d'efficacité (0,1 %, n = 1) ou d'une autre raison (1,7 %, n = 38).

Parmi les 56 patients transplantés, l'association daclatasvir/ sofosbuvir était la plus prescrite (42,9%, n=24) avant sofosbuvir/lédipasvir (HARVONI, 28,6 %, n = 16). Seuls 2 patients ont arrêté prématurément leur traitement en raison d'une intolérance (3,6%) et 1 patient pour inefficacité (1,8%).

► Critères de jugement principaux : efficacité et tolérance

Réponse virologique soutenue (RVS)

Le critère principal de jugement était la réponse virologique soutenue définie comme une concentration de l'ARN du VHC < 15 UI/ml, à 12 semaines (+/- 4 semaines) (RVS12) après l'arrêt du traitement. La RVS à 24 semaines (RVS24) a également été rapportée.

Au total, la RVS12 a été atteinte pour 96,7 % des 2 227 patients F0/F1 traités par AAD et la RVS24 pour 95,2 % des 2 227 patients F0/F1 traités par AAD.

Les RVS12 et RVS24 étaient manquantes pour 276 et 865 patients respectivement.

Parmi les 2 227 patients traités, 268 patients avaient un statut RVS12 inconnu et 64/1959 patients étaient en échec virologique à 12 semaines.

Les facteurs associés à l'échec virologique 12 semaines après la fin du traitement ont été étudiés par régression logistique. Des analyses univariées ont montré que seuls le génotype 2 et l'utilisation de la ribavirine semblent être associés de manière significative à l'échec virologique. Après ajustement en analyse multivariée, aucune des variables retenues n'a été associée statistiquement à l'échec virologique à 12 semaines.

L'analyse univariée a montré que les RVS12 et RVS 24 ont été inférieures après une durée de traitement ≤ 8 semaines par rapport à une durée de traitement comprise entre 8 et 12 semaines ou > 12 semaines (cf. tableau 4).

Tableau 4. Réponse virologique soutenue (RVS) à 12 et 24 semaines chez les patients F0/F1 traités par AAD et en fonction de la durée de traitement.

	RVS 12, n (%)			RVS 24, n (%)		
	Atteinte	Non atteinte	Donnée manquante	Atteinte	Non atteinte	Donnée manquante
Durée de traitement par AAD ≤ 8 semaines (N=362)	313 (95,4)	15 (4,6)	34	181 (91,9)	16 (8,1)	165
Durée de traitement par AAD > 8 semaines et ≤ 12 semaines (N=1615)	1395 (96,9)	45 (3,1)	175	988 (95,7)	44 (4,3)	583
Durée de traitement par AAD > 12 semaines (N=216)	178 (97,8)	4 (2,2)	34	127 (95,5)	6 (4,5)	83

Tolérance

Au cours de la période de traitement, 110 événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 ont été rapportés chez les 2 227 patients traités dont 23,4 % ont mené à un arrêt prématuré du traitement. Parmi les 110 EI, 3 EI conduisant au décès (2,7%) ont été rapportés mais liés à la progression de la maladie et non au traitement (tableau 5).

Tableau 5. Événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés au cours de la période de traitement et lors de la période post-traitement.

	Au cours du traitement n (%)	1 an post-traitement n (%)
Grade 3	75 (68,2)	100 (52,6)
Grade 4	32 (29,1)	81 (42,6)
Grade 5	3 (2,7) *	9 (4,7)
Total	110	190
EI lié à la progression de la maladie		
Manquant	1 (0,9)	11 (5,8)
Non	85 (78,0)	156 (87,2)
Oui	24 (22,0)	23 (12,8)
EI lié au traitement		
Manquant	15 (13,6)	10 (5,3)
Non	66 (69,5)	172 (95,6)
Oui	29 (30,5)	8 (4,4)

* Les 3 EI de grade 5 au cours du traitement ont été : cancer urothélial de la vessie multimetastatique, hémorragie cérébrale et vascularite cérébrale très sévère incontrôlée et ont conduit au décès des patients.

Les EI de grades ≥ 3 survenus au cours du traitement les plus fréquents ont été : « troubles généraux et anomalies du site d'administration » (n=16 ; 14,5 %), « affections du système nerveux » (n=9 ; 8,2 %) et « infections » (n=9 ; 8,2 %). Parmi les 110 EI, 23 ont conduit à un arrêt prématuré du traitement dont 13 (56,5%) ont été de grade ≥ 4 .

Au cours de la période post-traitement (> 1 an après l'arrêt du traitement), 190 EI de grade ≥ 3 ont été rapportés dont 12,8 % étaient liés à l'évolution de la maladie et 4,4 % étaient liés au traitement.

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été : « tumeurs bénignes, malignes et non précisées » (n=22 ; 11,6 %), « actes médicaux et chirurgicaux » (n=21 ; 11,1 %), « infections » (n=17 ; 8,9 %) et

« affections du système nerveux » (n=17 ; 8,9 %). Neuf décès sont également survenus durant cette période, dont un décès lié à la progression de la maladie hépatique. Aucun décès n'était lié au traitement.

Impact des AAD sur l'incidence des EI

Chez les patients F0/F1 n'ayant pas été exposés aux AAD, les EI « tumeurs bénignes, malignes et non précisées » et « actes médicaux et chirurgicaux » étaient les plus fréquents.

Pour comparer les 3 périodes de traitement (pré-traitement, traitement et post-traitement), une régression de Poisson a été réalisée sur un total de 3 275 patients.

Les analyses univariées et multivariées ont montré un impact significatif d'un certain nombre de facteurs sur l'augmentation du taux d'incidence des EI. Néanmoins, après ajustement sur l'âge à l'initiation du traitement, le sexe, le temps écoulé depuis le diagnostic, le génotype, le statut naïf de traitement ou prétraité, les manifestations extra-hépatiques, la néphropathie, la transplantation à l'inclusion, le diabète, l'hypertension, le fait d'avoir déjà été fumeur, la consommation excessive d'alcool dans le passé, l'historique des effets indésirables et le nombre de visites au cours de la période de traitement, les périodes de traitement par AAD et les périodes de suivi post traitement ne sont pas plus associées à la survenue d'un événement indésirable que les périodes non exposées (RR = 1,38 ; IC_{95%} [0,82 ; 2,34] ; p = 0,2273 pendant le traitement et RR = 0,84 ; IC_{95%} [0,60 ; 1,18] ; p = 0,3108 un an après le traitement, avec un p global = 0,1654).

Ainsi, l'augmentation du taux d'incidence des EI est corrélée à l'augmentation du nombre de visites de suivi prévues au protocole. A noter qu'une analyse de sensibilité a également montré que le nombre de visites n'était pas une conséquence d'un nombre d'EI plus important.

Au total, les taux d'incidence des EI pour 1 000 patients-année en fonction de la période d'exposition aux AAD ont été les suivants :

- Non exposés ou avant l'instauration du traitement par AAD : 106,2 (IC_{95%} [62,0 ; 181,6]),
- pendant le traitement par AAD : 146,9 (IC_{95%} [75,0 ; 287,7]),
- jusqu'à 1 an après le traitement par AAD : 88,9 (IC_{95%} [49,8 ; 158,8]).

► Critères de jugement secondaires

Impact des AAD sur la morbi-mortalité des patients F0/F1

Au total, 3 199 patients F0/F1 ayant terminé leur traitement avant le 31 décembre 2018 ont été analysés.

○ Décompensation cirrhotique

Trois décompensations sont survenues au cours de la période d'observation : chez un patient non traité par AAD, chez un patient avant le traitement et 7 mois après l'arrêt du traitement.

○ Transplantation hépatique

Deux patients ont reçu une transplantation hépatique après leur inclusion. Un des patients n'a pas été traité par AAD (une femme de 63 ans ayant développé un CHC après l'inclusion, 3 ans avant la transplantation), et l'autre patient (un homme de 65 ans avec des antécédents de néphropathie, d'insuffisance rénale et d'hypertension) a eu une transplantation hépatique un mois après la fin du traitement.

○ Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Au total, 14 cas de CHC ont été rapportés :

- 10 patients non traités par AAD ou traités avant parmi les 3 333 patients inclus dans l'étude ont développé un CHC *de novo* (taux d'incidence brut = 1,12 pour 1 000 patients-année ; IC_{95%} [0,54 ; 2,05]). Parmi ces 10 CHC, 9 ont été considérés comme liés à la progression de la maladie hépatique.

- 1 patient parmi les 2 227 patients traités par un AAD a développé un CHC pendant la période de traitement (taux d'incidence brut = 1,84 pour 1 000 patients-année ; IC_{95%} [0,05 ; 10,25]) ; ce CHC a été considéré comme lié à la progression de la maladie hépatique.
- 3 patients parmi les 2 227 patients traités par un AAD ont développé un CHC pendant la période post-traitement c'est-à-dire un an après la fin du traitement par un AAD (taux d'incidence brut = 1,68 pour 1 000 patients-année ; IC_{95%} [0,35 ; 4,91]). Ces 3 CHC ont été considérés comme liés à la progression de la maladie hépatique.

Aucun de ces cas n'a été considéré comme étant lié au traitement par AAD.

○ Mortalité

Un total de 44 décès a été rapporté :

- 32 patients parmi les 1 106 patients non traités par AAD sont décédés (4 décès liés à une maladie hépatique, 22 décès non liés à une maladie hépatique, 6 décès de cause inconnue ; taux d'incidence bruts = 3,58 pour 1 000 patients-année ; IC_{95%} [2,46 ; 5,03]),
- 3 patients parmi les 2 227 patients traités par un AAD sont décédés pendant la période de traitement (1 décès lié à une maladie hépatique et 2 décès non liés à une maladie hépatique ; taux d'incidence bruts = 5,52 pour 1 000 patients-année ; IC_{95%} [1,14 ; 16,14]),
- 9 patients parmi les 2 227 patients traités par un AAD sont décédés dans la période post-traitement (6 décès non liés à une maladie hépatique, 3 décès de cause inconnue ; taux d'incidence bruts = 5,05 pour 1 000 patients-année ; IC_{95%} [2,31 ; 9,59]).

Aucun des décès n'a été considéré comme étant lié aux traitements par AAD.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires EQ-5D, SF12 et proQoL VHC complétés par les patients à différentes périodes du suivi : visite d'inclusion, instauration du traitement, 4 semaines post-traitement, 6 mois post-traitement et à chaque visite annuelle.

Au total, 4952 questionnaires EQ-5D pour 2 532 patients et 1 775 questionnaires SF-12 pour 1 515 patients étaient disponibles. Le questionnaire proQoL VHC ayant été complété par un nombre insuffisant de patients, ces résultats ne sont pas décrits.

Parmi les 2 227 patients inclus dans l'étude et ayant reçu un traitement par AAD, 1 772 patients (79,7 %) ont rempli au moins un questionnaire EQ-5D et 1 231 patients (55,3 %) ont rempli au moins un questionnaire SF-12.

○ Questionnaire EQ-5D

Au total, 808 patients ont rempli au moins un questionnaire EQ-5D avant le début du traitement et un questionnaire après le début du traitement. L'utilité rapportée par le questionnaire EQ-5D est présentée dans le tableau 6 ci-après.

Tableau 6. Valeurs d'utilité au cours du temps d'après le questionnaire EQ-5D

Utilité	Instauration du traitement	6 mois post-traitement	1 an post-traitement	2 ans post-traitement	3 ans post-traitement
Médiane (Q1-Q3)	0,84 (0,70-1,00)	0,93 (0,78-1,00)	0,84 (0,67-1,00)	0,82 (0,51-0,93)	0,91 (0,80-0,91)

L'analyse individuelle de chaque dimension du questionnaire EQ-5D a montré que les patients étaient plus impactés sur les dimensions « douleurs/gêne » et « anxiété/dépression », car environ la moitié des patients rapportaient des problèmes dans les 2 ans avant l'instauration du traitement par AAD. Au cours du temps, chaque dimension a globalement eu la même évolution sauf pour la « mobilité » restée constante après l'instauration du traitement.

○ Questionnaire SF-12

Aucun impact significatif du traitement n'a été constaté. A noter que seulement 107 patients ont rempli au moins un questionnaire SF-12 avant le traitement rendant l'interprétation difficile d'un potentiel effet des AAD sur la qualité de vie.

05.4 Données d'utilisation

A titre indicatif, les données de vente GERS (ville et hôpital) sont présentées dans le tableau 7 ci-après.

Tableau 7. Données de vente GERS – Ville et Hôpital de 2019 à 2020.

		SOVALDI (sofosbuvir)	HARVONI (sofosbuvir / lédipasvir)	ZEPATIER (elbasvir/ grazoprévir)	EPCLUSA (sofosbuvir/v elpatasvir)	MAVIRET (glécaprévir / pibrentasvir)	VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir)
Boîtes vendues							
2019	Ville	201	379	554	13 479	7 461	588
	Hôpital*	76	96	245	3 557	8 196	289
	Total	277	475	799	17 036	15 657	877
2020	Ville	123	111	54	9 679	5 819	315
	Hôpital*	34	21	7	1 619	4 172	91
	Total	157	132	61	11 298	9 991	406

* A noter que les ventes en hôpital sont présentées en nombre de boîtes bien que la commercialisation se fasse par UCD ((Unité Commune de dispensation).

05.5 Résumé & discussion

Le nouvel examen des spécialités EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir), SOVALDI (sofosbuvir), VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir) et HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir) dans le traitement des patients adultes atteints de VHC sans fibrose (F0) ou avec une fibrose légère (F1), fait suite au dépôt des **résultats finaux** d'une étude observationnelle conduite dans la cohorte ANRS CO22 HEPATHER.

Ces données ont été fournies pour répondre aux incertitudes soulevées par la Commission de Transparence et à la demande d'étude post-inscription formulée dans ses avis du 19 octobre 2016 (relatif aux spécialités EPCLUSA¹⁶ et ZEPATIER¹⁷), du 6 décembre 2017 (relatif aux spécialités MAVIRET¹⁸ et VOSEVI²²) et à la suite du rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C (actualisé en 2017)²⁶ chez les patients adultes asymptomatiques F0/F1 traités par AAD. Les analyses ont été conduites entre le 30 juin 2019 et le 1^{er} janvier 2020 sur des données collectées entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} janvier 2020.

Données de la cohorte HEPATHER

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, nationale portant sur la base de données ANRS CO22 HEPATHER. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation des AAD dans le traitement de l'hépatite C ainsi que leur impact sur la morbi-mortalité chez les patients atteints d'une infection asymptomatique par le VHC sans fibrose (F0) ou avec une fibrose légère (F1).

Le critère de jugement principal était la réponse virologique soutenue à 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Un total de 3 333 patients a été inclus dans l'étude à la date du 30 juin 2019 dont 2 227 ont été traités par AAD et 1 106 non traités constituant le groupe contrôle.

La durée médiane de traitement était de 12 semaines (10,8-12). Une majorité des patients (73,6 %) a été traitée avec une durée de traitement comprise entre 8 et 12 semaines. Une durée de traitement ≤ 8 semaines a été observée pour 16,5 % des patients et une durée > 12 semaines pour 9,8 % des patients.

Une faible proportion de patients a interrompu prématurément le traitement (2,9%).

²⁶ Annexe - Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C – Commission de la Transparence (Actualisation 2017). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/rapport_actualisation_strat_aad_2017_avis2_06122017_cteval318.pdf

Les pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS12 et RSV24) ont été importants ($\geq 95\%$) chez les patients F0/F1 traités par AAD.

Le profil de tolérance en vie réelle est globalement satisfaisant. Les données disponibles n'ont pas révélé de préoccupations majeures.

Cette étude n'a montré aucun impact significatif des AAD sur la qualité de vie.

► Discussion

Les résultats de l'étude post-inscription soumis par les laboratoires concernés ont permis de répondre à la demande de la Commission de la Transparence.

En conclusion, la Commission estime que les résultats finaux de l'étude post-inscription relative à la cohorte HEPATHER en pratique courante de soins ne sont pas de nature à modifier les conclusions de ses avis précédents relatifs aux spécialités EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir), ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir), SOVALDI (sofosbuvir), VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir) et HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir).

Globalement, le taux d'éradication virologique (RVS12 ou RVS24) et le profil de tolérance observés dans cette étude observationnelle ont été cohérents avec les données issues des études cliniques.

Ces données confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités dans la prise en charge de l'infection par le VHC chez les patients porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 en termes d'éradication virologique.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur l'hépatite C chronique et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis les avis en date du 19 octobre 2016 et du 6 décembre 2017 relatifs à la demande de la Commission de la Transparence d'un suivi clinique commun aux antiviraux d'action directe en conditions réelles d'utilisation, la stratégie thérapeutique a évolué avec la mise à disposition de traitements pangénotypiques qui sont devenus les options de référence dans la prise en charge thérapeutique.

Ces schémas pangénotypiques sont recommandés préférentiellement car ils permettent de réduire les besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement.

Les autres AAD (SOVALDI (sofosbuvir) et HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir)) ne sont pratiquement plus utilisés à ce stade de l'infection. Les spécialités OLYSIO (siméprévir), VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir), DAKLINZA (daclatasvir) et EXVIERA (dasabuvir) ne sont plus commercialisées en France.

L'EASL a publié ses dernières recommandations en 2020 présentées dans les tableaux 7 et 8 ci-après²⁷ :

Tableau 7. Recommandations pour un traitement simplifié, sans génotypage/sous-typage des adultes mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VIH (> 18 ans) et des adolescents (12 ans - 17 ans) atteints d'hépatite C chronique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A), y compris les patients naïfs de tout traitement et les patients précédemment traités (IFN- α pégylé + ribavirine / IFN- α pégylé + ribavirine + sofosbuvir / sofosbuvir + ribavirine)

²⁷ European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of hepatology. 2020.

Type de traitement	Génotypes	Statut cirrhose	Patients naïfs ou prétraités	Sofosbuvir / velpatasvir EPCLUSA	Glecaprevir/ pibrentasvir MAVIRET	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir VOSEVI	Grazoprevir/ elbasvir ZEPATIER
Traitement simplifié (pas de détermination préalable du génotype/sous type)	Tous les génotypes	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	Non
			Prétraités				
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs		12 semaines		
			Prétraités				

Tableau 8. Recommandations basées sur le génotypage/sous-typage des adultes mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VIH (> 18 ans) et des adolescents (12 ans - 17 ans) atteints d'hépatite C chronique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A), y compris les patients naïfs de tout traitement et les patients précédemment traités (IFN-α pégylé + ribavirine / IFN-α pégylé + ribavirine + sofosbuvir / sofosbuvir + ribavirine)

Type de traitement	Génotypes	Statut cirrhose	Patients naïfs ou prétraités	Sofosbuvir/ velpatasvir EPCLUSA	Glecaprevir/ pibrentasvir MAVIRET	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir VOSEVI	Grazoprevir/ elbasvir ZEPATIER	
Détermination du traitement selon le génotype et le sous-type du VHC	Génotype 1a, 1b, 2, 4, 5 et 6	Absence de cirrhose	Naïfs	12 semaines	8 semaines	Non	12 semaines (génotype 1b uniquement)	
			Prétraités					
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs		12 semaines			12 semaines
			Prétraités					
	Génotype 3	Absence de cirrhose	Naïf	12 semaines	8 semaines	Non		
			Prétraités		12 semaines			
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs	12 semaines + ribavirine ²⁸	8 à 12 semaines ²⁹	12 semaines ^a		
			Prétraités					16 semaines
	Sous-type 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ou autre sous-type portant une ou plusieurs mutations de résistance NS5A ³⁰	Absence de cirrhose	Naïfs	Inconnu	Inconnu	12 semaines		
			Prétraités					
		Cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Naïfs					
			Prétraités					

²⁸ Si un test de résistance est effectué, seuls les patients atteints de la résistance NS5A Y93H au départ doivent être traités par sofosbuvir/velpatasvir + ribavirine ou par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, alors que les patients sans résistance Y93H doivent être traités par sofosbuvir/velpatasvir seuls.

²⁹ Chez les patients naïfs de traitement infectés par le génotype 3 et présentant une cirrhose compensée (Child-Pugh A), le traitement par glecaprevir/pibrentasvir peut être raccourci à 8 semaines, mais plus de données sont nécessaires pour consolider cette recommandation.

³⁰ Déterminé par une analyse de séquence de la région NS5A au moyen d'un séquençage de population ou d'un séquençage profond (seuil de 15%).

Place dans la stratégie thérapeutique :

Le traitement de référence de l'hépatite chronique C chez l'adulte repose désormais sur des associations d'antiviraux d'action directe. Ces combinaisons permettent le plus souvent d'obtenir une guérison virologique (> 90 %), y compris chez les patients atteints de cirrhose. La majorité des patients peut désormais bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines avec des combinaisons pangénotypiques, sans ribavirine (MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) et EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)). Ces schémas pangénotypiques sont recommandés préférentiellement car ils permettent de réduire les besoins de génotypage ou de test de résistance pour guider les décisions de traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions formulées dans l'avis précédent du 19 octobre 2016.

Les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS) confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.

La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.

07.2 MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions formulées dans l'avis précédent du 6 décembre 2017.

Les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS) confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.

La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.

07.3 ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir) 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions formulées dans l'avis précédent du 19 octobre 2016.

Les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS) confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.

La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.

07.4 SOVALDI (sofosbuvir)

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions formulées dans l'avis précédent du 14 mai 2014.

Les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS) confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.

La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.

07.5 VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions formulées dans l'avis précédent du 6 décembre 2017.

Les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS) confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.

La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.

07.6 HARVONI (lédipasvir/ sofosbuvir)

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions formulées dans l'avis précédent du 4 mars 2015.

Les résultats finaux de l'étude post-inscription évaluant l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (cohorte HEPATHER de l'ANRS) confortent les conclusions de la Commission sur l'intérêt thérapeutique de ces spécialités en termes d'éradication virologique avec un profil de tolérance satisfaisant.

La Commission salue le partenariat public-privé qui a permis la réalisation de cette étude ayant permis de lever les incertitudes identifiées dans les avis précédents sur l'efficacité et la tolérance.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 06/10/2021 Date d'adoption : 20/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui, audition de l'ANRS
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 300 673 1 4) <u>EPCLUSA 200mg/50 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 302 147 3 2) <u>MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé</u> B/84 (CIP : 340009 301 087 6 5) <u>ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 300 617 01) <u>SOVALDI 400 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 277 070 7 0) <u>SOVALDI 200 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 – Flacon (PEHD) (CIP : 34009 302 115 1 9) <u>SOVALDI 200 mg, granulés enrobés en sachet</u> B/28 – Sachet (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 115 0 2) <u>SOVALDI 150 mg, granulés enrobés en sachet</u> B/28 - Sachet (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 114 7 2) <u>HARVONI 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 300 008 8 5) <u>HARVONI 45 mg/200 mg, comprimé pelliculé</u> B/28– Flacon (HDPE) (CIP : 34009 302 115 2 6) <u>HARVONI 45 mg/200 mg, granulés enrobés en sachet</u> B/28– Sachet (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 115 4 0) <u>HARVONI 33,75 mg/150 mg, granulés enrobés en sachet</u> B/28– Sachets (PET/alu/PE) (CIP : 34009 302 115 3 3) <u>VOSEVI 400 mg/100mg/100mg, comprimé pelliculé</u> B/1 flacon de 28 comprimés (CIP : 34009 301 102 8 7)
Demandeur	GILEAD Sciences (EPCLUSA, SOVALDI, HARVONI, VOSEVI) ABBVIE (MAVIRET) MSD France (ZEPATIER)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>EPCLUSA 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé</u> Date initiale (procédure centralisée) : 06/07/2016 Date des rectificatifs et teneur : 25/08/2020 (extension d'indication chez les enfants de 6 à 18 ans). PGR <u>MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé</u> Date initiale (procédure centralisée) : 26/07/2017 Date des rectificatifs et teneur : 30/04/2020 (variation II/0027). PGR <u>ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé</u> Date initiale (procédure centralisée) : 22/07/2016 PGR <u>SOVALDI</u> Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2014 Date des rectificatifs et teneur :

	- Extension d'indication chez l'enfant de 12 ans à moins de 18 ans : 14/09/2017 - Extension d'indication chez l'enfant de 3 ans à moins de 12 ans : 25/06/2020 PGR <u>HARVONI</u> Date initiale (procédure centralisée) : 17/11/2014 Date des rectificatifs et teneur : - Extension d'indication chez l'enfant de 12 ans à moins de 18 ans : 19/07/2017 - Extension d'indication chez l'enfant de 3 ans à moins de 12 ans : 03/07/2020 PGR <u>VOSEVI</u> Date initiale (procédure centralisée) : 26 juillet 2017 Date du dernier rectificatif AMM : 4 novembre 2019 PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie
Code ATC	J05AP55 sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA) J05AP57 glécaprévir et pibrentasvir (MAVIRET) J05AP54 elbasvir/grazoprevir (ZEPATIER) J05AP08 sofosbuvir (SOVALDI) J05AP51 sofosbuvir/ledipasvir (HARVONI) J05AP56 sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir (VOSEVI)