

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

bulévirtide

HEPCLUDEX 2 mg,

poudre pour solution injectable

Réévaluation à la demande de la CT /
Extension d'indication pédiatrique

Adopté par la Commission de la transparence le 11 juin 2025

- Hépatite D
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 3 ans et d'au moins 10 kg)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg, présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Selon les recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta émises par la HAS le 21 septembre 2023 :

Il est recommandé de toujours associer un traitement anti-VHB par analogue nucléos(t)idique (NA) au traitement du VHD.

Chez l'adulte

Il est recommandé de décider du choix du traitement anti-VHD lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dans l'état actuel des connaissances :

- Chez un patient naïf, en l'absence de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, il est recommandé de mettre en œuvre un traitement par bithérapie bulévirtide 2mg/jour (voie sous-cutanée) + pegIFN α 180 μ g/sem (voie sous-cutanée).
- Chez les patients répondeurs/rechuteurs ou non répondeurs après un traitement par pegIFN α , une bithérapie bulévirtide + pegIFN α est recommandée.

En cas de contre-indication ou d'intolérance au pegIFN α , il est recommandé d'envisager une monothérapie par bulévirtide.

Il est recommandé d'envisager une monothérapie par pegIFN α :

- En cas d'impossibilité pratique d'utilisation du bulévirtide.
- Chez certains patients ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au pegIFN α , avec réévaluation à 3 ou 6 mois et ajout de bulévirtide en cas d'inefficacité.

	<p>En cas d'échec d'une stratégie comprenant du bulévirtide, il est recommandé de privilégier l'inclusion des patients dans un essai clinique ne comportant pas de bras placebo.</p> <p>Une éducation thérapeutique est recommandée pour une utilisation optimale du bulévirtide.</p> <p>Chez l'enfant</p> <p>La décision de mise sous traitement nécessite l'avis d'un pédiatre spécialisé en hépatologie, et il est recommandé de discuter le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) compte tenu de la difficulté à utiliser un traitement anti-VHD.</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.</p>
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données préliminaires (études MYR 202, MYR 203) précédemment évaluées lors de la primo-inscription (avis de la CT du 16/12/2020) ayant démontré : <ul style="list-style-type: none"> • une 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 %), • une obtention d'une réponse combinée (réponse virologique et normalisation des ALAT) chez seulement 20 % des patients à 24 semaines, – des nouvelles données qui confortent les résultats précédemment évalués : <ul style="list-style-type: none"> • étude de phase III (MYR 301), comparative versus traitement différé, ayant démontré à 48 semaines une réponse combinée alliant une réponse virologique (ARN du VHD indétectable [$< \text{LLOQ}$, limite inférieure de quantification, cible non détectée] ou une diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10} \text{ UI/mL}$) et une normalisation biologique des ALAT chez 44,9 % (IC95% [30,7 % ; 59,8 %] des patients traités, • étude de phase IIb (MYR 204) n'ayant pas mis en évidence de supériorité du bulévirtide 2 mg (administré pendant 96 semaines) en association à l'interféron pégylé pour une durée déterminée (administré pendant 48 semaines) par rapport à l'interféron pégylé seul pendant 48 semaines, sur le pourcentage de patients ayant atteint un ARN du VHD indétectable à la semaine 24 après la fin prévue du traitement (32% versus 16,4 %, $p = 0,26$), – du fait que les effets du bulévirtide ne sont pas maintenus en cas d'arrêt du traitement, même après 96 semaines de traitement (étude MYR 204) ; il est donc nécessaire de poursuivre le traitement au long cours. A ce jour, la durée optimale du traitement n'est pas connue, – d'un bon profil de tolérance meilleur que celui de l'interféron, mais 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 ; et 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, – du besoin médical important en particulier, chez les patients en échec ou intolérants à l'interféron alpha pégylé et en l'absence d'alternative dans cette situation,

– de l'absence de donnée clinique dans la population pédiatrique, pour laquelle l'AMM est extrapolée à partir des données cliniques de l'adulte et des données de pharmacodynamie/pharmacocinétique dans la population pédiatrique obtenues uniquement par simulation,

la Commission considère que HEPCLUDEX (bulévirtide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHD dans le cadre des recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta émises par la HAS le 21 septembre 2023.

Population cible	La population cible est estimée entre 600 et 1800 patients.
Demande de données	Sans objet.
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.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude MYR 301 (Clinicaltrials.gov ; N° d'enregistrement : NCT03852719)	12
3.2.2 Etude MYR 204 (Clinicaltrials.gov ; N° d'enregistrement : NCT03852433)	15
3.2.3 Données de simulation PK/PD – extension pédiatrique	18
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Données issues des études cliniques	18
3.3.2 Données issues des du PGR et des PSUR	24
3.3.3 Données issues du RCP	25
3.4 Synthèse des données d'utilisation	26
3.5 Modification du parcours de soins	31
3.6 Programme d'études	31
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	33
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	33
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	34
5.3 Service Médical Rendu	34
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	36
5.6 Demande de données	37
5.7 Autres recommandations de la Commission	37
6. Annexes	38

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT / Extension d'indication pédiatrique
Précisions	<p>– Réévaluation</p> <p>Lors de la primo-inscription (avis du 16/12/2020), la CT a exprimé la nécessité d'une réévaluation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) dans un délai de 3 ans. Cela fait suite à l'obtention d'une AMM conditionnelle, de résultats d'études de phase II (MYR 202, 203), et d'un rapport d'ATU couvrant 6 mois de données d'utilisation, alors que 2 autres études dont une phase III (MYR 204 et 301), et des collectes de données de vraie vie étaient en cours.</p> <p>– Extension d'indication pédiatrique</p> <p>Le laboratoire demande l'inscription dans l'extension d'indication pédiatrique aux enfants de 3 ans pesant au moins 10 kg. Cela fait suite à un avis favorable de la CE rendu le 25/11/2024.</p>
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « HEPCLUDEX est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite Delta (VHD) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg, présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	bulévirtide (J05AX28) HEPCLUDEX 2 mg, poudre pour solution injectable – 30 flacons en verre (CIP : 34009 302 112 8 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GILEAD SCIENCES
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	31/07/2020 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : – AMM initiale conditionnelle, renouvelée le 21/06/2022 – AMM complète à la suite de la décision CE du 18/07/2023 associée à l'approbation de la variation de type II relative aux données S48 de l'étude de phase III MYR301 – Extension de l'indication (rectificatif d'AMM du 25 novembre 2024) pour inclure le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite Delta (VHD) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus pesant au moins 10 kg présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : réalisé et clôturé en 2022.
Conditions et statuts	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie <p>– Statuts particuliers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicament orphelin (date d'octroi : 19/06/2015) • ATU nominative (04/06/2019 – 09/09/2019), ATU de cohorte et Post ATU (09/09/2019 – 01/07/2021), puis Accès Précoce jusqu'à son inscription dans le droit commun le 27/08/2022

Posologie dans l'indication évaluée

Une administration d'une dose de 2 mg une fois par jour (toutes les 24 heures \pm 4 heures) 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 virus de l'hépatite B (VHB) :

- La posologie recommandée du bulévirtide chez les patients adultes est de 2 mg une fois par jour.
- La posologie recommandée du bulévirtide chez les patients pédiatriques est fonction du poids, comme décrit dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel (kg)	Posologie du bulévirtide 2 mg poudre pour solution injectable reconstitué (mL)	Dose quotidienne de bulévirtide
10 kg à < 25 kg	0,5 mL	1 mg
25 kg à < 35 kg	0,75 mL	1,5 mg
35 kg et plus	1 mL	2 mg

Pour la co-administration avec des analogues nucléosidiques/nucléotidiques pour le traitement d'une infection par le VHB, reportez-vous à la 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 AgHBs prolongée (6 mois) ou en cas de perte de réponse virologique et biochimique.

Populations spécifiques

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bulévirtide chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans les études cliniques. La posologie recommandée de bulévirtide pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg et présentant une maladie hépatique compensée, s'appuie sur une modélisation et une simulation de la pharmacocinétique/pharmacodynamique de population.

Pour plus de précisions, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique

Il s'agit d'un antiviral à usage systémique.

Mécanisme d'action

Il s'agit d'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.

Information au niveau international

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

- Aux Etats-Unis : le traitement ne dispose pas d'AMM.
- En Europe :
 - Royaume-Uni : médicament pris en charge si stade de fibrose supérieur ou égal à F2 et contre indiqué ou non répondeur à l'interféron
 - Allemagne : médicament pris en charge dans le périmètre de l'AMM
 - Pays-Bas : médicament pris en charge dans le périmètre de l'AMM
 - Belgique : demande en cours
 - Espagne : médicament pris en charge si stade de fibrose supérieur ou égal à F2 et contre indiqué ou non répondeur à l'interféron

	<ul style="list-style-type: none"> • Italie : médicament pris en charge dans le périmètre de l'AMM <p>Le traitement a obtenu le statut de Breakthrough Therapy par la FDA mais il n'a pas obtenu d'autorisation par l'agence américaine.</p>
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué HEPCLUDEX (bulévirtide) dans l'indication suivante « 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). » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et un ASMR IV (Avis du 16/12/2020).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 11 juin 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution Fédération SOS hépatites & maladies du foie) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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).

Le VHD est un virus défectif à ARN du genre deltavirus. Son unique gène code pour l'antigène delta (AgHD). Le VHD présente une grande variabilité génétique en 8 génotypes (VHD-1 à 8) et avec au moins 2 à 4 sous-génotypes au sein des différents génotypes¹. Les génotypes majoritaires circulants varient en fonction des zones géographiques². Selon des données de 2013, en France, la majorité des cas est due au VHD-1^{3,4}. 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 au VHB. La guérison du VHB (apparition d'anticorps anti-AgHBs) s'accompagne de facto de celle du VHD.

Les deux virus se transmettent de la même manière par contact avec des liquides biologiques (transmission sanguine et sexuelle). La transmission materno-fœtale est possible mais rare.

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).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

A l'instar de l'hépatite B, l'hépatite D est le plus souvent asymptomatique⁵. Quand ils sont présents, les signes cliniques sont similaires à ceux des autres hépatites (fièvre, fatigue, perte d'appétit,

¹ Loureiro, D., Castelnau, C., Bed, C. M. & Asselah, T. Hépatite Delta : épidémiologie, diagnostic, histoire naturelle et traitements. Rev. Médecine Interne 43, 160–169 (2022).

² Gilman, Christy, Theo Heller, et Christopher Koh. 2019. « Chronic Hepatitis Delta: A State-of-the-Art Review and New Therapies ». World Journal of Gastroenterology 25(32): 4580-97. doi:10.3748/wjg.v25.i32.4580.

³ Gordien E. L'infection par le virus de l'hépatite delta. Données françaises récentes. BEH 2015;19-20:347.

⁴ CNR des hépatites B, C et Delta – Rapport d'activités 2012-2023, InVS

⁵ [Hépatite D - AFEF](#)

nausées, vomissements, urines foncées, selles claires, ictère). L'évolution de la maladie est différente en fonction de la modalité de transmission^{6,7} :

- En cas de co-infection :
 - L'hépatite aiguë est d'intensité modérée à sévère, elle évolue majoritairement vers la guérison.
 - L'évolution vers une hépatite D chronique est rare (moins de 5 % des cas d'hépatite aiguë).
- En cas de surinfection :
 - L'hépatite aiguë est plus marquée.
 - Le risque d'infection chronique est élevé (70 à 90 %).

Dans les deux cas, le risque d'hépatite fulminante est accru.

Le risque relatif de cirrhose chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHB/VHD est 2 à 3 fois supérieur à celui d'une mono-infection par le VHB, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est 3 à 6 fois supérieur, et le risque de décompensation hépatique, de mortalité et de nécessité d'une transplantation hépatique est également 2 fois plus élevé^{8,9,10}.

Épidémiologie

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). 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 serait présente dans environ 1 cas sur 5 de maladie hépatique et de cancer du foie chez les personnes infectées par le VHB⁶.

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 1980⁶.

En France, 2 à 5 % des porteurs du VHB seraient infectés par le VHD^{11,12}. Selon les données de la cohorte française DELTAVIR (sur 1 112 patients)¹³, 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).

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

⁶ OMS, [Hépatite D](#) (version du 10 avril 2025)

⁷ Miao, Zhijiang, Shaoshi Zhang, Xumin Ou, Shan Li, Zhongren Ma, Wenshi Wang, Maikel P Peppelenbosch, Jiaye Liu, et Qiuwei Pan. 2020. « Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection ». *The Journal of Infectious Diseases* 221(10): 1677-87. doi:10.1093/infdis/jiz633.

⁸ Asselah T, Loureiro D, Le Gal F, Narguet S, Brichler S, Bouton V, et al. Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Bulevirtide in real-life. *Liver Int.* juill 2021;41(7):1509-17

⁹ Béguelin C, Atkinson A, Boyd A, Falconer K, Kirkby N, Suter-Riniker F, et al. Hepatitis delta infection among persons living with HIV in Europe. *Liver Int.* avr 2023;43(4):819-28.

¹⁰ Ferrante ND, Lo Re V. Epidemiology, Natural History, and Treatment of Hepatitis Delta Virus Infection in HIV/Hepatitis B Virus Coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep.* août 2020;17(4):405-14.

¹¹ Servant-Delmas A, et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol* 2014;59(2):126-8.

¹² Gordien E. L'infection par le virus de l'hépatite delta. Données françaises récentes. *BEH* 2015;19-20:347.

¹³ Roulot D. Hépatite Delta en 2016. Virus, marqueurs. *Epidémiologie, histoire naturelle, traitement*

2.2 Prise en charge actuelle¹⁴

Objectif de la prise en charge

Le but ultime du traitement du VHD est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, en prévenant la progression de la maladie hépatique (cirrhose et carcinome hépatocellulaire).

Pour atteindre cet objectif, il est primordial d'obtenir une suppression au long cours de la réplication du VHD (ARN VHD négatif pendant et à distance de l'arrêt du traitement), associée à une normalisation prolongée du taux sérique des transaminases.

Compte tenu du taux élevé de rechute virologique tardive avec les molécules actuellement disponibles, il est recommandé de mettre en œuvre un suivi prolongé des patients, avec des mesures de l'ARN VHD pendant au moins 10 ans avant de parler de guérison virologique.

Recommandation de prise en charge

Il est recommandé de traiter tous les patients ayant une réplication active du VHD (ARN VHD positif) associée à une activité et/ou une fibrose hépatique significative constatée par une biopsie hépatique (score Metavir \geq A2 et/ou F2), ou une cirrhose Child-Pugh A. Avec les données actuellement disponibles, il est recommandé d'exclure du traitement les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C.

Il est recommandé de toujours associer un traitement anti-VHB par analogue nucléos(t)idique (NA) au traitement du VHD.

Chez l'adulte

Il est recommandé de décider du choix du traitement anti-VHD lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dans l'état actuel des connaissances :

- Chez un patient naïf, en l'absence de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, il est recommandé de mettre en œuvre un traitement par bithérapie bulévirtide 2mg/jour (voie sous-cutanée) + pegIFN α 180 μ g/sem (voie sous-cutanée).
- Chez les patients répondeurs/rechuteurs ou non répondeurs après un traitement par pegIFN α , une bithérapie bulévirtide + pegIFN α est recommandée.

En cas de contre-indication ou d'intolérance au pegIFN α , il est recommandé d'envisager une monothérapie par bulévirtide.

Il est recommandé d'envisager une monothérapie par pegIFN α :

- En cas d'impossibilité pratique d'utilisation du bulévirtide.
- Chez certains patients ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au pegIFN α , avec réévaluation à 3 ou 6 mois et ajout de bulévirtide en cas d'inefficacité.

En cas d'échec d'une stratégie comprenant du bulévirtide, il est recommandé de privilégier l'inclusion des patients dans un essai clinique ne comportant pas de bras placebo.

Une éducation thérapeutique est recommandée pour une utilisation optimale du bulévirtide.

Chez l'enfant

La décision de mise sous traitement nécessite l'avis d'un pédiatre spécialisé en hépatologie, et il est recommandé de discuter le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) compte tenu de la difficulté à utiliser un traitement anti-VHD.

¹⁴ HAS - Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta, 21 septembre 2023

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'HEPCLUDEX (bulévirtide) a été faite dans le champ de l'AMM c'est-à-dire dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite Delta (VHD) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg, présentant une maladie hépatique compensée et testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).

→ Traitements médicamenteux

Dans le champ de l'AMM, peginterféron alfa-2a (PEGASYS) est le seul antiviral utilisé hors-AMM dans le traitement de l'hépatite chronique D et recommandé chez l'adulte. Il est donc retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Interféron				
PEGASYS (peginterféron alpha-2a) Roche	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.	05/03/2014	IMPORTANT	V
	PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une répllication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées	13/06/2018	IMPORTANT Pas d'ISP	IV

Il est à 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-indications, d'intolérance ou de maladie hépatique avancée (environ 50 %) ¹⁵.

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.

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

L'infection chronique par le VHD engendre des lésions sévères au niveau du foie évoluant rapidement vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Elle est ainsi associée à une dégradation de l'état de santé des patients et ainsi à une mortalité précoce.

¹⁵ Brichler S et al. P0579: Epidemiological, clinical and virological features of hepatitis delta virus infection in France. Journal of Hepatology 2015 ;62: S532-S533.

PEGASYS (peginterféron alfa-2a), un des traitements actuellement recommandés, est utilisé hors-AMM. Il n'est pas susceptible d'être administré chez tous les patients et peut provoquer des effets indésirables difficiles à tolérer.

Le besoin médical de traitement contre le VHD est donc actuellement partiellement couvert.

3. Synthèse des données

L'examen initial d'HEPCLUDEX (bulévirtide) dans le traitement de l'hépatite D chronique avait principalement reposé sur 2 études cliniques et des données d'utilisation :

- MYR 202 : étude de phase II, descriptive, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée versus ténofovir en monothérapie, réalisée 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.
- MYR 203 : étude de phase II, descriptive, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée versus PEG-IFN alfa-2a en monothérapie, réalisée chez 30 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bulévirtide en monothérapie ou en association avec le PEG-IFN alfa-2a administré pendant 48 semaines.
- Données de l'ATUc : couvrant la période du 18 septembre 2019 au 17 mars 2020 et ayant inclus 144 patients.

Les principaux résultats déjà examinés et rapportés dans l'avis du 16/12/2020 sont rappelés ci-après :

- Démonstration de l'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 %).
- Obtention d'une réponse combinée (réponse virologique et normalisation des ALAT) chez seulement 20 % des patients à 24 semaines.

Ces données ont été jugées comme préliminaires (2 études de phase II). De plus, la CT a souligné 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.

3.1 Données disponibles

La réévaluation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) repose sur :

- MYR 301 : étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, réalisée chez 150 patients afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du bulévirtide administré par voie sous-cutanée quotidiennement pendant 144 semaines (2 mg ou 10 mg) par rapport à un traitement différé de 48 semaines dans le traitement de l'hépatite D chronique. Les patients traités sont suivis 96 semaines post traitement. Il est à noter que la levée de la conditionnalité de l'AMM a pu être possible via les données à 48 semaines de l'étude MYR 301.
- MYR 204 : étude de phase IIb, multicentrique, ouverte, randomisée, en groupes parallèles, comparative entre deux traitements et l'association des traitements afin d'évaluer l'efficacité du bulévirtide en association avec l'interféron pégylé pour une durée déterminée chez les patients atteints d'hépatite D chronique.
- Une étude en vie réelle exploitant les données SNDS : ayant pour objectif de caractériser les patients initiant un traitement par HEPCLUDEX (bulévirtide), mais également d'obtenir des

résultats d'observance, de persistance et d'autonomie des patients traités entre septembre 2019 et décembre 2022.

L'extension d'indication pédiatrique s'appuie sur une modélisation et une simulation de la pharmacocinétique et pharmacodynamique.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MYR 301 (Clinicaltrials.gov ; N° d'enregistrement : NCT03852719)

Il est à noter que la réévaluation ne concerne que bulévirtide 2 mg, les données concernant les bras évaluant l'efficacité et la tolérance du bulévirtide 10 mg ne seront pas détaillées. Cette dernière présentation ne dispose pas d'AMM à date.

Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en ouvert, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la sécurité du bulévirtide administré par voie sous-cutanée quotidiennement pendant 144 semaines (2 mg ou 10 mg) par rapport à un traitement différé de 48 semaines dans le traitement de l'hépatite Delta chronique (CHD). Les patients traités sont suivis 96 semaines post traitement.

L'étude a été conduite dans 16 centres dans 4 pays (Allemagne, Italie, Russie, Suède), entre le 17 avril 2019 – 30 septembre 2022 (1er patient inclus - dernier patient inclus), avec une analyse intermédiaire prévue à la semaine 144 de l'étude, au 30 septembre 2022 (dernière visite de patient à la semaine 144).

Pour être inclus, les sujets devaient être âgés de 18 à 65 ans (inclus), avoir des anticorps sériques anti-VHD ou ARN du VHD sérique/plasmatique positifs au moins 6 mois avant la sélection, ARN du VHD dans le sérum/plasma positif lors du dépistage, un taux d'alanine transaminase > 1 x LSN, mais inférieur à 10 x LSN, un taux d'albumine sérique > 28 g/L. Les sujets féminins devaient également avoir un test de grossesse urinaire négatif pour les femmes en âge de procréer, une ménopause depuis au moins 2 ans, être chirurgicalement stériles, avec abstinence de rapports hétérosexuels pendant toute la durée de l'étude, ou volonté d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode de double barrière ou contraception de barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin) pendant toute la durée de l'étude et pendant les 3 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude. Les sujets masculins devaient accepter d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode à double barrière ou contraception à barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin utilisé par les partenaires féminines) et de ne pas faire de don de sperme pendant toute la durée de l'étude et pendant les 3 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude.

Cf. annexe pour plus de précisions sur la méthodologie de l'étude.

Population de l'étude

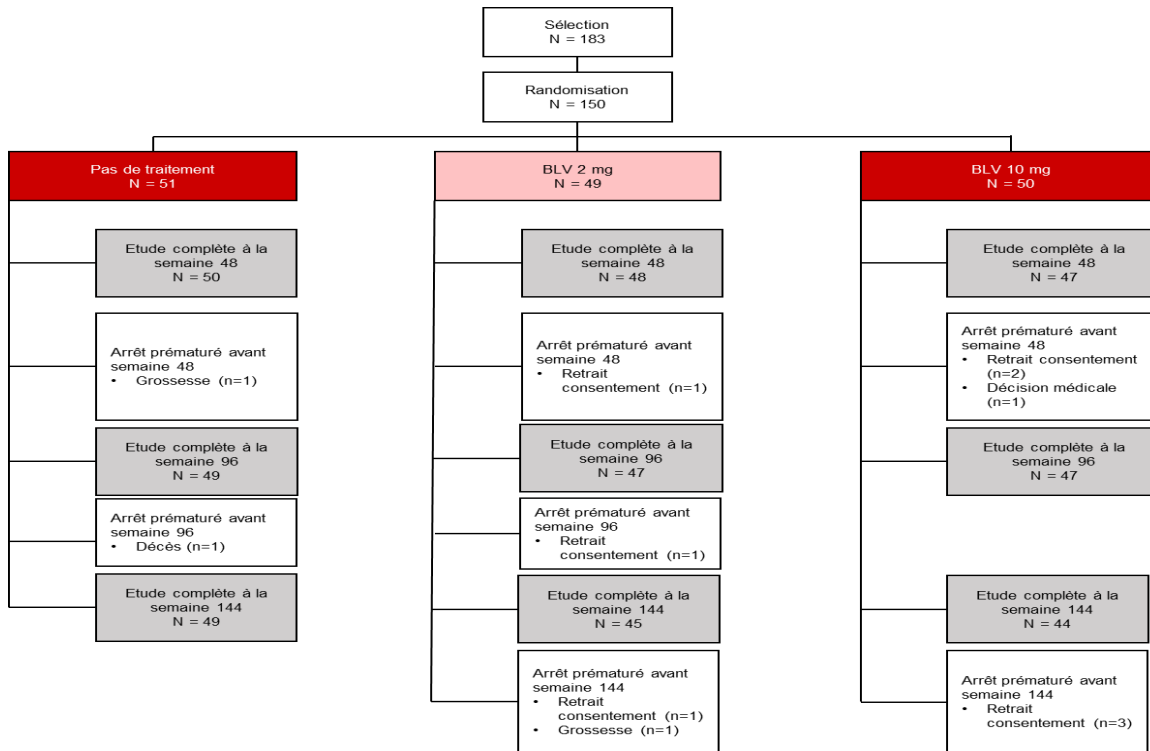
Au total, 150 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 51 dans le bras de traitement différé (DT),
- 49 dans le bras bulévirtide 2 mg (BLV 2 mg),
- 50 dans le bras bulévirtide 10 mg (BLV 10 mg).

A la semaine 144, sur ces 150 patients randomisés, 12 ont interrompu l'étude avant le gel des données. Les raisons de l'abandon étaient le retrait du consentement (groupe de traitement bulévirtide 2 mg :

3 patients ; groupe de traitement bulévirtide 10 mg : 5 patients), une grossesse (groupe DT avant de recevoir le traitement par bulévirtide 10 mg : 1 participante ; groupe bulévirtide 2 mg : 1 participante), le décès (groupe DT après le traitement par bulévirtide 10 mg : 1 participant) et la décision du médecin (groupe de traitement bulévirtide 10 mg : 1 participant) (Figure 1).

Figure 1 : Flow-chart MYR 301



A l'inclusion, l'âge moyen des patients inclus était de $41,8 \pm 8,4$ ans. La majorité des patients était de sexe masculin (57,3 %), et d'origine caucasienne (82,7%) ou asiatique (16,7%). Près de la moitié des patients avait une cirrhose à l'inclusion (47,3%). Les score de Child-Pugh moyen était de 5,3 (0,4) points, l'échantillon n'incluant que des participants avec une cirrhose légère (score de Child-Pugh A). Tous les participants des bras DT et BLV 2 mg étaient infectés par le génotype 1 du VHD.

Résultats sur le critère de jugement principal

La réponse combinée était définie comme un ARN du VHD indétectable [$< \text{LLOQ}$, limite inférieure de quantification, cible non détectée] ou une diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL associés à une normalisation du taux d'ALAT [définie comme une valeur des ALAT dans la fourchette normale].

À la semaine 48, la réponse combinée a été statistiquement supérieure dans le groupe traité par BLV 2 mg par rapport au groupe DT (qui était sans traitement) :

- 44,9 % (IC95% [30,7% ; 59,8 %] dans le groupe bulévirtide 2 mg ($p < 0,0001$ vs groupe DT)
- 2,0% dans le groupe DT (IC95% [0,0 % ; 10,4 %])

Les résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Réponse combinée à la semaine 48 – Analyse statistique de la différence dans les proportions de patients pour chaque groupe de traitement

Réponse combinée	Traitement retardé (DT) (N = 51)	Bulévirtide 2 mg (N = 49)	Bulévirtide 10 mg (N = 50)
Nombre de patients	51	49	50
Nombre de répondeurs	1	22	24
Proportion de répondeurs (IC95%)	2,0 (0,0% - 10,4%)	44,9 (30,7% - 59,8%)	48,0 (33,7% - 62,6%)
Différence de proportions (IC96%)	-	42,9 (27,0%-58,5%)	46,0 (30,5% - 61,4%)
Valeur de Pc	-	<0,0001	<0,0001

Il est à noter que le laboratoire rapporte les résultats de la réponse combinée jusqu'à la semaine 144 (cf. tableau 17 p 89 du MYR301 CSR 144S).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Parmi l'ensemble des critères de jugement secondaires, seul le critère de jugement secondaire clé sera décrit, c'est-à-dire l'indéteçtabilité de l'ARN du VHD, et le critère de normalisation des taux d'ALAT à la semaine 48.

La proportion de répondeurs (IC à 95 %) pour l'ARN du VHD indéteçtable a été de 12,2 % (4,6 % - 24,8 %) dans les groupes de traitement bulévirtide à 2 mg versus aucun patient dans le groupe DT jusqu'à la semaine 48 (tableau 3). La différence entre les deux groupes était non-significative (p = 0,41).

Tableau 3 : Proportion d'ARN VHD indéteçtable à la semaine 48

	Traitement retardé (DT) (N = 51)	Bulévirtide 2 mg (N = 49)	Bulévirtide 10 mg (N = 50)
Proportion de répondeurs, % (IC95%)	0,0% (Réf)	12,2% (4,6-24,8)	20,0% (10,0-33,7)
Différence entre les proportions, % (IC95%)	-	-	7,8 (-8,5-24,3)
Valeur de P	-	-	0,4139

À la semaine 48, la normalisation du taux d'ALAT a été atteinte par 51,0 % des patients du groupe BLV 2 mg et par 11,8 % des patients du groupe DT. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative (p <0,0001).

Tableau 4 : Normalisation du taux d'ALAT à la semaine 48

	Traitement retardé (DT) (N = 51)	Bulévirtide 2 mg (N = 49)	Bulévirtide 10 mg (N = 50)
Proportion avec une normalisation des ALAT, % (IC95%)	11,8% (4,4-23,9)	51,0% (36,3-65,6)	56,0% (41,3-70,0)
Différence entre les proportions, % (IC95%)	Réf	39,3 (19,9-55,8)	44,2 (25,8-59,9)
Valeur de P	Réf	<0,0001	<0,0001

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MYR 301 à l'aide des questionnaires :

- EQ-5D-3L - European Quality of Life (EuroQol) Group, 5-Dimension
- FSS – Fatigue Severity Test
- HQLQ – Hepatitis Quality of Life
- PWB – Échelle de bien être positif
- HLIM – Échelle des limitations spécifiques à l'hépatite
- HHD – Échelle de détresse sanitaire spécifique à l'hépatite

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude MYR 204 (Clinicaltrials.gov ; N° d'enregistrement : NCT03852433)

Il est à noter que la réévaluation ne concerne que bulévirtide 2 mg, les données concernant les bras évaluant l'efficacité et la tolérance du bulévirtide 10 mg ne seront pas détaillées. Cette dernière présentation ne dispose pas d'AMM à date.

Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude de IIb, multicentrique, ouverte, randomisée, en groupes parallèles, comparative entre deux traitements et l'association des traitements dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du bulévirtide en association avec l'interféron pégylé pour une durée déterminée chez les patients atteints d'hépatite Delta chronique.

L'étude a été conduite dans 17 centres dans 4 pays (France, Moldavie, Roumanie, Russie). Pour être inclus, les sujets devaient être âgés de 18 à 65 ans (inclus), avoir des anticorps sériques anti-VHD ou ARN du VHD sérique/plasmatique positifs au moins 6 mois avant la sélection, ARN du VHD dans le sérum/plasma positif lors de la sélection, un taux d'alanine transaminase > 1 x LSN, mais inférieur à 10 x LSN, un taux d'albumine sérique > 2,8 mg/dL et des hormones thyroïdiennes (TSH) dans les limites de la normale (y compris sous traitement médicamenteux pour le contrôle de la fonction thyroïdienne). Les sujets féminins devaient avoir une ménopause depuis au moins 2 ans, être chirurgicalement stériles, abstinentes de rapports hétérosexuels pendant toute la durée de l'étude, ou avec la volonté d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode de double barrière ou contraception de barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin) pendant toute la durée de l'étude et pendant les 3 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude. Les sujets masculins devaient accepter d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode à double barrière ou contraception à barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin utilisé par les partenaires féminines) et ne pas faire de don de sperme pendant toute la durée de l'étude et pendant les 6 mois qui suivent la dernière dose du médicament à l'étude.

Cf. annexe pour plus de précisions sur la méthodologie de l'étude.

Population de l'étude

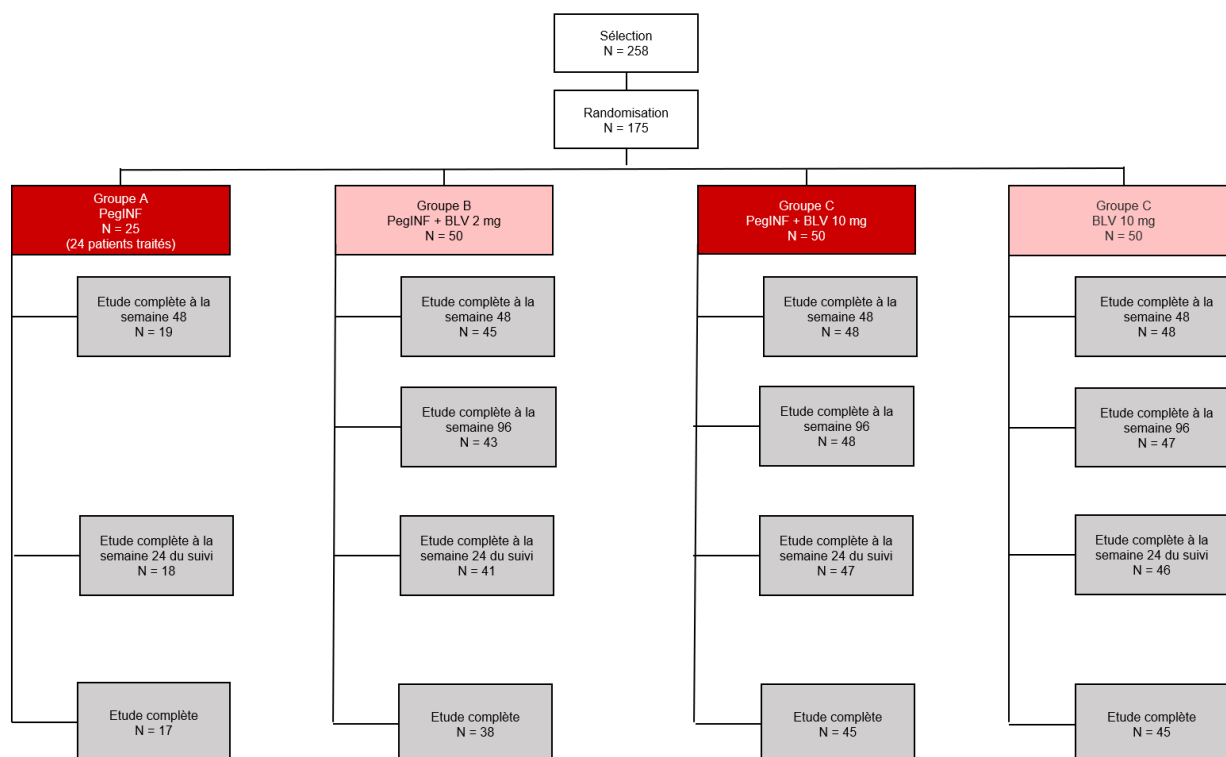
Au total, 150 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 25 dans le bras PegINF (groupe A),
- 50 dans le bras PegINF + bulévirtide 2 mg (groupe B),
- 50 dans le bras PegINF + bulévirtide 10 mg (groupe C) et

- 50 dans le bras bulévirtide 10mg (groupe D).

Le détail est présenté ci-contre (figure 2). Un patient dans le groupe A n'a pas été traité, de ce fait dans ce groupe, uniquement 24 patients ont été traités.

Figure 2 : Flow-chart MYR 304



A l'inclusion, l'âge moyen des patients inclus était de $41 \pm 8,7$ ans. La majorité des patients était de sexe masculin (71,3%) et d'origine caucasienne (86,8%) ou asiatique (8,6%). Près d'un tiers des patients avait une cirrhose à l'inclusion (33,9%), avec des scores de Child-Pugh compris entre 5 et 6 points. La majorité des patients était infectée par le génotype 1 du VHD (96,6%) (Tableau 6). S'agissant du VHB, c'est le génotype D qui était majoritaire (79,3%). L'identification des génotypes de VHB et VHD ne comportait pas de données manquantes dans les groupes A (Peg-INF) et B (BLV 2 mg + Peg-INF). Dans chaque bras, la moitié des patients avait eu un traitement antérieur à l'interféron alpha-pégylé. La moitié des participants prenaient un traitement contre le VHB de façon concomitante (52,3%).

Résultats sur le critère de jugement principal

Le critère principal d'efficacité était un ARN du VHD indétectable (défini comme une valeur d'ARN du VHD inférieure au LLOQ avec cible non détectée) à la semaine 24 après l'arrêt du traitement (semaine 120 pour les bras B, C et D)

Les proportions de patients ayant atteint un ARN du VHD indétectable à la semaine 24 après l'arrêt de traitement sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Réponse virologique à la semaine 24 dans l'étude MYR 204

	Groupe A Peg-INF N=24	Groupe B BLV 2 mg + Peg-INF N=50	Groupe C BLV 10 mg + Peg-INF N=50	Groupe D BLV 10 mg N=50
ARN du VHD indétectable à la semaine 24 après la fin prévue du traitement				
Répondeurs, n (%)	4 (16,7 %)	16 (32,0 %)	23 (46,0 %)	6 (12,0 %)
IC à 95 %	4,7 % à 37,4 %	19,5 % à 46,7 %	31,8 % à 60,7 %	4,5 % à 24,3 %
Différence de taux de réponse vs Groupe D	-	-	34,0 %	-
IC à 95 %	-	-	14,6 % à 50,4 %	-
Valeur de P	-	-	0,0003	-
Différence de taux de réponse vs Groupe A	-	15,3 %	29,3 %	-4,7 %
IC à 95 %	-	-8,2 % à 34,2 %	1,8 % à 48,2 %	-26,3 % à 11,8 %
Valeur de P	-	0,2631	0,0197	0,7186
Différence de taux de réponse vs Groupe B	-	-	14,0 %	-20,0 %
IC à 95 %	-	-	-5,5 % à 32,7 %	-36,1 % à -3,5 %
Valeur de P	-	-	0,2184	0,0283

Une proportion plus élevée de patients a atteint un ARN du VHD indétectable à la semaine 24 après la fin prévue du traitement dans le groupe B (32%) par rapport au groupe A (16,4 %). La différence entre les deux groupes est non-significative ($p = 0,26$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et seule la réponse virologique aux semaines 48 et 96 après la fin du traitement est présentée dans le tableau 6, à titre informatif.

Tableau 6 : ARN VHD indétectable à la semaine 48 et à la semaine 96 (groupes B, C et D)

	Groupe A Peg-INF N=24	Groupe B BLV 2 mg + Peg-INF N=50	Groupe C BLV 10 mg + Peg-INF N=50	Groupe D BLV 10 mg N=50
Semaine 48				
Répondeurs	5 (20,8%)	20 (40,0%)	30 (60,0%)	5 (10,0%)
IC 95%	7,1% à 42,2%	26,4% à 54,8%	45,2% à 73,6%	3,3% à 21,8%
Semaine 96				
Répondeurs	NA	22 (44,0%)	35 (70,0%)	11 (22,0%)
IC 95%	—	30,0% à 58,7%	55,4% à 82,1%	11,5% à 36,0%

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MYR 204 à l'aide des questionnaires :

- EQ-5D-3L - European Quality of Life (EuroQol) Group, 5-Dimension

- FSS – Fatigue Severity Test
- HQLQ – Hepatitis Quality of Life

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.3 Données de simulation PK/PD – extension pédiatrique

Le modèle a été élaboré à partir des données de 4 études cliniques dont trois de phase II (MYR-202, MYR-203 et MYR-204) et une de phase III (MYR-301) réalisées dans une population de patients adultes. L'étude MYR-301 étant toujours en cours au moment de l'analyse, seules les données intermédiaires disponibles jusqu'à la semaine 48 ont été incluses.

Les expositions à HEPCLUDEX (bulévirtide) et aux sels biliaires chez les participants pédiatriques âgés de 3 à moins de 18 ans ont été initialement extrapolées à partir des données adultes à l'aide d'une modélisation basée sur les données PK et sels biliaires de l'étude clinique adulte. La recommandation posologique dans ces premières analyses a été confirmée en affinant le modèle PopPK/PD pour intégrer une relation bidirectionnelle entre les concentrations de sels biliaires dans le plasma et la PK du BLV et les simulations pédiatriques.

Le modèle final du bulévirtide avec les sels biliaires combine un modèle PK pour le bulévirtide et un modèle PD pour les sels biliaires. Le modèle PK a une absorption de premier ordre et une clairance linéaire et non linéaire parallèle. Le modèle PD montre que le bulévirtide dans le plasma inhibe l'élimination des sels biliaires par le sodium taurocholate co-transporting polypeptide (STCP). Il n'y a pas de différence attendue dans le fonctionnement du récepteur STCP en fonction de l'âge, donc ces variations ne sont pas prises en compte dans le modèle. Le modèle PK inclut l'effet du poids corporel, et le modèle PD inclut l'effet de l'AST sur les niveaux des sels biliaires. La cirrhose hépatique a été exclue du modèle car son effet sur les niveaux de sels biliaires n'a pas significativement changé la précision du modèle.

Le modèle PopPK/PD adulte mis à jour a été utilisé pour estimer les expositions à l'état d'équilibre et les niveaux correspondants d'acides biliaires chez les patients pédiatriques infectés par le VHD. Plus précisément, les paramètres PK (AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough}, T_{max}, et t_{1/2}), et les concentrations de sels biliaires ont été estimés pour l'administration sous-cutanée chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 3 à < 18 ans, pesant ≥ 10 kg, et pour des groupes d'âge spécifiques (c'est-à-dire ≥ 3 à < 6 ans, ≥ 6 à < 12 ans et ≥ 12 à < 18 ans).

Par la suite le modèle a été extrapolé aux données pédiatriques. La description des résultats est disponible dans la partie 6. Annexes du présent document.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude MYR 301

Exposition au traitement

La durée moyenne (SD) du traitement à la semaine 144 était de :

- 139,8 (18,40) semaines dans le groupe bulévirtide 2 mg, avec une adhésion au traitement de 96,75% (12,87%)

- 135,0 (32,08) semaines dans le groupe bulévirtide 2 mg, avec une adhésion au traitement de 93,39% (22,30%).

Événements indésirables

Au cours des 48 premières semaines de l'étude, les pourcentages de patients de chaque groupe de traitement ayant subi au moins un EI étaient les suivants :

- Groupe DT : 80,4 %, 41 patients
- Groupe de traitement bulévirtide 2 mg : 83,7 %, 41 patients

Dans l'ensemble, la majorité des EI étaient de grade 1 (léger) ou 2 (modéré).

Dans le groupe de traitement bulévirtide 2 mg, 49,0 % (24 sur 49) des patients, ont eu des EI considérés comme étant liés au traitement par l'investigateur. Un pourcentage similaire de patients dans chaque groupe a eu des EIG (groupe DT : 2,0 %, 1 patient ; groupe de traitement bulévirtide 2 mg : 4,1 %, 2 patients). Aucun EIG n'a été considéré lié au traitement de l'étude par les investigateurs. Aucun décès n'est survenu et aucun EI lié au traitement n'a conduit à un arrêt du traitement de l'étude.

Au cours de la semaine 144 de l'étude, les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI ont été de 98,0% (n=48) dans le groupe bulévirtide 2 mg et 96,0% (n= 48) dans le groupe bulévirtide 10 mg.

À la semaine 144, une augmentation des proportions de patients ayant eu au moins un EI a été observée, ainsi que des EI de grade 2 ou supérieur et de grade 3 ou supérieur (toutes causalités confondues et EI liés au BLV), par rapport à la semaine 48, ce qui était attendu.

Dans le groupe passant de l'absence de traitement à BLV 10 mg entre la semaine 48 et la semaine 144 (représentant 96 semaines de traitement par BLV 10 mg), 46 patients sur 50 (92,0 %) ont eu au moins un EI. De plus, un participant est décédé dans ce groupe entre la semaine 48 et la semaine 144 des suites d'un myélome à plasmocytes, considéré comme non lié au BLV (Cf. Tableau 24 p128 du MYR301 CSR 144S).

Événements indésirables survenus au cours du traitement les plus fréquents

Effets indésirables courants de la semaine 0 à la semaine 48

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés par groupe de traitement (incidence \geq 10 % dans un groupe de traitement) au cours des 48 premières semaines de l'étude étaient les suivants :

- Groupe sans traitement BLV : déficit en vitamine D (25,5 %, 13 patients) ; leucopénie (19,6 %, 10 patients) ; et thrombopénie (15,7 %, 8 patients).
- Groupe BLV 2 mg : céphalées (18,4 %, 9 patients) ; déficit en vitamine D et leucopénie (14,3 %, 7 patients chacun) ; prurit (12,2 %, 6 patients) ; et thrombopénie, éosinophilie et fatigue (10,2 %, 5 patients chacun).
- Groupe BLV 10 mg : céphalées (20,0 %, 10 patients) ; prurit, fatigue et déficit en vitamine D (14,0 %, 7 patients chacun) ; et leucopénie, thrombopénie, neutropénie, éosinophilie, érythème au site d'injection, réaction au site d'injection et douleur abdominale haute (10,0 %, 5 patients chacun).

Effets indésirables courants jusqu'à la semaine 144

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par groupe de traitement (incidence \geq 10 % dans un groupe de traitement) jusqu'à la semaine 144 étaient les suivants :

- Groupe sans traitement puis BLV 10 mg (semaines 48-144) : déficit en vitamine D (28,0 %, 14 patients) ; céphalées, leucopénie et thrombopénie (14,0 %, 7 patients chacun) ; et lymphopénie et COVID-19 (12,0 %, 6 patients chacun).
- Groupe BLV 2 mg : déficit en vitamine D (44,9 %, 22 patients) ; céphalées, leucopénie et thrombopénie (20,4 %, 10 patients chacun) ; neutropénie et lymphopénie (16,3 %, 8 patients)

chacun) ; arthralgies et fatigue (14,3 %, 7 patients chacun) ; prurit (12,2 %, 6 patients) ; et augmentation des ALAT, anémie, COVID-19, éosinophilie et rhinopharyngite (10,2 %, 5 patients chacun).

- Groupe BLV 10 mg : déficit en vitamine D (38,0 %, 19 patients) ; céphalées (24,0 %, 12 patients) ; neutropénie (20,0 %, 10 patients) ; fatigue et leucopénie (18,0 %, 9 patients chacun) ; thrombopénie, arthralgies, prurit et COVID-19 (16,0 %, 8 patients chacun) ; lymphopénie, réaction au site d'injection, nausées et infection urinaire (12,0 %, 6 patients chacun) ; et éosinophilie, érythème au site d'injection et douleur abdominale haute (10,0 %, 5 patients chacun).

Événements indésirables liés au traitement

A la semaine 48, un plus grand nombre de patients du groupe BLV 10 mg a eu des EI liés au traitement par rapport au groupe BLV 2 mg (36 patients, soit 72,0 %, contre 24 patients, soit 49,0 %).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés par groupe de traitement au cours des 48 premières semaines de l'étude étaient les suivants :

- Groupe BLV 2 mg : prurit (10,2 %, 5 patients), éosinophilie (8,2 %, 4 patients), ainsi que nausées et réactions au site d'injection (6,1 %, 3 patients chacun).
- Groupe BLV 10 mg : prurit (14,0 %, 7 patients), céphalées, érythème au site d'injection et réaction au site d'injection (10,0 %, 5 patients chacun), ainsi que fatigue et carence en vitamine D (8,0 %, 4 patients chacun).

Le profil de tolérance, est resté globalement inchangé à la semaine 144 par rapport à la semaine 48, à quelques exceptions près :

- Groupe BLV 2 mg : des patients supplémentaires ont eu des cas de lymphopénie, thrombopénie, fatigue, érythème au site d'injection, carence en vitamine D et céphalées (6,1 %, 3 patients chacun) ; neutropénie, polyglobulie, leucopénie et hématome au site d'injection (4,1 %, 2 patients chacun) ; douleurs abdominales, élévation des transaminases (ALT) et rash (2,0 %, 1 participant chacun).
- Groupe BLV 10 mg : des patients supplémentaires ont eu des cas de prurit (16,0 %, 8 patients) ; carence en vitamine D (14,0 %, 7 patients) ; réaction au site d'injection (12,0 %, 6 patients) ; fatigue (10,0 %, 5 patients) ; nausées (8,0 %, 4 patients) ; neutropénie, arthralgies et leucopénie (6,0 %, 3 patients chacun) ; œdème périphérique et troubles de l'attention (4,0 %, 2 patients chacun) ; ainsi qu'une hyperbilirubinémie (2,0 %, 1 participant).

Le groupe DT vers BLV 10 mg a eu un taux de 46,0 % (23 patients) d'EI liés au traitement entre les semaines 48 et 144.

Les EI les plus fréquemment signalés dans ce groupe entre les semaines 48 et 144 étaient les suivants : fatigue, réaction au site d'injection et céphalées (6,0 %, 3 patients chacun) ; ainsi qu'anémie, douleur abdominale, érythème au site d'injection, rash au site d'injection, hyperbilirubinémie et carence en vitamine D (4,0 %, 2 patients chacun).

Événements indésirables graves

Aucun des EIG n'a été jugé lié au traitement de l'étude par les investigateurs.

La majorité des EIG ont été rapportés chacun chez un seul participant des groupes de traitement. Trois patients ont expérimenté plus d'un EIG : 1 participant du groupe de traitement BLV 10 mg a eu une fracture de vertèbres lombaires et une tumeur phyllode, 1 participant du groupe DT a eu une lithiase biliaire et le COVID-19, et 1 participant du groupe de traitement BLV 2 mg a eu une dépression, des maux de tête et une hémiparésie.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Tolérance hépatique

Jusqu'à la semaine 144, tous les EI potentiellement indicatifs d'un trouble hépatique étaient de gravité 1 ou 2, et aucun n'a entraîné l'arrêt du médicament à l'étude.

À la semaine 48, les effets indésirables hépatiques répondant aux critères de recherche prédéfinis, par groupe de traitement, étaient les suivants :

- Groupe DT (pas de traitement BLV) : augmentation de l'ALT (7,8 %, 4 patients) ; augmentation de l'AST (5,9 %, 3 patients) ; augmentation de la GGT (2,0 %, 1 participant).
- Groupe de traitement BLV 2 mg : augmentation de l'ALT, hyperbilirubinémie et augmentation de la bilirubine sanguine (4,1 %, 2 patients chacun) ; augmentation de l'AST et douleur hépatique (2,0 %, 1 participant chacun).
- Groupe de traitement BLV 10 mg : augmentation de l'ALT (6,0 %, 3 patients) ; hyperbilirubinémie et augmentation de la GGT (4,0 %, 2 patients chacun) ; augmentation de l'AST et de la bilirubine sanguine (2,0 %, 1 participant chacun).

À la semaine 144, les proportions de patients ayant eu des effets indésirables hépatiques ont été de 28,6 % (14 patients) dans le groupe BLV 2 mg et de 20,0 %, 10 patients dans le groupe BLV 10 mg.

Jusqu'à la semaine 144, 8,2 % (4 sur 49 patients) dans le groupe de traitement BLV 2 mg, 12,0 % (6 sur 50 patients) dans le groupe de traitement immédiat BLV 10 mg, et 4,0 % (2 sur 50 patients) dans le groupe DT puis BLV 10 mg ont eu des effets indésirables hépatiques considérés comme liés au médicament de l'étude. Parmi ces 12 patients, la majorité des effets indésirables hépatiques se sont résolus, à l'exception d'un participant dans le groupe de traitement BLV 2 mg ayant eu un effet indésirable de Grade 1 d'augmentation de l'ALT le Jour 926, considéré comme lié au BLV.

Il y a eu 5 patients supplémentaires qui ont eu des effets indésirables hépatiques non résolus jusqu'à la semaine 144, tous considérés comme non liés au traitement de l'étude.

Tolérance rénale

À la semaine 48, la proportion de patients ayant rapporté des EI dans la catégorie des troubles rénaux et urinaires était faible dans tous les groupes de traitement : Groupe DT 3 patients (5,9 %) ; groupe bulévirtide 2 mg, 4 patients (8,2 %).

La proportion de patients ayant eu des EI liés à des troubles rénaux et urinaires est restée faible à la semaine 144, avec une augmentation d'un patient dans le groupe de traitement bulévirtide 2 mg.

Décès

Un participant du groupe DT est décédé à la suite d'un EI de type myélome plasmocytaire, l'investigateur n'a pas considéré cet événement comme lié au traitement de l'étude.

Erreur ! Source du renvoi introuvable.

3.3.1.2 Etude MYR 204

Exposition au traitement

Les durées d'exposition sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques générales de la tolérance

	Groupe A Peg-IFN (N = 24)	Groupe B BLV 2 mg + Peg-IFN (N = 50)	Groupe C BLV 10 mg + Peg-IFN (N = 50)	Groupe D BLV 10 mg (N = 50)
Exposition au traitement				
Durée moyenne du traitement (SD) avec le BLV jusqu'à la semaine 96	-	86,06 (26,69)	92,97 (16,02)	92,98 (14,71)
Durée moyenne du traitement (SD) avec le Peg-IFN jusqu'à la semaine 48	39,95 (16,95)	44,03 (11,84)	45,73 (8,01)	-
Evénements indésirables				
Els	22 (91,7%)	49 (98,0%)	50 (100,0%)	42 (84,0%)
Els considérés comme liés au BLV	-	25 (50,0%)	21 (42,0%)	22 (44,0%)
Els considérés comme liés au Peg-IFN	21 (87,5%)	49 (98,0%)	50 (100,0%)	-
EIG	3 (12,5%)	3 (6,0%)	8 (16,0%)	2 (4,0%)

Événements indésirables

Aucun de ces EIG survenus pendant le traitement n'a été considéré comme lié au BLV.

Les pourcentages d'EIG liés au Peg-IFN ont été de 4,1% dans le groupe A (1 patient), 4,0% dans le groupe B (2 patients) et 2,0% dans le groupe C (1 patient).

Un participant dans chaque groupe B et C est décédé pendant l'étude ; le participant du groupe B est décédé d'un EIG à type d'astrocytome anaplasique, tandis que le participant du groupe C est décédé d'un EIG post-traitement à type d'hémorragie sur varices œsophagiennes. Ces deux cas n'ont pas été considérés comme liés au BLV ou au Peg-IFN.

Événements indésirables survenus au cours du traitement les plus fréquents

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés par groupe de traitement (incidence $\geq 10\%$ dans un groupe de traitement) étaient les suivants :

- Groupe A : thrombopénie (58,3%, 14 patients), leucopénie (54,2 %, 13 patients), neutropénie (50,0%, 12 patients), syndrome grippal (41,7%, 10 patients), élévation des taux d'ALT et d'aspartate aminotransférase (AST) (33,3%, 8 patients chacun) et lymphopénie (29,2%, 7 patients).
- Groupe B : leucopénie (52,0%, 26 patients), neutropénie et thrombopénie (46,0%, 23 patients chacun) et syndrome grippal (44,0%, 22 patients).
- Groupe C : neutropénie (56,0%, 28 patients), leucopénie (54,0%, 27 patients), thrombopénie (48,0%, 24 patients) et syndrome grippal (40,0%, 20 patients).

- Groupe D : carence en vitamine D (26,0%, 13 patients), thrombopénie et leucopénie (16,0%, 8 patients chacun), céphalées (14,0%, 7 patients) et neutropénie (12,0%, 6 patients).

Événements indésirables liés au traitement

Dans les groupes B, C et D, respectivement 25 patients (50,0 %), 21 patients (42,0 %) et 22 patients (44,0 %), ont eu des EI considérés comme liés au BLV. Les EI les plus fréquemment rapportés et considérés comme liés au BLV dans chaque groupe de traitement étaient les suivants :

- Groupe B : réaction au site d'injection (10,0%, 5 patients), augmentation de la lipase (8,0%, 4 patients), syndrome grippal et érythème au site d'injection (6,0%, 3 patients chacun).
- Groupe C : réaction au site d'injection et augmentation des acides biliaires (8,0%, 4 patients chacun), ainsi qu'érythème au site d'injection, prurit, augmentation des ALT et AST, déficit en vitamine D et asthénie (6,0%, 3 patients chacun).
- Groupe D : érythème au site d'injection, céphalées et augmentation de la lipase (8,0%, 4 patients chacun), ainsi que prurit (6,0%, 3 patients).

Dans les groupes A, B et C, respectivement 21 patients (87,5 %), 49 patients (98,0 %) et 50 patients (100,0 %), ont présenté des EI considérés comme liés au Peg-IFN. Les EI les plus fréquemment rapportés et considérés comme liés au Peg-IFN dans chaque groupe de traitement étaient les suivants :

- Groupe A : thrombopénie (58,3%, 14 patients), leucopénie (54,2%, 13 patients), neutropénie (50,0%, 12 patients) et syndrome grippal (41,7%, 10 patients).
- Groupe B : leucopénie (52,0%, 26 patients), neutropénie et thrombopénie (46,0%, 23 patients chacun) et syndrome grippal (44,0%, 22 patients).
- Groupe C : neutropénie (56,0%, 28 patients), leucopénie (54,0%, 27 patients), thrombopénie (48,0%, 24 patients) et syndrome grippal (40,0%, 20 patients).

Événements indésirables graves

Aucun des EIG n'a été jugé lié au BLV par les investigateurs. Trois patients ont eu des EIG non liés au traitement BLV : un carcinome hépatocellulaire de grade 3 chez un participant du groupe B, une trisomie 21 et une communication interauriculaire (toutes deux de grade 3) chez le fœtus d'une participante du groupe C qui est devenue enceinte plusieurs mois après avoir reçu la dernière dose de BLV, et un ictère de grade 3 chez un participant du groupe D.

Les EIG liés au Peg-IFN étaient une fièvre de grade 2 chez un participant du groupe A, une sinusite chronique de grade 3 chez un participant du groupe B, une cellulite au site d'injection de grade 3 chez un participant du groupe B et une lésion hépatique induite par le médicament de grade 3 chez un participant du groupe C.

Deux des EIG (astrocytome anaplasique et hémorragie sur varices œsophagiennes, tous deux non liés au BLV ou au Peg-IFN) ont été associés à une issue fatale.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Tolérance hépatique

La plupart des EI hépatiques survenus au cours du traitement en termes de sévérité étaient de grade 1 ou 2, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par BLV.

Les proportions de patients ayant eu des EI hépatiques au cours du traitement dans chaque groupe étaient les suivantes (jusqu'à la semaine 48 pour le Groupe A et jusqu'à la semaine 96 pour les Groupes B, C et D) :

- Groupe A : 8 patients (33,3 %)
- Groupe B : 9 patients (18,0 %)

- Groupe C : 15 patients (30,0 %)
- Groupe D : 9 patients (18,0 %)

Il est à noter qu'un participant du groupe B, recevant BLV 2 mg + Peg-IFN α , a eu des effets indésirables hépatiques au cours du traitement, incluant un ictère (Grade 2), survenu au jour 336 et résolu au jour 345, ainsi qu'une augmentation de la bilirubine sanguine (Grade 3), débutant au jour 337 et n'ayant pas été résolue. Ces événements étaient non graves et n'ont pas été considérés comme liés au BLV ou au Peg-IFN α .

Tolérance rénale

Comme les sels biliaires peuvent être excrétés par voie rénale et que leur élévation peut survenir pendant le traitement par BLV, la sécurité rénale sous traitement par BLV a été évaluée. Les proportions de patients présentant des EI « Troubles rénaux et urinaires » par groupe de traitement étaient les suivantes :

- Groupe A : 1 patient (4,2 %)
- Groupe B : 1 patient (2,0 %)
- Groupe C : 6 patients (12,0 %)
- Groupe D : 6 patients (12,0 %)

Dans le groupe A, il s'agissait d'un cas de protéinurie chez 1 participant (4,2 %). Dans le groupe B, il s'agissait d'un cas de dysurie chez 1 participant (2,0 %). Dans le groupe C, les cas comprenaient protéinurie chez 3 patients (6,0 %), glycosurie chez 2 patients (4,0 %) et bilirubinurie chez 1 participant (2,0 %). Dans le groupe D, les cas comprenaient protéinurie chez 4 patients (8,0 %), leucocyturie chez 1 participant (2,0 %) et lithiase rénale chez 1 participant (2,0 %).

La plupart des EI rénaux et urinaires étaient de grade 1 et considérés comme non liés au BLV ni au Peg-IFN.

Décès

Deux patients sont décédés au cours de l'étude : un participant dans le groupe B et un participant dans le groupe C. L'un des décès était dû à un EIG à type d'astrocytome anaplasique (participant du groupe B), et l'autre participant est décédé en raison d'un EIG non lié au traitement, une hémorragie sur varices œsophagiennes (participant du groupe C). Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au BLV ni au Peg-IFN.

3.3.2 Données issues des du PGR et des PSUR

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

Le plan de gestion des risques (PGR) présenté dans ce dossier est issu de la version 7.0 du PGR approuvé du 03 février 2025 et qui s'appuie sur des données cumulatives s'arrêtant au 30 juillet 2024. Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes concernant la spécialité HEPCLUDEX (bulévirtide) sont présentés dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	- Exacerbation de l'hépatite après arrêt du médicament
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère - Utilisation chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée - Tolérance à long terme de l'augmentation des acides biliaires

Le PGR ne prévoit par ailleurs aucune action de minimisation du risque additionnel pour HEPCLUDEX (bulévirtide).

3.3.2 Données issues des PSUR

Le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) disponible pour Hepcludex couvre la période du 31 janvier 2024 au 30 juillet 2024.

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période couverte par cette mise à jour de sécurité.

Au 30 juillet 2024, environ 751 patients ont été exposés au BLV dans le cadre d'études cliniques. Le bulevirtide a été approuvé pour la première fois en Russie le 28 novembre 2019 sous le nom commercial Myrcludex B®. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle dans l'Union Européenne le 31 juillet 2020 sous le nom commercial Hepcludex. Une autorisation de mise sur le marché complète a été accordée dans l'UE le 18 juillet 2023. Depuis sa première autorisation de mise sur le marché, l'exposition cumulée est estimée à 5 668 années-patients de traitement, dont 1 993 années-patients au cours de la période de rapport.

Aucun problème de sécurité majeur n'a été identifié après évaluation des données présentées dans ce PSUR et l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque reste positive dans le cadre de l'indication approuvée et des études cliniques.

3.3.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- maux de tête,
- démangeaisons,
- réactions au site d'injection, telles qu'un gonflement, une rougeur, une irritation, des bleus, des démangeaisons, une éruption cutanée, un durcissement, une infection ou une douleur localisée.

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- vertiges,
- nausées,
- fatigue,
- syndrome grippal,
- douleurs articulaires.

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques, incluant une réaction anaphylactique (une réaction allergique soudaine pouvant mettre la vie en danger).

Les symptômes de réaction allergique peuvent inclure :

- difficulté respiratoire ou sifflement,
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème),
- éruption cutanée,
- changement de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque.

Les symptômes d'une réaction anaphylactique sont comparables à ceux d'une réaction allergique, mais ils sont plus sévères et nécessitent des soins médicaux immédiats.

Les analyses de sang peuvent aussi révéler :

- une augmentation du taux d'acides biliaires dans le sang (très fréquente),
- une augmentation du nombre de globules blancs (éosinophiles) (fréquente).

Cf. RCP pour plus de détails.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Objectif et schéma de l'étude

Une étude initiée par le laboratoire a été réalisée à partir du SNDS (Système National des Données de Santé) afin de décrire les caractéristiques des patients initiant un traitement par HEPCLUDEX (bulévirtide), et de fournir des données de persistance, d'observance et d'autonomie des patients. Ce rapport couvre la période à compter de septembre 2019 jusqu'en décembre 2022, dernières données disponibles. Cette étude n'est pas publiée à date, et les résultats sont présentés à titre informatif.

Description des patients inclus

Le Tableau 8 présente les caractéristiques des patients inclus dans l'échantillon. Entre septembre 2019 et décembre 2022, 498 patients ont débuté un traitement par HEPCLUDEX (bulévirtide). Ils sont majoritairement de sexe masculin (69,5%) et ont en moyenne $42,5 \pm 11,2$ ans.

Les patients sont majoritairement bénéficiaires de la complémentaire santé solidaire (69,3%). Ils sont 76,7% à être en situation précaire et reçoivent au moins une des aides suivantes : CMUc, ACS et AME.

Tableau 8 : Données socio-démographiques

	Initiation entre septembre 2019 and juin 2020 (N=82)	Initiation entre juillet 2020 and décembre 2021 (N=271)	Initiation entre janvier 2022 and décembre 2022 (N=145)	Total patients Hepcludex (N=498)
Sexe, N (%)	82	271	145	498
Homme	57 (69,5)	189 (69,7)	100 (69,0)	346 (69,5)
Femme	25 (30,5)	82 (30,3)	45 (31,0)	152 (30,5)
Manquant	0	0	0	0
Age, N	82	271	145	498
Moyenne (ET)	42.5 (11,2)	42.4 (11,5)	42.6 (11,4)	42.5 (11,4)
Médiane (IC95%)	42.0 (36.0 ; 50.0)	41.0 (35.0 ; 50.0)	42.0 (36.0 ; 50.0)	41.0 (35.0 ; 50.0)
Min ;Max	[18 ;73]	[17 ;80]	[19 ;77]	[17 ;80]
Manquant	0	0	0	0
Complémentaire Santé Solidaire (CMUc), N (%)	82	271	145	498
Oui	62 (75.6)	184 (67.9)	99 (68.3)	345 (69.3)
Non	20 (24.4)	87 (32.1)	46 (31.7)	153 (30.7)
Manquant	0	0	0	0
Aide au paiement d'une complémentaire santé (ACS), N (%)	82	271	145	498

Oui	2 (2.4)	8 (3.0)	2 (1.4)	12 (2.4)
Non	80 (97.6)	263 (97.0)	143 (98.6)	486 (97.6)
Manquant	0	0	0	0
Aide Médicale de l'État (AME), N (%)	82	271	145	498
Oui	7 (8.5)	35 (12.9)	23 (15.9)	65 (13.1)
Non	75 (91.5)	236 (87.1)	122 (84.1)	433 (86.9)
Manquant	0	0	0	0
Patients en situation précaires (CMUc or ACS or AME), N (%)	82	271	145	498
Oui	65 (79.3)	203 (74.9)	114 (78.6)	382 (76.7)
Non	17 (20.7)	68 (25.1)	31 (21.4)	116 (23.3)
Manquant	0	0	0	0
Index de déprivation, N (%)	75	241	134	450
1 – Moins privilégiés	20 (26.7)	49 (20.3)	24 (17.9)	93 (20.7)
2	18 (24.0)	50 (20.7)	35 (26.1)	103 (22.9)
3	9 (12.0)	60 (24.9)	35 (26.1)	104 (23.1)
4	17 (22.7)	38 (15.8)	19 (14.2)	74 (16.4)
5 – Plus privilégiés	11 (14.7)	44 (18.3)	21 (15.7)	76 (16.9)
Manquant	7	30	11	48

Le tableau 9 présente les comorbidités chez les patients traités par HEPCLUDEX (bulévirtide). La comorbidité la plus fréquemment rapportée est l'hypertension artérielle (18,3% des patients). Un patient sur 10 présente également une infection au VIH. Pour les autres comorbidités, 3,6% des patients sont atteints de diabète, 3,6% sont atteints d'obésité morbide, 1,2% ont des troubles addictifs liés au tabagisme pris en charge et 7,8% ont une consommation de drogue actuelle ou antérieure.

Tableau 9 : Comorbidités des patients

	Initiation entre septembre 2019 and juin 2020 (N=82)	Initiation entre juillet 2020 and décembre 2021 (N=271)	Initiation entre janvier 2022 and décembre 2022 (N=145)	Total patients Hepcludex (N=498)
Hypertension artérielle, N (%)	82	271	145	498
Oui	17 (20.7)	53 (19.6)	21 (14.5)	91 (18.3)
Non	65 (79.3)	218 (80.4)	124 (85.5)	407 (81.7)
Manquant	0	0	0	0
Diabète, N (%)	82	271	145	498
Oui	3 (3.7)	7 (2.6)	8 (5.5)	18 (3.6)
Non	79 (96.3)	264 (97.4)	137 (94.5)	480 (96.4)
Manquant	0	0	0	0
VIH, N (%)	82	271	145	498
Oui	14 (17.1)	31 (11.4)	13 (9.0)	58 (11.6)
Non	68 (82.9)	240 (88.6)	132 (91.0)	440 (88.4)

Manquant	0	0	0	0
Obésité morbide, N (%)	82	271	145	498
Oui	4 (4.9)	7 (2.6)	7 (4.8)	18 (3.6)
Non	78 (95.1)	264 (97.4)	138 (95.2)	480 (96.4)
Manquant	0	0	0	0
Troubles addictifs liés au tabagisme *, N (%)	82	271	145	498
Oui	3 (3.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	6 (1.2)
Non	79 (96.3)	268 (98.9)	145 (100.0)	492 (98.8)
Manquant	0	0	0	0
Consommation actuelle ou antérieure de drogue, N (%)	82	271	145	498
Oui	9 (11.0)	20 (7.4)	10 (6.9)	39 (7.8)
Non	73 (89.0)	251 (92.6)	135 (93.1)	459 (92.2)
Manquant	0	0	0	0

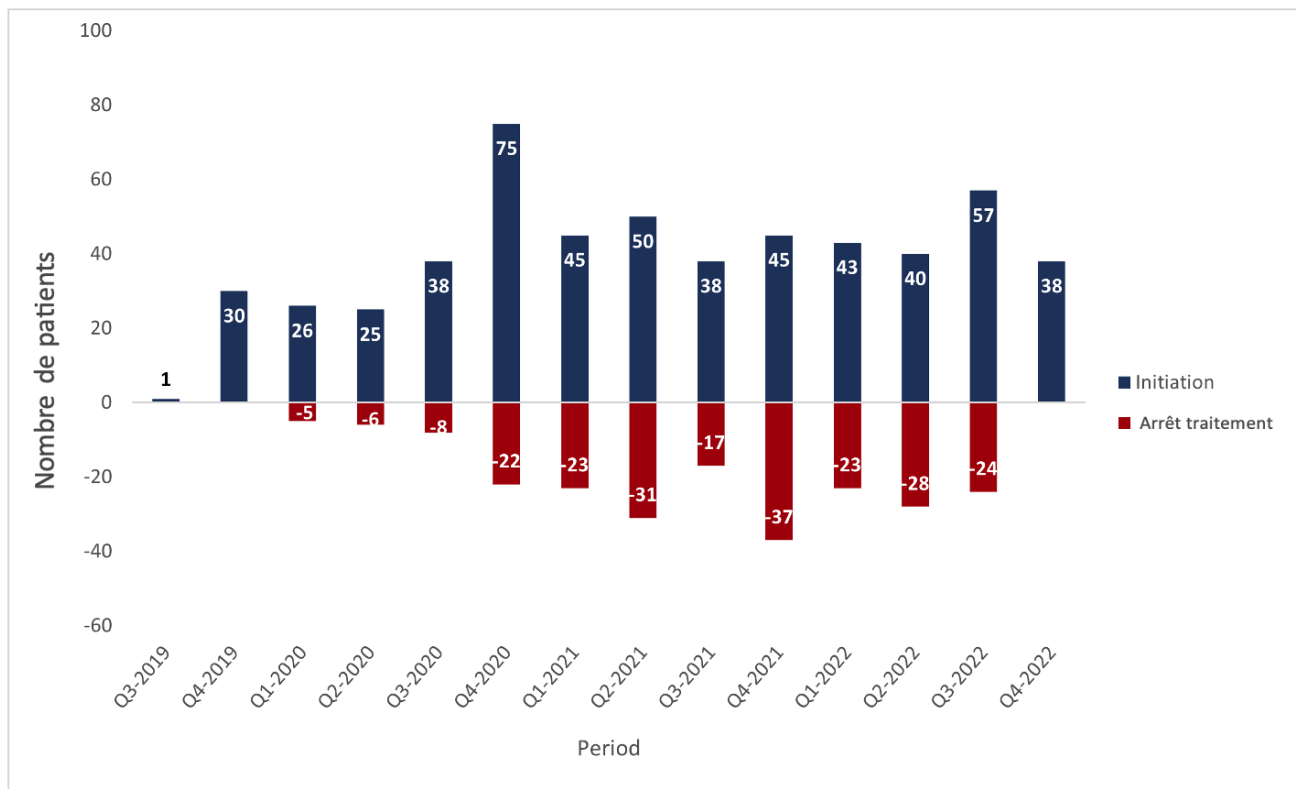
(*) Au moins une hospitalisation pour troubles mentaux et du comportement liés au tabagisme (CIM-10 : F17) ET/OU au moins 3 délivrances de substituts nicotiques (codes ATC : N07BA01, N07BA03, N06AX12)

Données d'utilisation du traitement

La figure 3 représente les initiations et les arrêts de traitement sur la période d'étude.

Parmi les 498 patients traités par HEPCLUDEX (bulévirtide) sur la période, il y a eu 551 initiations et 224 arrêts. 51 patients ont réinitié le traitement, dont deux patients ont réinitié 2 fois.

Figure 3 : Description de l'initiation et de l'arrêt de traitement par HEPCLUDEX (bulévirtide)



Sur la durée d'étude, 34,3% des patients ont un arrêt permanent de traitement (90 jours d'arrêt de traitement sans reprise ultérieure) et 10,2% ont eu un arrêt temporaire (90 jours d'arrêt de traitement avec reprise) (tableau 10). Concernant l'arrêt de traitement temporaire, il est survenu en médiane au bout de 211 jours, avec reprise de traitement en médiane au bout de 188 jours.

Tableau 10 : Durée de traitement et arrêt

	Initiation entre septembre 2019 and juin 2020 (N=82)	Initiation entre juillet 2020 and décembre 2021 (N=271)	Initiation entre janvier 2022 and décembre 2022 (N=145)	Total patients Hepcludex (N=498)
Durée de traitement par Hepcludex, en jours, N	82	271	145	498
Moyenne (ET)	537.4 (287.6)	404.5 (203.9)	138.5 (89.6)	348.9 (242.6)
Médiane (IC95%)	501.5 (303.0 ; 809.0)	409.0 (264.0 ; 567.0)	110.0 (66.0 ; 210.0)	318.0 (139.0 ; 513.0)
Min ; Max	[31 ;1079]	[7 ;868]	[3 ;352]	[3 ;1079]
Manquant	0	0	0	0
Arrêt temporaire, N (%)	82	271	145	498
Non	60 (73.2)	245 (90.4)	142 (97.9)	447 (89.8)
Oui	22 (26.8)	26 (9.6)	3 (2.1)	51 (10.2)
Manquant	0	0	0	0
Durée de traitement jusqu'à l'arrêt temporaire, N	22	26	3	51
Moyenne (ET)	232.1 (139.6)	233.6 (192.2)	47.0 (29.4)	222.0 (169.3)
Médiane (IC95%)	246.0 (110.0 ; 345.0)	201.5 (89.0 ; 309.0)	30.0 (30.0 ; 81.0)	211.0 (86.0 ; 321.0)
Min ; Max	[30 ;588]	[30 ;723]	[30 ;81]	[30 ;723]
Manquant	0	0	0	0
Durée de l'interruption temporaire avant la reprise du traitement, N	22	26	3	51
Moyenne (ET)	344.8 (223.7)	256.8 (155.0)	211.7 (68.2)	292.1 (188.3)
Médiane (IC95%)	241.0 (147.0 ; 516.0)	187.0 (155.0 ; 350.0)	186.0 (160.0 ; 289.0)	188.0 (155.0 ; 425.0)
Min ; Max	[97 ;752]	[94 ;700]	[160 ;289]	[94 ;752]
Manquant	0	0	0	0
Arrêt permanent, N (%)	82	271	145	498
Non	38 (46.3)	156 (57.6)	133 (91.7)	327 (65.7)
Oui	44 (53.7)	115 (42.4)	12 (8.3)	171 (34.3)
Manquant	0	0	0	0

L'interruption permanente du traitement est définie comme l'absence de traitement pendant 90 jours et sans reprise.

L'interruption temporaire du traitement est définie comme l'absence de traitement pendant 90 jours et avec reprise.

Les patients traités par HEPCLUDEX (bulévirtide) avaient un taux d'observance de près de 89%. Ce taux d'observance a été estimé via le MPR (medication possession ratio), qui compare le nombre de

mois de délivrance au nombre de mois théorique de délivrance. Ce taux élevé reflète la bonne prise du traitement chez les patients initiés (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** 11).

Tableau 11 : Observance

	Initiation entre septembre 2019 and juin 2020 (N=82)	Initiation entre juillet 2020 and décembre 2021 (N=271)	Initiation entre janvier 2022 and décembre 2022 (N=145)	Total patients Hepcludex (N=498)
MPR, N	82	271	145	498
Moyenne (ET)	87.05 (8.79)	89.35 (10.08)	89.23 (16.40)	88.94 (12.10)
Médiane (IC95%)	88.67 (79.94 ; 93.62)	91.90 (86.01 ; 96.82)	96.07 (86.08 ; 100.00)	92.33 (85.42 ; 97.49)
Min ;Max	[66.2 ;100.0]	[52.6 ;100.0]	[5.7 ;100.0]	[5.7 ;100.0]
Manquant	0	0	0	0
MPR, par catégories, N (%)	82	271	145	498
<25%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
[25%-50%[0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (0.8)
[50%-80%[21 (25.6)	40 (14.8)	22 (15.2)	83 (16.7)
[80%-100%]	61 (74.4)	231 (85.2)	118 (81.4)	410 (82.3)
Manquant	0	0	0	0

La majorité des patients traités par HEPCLUDEX (bulévirtide) étaient autonomes dans l'administration de leur traitement après les 15 premiers jours de traitement. L'autonomie des patients a été évaluée par la consommation de soins infirmiers (nombre de jours consommés) durant les 15 jours suivants l'initiation de traitement (tableau 12), 62,1% des patients sont considérés comme autonomes et 9,7% sont modérément autonomes.

Tableau 12 : Soins infirmiers pendant les 15 premiers jours de traitement

	Initiation entre septembre 2019 and juin 2020 (N=82)	Initiation entre juillet 2020 and décembre 2021 (N=271)	Initiation entre janvier 2022 and décembre 2022 (N=145)	Total patients Hepcludex (N=498)
Soins infirmiers pendant les 15 premiers jours de traitement, N	82	269	143	494
Moyenne (ET)	35.85 (42.04)	35.29 (40.97)	27.69 (39.58)	33.19 (40.82)
Médiane (IC95%)	6.70 (0.00 ; 86.70)	6.70 (0.00 ; 80.00)	0.00 (0.00 ; 60.00)	6.70 (0.00 ; 73.30)
Min ; Max	[0.0 ;100.0]	[0.0 ;100.0]	[0.0 ;100.0]	[0.0 ;100.0]
Manquant	0	2	2	4
Soins infirmiers pendant les 15 premiers jours de traitement, en catégories, N (%)	82	269	143	494
Pas d'acte infirmier	37 (45.1)	124 (46.1)	78 (54.5)	239 (48.4)
Moins de 10 % des jours de couverture avec un acte infirmier	7 (8.5)	17 (6.3)	10 (7.0)	34 (6.9)

Moins de 24 % des jours de couverture avec un acte infirmier	3 (3.7)	12 (4.5)	9 (6.3)	24 (4.9)
Entre 25 % et 49 % des jours de couverture avec un acte infirmier	4 (4.9)	17 (6.3)	5 (3.5)	26 (5.3)
Entre 50 % et 74 % des jours de couverture avec un acte infirmier	7 (8.5)	31 (11.5)	10 (7.0)	48 (9.7)
Entre 75 % et 99 % des jours de couverture avec un acte infirmier	13 (15.9)	26 (9.7)	11 (7.7)	50 (10.1)
100 % des jours de couverture avec un acte infirmier	11 (13.4)	42 (15.6)	20 (14.0)	73 (14.8)
Manquant	0	2	2	4
Soins infirmiers pendant les 15 premiers jours de traitement, en catégories, N (%)	82	269	143	494
Patient autonome (< 34% des jours de couverture avec un acte infirmier)	49 (59.8)	158 (58.7)	100 (69.9)	307 (62.1)
Patient modérément autonome (entre 34 % et 66 % des jours de couverture par un acte infirmier)	6 (7.3)	31 (11.5)	11 (7.7)	48 (9.7)
Patient non autonome (> 66% des jours de couverture avec un acte infirmier)	27 (32.9)	80 (29.7)	32 (22.4)	139 (28.1)
Manquant	0	2	2	4

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

L'étude MYR 301 est toujours en cours à date de dépôt du dossier de réévaluation, avec une fin prévisionnelle courant 2025. En effet, un suivi des patients durant 96 semaines après l'arrêt du traitement de 144 semaines est prévu.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Sur la base des études MYR 202, MYR 203 et des données collectées dans le cadre de l'ATUc, la précédente évaluation d'HEPCLUDEX (bulévirtide) a mis en avant :

- Une démonstration de l'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 %).

- Une obtention d'une réponse combinée (réponse virologique et normalisation des ALAT) chez seulement 20 % des patients à 24 semaines.

Ces données ont été jugées comme préliminaires (2 études de phase II). De plus, la CT a souligné 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 conditionnalité de l'AMM précédemment obtenue a été levée suite à la publication des résultats de l'étude MYR 301, jointe à la présente évaluation. Cette étude de phase III a utilisé un critère qui était la réponse virologique c'est-à-dire un ARN du VHD indétectable [$<$ LLOQ, limite inférieure de quantification, cible non détectée] ou une diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL associés à une normalisation du taux d'ALAT [définie comme une valeur des ALAT dans la fourchette normale]. La différence, à la semaine 48, entre les pourcentages de répondeurs entre le groupe traité (N = 22/49 ; 44,9 % [30,7 % ; 59,8 %]) et le groupe traitement différé (N = 1/51 ; 2,0% [0,0 % ; 10,4 %]) a été significative ($p < 0,0001$). Les analyses secondaires montrent que ce dernier résultat est porté par la normalisation biologique et non par la réponse virologique. Le laboratoire a fourni les données de la réponse combinée jusqu'à la semaine 144. Si le taux de répondeurs augmente (N = 28/49 ; 57,1%), en l'absence de bras de comparaison, aucune comparaison statistique n'est possible.

L'étude MYR 204, étude de phase IIb, a évalué l'efficacité du bulévirtide 2 mg (administré pendant 96 semaines) en association à l'interféron pégylé pour une durée déterminée (administré pendant 48 semaines) chez les patients atteints d'hépatite D chronique. Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique c'est-à-dire un ARN du VHD indétectable (défini comme une valeur d'ARN du VHD inférieure au LLOQ avec cible non détectée) à la semaine 24 après l'arrêt du traitement (semaine 120). Une proportion plus élevée de patients a atteint un ARN du VHD indétectable à la semaine 24 après la fin prévue du traitement dans le groupe B traité par l'association de PegINF et bulévirtide 2 mg (32%), par rapport au groupe A traité avec PegINF uniquement (16,4 %). Cependant, la différence entre les deux groupes a été non-significative ($p = 0,26$).

Les effets du bulévirtide ne sont pas maintenus en cas d'arrêt du traitement, même après 96 semaines de traitement (étude MYR 204) ; 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 agisse sur le récepteur d'entrée des virions à l'hépatite B.

L'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du bulévirtide chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans les études cliniques.

Des données de simulation PK/PD ont permis l'obtention d'une extension d'indication dans la population pédiatrique chez les enfants d'au moins 3 ans et de plus de 10 kg.

Selon le RCP, les recommandations posologiques pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg, sont basées sur une correspondance de l'exposition, ajustant les concentrations pédiatriques du bulévirtide aux concentrations observées chez les adultes atteints d'une infection par le VHD traités par 2 mg de bulévirtide une fois par jour. Les expositions plasmatiques simulées à l'état d'équilibre d'une posologie de bulévirtide basée sur le poids (voir rubrique 4.2 du RCP) administrée une fois par jour par injection sous-cutanée chez les patients pédiatriques devraient se situer dans les plages d'exposition sûres et efficaces associées à 2 mg de bulévirtide administré une fois par jour par injection sous-cutanée chez les adultes.

Globalement le profil de tolérance du bulévirtide semble meilleur que celui de l'interféron sur le plan hématologique (moindre incidence de neutropénie, leucopénie et thrombocytopénie) 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).

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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement¹⁴

Il est recommandé de toujours associer un traitement anti-VHB par analogue nucléos(t)idique (NA) au traitement du VHD.

Objectif de la prise en charge

Le but ultime du traitement du VHD est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, en prévenant la progression de la maladie hépatique (cirrhose et carcinome hépatocellulaire).

Pour atteindre cet objectif, il est primordial d'obtenir une suppression au long cours de la réplication du VHD (ARN VHD négatif pendant et à distance de l'arrêt du traitement), associée à une normalisation prolongée du taux sérique des transaminases.

Compte tenu du taux élevé de rechute virologique tardive avec les molécules actuellement disponibles, il est recommandé de mettre en œuvre un suivi prolongé des patients, avec des mesures de l'ARN VHD pendant au moins 10 ans avant de parler de guérison virologique.

Recommandation de prise en charge

Il est recommandé de traiter tous les patients ayant une réplication active du VHD (ARN VHD positif) associée à une activité et/ou une fibrose hépatique significative constatée par une biopsie hépatique (score Metavir \geq A2 et/ou F2), ou une cirrhose Child-Pugh A. Avec les données actuellement disponibles, il est recommandé d'exclure du traitement les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C.

Il est recommandé de toujours associer un traitement anti-VHB par analogue nucléos(t)idique (NA) au traitement du VHD.

Chez l'adulte

Il est recommandé de décider du choix du traitement anti-VHD lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dans l'état actuel des connaissances :

- Chez un patient naïf, en l'absence de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, il est recommandé de mettre en œuvre un traitement par bithérapie bulévirtide 2mg/jour (voie sous-cutanée) + pegIFN α 180 μ g/sem (voie sous-cutanée).
- Chez les patients répondeurs/rechuteurs ou non répondeurs après un traitement par pegIFN α , une bithérapie bulévirtide + pegIFN α est recommandée.

En cas de contre-indication ou d'intolérance au pegIFN α , il est recommandé d'envisager une monothérapie par bulévirtide.

Il est recommandé d'envisager une monothérapie par pegIFN α :

- En cas d'impossibilité pratique d'utilisation du bulévirtide.
- Chez certains patients ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au pegIFN α , avec réévaluation à 3 ou 6 mois et ajout de bulévirtide en cas d'inefficacité.

En cas d'échec d'une stratégie comprenant du bulévirtide, il est recommandé de privilégier l'inclusion des patients dans un essai clinique ne comportant pas de bras placebo.

Une éducation thérapeutique est recommandée pour une utilisation optimale du bulévirtide.

Chez l'enfant

La décision de mise sous traitement nécessite l'avis d'un pédiatre spécialisé en hépatologie, et il est recommandé de discuter le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) compte tenu de la difficulté à utiliser un traitement anti-VHD.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est le seul antiviral utilisé hors-AMM dans le traitement de l'hépatite chronique D faisant l'objet d'une recommandation. Il est donc retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

5.3 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 médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe une alternative thérapeutique par le recours à l'interféron alpha pégylé (recommandé hors-AMM).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ 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 dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de HEPCLUDEX (bulévirtide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications/dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'extension d'indication pédiatrique de HEPCLUDEX (bulévirtide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications/dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données préliminaires (études MYR 202, MYR 203) précédemment évaluées lors de la primo-inscription (avis de la CT du 16/12/2020) ayant démontré :
 - une 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 %),
 - une obtention d'une réponse combinée (réponse virologique et normalisation des ALAT) chez seulement 20 % des patients à 24 semaines,
- des nouvelles données qui confortent les résultats précédemment évalués :
 - étude de phase III (MYR 301), comparative versus traitement différé, ayant démontré à 48 semaines une réponse combinée alliant une réponse virologique (ARN du VHD indétectable [$< \text{LLOQ}$, limite inférieure de quantification, cible non détectée] ou une diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10} \text{ UI/mL}$) et une normalisation biologique des ALAT chez 44,9 % (IC95% [30,7% ; 59,8 %] des patients traités,

- étude de phase IIb (MYR 204) n'ayant pas mis en évidence de supériorité du bulévirtide 2 mg (administré pendant 96 semaines) en association à l'interféron pégylé pour une durée déterminée (administré pendant 48 semaines) par rapport à l'interféron pégylé seul pendant 48 semaines, sur le pourcentage de patients ayant atteint un ARN du VHD indétectable à la semaine 24 après la fin prévue du traitement (32% versus 16,4 %, p = 0,26),
- du fait que les effets du bulévirtide ne sont pas maintenus en cas d'arrêt du traitement, même après 96 semaines de traitement (étude MYR 204) ; il est donc nécessaire de poursuivre le traitement au long cours. A ce jour, la durée optimale du traitement n'est pas connue,
- d'un bon profil de tolérance meilleur que celui de l'interféron, mais 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 ; et 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,
- du besoin médical important en particulier, chez les patients en échec ou intolérants à l'interféron alpha pégylé et en l'absence d'alternative dans cette situation,
- de l'absence de donnée clinique dans la population pédiatrique, pour laquelle l'AMM est extrapolée à partir des données cliniques de l'adulte et des données de pharmacodynamie/pharmacocinétique dans la population pédiatrique obtenues uniquement par simulation,

la Commission considère que HEPCLUDEX (bulévirtide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHD dans le cadre des recommandations émises par la HAS¹⁴.

5.5 Population cible

Population adulte

La population cible d'HEPCLUDEX (bulévirtide) est représentée par les patients adultes avec une infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).

La prévalence des patients avec une détection d'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])¹⁶ soit en considérant la population adulte française en 2023 (INSEE)¹⁷ 142 610 personnes.

Une étude épidémiologique réalisée par l'InVS a montré que la prévalence des anticorps anti-VHD chez les malades pris en charge pour la découverte d'un AgHBs est de 5,5 %. De plus, une étude de cohorte chez des donneurs de sang a évalué la prévalence d'anticorps anti-VHD à 1,98 % (min-max : [0,85% ; 6,5%])¹⁸. Ainsi, le portage d'anticorps anti-VHD peut être estimé entre 2 823 et 7 843 personnes. Il est à noter que parmi les patients ayant des anticorps anti-VHD, 23% d'entre eux présentent un ARN Delta positif soit un total de patients atteints d'une infection chronique par le VHD compris entre 649 et 1 804 patients.

¹⁶ Santé Publique France. 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. [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-hepatites-chroniques-c-et-b-et-antecedents-de-depistage-en-population-generale-en-2016-contribution-a-une-nouvelle-strategie-de-d>

¹⁷ INSEE. Pyramide des âges | Insee 2023 [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472#tableau-figure1>

¹⁸ Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, Gordien E, Laperche S. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. J Clin Virol. févr 2014;59(2):126-8.

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, après actualisation de la population cible validée dans l'avis de la Commission de la Transparence initial, l'estimation du nombre de patients concernés par un traitement par bulévirtide est comprise entre 558 et 1551 patients.

Population pédiatrique

La population cible d'HEPCLUDEX (bulévirtide) chez l'enfant est représentée par les patients âgés de 3 ans et plus, pesant au moins 10 kg avec une infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).

En France, les enfants coinfectés par le VHB et le VHD sont souvent originaires d'Europe de l'Est, du Moyen Orient ou d'Afrique. Il n'existe pas de données sur le nombre d'enfants concernés par l'infection VHD dans notre pays¹⁴.

Ainsi, la population cible est vraisemblablement très restreinte (moins de 5 patients par an et de façon sporadique) compte tenu du peu de données VHB et VHD dans la population pédiatrique, du pourcentage assez faible de patients concernés, et du faible nombre de patients à risque de développer rapidement une maladie hépatique (fibrose, cirrhose).

La population cible est estimée entre 600 et 1800 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament (rappel de l'avis du 16/12/2020)

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.

6. Annexes

Annexe 1. Recommandations HAS - VHD

[HAS - Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta \(21 septembre 2023\)](#)

Annexe 2. Scores clinico-biologiques

Score de Child-Pugh¹⁹

L'évaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose est principalement réalisée à l'aide du score de Child-Pugh (tableau ci-contre) :

Calcul du score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Source : Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique, 2ième édition, dirigé par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41. Flammarion Médecine-Sciences, 2002

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- Entre 5 et 6 points : classe A ;
- Entre 7 et 9 points : classe B ;
- Entre 10 et 15 points : classe C.

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A. La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.

Classification métavir²⁰

La classification métavir est une appréciation anatomo-pathologique de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire du foie.

- La fibrose comprend cinq grades : F0 (absence), F1 (atteinte minime), F2 (lésions caractérisées par des septas fibreux en pont reliant deux espaces portes ou un espace porte et une veine sus-hépatique) considérée comme « significative », grade à partir duquel un traitement est habituellement proposé. Le grade F3 est pré-cirrhogène avec une fibrose arciforme qui n'est pas encore annulaire. Le grade F4 correspond à une cirrhose histologique c'est-à-dire une fibrose annulaire qui entoure des nodules de régénération.
- L'activité nécrotico-inflammatoire comprend 4 grades : A0 (sans activité), A1 (activité minime), A2 (activité modérée), A3 (activité sévère).

¹⁹ HAS – Rapport d'évaluation technologique : Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique Bilan initial et suivi des patients adultes non traités (juin 2014)

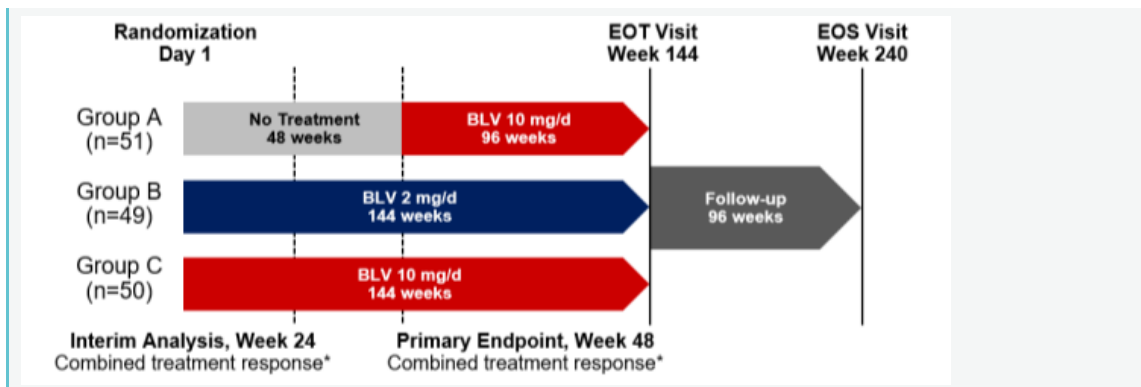
²⁰ Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – Classification métavir : [Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine](#)

Annexe 3. Description de MYR 301

Référence	MYR 301
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03852719
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité du bulévirtide administré de manière sous-cutanée quotidiennement pendant 144 semaines (2 mg ou 10 mg) par rapport à un traitement différé de 48 semaines dans le traitement de l'hépatite Delta chronique (CHD). Les patients traités sont suivis 96 semaines post traitement.
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles, comparative entre deux traitements au niveau de la sécurité et de l'efficacité
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus) : 17 avril 2019 – 30 septembre 2022 Analyse intermédiaire : semaine 144 de l'étude, 30 septembre 2022 (dernière visite de patient à la semaine 144) Étude conduite dans 16 centres dans 4 pays (Allemagne, Italie, Russie, Suède)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Consentement éclairé signé et daté. – Homme ou femme, âgés de 18 à 65 ans (inclus). – Résultats positifs des anticorps sériques anti-VHD ou de la PCR pour l'ARN du VHD sérique/plasmatique au moins 6 mois avant la sélection. – Résultats positifs de la PCR pour l'ARN du VHD dans le sérum/plasma lors du dépistage. – Taux d'alanine transaminase > 1 x LSN, mais inférieur à 10 x LSN. – Albumine sérique > 28 g/L. – Test de grossesse urinaire négatif pour les femmes en âge de procréer. – Critères d'inclusion pour les sujets féminins : <ul style="list-style-type: none"> – Ménopause depuis au moins 2 ans, ou – Chirurgicalement stériles, ou – Abstinence de rapports hétérosexuels pendant toute la durée de l'étude, ou – Volonté d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode de double barrière ou contraception de barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin) pendant toute la durée de l'étude et pendant les 3 mois suivant la dernière dose du médicament à l'étude. – Les sujets masculins doivent accepter d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode à double barrière ou contraception à barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin utilisé par les partenaires féminines) et de ne pas faire de don de sperme pendant toute la durée de l'étude et pendant les 3 mois qui suivent la dernière dose du médicament à l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Score d'insuffisance hépatique de Child-Pugh supérieur à 7 points. Les varices œsophagiennes non compliquées sont autorisées ; – Les sujets présentant une hémorragie ou une ligature en cours, ou des antécédents d'hémorragie ou de ligature au cours des deux dernières années sont exclus. – Les sujets porteurs d'anticorps anti-VHC peuvent être admis si le test de dépistage de l'ARN du VHC est négatif. Les sujets infectés par le VIH peuvent être admis si le nombre de cellules CD4+ est > 500/mL et si l'ARN du VIH est inférieur à la limite de détection depuis au moins 12 mois. – Clairance de la créatinine < 60 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault. – Bilirubine totale ≥ 34,2 µmol/L. [Les patients présentant des valeurs de bilirubine totale plus élevées peuvent être inclus après consultation du moniteur médical de l'étude, si cette élévation peut être clairement attribuée au syndrome de Gilbert associé à une hyperbilirubinémie de bas grade]

- Preuve d'une tumeur maligne active ou suspectée, antécédents de tumeur maligne ou trouble pré-maladie non traité au cours des 5 dernières années (à l'exception d'un carcinome du col de l'utérus in situ traité avec succès, et d'un carcinome basocellulaire ou d'un carcinome épidermoïde traités avec succès au moins un an avant le dépistage [et pas plus de 3 cancers de la peau excisés au cours des 5 dernières années avant le dépistage]) ou antécédents de carcinome hépatique.
- Troubles systémiques du tissu conjonctif.
- Insuffisance cardiaque congestive de classe III-IV selon la NYHA
- Patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée dans les 3 mois précédant le début de la phase clinique de l'étude.
- Maladies ou affections concomitantes antérieures ou instables empêchant l'inscription du sujet à l'étude.
- Patients souffrant de troubles mentaux ou de circonstances sociales qui les empêchent de respecter les exigences du protocole.
- Maladie hépatique décompensée actuelle ou antérieure (au cours des deux dernières années), y compris coagulopathie, encéphalopathie hépatique et hémorragie des varices œsophagiennes.
- Une ou plusieurs autres causes primaires ou secondaires connues de maladie du foie, autres que l'hépatite. Le syndrome de Gilbert, une maladie bénigne associée à une hyperbilirubinémie de bas grade, n'exclut pas les patients de la participation à cet essai.
- Globules blancs < 3 000 cellules/mm³ (< 1 500 chez les patients africains)
- Neutrophiles < 1 500 cellules/mm³ (<1 000 pour les patients africains)
- Plaquettes < 60 000 cellules/mm³
- Utilisation d'agents psychotropes interdits lors de la sélection
- Utilisation d'interférons dans les 6 mois précédant la sélection
- Antécédents de transplantation d'organes solides
- Abus actuel d'alcool ou abus d'alcool dans les 6 mois précédant l'inscription à cette étude ; toxicomanie passée ou actuelle
- Antécédents de maladie nécessitant l'utilisation régulière de gluco-corticostéroïdes systémiques
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Participation à une autre étude clinique avec des médicaments expérimentaux dans les 30 jours précédant la randomisation
- Réception antérieure de bulévirtide, par exemple dans le cadre d'essais cliniques

Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> – Retrait de consentement (4) – Femme enceinte (1) – Décision médicale (1) – Décès (1)
Schéma de l'étude	<p>Première phase de l'étude (0-48 semaines) :</p> <p>Les patients sont divisés en 3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe A : pas de traitement, – Groupe B : traitement par bulévirtide 2 mg, – Groupe C : traitement par bulévirtide 10 mg. <p>Seconde phase de l'étude (48-144 semaines) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe A : traitement par bulévirtide 10 mg, – Groupe B : poursuite du traitement par bulévirtide 2 mg – Groupe C : poursuite du traitement par bulévirtide 10 mg. <p>La dernière phase de l'étude (144-240 semaines) :</p> <p>Cette phase est une phase de suivi pour les 3 groupes.</p>



<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont reçu :</p> <p>Groupe A :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun traitement (48s) puis bulévirtide 10 mg (96s) par jour en injection sous-cutanée <p>Groupe B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bulévirtide 2 mg/jour en injection sous-cutanée (144s) <p>Groupe C :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bulévirtide 10 mg/jour en injection sous-cutanée (144s)
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Réponse combinée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARN du VHD indétectable (< LLOQ, cible non détectée) ou diminution de $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml par rapport à l'inclusion - Normalisation du taux d'ALAT
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères secondaires d'efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients dont l'ARN du VHD est indétectable à la semaine 48 (critère secondaire clé), - Proportion de patients ayant normalisé leur taux d'ALAT à la semaine 48, - Proportion de patients dont l'ARN du VHD est indétectable 24 semaines après la fin prévue du traitement, - Variation par rapport à l'inclusion de l'élasticité du foie mesurée par élastographie aux semaines 48, 96, 144, 192 et 240. <p>Critère additionnel d'efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients présentant une diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL ou un ARN du VHD indétectable à la semaine 48 (réponse virologique) <p>Critère d'efficacité exploratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'ADN du VHB entre l'inclusion et la semaine 48 <p>Critères de sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence et nature des événements indésirables (basés sur l'évaluation des événements cliniques, l'examen physique, les signes vitaux, l'électrocardiogramme (ECG) et les tests de laboratoire) - Modifications des signes vitaux - Modifications du RR, du PQ, du QRS, du QT, de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc ; Bazett) et de la fréquence cardiaque d'après l'évaluation de l'ECG - Variation au niveau des tests de laboratoire (hématologie, test de coagulation, biochimie, sels biliaires sanguins, vitamine D)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>150 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude et analysés dans ce rapport intermédiaire.</p> <p>Avec un échantillon de 47 patients par groupe de traitement, un test exact de Fisher avec un niveau de significativité bilatérale de 0,04 avait une puissance de 97,8 % pour</p>

détecter cette différence entre les proportions de bulévirtide 10 mg et de traitement différé et entre les proportions de bulévirtide 2 mg et de traitement différé. Le pouvoir de rejeter simultanément les deux hypothèses nulles était de 95,6 %.

La taille de l'échantillon a été légèrement augmentée à 50 patients par groupe de traitement pour tenir compte de quelques abandons potentiels avant l'exposition. Il était donc prévu de randomiser 150 patients.

Méthode d'analyse des résultats

Le critère principal d'efficacité était la réponse combinée à la semaine 48, définie comme remplissant les deux critères suivants :

- ARN du VHD indétectable (ARN du VHD < LLOQ, cible non détectée) ou diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL par rapport aux valeurs initiales,
- Normalisation du taux d'ALAT.

Deux tests exacts de Fisher bilatéraux à un niveau de signification global de 0,05 ont été effectués pour tester séquentiellement les hypothèses.

Ces hypothèses ont été testées lors de l'analyse intermédiaire prévue à la semaine 24 et lors de l'analyse primaire à la semaine 48. Pour tenir compte de l'analyse répétée, le niveau de signification nominal bilatéral de 0,05 a été réparti entre ces deux points dans le temps, avec 0,01 pour l'analyse intermédiaire de la semaine 24 et 0,04 pour l'analyse primaire de la semaine 48.

L'analyse primaire de la réponse combinée à la semaine 24 est la différence de taux estimée entre les groupes de traitement bulévirtide et le groupe de traitement retardé avec des IC inconditionnels exacts à 99 % pour la différence basée sur la statistique de score.

La valeur P de 2 tests exacts de Fisher bilatéraux a également été fournie. Il y avait une différence statistiquement significative à la semaine 24 si $P < 0,01$.

La comparaison entre bulévirtide 2 mg et le traitement différé n'a été considérée comme significative que si la comparaison entre bulévirtide 10 mg et le traitement différé était significative.

En outre, pour chaque groupe de traitement, le taux de réponse et les IC à 95 % de Clopper-Pearson ont été présentés.

L'analyse primaire de la réponse combinée à la semaine 48 est la différence de taux estimée entre les groupes de traitement bulévirtide et le groupe de traitement retardé, avec des IC inconditionnels exacts à 96 % pour la différence basée sur la statistique de score. La valeur P de 2 tests exacts de Fisher bilatéraux a également été fournie.

Il y avait une différence statistiquement significative à la semaine 48 si $P < 0,04$. La comparaison entre bulévirtide 2 mg et le traitement différé n'a été considérée comme significative que si la comparaison entre bulévirtide 10 mg et le traitement différé était significative. En outre, pour chaque groupe de traitement, le taux de réponse a été présenté avec les IC à 95 % de Clopper-Pearson.

L'analyse primaire de l'efficacité a été réalisée lorsque tous les patients ont effectué la visite de la semaine 48 ou ont interrompu l'étude prématurément (avant la semaine 48), sur la base de l'ensemble d'analyse complet (FAS). Le critère principal d'efficacité a également été examiné en utilisant l'ensemble d'analyse per protocole (PP) et en utilisant le sous-groupe présence ou absence de cirrhose au moment de la randomisation. L'analyse de sensibilité pour le critère d'évaluation principal a été la même que l'analyse principale en utilisant les données pour lesquelles les valeurs manquantes ont été imputées comme un échec, qu'elles soient liées ou non à COVID-19.

Pour les analyses du critère principal à la semaine 24 et à la semaine 48 utilisant FAS, les valeurs manquantes imputées comme des non-réponses (missing equals failure [M = F]) ont été adoptées lorsque les valeurs manquantes n'étaient pas liées à COVID-19. La valeur manquante a été imputée en utilisant la dernière observation (y compris l'observation d'une visite non programmée) lorsque la valeur manquante était liée à

COVID-19 (à l'exception de l'analyse de sensibilité dans laquelle toutes les valeurs manquantes ont été imputées comme des échecs).

Critère d'efficacité secondaire principal

La proportion de patients dont l'ARN du VHD est indétectable (en dessous de la limite inférieure de quantification et non détectable) à la semaine 48 est le principal critère d'évaluation secondaire et a été utilisée pour tester les différences entre les deux doses de bulévirtide et donc pour évaluer la relation dose-effet.

Deux tests exacts de Fisher bilatéral ont été effectués pour tester les hypothèses.

Tolérance

Les données relatives aux événements indésirables (EI), aux examens cliniques de laboratoire, au poids corporel, aux signes vitaux, à la médication antérieure et concomitante et à l'ECG ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide de MedDRA, version 24.1. Les données de sécurité ont été résumées par groupe de traitement à l'aide de l'ensemble des analyses de sécurité, qui comprenait les patients randomisés dans le groupe de traitement différé ou randomisés dans les groupes de traitement bulévirtide et qui ont reçu bulévirtide au moins une fois après la randomisation.

Les événements indésirables ont été présentés par classe d'organes du système primaire et par terme privilégié (PT). L'analyse s'est concentrée sur les événements indésirables survenant au cours du traitement (EIST).

Pour l'analyse intermédiaire de la semaine 96, un EIST a été défini comme suit :

- Pour les groupes de traitement bulévirtide 2 mg et bulévirtide 10 mg, les EIST sont définis comme l'un des éléments suivants ou les deux :
- Tout EI dont la date d'apparition se situe à la date de début de l'étude ou après, et au plus tard 30 jours après l'arrêt définitif du médicament à l'étude.
- Tout EI entraînant l'arrêt prématuré du médicament à l'étude (bulévirtide).
- Pour le groupe de traitement différé, les EIST sont définis comme l'un des éléments suivants :
- Tout EI dont la date d'apparition se situe à la date de randomisation ou après celle-ci et au plus tard 30 jours après l'arrêt définitif du médicament à l'étude si le participant est passé au bulévirtide après la visite de la semaine 48.
- Tout EI entraînant l'arrêt prématuré du médicament à l'étude (bulévirtide)
- Tout EI dont la date d'apparition se situe à la date de randomisation ou après celle-ci et au plus tard à la date d'arrêt de l'étude, si les patients ont arrêté l'étude avant de passer au bulévirtide lors de la visite de la semaine 48.

Principaux amendements au protocole

Amendement 1 (01/02/2019) :

L'ARN de l'hépatite Delta plasmatique peut être utilisé pour la confirmation d'éligibilité d'un participant

Mise à jour des critères d'exclusion pour augmenter la population

Ajout d'un signalement de grossesse pour une femme ayant un partenaire recevant bulévirtide.

Amendement 2 (10/04/2020) :

Le critère d'efficacité primaire de l'ARN du VHD indétectable a été mis à jour pour inclure < LOD afin de fournir une définition exhaustive.

Il a été spécifié que le génotypage du VHB sera effectué au premier ADN du VHB positif.

Ajouts d'éléments liés à la pandémie de COVID-19 également apportés à la version du protocole 2.0 pour refléter l'influence possible de la pandémie de COVID-19 sur la conduite de l'étude.

Amendement 3 (16/09/2021) :

Le protocole a été modifié principalement pour transférer le promoteur de MYR GmbH à Gilead Sciences, Inc. et pour mettre à jour en conséquence les procédures de notification de sécurité.

Amendement 4 (25/04/2022) :

Mise à jour de la définition de l'échappement virologique d'une augmentation confirmée de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL d'ARN du VHD à $\geq 1 \log_{10}$ UI/mL d'ARN du VHD, pour étendre l'analyse à un plus large éventail de patients présentant une augmentation de la charge virale plus faible

Ajout du critère d'évaluation exploratoire "diminution de l'ARN du VHD de $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL par rapport à l'inclusion ou ARN du VHD indétectable lors de toutes les évaluations post-inclusion."

Mise à jour des analyses intermédiaires et finales pour inclure l'analyse des données à la semaine 168.

Amendement 5 (19/10/2022) :

Mise à jour des définitions de l'échappement virologique et des non-répondeurs, ainsi que de l'arbre de décision associé pour guider la sélection des patients pour les tests de résistance.

Amendement 6 (25/01/2023) :

Ajout d'une visite à la semaine 180 avec des évaluations supplémentaires pour permettre une approche plus standardisée et gérer l'exacerbation de l'hépatite post-traitement.

Mise à jour de la définition de l'ARN du VHD "indétectable" à "< limite inférieure de quantification, cible non détectée."

Ajout d'une troisième biopsie hépatique optionnelle.

Passage de la semaine 168 à la semaine 192 pour le calendrier d'une analyse exploratoire.

Clarification des détails pour la période de notification des événements indésirables graves et des événements cliniques liés au foie.

Définition mise à jour du jeu de données PP pour le critère d'évaluation secondaire de la réponse virologique soutenue à la semaine 48 de suivi.

Pour identifier et surveiller les participants à risque de développer une poussée hépatique, ajout de procédures spécifiques pour la prise en charge de l'exacerbation post-traitement de l'hépatite, c'est-à-dire en cas d'élévation des taux d'ALAT dans les résultats de laboratoire.

Annexe 4. Description de MYR 204

Référence	MYR 204
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03852433
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du bulévirtide en association avec l'interféron pégylé pour une durée déterminée chez les patients atteints d'hépatite Delta chronique (HDC).
Type de l'étude	Étude de phase IIb, multicentrique, ouverte, randomisée, en groupes parallèles, comparative entre deux traitements et l'association des traitements.
Date et durée de l'étude	Étude terminée Étude conduite dans 17 centres dans 4 pays (France, Moldavie, Roumanie, Russie)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Consentement éclairé signé et daté. – Patients âgés de 18 à 65 ans (inclus). – Résultats positifs des anticorps sériques contre le VHD ou de la PCR pour l'ARN du VHD dans le sérum/plasma pendant au moins 6 mois avant la sélection. – Résultats positifs de la PCR pour l'ARN du HDV sérique/plasmatisque lors de la sélection – Taux d'alanine transaminase > 1 x LSN, mais inférieur à 10 x LSN. – Albumine sérique > 2,8 mg/dL. – Hormone thyroïdienne (TSH) dans les limites de la normale (y compris sous traitement médicamenteux pour le contrôle de la fonction thyroïdienne). – Test de grossesse urinaire négatif pour les femmes en âge de procréer. – Critères d'inclusion pour les sujets féminins : <ul style="list-style-type: none"> – Ménopausées depuis au moins 2 ans, ou – Stérilité chirurgicale, ou – Abstinence de rapports hétérosexuels pendant toute la durée de l'étude, ou – Volonté d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode de double barrière ou contraception de barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin) pendant toute la durée de l'étude et pendant les 6 mois qui suivent la dernière dose du médicament à l'étude. – Les sujets masculins devaient accepter d'utiliser une contraception hautement efficace (méthode à double barrière ou contraception à barrière en combinaison avec un contraceptif hormonal ou intra-utérin utilisé par les partenaires féminines) et de ne pas faire de don de sperme pendant toute la durée de l'étude et pendant les 6 mois qui suivent la dernière dose du médicament à l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Score d'insuffisance hépatique de Child-Pugh B-C ou plus de 6 points. Seuls les patients atteints de cirrhose compensée sont autorisés à intégrer l'étude. Les varices œsophagiennes non compliquées sont autorisées ; – Les sujets présentant une hémorragie ou une ligature en cours, ou des antécédents d'hémorragie ou de ligature au cours des deux dernières années sont exclus. – Co-infection par le VHC ou le VIH. Les sujets porteurs d'anticorps anti-VHC peuvent être inscrits, si le test de dépistage de l'ARN du VHC est négatif – Clairance de la créatinine < 60 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault. – Bilirubine totale ≥ 34,2 µmol/L. – Preuve d'une tumeur maligne active ou suspectée, ou d'un trouble pré-maladie non traité, ou d'un antécédent de tumeur maligne au cours des 5 dernières années ou d'un antécédent de carcinome hépatique. – Troubles systémiques du tissu conjonctif.

Principaux critères d'exclusion post-randomisation

- Insuffisance cardiaque congestive de classe III-IV selon la NYHA (limitation modérée à grave : respiration normale au repos, une activité physique moins intense qu'une activité ordinaire provoque une fatigabilité, une dyspnée, des palpitations ou un angor ou apparition des symptômes au repos et augmentation des malaises avec l'activité physique)
- Hypertension artérielle non contrôlée dans les 3 mois précédant le début de la phase clinique de l'étude
- Maladies ou affections concomitantes antérieures ou instables empêchant l'inscription du sujet à l'étude.
- Troubles mentaux ou circonstances sociales qui empêchent de respecter les exigences du protocole.
- Maladie hépatique décompensée actuelle ou antérieure, y compris coagulopathie, encéphalopathie hépatique et hémorragie de varices œsophagiennes.
- Une ou plusieurs autres causes primaires ou secondaires connues de maladie hépatique, autres que l'hépatite B. Le syndrome de Gilbert, une maladie bénigne associée à une hyperbilirubinémie de bas grade, n'exclut pas les patients de la participation à cet essai.
- Globules blancs < 3 000 cellules/mm³ (< 1 500 chez les patients africains)
- Neutrophiles < 1 500 cellules/mm³ (< 1 000 pour les patients africains)
- Numération plaquettaire < 90 000 cellules/mm³.
- Hémoglobine < 12 g/dl.
- Utilisation d'agents psychotropes interdits lors de la sélection.
- Utilisation d'interférons dans les 6 mois précédant la sélection
- Antécédents de transplantation d'organes solides.
- Abus actuel d'alcool ou abus d'alcool dans les 6 mois précédant l'inscription à cette étude ; toxicomanie passée ou actuelle.
- Antécédents de maladie nécessitant l'utilisation régulière de gluco-corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs.
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Participation à une autre étude clinique avec des médicaments expérimentaux dans les 30 jours précédant la randomisation.
- Réception antérieure de bulévirtide, par exemple dans le cadre d'essais cliniques.
- Incapacité à suivre les exigences du protocole et à se soumettre à toutes les procédures du protocole.
- Contre-indications, intolérance ou hypersensibilité aux interférons alfa, aux médicaments à base d'E.Coli génétiquement modifié, au polyéthylène glycol ou à d'autres composants du peginterféron alfa-2a.
- Présence ou antécédents de rétinopathie sévère, de rétinopathie diabétique ou hypertensive significative.
- Diabète sucré non contrôlé.
- Troubles cardiovasculaires non contrôlés dans les 6 mois précédant la sélection
- Antécédents de troubles auto-immuns
- Antécédents de transplantation d'organes.
- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques importants
- Présence ou antécédents de maladie pulmonaire chronique avec dysfonctionnement respiratoire.

Schéma de l'étude

Première phase de l'étude (0-48 semaines) :

Les patients sont divisés en 4 groupes.

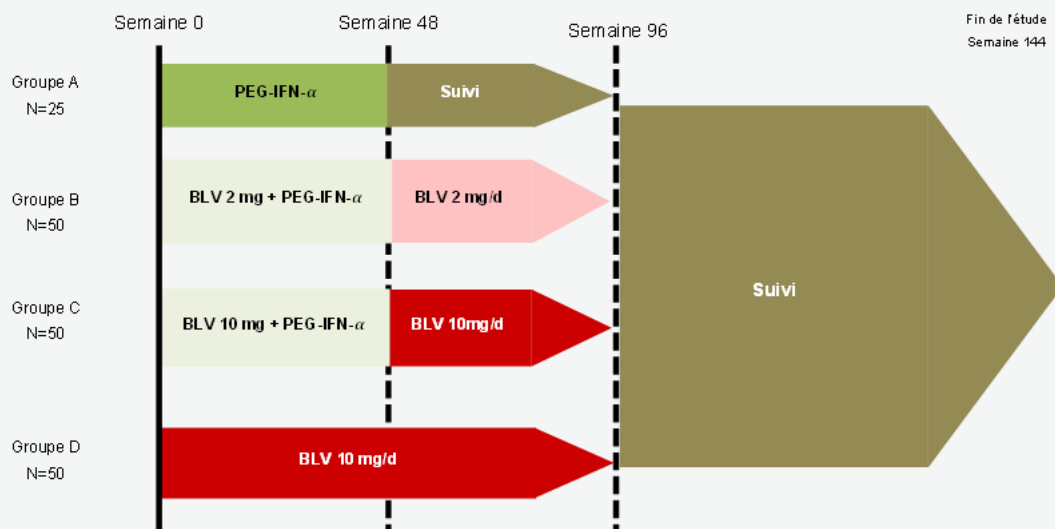
- Le premier ne reçoit que le traitement par PEG-IFN- α ,
- Le second reçoit le traitement par PEG-IFN- α associé au bulévirtide 2 mg,
- Le troisième reçoit le traitement par PEG-IFN- α associé au bulévirtide 10 mg
- Le quatrième ne reçoit que le traitement par bulévirtide 10 mg.

Seconde phase de l'étude (48-96 semaines) :

Le premier groupe stoppe le traitement et reste en suivi, le second groupe ne reçoit plus que bulévirtide 2 mg, le troisième uniquement bulévirtide 10 mg et le quatrième reste inchangé avec le bulévirtide 10 mg.

La dernière phase de l'étude (96-144 semaines) :

Cette phase est une phase de suivi pour les 4 groupes.



Traitements étudiés

Les patients ont reçu :

Groupe A (n=25) :

- PEG-IFN- α 180 μ g une fois par semaine en injection sous cutanée

Groupe B (n=50) :

- PEG-IFN- α 180 μ g une fois par semaine en injection sous cutanée + bulévirtide 2 mg par jour en injection sous cutanée puis bulévirtide 2 mg par jour en injection sous cutanée

Groupe C (n=50) :

- PEG-IFN- α 180 μ g une fois par semaine en injection sous cutanée + bulévirtide 10 mg par jour en injection sous cutanée puis bulévirtide 10 mg par jour en injection sous cutanée

Groupe D (n=50) :

- Bulévirtide 10 mg par jour en injection sous cutanée

Critère de jugement principal

- Réponse virologique durable définie comme un ARN du VHD indétectable (ARN du VHD < LLOQ, cible non détectée) 24 semaines après l'arrêt du traitement (semaine d'étude 120 pour les bras B, C et D).

Critères de jugement secondaires

Critères secondaires d'efficacité

- ARN du VHD indétectable à la semaine 48 (tous les bras), 96 (bras B, C et D)
- Réponse combinée aux semaines 24 et 48 après la fin programmée du traitement, la réponse combinée étant définie comme la réalisation de deux conditions simultanément :
 - ARN du VHD indétectable ou diminution de ≥ 2 log₁₀ UI/ml par rapport aux valeurs initiales
 - Normalisation du taux d'ALAT
- Réponse virologique semaine 48 : ARN VHD indétectable à la semaine 48
- Variation par rapport à l'inclusion de l'élasticité du foie mesurée par élastographie aux semaines 48, 96 et 144.

	<p>Critère additionnel d'efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réponse composite aux semaines 24 et 48 définie comme : – Atteinte d'un ARN VHD indétectable – Normalisation du taux d'ALAT <p>Critère d'efficacité exploratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'impact de BLV sur la qualité de vie
Taille de l'échantillon	175 patients inclus dans l'étude clinique
Méthode d'analyse des résultats	<p>Critère principal d'efficacité</p> <p>Le critère principal d'efficacité était la disparition de l'ARN du VHD (valeur inférieure au seuil de quantification et cible non détectée) à la semaine 24 après la fin du traitement. L'analyse principale comparait les groupes C et D en utilisant une estimation de la différence de taux avec un intervalle de confiance à 95 % et un test exact de Fisher. Les taux de réponse pour chaque groupe ont été calculés avec un intervalle de confiance Clopper-Pearson à 95 %. Une analyse complémentaire a été menée sur la population Per-Protocol (PPAS).</p> <p>Pour les analyses utilisant l'ensemble des patients (FAS), les données manquantes non liées au COVID-19 ont été considérées comme un échec du traitement. Si l'absence de données était due au COVID-19, elles ont été remplacées par la prochaine observation disponible. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant toutes les valeurs manquantes comme des échecs, quelle qu'en soit la cause.</p> <p>L'impact des facteurs de stratification et de la région sur la réponse virologique a été analysé par régression logistique. L'odds ratio du traitement, avec un intervalle de confiance à 95 %, ainsi que la valeur P pour chaque facteur, ont été fournis.</p> <p>Des statistiques descriptives de la réponse virologique à la semaine 24 ont été présentées par groupe de traitement et sous-groupes pour les ensembles FAS et PPAS.</p> <p>Critères secondaires d'efficacité</p> <p>Les critères secondaires comprenaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ARN du VHD indétectable à la semaine 48 après la fin du traitement. ARN du VHD indétectable aux semaines 48 et 96. Réponse combinée aux semaines 24 et 48 après suivi, définie par : <ul style="list-style-type: none"> ARN du VHD indétectable ou diminution d'au moins 2 log₁₀ UI/mL par rapport au début de l'étude. Normalisation des ALAT. <p>Pour chaque critère secondaire, des statistiques descriptives ont été fournies par groupe de traitement, avec des intervalles de confiance Clopper-Pearson à 95 %. La différence de taux de réponse entre les groupes a été calculée avec un intervalle de confiance à 95 % et un test exact de Fisher.</p> <p>Le changement de l'élasticité hépatique aux semaines 48, 96 et après suivi à la semaine 48 a été évalué à l'aide d'un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM). Ce modèle prenait en compte le traitement, la région, la présence de cirrhose, la visite, ainsi que l'interaction entre le traitement et la visite. L'analyse a été ajustée sur la valeur de base, avec une estimation des moindres carrés et des intervalles de confiance à 95 %.</p> <p>Critère additionnel d'efficacité</p> <p>Un critère composite a été défini par la combinaison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ARN du VHD indétectable. Normalisation des ALAT.

Ce critère a été analysé aux semaines 24 et 48 après la fin du traitement, suivant la même méthodologie que pour l'ARN du VHD.

Sécurité

L'analyse des données de sécurité a été réalisée par groupe de traitement à partir de la population de sécurité.

Les effets indésirables (EI) cliniques et biologiques ont été classés selon la MedDRA (version 26.0) et leur gravité évaluée selon les critères CTCAE (version 5.0). Seule la sévérité la plus élevée a été retenue pour chaque effet.

Les EI liés au traitement étaient ceux pour lesquels l'investigateur avait indiqué une "possibilité raisonnable" de lien avec le médicament à l'étude. Cette évaluation était laissée à la discrétion de l'investigateur et non du moniteur médical.

Les événements indésirables graves (EIG) ont été identifiés selon la définition spécifiée dans le protocole de l'étude.

Les effets indésirables émergents sous traitement ont été définis comme tout EI survenant à partir du début du traitement et jusqu'à 30 jours après son arrêt définitif, ou ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement. Leur incidence a été résumée par groupe de traitement à l'aide de statistiques descriptives, chaque participant étant comptabilisé une seule fois par type d'événement.

Principaux amendements au protocole

Pas d'amendement spécifique

Annexe 5. Résultats de PK/PD

Effectifs

Les données de simulations ont été développées à partir de la base de données National Health and Nutrition Examination Survey en générant 10 000 patients pédiatriques virtuels âgés de 3 ans à moins de 18 ans.

La description de la population est présentée dans le Tableau Annexe 1.

Tableau Annexe 1 - Description de la population stratifiée par classes d'âge

	≥ 3 à < 6 ans (N = 1924)	≥ 6 à < 12 ans (N = 3964)	≥ 12 à < 18 ans (N = 3754)
Poids (kg)			
Médiane [min ; max]	18,9 [10,6 ; 44,7]	34,3 [15,0 ; 129,0]	60,6 [27,9 ; 157,0]
IC 95%	(13,6 ; 27,6)	(22,1 ; 55,2)	(43,4 ; 89,7)

Source : Tableau 2 – CTRA-2023-1081BLV

Simulations d'exposition pédiatrique au BLV et intervalle de référence de la population adulte

Le modèle PK/PD actualisé du BLV chez l'adulte a été utilisé pour estimer les expositions à l'état d'équilibre et les concentrations de sels biliaires correspondantes chez l'adulte. Les expositions au BLV (AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough}, t_{1/2} et T_{max}) et les concentrations de sels biliaires correspondantes

ont été simulées à l'aide des paramètres PK/PD post hoc en utilisant le schéma posologique prévu dans le protocole.

Les résultats sont présentés dans le Tableau Annexe 2.

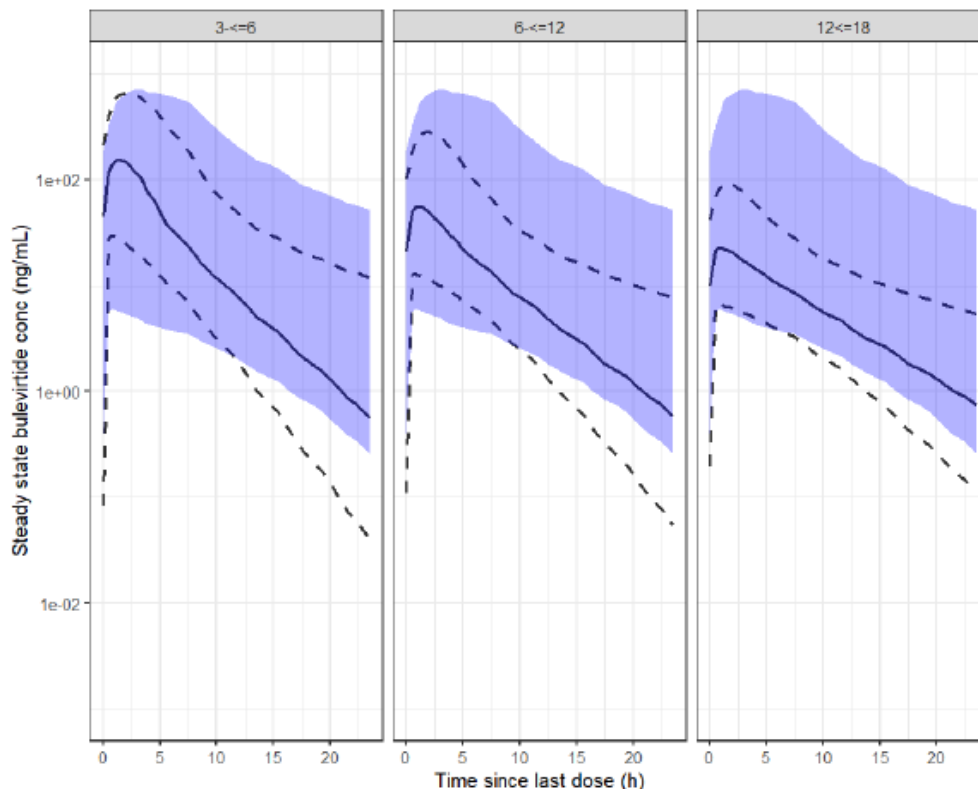
Tableau Annexe 2 - Résumé du modèle prédictif adulte stratifié par dose de BLV

Dose BLV	AUCtau (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	t1/2 (h)	Tmax (h)
2 mg/jour SC	184 (59,7) [81,8 ; 480,9]	23,3 (77,3) [8 ; 74]	0,9 (87,1) [0,3 ; 3,7]	5,3 (42,5) [5,3 ; 13,1]	1,2 (24,4) [0,8 ; 1,7]
5 mg/jour SC	811,1 (82,6) [221,5 ; 2407,7]	102,5 (104,3) [18,5 ; 271,4]	3,1 (103,2) [0,7 ; 10,1]	5,4 (63) [3,3 ; 9,0]	2,1 (31,3) [1,4 ; 3,4]
10 mg/jour SC	2047,3 (89,7) [572,7 ; 7007,0]	234,3 (91,8) [52,1 ; 712,7]	6,6 (148,2) [1,4 ; 49,3]	5,2 (44,7) [3,4 ; 9,8]	3 (28,9) [1,9 ; 4,6]

Source : Tableau 3 – CTRA-2023-1081BLV

Les profils de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre au sein de la population pédiatrique sont présentés en échelle semi-logarithmique dans la Figure Annexe 1. En général, les patients pédiatriques semblent se situer dans la fenêtre d'exposition de référence des patients adultes (intervalle de prédiction de 90 %, défini par le cinquième percentile après l'administration de BLV 2 mg une fois par jour par voie sous-cutanée et le 95e percentile après l'administration de BLV 10 mg une fois par jour par voie sous-cutanée), dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées.

Figure Annexe 1 - Profil pharmacocinétique du BLV à l'état d'équilibre par catégories d'âge basé sur le modèle pharmacocinétique de population mis à jour chez les enfants après une dose quotidienne de 2 mg de BLV par injection sous-cutanée (échelle semi-logarithmique)



BLV = bulévirtide ; conc = concentration ; h = heure ; SC = sous-cutanée.

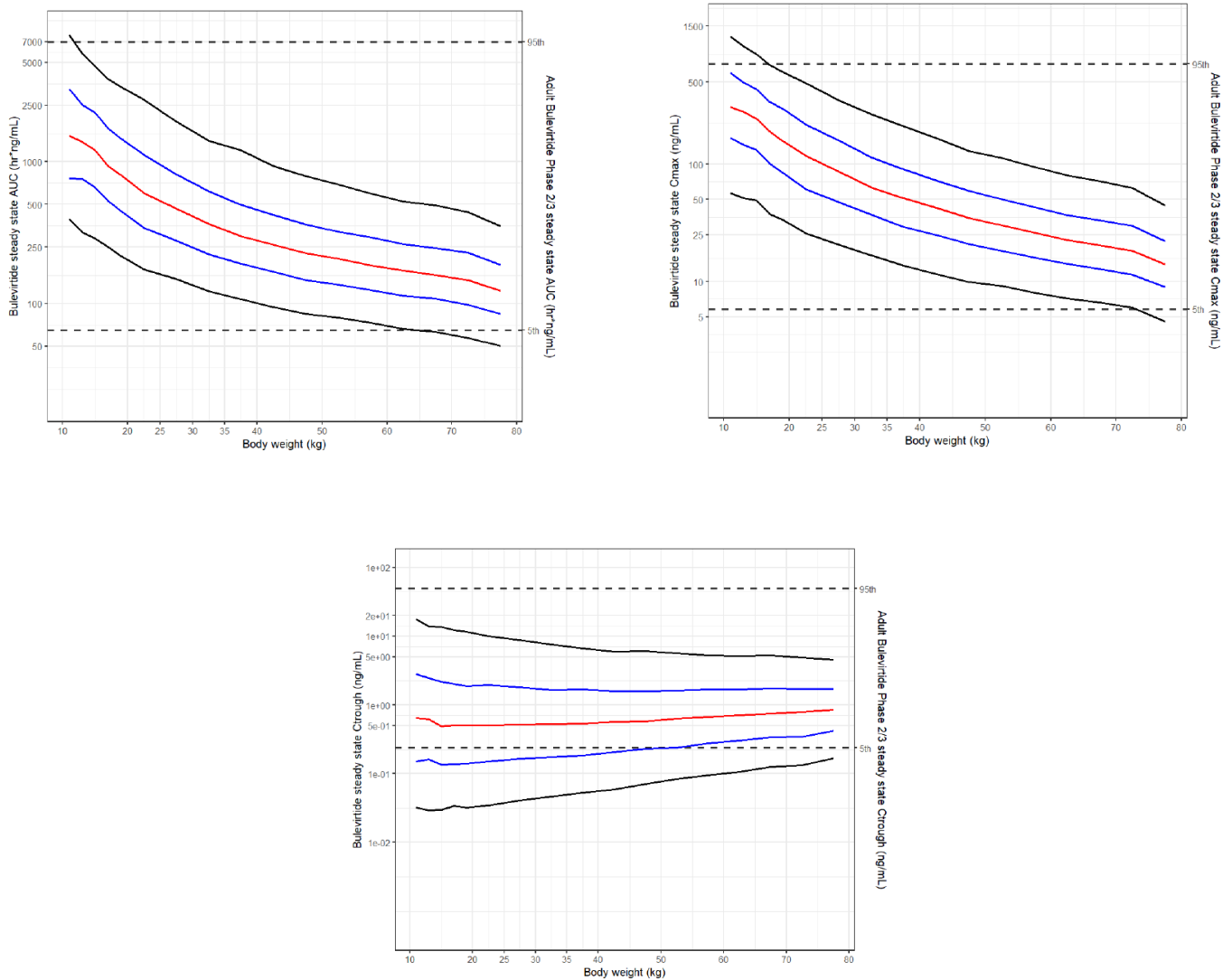
Les lignes noires pleines et en pointillés représentent la distribution des expositions pédiatriques, respectivement la médiane, le cinquième et le 95e percentile. La zone bleue ombrée représente l'intervalle de prédiction à 90 % chez l'adulte (défini par le 5e centile après une dose quotidienne SC de 2 mg de BLV et le 95e centile après une dose quotidienne SC de 10 mg de BLV).

Source : Figure 3 – CTRA-2023-1081BLV

Les expositions simulées (AUC_{tau}, C_{max}, et C_{trough} chez les patients pédiatriques recevant une dose de 2 mg de BLV en sous-cutanée) sont présentées en fonction du poids corporel (Figure Annexe 2) et par catégories d'âge (

Figure Annexe 3).

Figure Annexe 2 - Modélisation des paramètres AUC_{tau}, C_{max} et C_{trough} à l'état d'équilibre chez les enfants en fonction du poids corporel après une dose quotidienne de 2 mg de BLV, basée sur le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique mis à jour

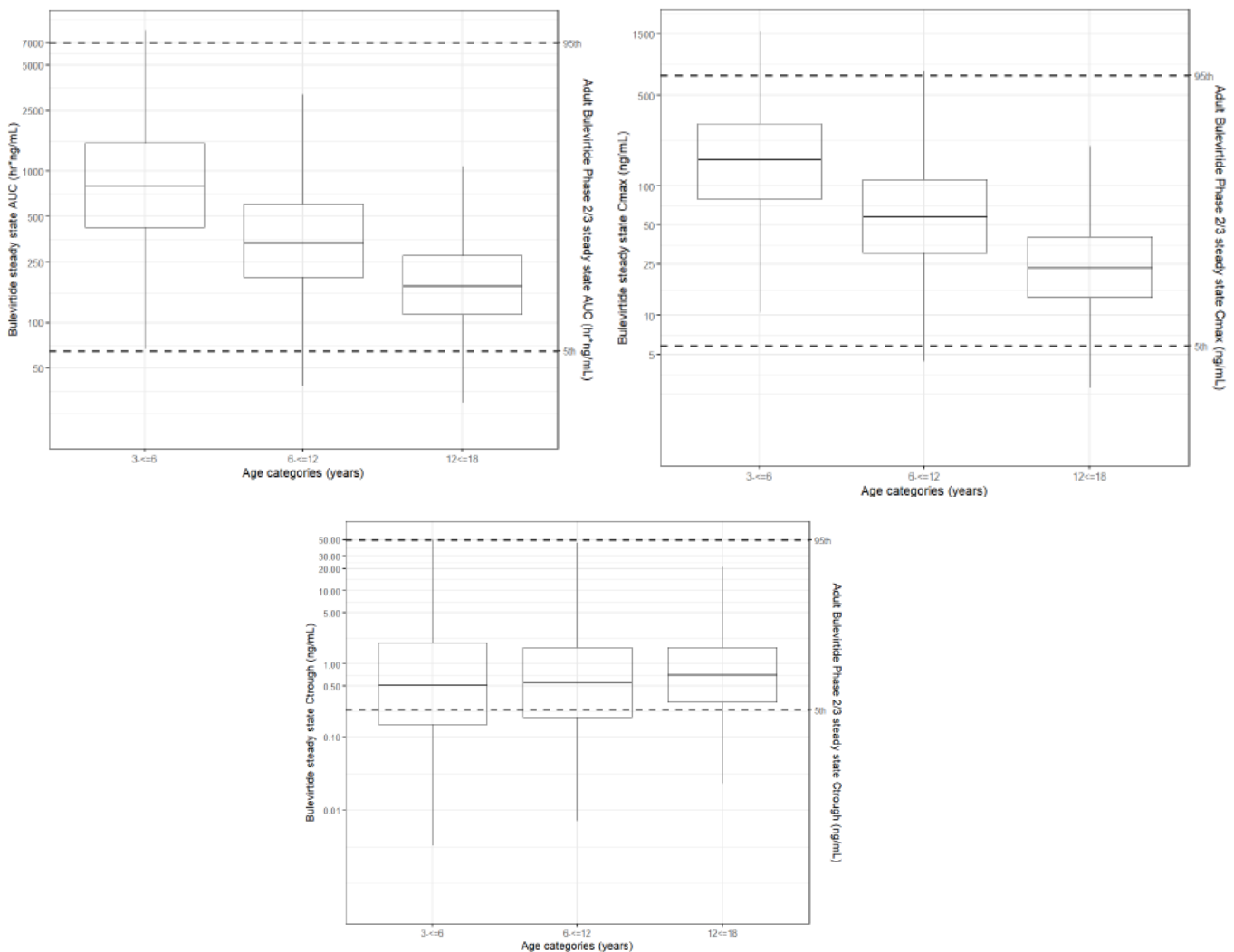


BLV = bulévirtide

Les lignes pleines représentent les percentiles 5 (noir), 25 (bleu), 50 (rouge), 75 (bleu) et 95 (noir) des expositions simulées chez les enfants ; les lignes en pointillés horizontales montrent la distribution des expositions chez les adultes. Les lignes horizontales en pointillés noirs représentent l'intervalle de prédiction à 90 % chez l'adulte (défini par le 5e centile après une dose quotidienne SC de 2 mg de BLV et le 95e centile après une dose quotidienne SC de 10 mg de BLV). Les figures montrent l'AUC_{tau}, C_{max} et C_{trough}.

Source : Figure 4 – CTRA-2023-1081BLV

Figure Annexe 3 - Diagramme en boîte des AUCtau, Cmax et Ctrough à l'état d'équilibre simulés par catégories d'âge, basé sur le modèle mis à jour de la pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) du BLV dans la population pédiatrique après une dose de 2 mg de BLV par injection sous-cutanée une fois par jour



BLV = bulévirtide

Les lignes horizontales en pointillés noirs représentent l'intervalle de prédiction à 90 % chez l'adulte (défini par le 5e centile après une dose quotidienne SC de 2 mg de BLV et le 95e centile après une dose quotidienne SC de 10 mg de BLV). Les expositions adultes sont les expositions prédites par le modèle PopPK dans l'analyse actuelle, basé sur le modèle PK de la population mis à jour. Les figures montrent l'AUCtau, Cmax et Ctrough.

Source : Figure 5 – CTRA-2023-1081BLV

Comme prévu avec la mise à l'échelle allométrique, l'AUCtau et la Cmax simulées chez les patients pédiatriques sont plus élevées que chez les adultes recevant la même dose de BLV 2 mg SC une fois par jour, avec une exposition diminuant avec l'âge.

Cependant, comme indiqué dans le Tableau Annexe 13, la majorité des patients pédiatriques présentent des niveaux d'exposition (AUCtau et Cmax) contenus entre le 5e percentile des adultes recevant BLV 2 mg et le 95e percentile des adultes recevant BLV 10 mg pour l'ensemble des différentes tranches de poids (Figure Annexe 2) ou les catégories d'âge (

Figure Annexe 3).

Toutefois, la Ctrough est globalement plus faible et plus variable chez les patients pédiatriques, toutes catégories d'âge confondues, comparée à celle des adultes recevant une dose de BLV de 2 mg à 10 mg SC une fois par jour (Tableau Annexe 13 - Résumé des expositions simulées à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques après une dose quotidienne SC de 2 mg de BLV et des expositions de référence chez les adultes après une dose quotidienne SC de 2 à 10 mg de BLV). Ces observations se retrouvent également dans les Figure Annexe 2 et

Figure Annexe 3, avec une variabilité plus marquée de la Ctrough chez les patients plus jeunes et de plus faible poids.

Tableau Annexe 13 - Résumé des expositions simulées à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques après une dose quotidienne SC de 2 mg de BLV et des expositions de référence chez les adultes après une dose quotidienne SC de 2 à 10 mg de BLV

Catégories d'âge	AUCtau (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	t1/2 (h)	Tmax (h)
≥ 3 ans à < 6 ans	821,7 (110,7) [199,8 ; 3721,8]	152,7 (121,8) [30,1 ; 673,3]	0,6 (473,2) [0 ; 11,4]	3,5 (56) [2 ; 9]	1,6 (39) [0,8 ; 2,9]
≥ 6 ans à < 12 ans	358,7 (98,9) [103,7 ; 1549,8]	59 (120) [13,1 ; 290,7]	0,6 (307) [0 ; 7,4]	4 (59,3) [2,2 ; 11,2]	1,3 (38,9) [0,6 ; 2,5]
≥ 12 ans à < 18 ans	181,9 (76,7) [64,4 ; 595,5]	24 (96,4) [6,7 ; 94,4]	0,7 (182,4) [0,1 ; 5,2]	5,2 (63,1) [2,7 ; 15,3]	1,1 (34,6) [0,6 ; 2,1]
Étendue de référence chez l'adulte	[65,2 ; 7007]	[5,8 ; 712,7]	[0,2 ; 49,3]	[3,5 ; 9,8]	[0,8 ; 4,6]
Valeur maximale chez l'adulte	16032	1331,4	NC	NC	NC

BLV = bulévirtide ; h = heure ; NC = non calculé ; CV= coefficient de variation

Les données sont présentées sous forme de moyenne géométrique avec (CV%) et l'intervalle de confiance [5e percentile ; 95e percentile]. Les expositions de référence chez l'adulte sont définies par le cinquième percentile après une dose de 2 mg de BLV/ jour en SC et le 95e percentile après une dose de 10 mg de BLV/ jour en SC.

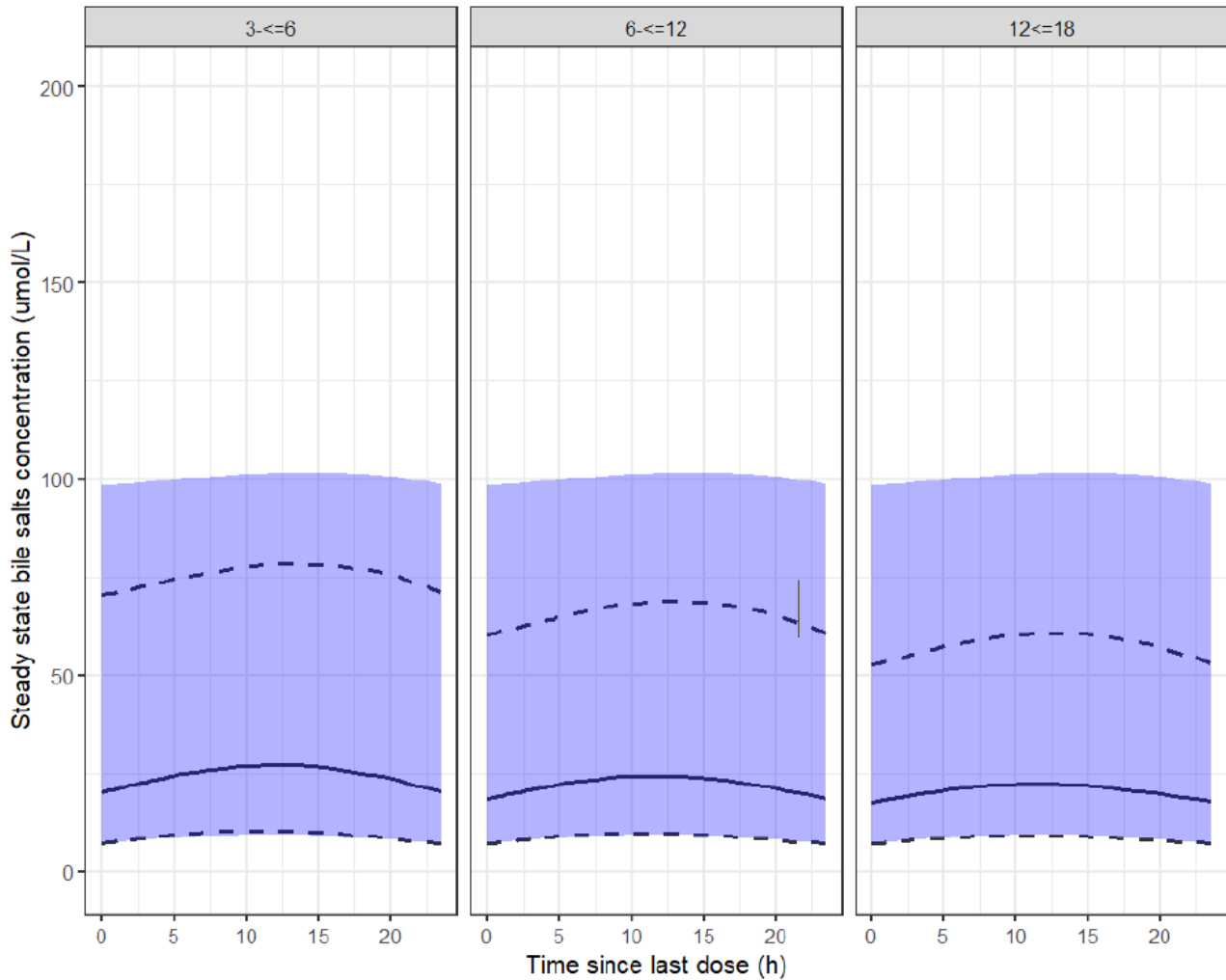
Source : Tableau 5 – CTRA-2023-1081BLV

Simulation données PK/PD – Concentrations en sels biliaires

Les concentrations simulées en sels biliaires chez les patients pédiatriques recevant une dose SC de 2 mg de BLV sont présentées par catégorie d'âge dans la Figure Annexe 4.

Globalement, les concentrations sont plus faibles que celles de la population adulte de référence recevant une dose SC de 10 mg de BLV. Toutefois, le 95e centile des profils pédiatriques simulés pour la dose de 2 mg SC reste inclus dans l'intervalle de prédiction à 90 % des données adultes.

Figure Annexe 4 - Profil des sels biliaries à l'état d'équilibre selon les catégories d'âge pédiatriques, basé sur le modèle PK/PD BLV actualisé, comparé au profil adulte



BLV = bulévirtide; h = heure ; SC = sous-cutané.

Les lignes noires pleines et en pointillés représentent respectivement la distribution des sels biliaries pédiatriques, la médiane, le 5e et le 95e centiles.

La zone bleue ombrée représente l'intervalle de prédiction à 90 % chez l'adulte (défini par le 5e centile après une dose quotidienne SC de 2 mg de BLV et le 95e centile après une dose quotidienne SC de 10 mg de BLV).

Les sels biliaries adultes sont des expositions prédites à partir du modèle PK/PD populationnel mis à jour de BLV.

Source : Figure 6 – CTRA-2023-1081BLV