

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
19 octobre 2016***Date d'examen par la Commission : 19 octobre 2016****sofosbuvir/velpatasvir*****EPCLUSA 400mg/100mg, comprimé pelliculé**  
**B/28 (CIP : 34009 300 673 1 4)**

Laboratoire GILEAD SCIENCES

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

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son efficacité virologique pangénotypique importante, avec une durée de traitement de 12 semaines pour l'ensemble des patients (avec ou sans cirrhose), contrairement aux alternatives disponibles qui nécessitent le plus souvent l'ajout de ribavirine et/ou une prolongation de la durée de traitement jusqu'à 24 semaines en cas de cirrhose compliquée ou d'antécédent de traitement,</li> <li>- de la démonstration d'une efficacité supérieure à celle de l'association sofosbuvir + ribavirine (comparateur de référence pour le génotype 2, mais non optimal pour le génotype 3),</li> <li>- de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse, satisfaisant,</li> <li>- mais de l'absence de comparaison aux autres associations à base de sofosbuvir + inhibiteur de la NS5A disponibles, telle que l'association fixe sofosbuvir/lédipasvir (HARVONI) qui permet parfois une durée de traitement plus courte (8 semaines chez les patients naïfs sans cirrhose et infectés par un VHC de génotype 1 et 4 avec charge virale faible) ou l'association sofosbuvir + daclatasvir (comparateur de référence pour le génotype 3),</li> </ul> <p>la Commission considère que la spécialité EPCLUSA apporte, au même titre que les autres antiviraux d'action directe disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.</p>
ISP	<p>Compte tenu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,</li> <li>- du besoin médical de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés; permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique,</li> <li>- de la réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité et éventuellement sur la qualité de vie),</li> </ul> <p>EPCLUSA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres antiviraux actuellement recommandés dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	EPCLUSA fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans ou avec cirrhose.
Recommandations	<p>► <b>Recommandations inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Considérant ses recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées le 20 juin 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement avec les antiviraux d'action directe, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut désormais être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 qui ne sont pas à risque de transmission du VHC, non inclus dans les précédentes recommandations. Dans ce groupe de patients, une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie ; la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie, des bénéfices et des risques attendus d'un traitement et des possibilités de traitement ultérieur avec des schémas plus courts.</p> <p>► <b>Encadrement de la prescription</b></p> <p>Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision</p>

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

► **Demande de données**

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

► **Autres demandes**

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	6 juillet 2016 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. AMM non précédée d'une ATU
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux J05AXXX Sofosbuvir/velpatasvir (code ATC : non encore attribué)

## 02 CONTEXTE

EPCLUSA est une association fixe de deux antiviraux d'action directe, ayant une activité pan-génotypique (actif sur tous les génotype du VHC). Les deux composants de l'association sont :

- le sofosbuvir, analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (VHC), inhibiteur de la polymérase NS5B.
- le velpatasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A.

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> association fixe de deux molécules pan-génotypiques, disposant d'une AMM chez tous les patients infectés par le VHC quels que soient le génotype (1 à 6) et le stade de fibrose.

La durée de traitement est de 12 semaines chez tous les patients, sans adjonction de ribavirine (excepté chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée ; les patients ayant une maladie hépatique décompensée ; les patients en échec d'un précédent traitement à base d'un inhibiteur de la NS5A qui nécessitent par ailleurs une prolongation de la durée de traitement à 24 semaines).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

## 04 POSOLOGIE

« Le traitement par EPCLUSA doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.

### Posologie

La dose recommandée d'EPCLUSA est d'un comprimé par voie orale une fois par jour, à prendre avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

**Tableau 1 : Traitement recommandé et durée pour tous les génotypes du VHC - RCP**

Population de patients <sup>a</sup>	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec cirrhose compensée.	EPCLUSA pendant 12 semaines.  L'ajout de ribavirine peut être envisagé pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 présentant une cirrhose compensée (voir rubrique 5.1 du RCP).
Patients ayant une cirrhose décompensée	EPCLUSA + ribavirine pendant 12 semaines

<sup>a</sup> Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récurrence du VHC en situation de post-transplantation hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP)

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

La posologie suivante est recommandée lorsque la ribavirine est administrée en deux doses quotidiennes, avec de la nourriture :

**Tableau 2 : Recommandations de posologie pour la ribavirine lorsqu'elle est administrée en association avec EPCLUSA à des patients avec une cirrhose décompensée**

Patient	Dose de ribavirine
Cirrhose avec un score de Child Pugh Turcotte (CPT) B avant transplantation	1 000 mg par jour pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg.
Cirrhose avec un score de CPT C avant transplantation  Score de CPT B ou C post-transplantation	Dose initiale de 600 mg, qui peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg) si elle est bien tolérée. Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

Si la ribavirine est utilisée chez des patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (avant transplantation ou post-transplantation), la dose recommandée de ribavirine est de 1 000/1 200 mg (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg).

Pour les modifications des doses de ribavirine, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant de la ribavirine.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 3 heures suivant la prise de leur dose d'Epclusa, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 3 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose d'EPCLUSA (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose d'EPCLUSA et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante d'EPCLUSA comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose d'EPCLUSA.

*Patients en échec d'un traitement précédent contenant un inhibiteur de la NS5A*

Un traitement par EPCLUSA + ribavirine pendant 24 semaines peut être envisagé (voir rubrique 4.4 du RCP).

*Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose d'EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EPCLUSA n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose d'EPCLUSA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de CPT A, B ou C) (voir rubrique 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EPCLUSA ont été évaluées chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B, mais pas chez les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT C (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

#### *Population pédiatrique*

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

## **05** BESOIN MEDICAL

---

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

L'infection aiguë est généralement asymptomatique et évolue favorablement dans 15 à 35% des cas avec une guérison spontanée dans un délai de 6 mois. Environ 65 à 85% des sujets infectés développent une infection chronique. Chez ces patients, le risque de cirrhose est de 15 à 30% après 20 ans d'évolution et varie selon des cofacteurs aggravants : sexe masculin, alcool, co-infection par le VIH, stéatose hépatique, âge élevé au moment de la contamination.... En cas de cirrhose, le risque de CHC est de 1 à 4% par an.

Cette infection peut aussi être la cause de maladies extrahépatiques (lymphomes, vascularites dues à une cryoglobulinémie...) et de manifestations générales (asthénie, syndrome sec, polyarthrite...).

En Europe, entre 7,3 et 8,8 millions d'individus seraient infectés par le VHC, soit une prévalence de 0,4% à 3,5%, plus élevée dans les pays du Sud et de l'Est. En France, en 2015, l'incidence et la prévalence de l'infection par le VHC dans la population générale ne sont pas connues. Selon les données de 2004, 400 000 personnes seraient infectées, dont 65% de manière chronique. Parmi elles, seules 60%, environ 130 000, seraient identifiées et 23 000 seraient co-infectées par le VIH. L'hépatite C chronique serait responsable de 2 000 à 4 400 décès par an et représenterait une des principales causes de cirrhose, de CHC et la première cause de transplantation hépatique.

Sept génotypes du VHC ont été identifiés et les patients ont généralement un seul génotype identifié par les tests actuellement commercialisés. En France, le génotype 1 (1a et 1b) est le plus fréquent (61%), suivi par le génotype 3 (19%) ; les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (< 1%) sont plus rares.

Une meilleure compréhension des mécanismes de réplication du VHC a permis de développer de nouveaux antiviraux d'action directe. Depuis 2014, de nouveaux antiviraux d'action directe (AAD), inhibant spécifiquement la protéase NS3/4A, la polymérase NS5A ou la polymérase NS5B, sont disponibles. Le sofosbuvir (SOVALDI), analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B, est la première molécule à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge du VHC de tous génotypes. Cette molécule a été initialement développée, selon le génotype viral, en association à la ribavirine avec ou sans interféron pégylé. Le siméprévir (OLYSIO), inhibiteur de la protéase NS3/4A et le daclatasvir (DAKLINZA), inhibiteur de la protéine NS5A, ont également obtenu une AMM en 2014. Ces deux molécules ont principalement été développées en association à l'interféron pégylé et à la ribavirine mais les

premiers résultats disponibles ont mis en évidence leur efficacité en association au sofosbuvir, sans interféron, avec ou sans ribavirine. Deux associations d'AAD sans interféron, sont également disponibles depuis 2015 : le lédirasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A, en association fixe avec le sofosbuvir (HARVONI) ; et le paritaprévir, inhibiteur de la protéase NS3/4A, boosté par le ritonavir disponible en association fixe avec l'ombitasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A (VIEKIRAX), éventuellement associé au dasabuvir (EXVIERA), inhibiteur de la polymérase NS5B. Ces nouveaux AAD sont utilisés sans interféron pégylé, voire sans ribavirine. Ils ont une efficacité supérieure à 90%, y compris chez les patients auparavant difficiles à traiter (patients atteints de cirrhose, co-infectés par le VIH, transplantés hépatiques...) avec des durées de traitement réduites, à 8 à 24 semaines, en fonction des molécules et des populations de patients. Cependant, dans certaines populations particulières (cirrhose compliquée, pré ou post transplantation, insuffisance rénale chronique, comorbidités...), les données sont encore limitées et des études complémentaires sont attendues pour valider les résultats disponibles.

#### Couverture du besoin médical

Bien que les traitements actuellement disponibles permettent d'obtenir une guérison virologique avec 12 semaines de traitement sans adjonction de ribavirine chez la majorité des patients, il existe encore un besoin de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés; permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs d'EPCLUSA sont les autres AAD recommandés dans le traitement de l'infection chronique par le VHC.

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

### 06.2 Autres technologies

Sans objet



## Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de EPCLUSA, sont les autres médicaments disponibles, utilisés en association sans interféron pour le traitement des patients infectés par le VHC de génotype 1 à 6 :

- HARVONI (génotypes 1, 3, 4)
- SOVALDI + RIBAVIRINE (génotype 2)
- SOVALDI + DAKLINZA (génotypes 1, 3, 4)
- SOVALDI + OLYSIO (génotypes 1, 4)
- VIEKIRAX ± EXVIERA (génotypes 1, 4).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date) / Non	Indication
Union Européenne	6 juillet 2016	Traitement du VHC chez le patient adulte, de génotype 1 à 6
Etats-Unis	28 juin 2016	Traitement du VHC chez le patient adulte, de génotype 1 à 6

### ► Prise en charge à l'étranger

Non renseignée

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur 4 études de phases III (tableau 3) :

- Trois études chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée
- et une étude chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée.

**Tableau 3 : Études réalisées avec EPCLUSA chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6**

Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)
ASTRAL-1	Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	EPCLUSA pendant 12 semaines (N=624) Placebo pendant 12 semaines (N=116)
ASTRAL-2	Génotype 2 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	EPCLUSA pendant 12 semaines (N=134) SOF+RBV 12 semaines (N=132)
ASTRAL-3	Génotype 3 NT et PT sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	EPCLUSA pendant 12 semaines (N=277) SOF+RBV 24 semaines (N=275)
ASTRAL-4	Génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6 NT et PT ayant une cirrhose décompensée avec un score de CPT B	EPCLUSA pendant 12 semaines (N=90) EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines (N=87) EPCLUSA pendant 24 semaines (N=90)

NT = patients naïfs de tout traitement ; PT = patients préalablement traités (y compris ceux chez lesquels un traitement à base de peginterféron alfa + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase du VHC a échoué)

## 08.1 Efficacité

L'efficacité de EPCLUSA a été évaluée dans trois études de phase III chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée et une étude de phase III chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée, comme résumé dans le Tableau 3.

Les critères de non inclusion dans toutes les études ont été : les patients prétraités par du sofosbuvir (ou autre inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC) ou par un inhibiteur de la polymérase NS5A du VHC ; ainsi que les patients co-infectés par le VIH ou le VHB.

Le critère principal de jugement était dans toutes les études la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) .

### 8.1.1 Efficacité chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée

#### ► Etude ASTRAL-1 (étude 1138) : génotypes 1, 2, 4, 5 et 6

##### ➤ Objectif et méthode

ASTRAL-1 était une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) du traitement par sofosbuvir/velpatasvir administré une fois par jour pendant 12 semaines chez des patients naïfs ou en échec à un traitement antérieur antiviral quel que soit le génotype du VHC (sauf le génotype 3).

Les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4 ou 6 ont été randomisés dans un rapport de 5:1 entre le traitement avec EPCLUSA et le placebo. Les patients infectés par un VHC de génotype 5 ont été inclus dans le groupe EPCLUSA. La randomisation était stratifiée selon le génotype du VHC (1, 2, 4, 6 et indéterminé) et la présence ou l'absence de cirrhose.

##### ➤ Résultats

Un total de 741 patients a été randomisé dans cette étude (625 dans le groupe EPCLUSA versus 116 dans le groupe placebo) et 740 (624 versus 116) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (Population ITT). L'âge médian des patients traités était de 56 ans (Etendu : 18-82) ; 60% étaient de sexe masculin ; 79% étaient blancs, 9% étaient noirs ; 21% avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 étaient de 53%, 17%, 19%, 5% et 7%, respectivement ; 69% avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 74% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 19% avaient une cirrhose compensée ; et 32% étaient des patients préalablement traités.

Parmi les 740 sujets inclus et traités, seuls 2 (0,3%) ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe EPCLUSA (versus 3 dans le groupe placebo) ; dont 1 (versus 2) en raison d'une survenue d'événement indésirable.

Le pourcentage de RVS12 a été de 99% (IC 95% : 97,9% ; 99,6%) avec EPCLUSA versus 0% dans le groupe placebo (Cf Tableau 4). L'existence d'une cirrhose compensée ou d'antécédents de traitement antiviral (par AAD + PegINF + RBV ou PegINF + RBV) n'ont pas influencé le taux de réponse.

**Tableau 4 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-1 par génotype du VHC**

RVS12, % (n/N)	EPCLUSA 12 semaines (N = 624)							
	Total (N = 624)	G1			G2 (N = 104)	G4 (N = 116)	G5 (N = 35)	G6 (N = 41)
		G1a (N = 210)	G1b (N = 118)	Total (N = 328)				
Critère principal RVS12	99,0 (618/624)	98,1 (206/210)	99,2 (117/118)	98,5 (323/328)	100 (104/104)	100 (116/116)	97,1 (34/35)	100 (41/41)
Critères secondaires								
Échec	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Rechute <sup>a</sup>	< 1 (2/623)	< 1 (1/209)	1 (1/118)	1 (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Autres <sup>b</sup>	1 (4/624)	1 (3/210)	0/118	1 (3/328)	0/104	0/116	3 (1/35)	0/41
Présence de cirrhose compensée								
Oui	99,2 (120/121)	100 (49/49)	95,8 (23/24)	98,6 (72/73)	100 (10/10)	100 (27/27)	100 (5/5)	100 (6/6)
Non	99 (496/501)	97,5 (157/161)	100 (94/94)	98,4 (251/255)	100 (93/93)	100 (89/89)	96,6 (28/29)	100 (35/35)

G = génotype

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

## ► Etude ASTRAL-2 (étude 1139) : génotype 2

### ► Objectif et méthode

ASTRAL-2 était une étude de phase III contrôlée, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'un traitement de 12 semaines par EPCLUSA versus un traitement de 12 semaines par sofosbuvir + ribavirine chez des sujets infectés par un VHC de génotype 2 naïfs ou en échec d'un traitement antérieur antiviral anti-VHC. La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence de réponse entre les deux groupes (EPCLUSA - sofosbuvir/ribavirine) était supérieure à -10%. Une analyse de supériorité était prévue, si la non-infériorité était démontrée.

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) entre un traitement avec EPCLUSA (1 cp/j) et un traitement avec SOF+RBV (400 mg de SOF en 1 cp/j + RBV 1000 à 1200 mg/j en deux prises) pendant 12 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

### ► Résultats

Un total de 269 patients (135 dans le groupe EPCLUSA versus 134 dans le groupe SOF+RBV) a été randomisé dans cette étude et 266 (134 versus 132) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (Population ITT). L'âge médian des patients traités était de 58 ans (Etendu : 23-81) ; 59% des patients étaient de sexe masculin ; 88% étaient blancs, 7% étaient noirs ; 33% avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 62% avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 80% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 14% avaient une cirrhose compensée et 15% étaient des patients préalablement traités.

Parmi les 266 sujets inclus et traités, seul 1 (0,7%) a arrêté prématurément le traitement dans le groupe EPCLUSA en raison d'une survenue d'événement indésirable (versus 1 dans le groupe SOF+RBV qui a été perdu de vue).

Dans l'analyse ITT, le pourcentage de RVS12 a été de 99,3% (IC 95% [95,9% ; 100%]) dans le groupe EPCLUSA versus 93,9% (IC 95% [88,4% ; 97,3%]) dans le groupe SOF+RBV (différence ajustée 5,2% [0,2% ; 10,3%]) (Cf Tableau 5). S'agissant d'une étude de non-infériorité avec hypothèse de supériorité, l'absence d'analyse PP (non prévue au protocole) limite l'interprétation des résultats. Néanmoins, les résultats de l'analyse complémentaire<sup>1</sup> (analyse PP post hoc) ont été cohérentes avec ceux de l'analyse ITT : RVS12 de 100% (128/128) dans le groupe EPCLUSA versus 95,1% (116/122) dans le groupe SOF+RBV, différence entre les groupes de 4,8% (IC 95% [ 0,1 ; 9,5]), ce qui correspond au critère de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'IC95% de la différence > - 10%).

Cette étude démontre la supériorité d'EPCLUSA sur la bithérapie SOF+RBV pendant 12 semaines. Cependant, le caractère ouvert de l'étude et la modestie de la différence de quantité d'effet limite la portée des résultats.

L'existence d'une cirrhose compensée ou d'antécédents de traitement antiviral (par PegINF + RBV) n'ont pas eu d'impact sur la RVS12 dans le groupe EPCLUSA contrairement au groupe SOF+RBV pour lequel la réponse a été non optimale (< 90%) chez les patients en échec à un traitement antérieur. A noter que la durée de traitement de 12 semaines évaluée dans cette étude est inférieure à celle recommandée pour l'association SOF + RBV (16-24 semaines) pour les patients non répondeurs à un précédent traitement par PegINF + RBV.

**Tableau 5 : Efficacités des traitements étudiés dans ASTRAL-2 (analyse ITT)**

RVS12, % (n/N)	SOF/VEL 12 S N=134	SOF + RBV 12S N=132
Critère principal RVS12 globale [IC95%] Différence <sup>b</sup>	99,3 (133/134) [95,9 ; 100]	93,9 (124/132) [88,4 ; 97,3]
	5,2 [0,2 ; 10,3]	
Critères secondaires		
Cirrhotiques (RVS 12)		
Non	99,1 (114/115)	93,8 (105/112)
Oui	100 (19/19)	94,7 (18/19)
Echecs virologiques à S12		
En cours de traitement	0/134	0/132
Rechutes	0/134	4,5 (6/132)
Autres <sup>a</sup>	< 1 (1/134)	1,5 (2/132)
Traitement antérieur (RVS 12)		
Non	99,1 (114/115)	95,5 (107/112)
Oui	100 (19/19)	85 (17/20)
Traitement antérieur		
AAD+PegINF+RBV	ND (0/0)	ND (0/0)
PegINF+RBV	100 (16/16)	80 (12/15)
Autre	100 (3/3)	100 (5/5)

- a. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.
- b. Différence ajustée sur les facteurs de stratification : présence ou absence de cirrhose et exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement contre traitement préalable).

## ► Etude ASTRAL-3 (étude 1140) : génotype 3

### ➤ Objectif et méthode

ASTRAL-3 était une étude de phase III contrôlée, randomisée, ouverte, dont objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'un traitement de 12 semaines par EPCLUSA versus un traitement de 24 semaines par sofosbuvir + ribavirine chez des sujets infectés par un VHC de génotype 3 naïfs ou en échec d'un traitement antérieur antiviral anti-VHC. La non-infériorité était établie si la

<sup>1</sup> Réalisées à la demande de la HAS

borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence de réponse entre les deux groupes (EPCLUSA - sofosbuvir/ribavirine) était supérieure à -10%. Une analyse de supériorité était prévue, si la non-infériorité était démontrée.

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) entre un traitement avec EPCLUSA (1 cp/j) et un traitement avec SOF+RBV (400 mg de SOF en 1 cp/j + RBV 1000 à 1200 mg/j en deux prises) pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et l'exposition préalable à un traitement du VHC (naïfs de traitement *contre* traitement préalable).

### ➤ Résultats

Un total de 558 patients (278 dans le groupe EPCLUSA versus 280 dans le groupe SOF+RBV) a été randomisé dans cette étude et 552 (277 versus 275) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (Population ITT). L'âge médian des patients traités était de 52 ans (Etendu : 19-76) ; 62% des patients étaient de sexe masculin ; 89% étaient blancs, 9% asiatiques et 1% noirs ; 20% avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> ; 61% avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 70% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 30 % avaient une cirrhose compensée et 26% étaient des patients préalablement traités.

Parmi les 552 sujets inclus et traités, seuls 2 (0,7%) ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe EPCLUSA versus 21 (7,6%) dans le groupe SOF+RBV.

Dans l'analyse ITT, la RVS12 a été de 95,3% (IC<sub>95%</sub> [92,1% ; 97,5%]) dans le groupe EPCLUSA versus 80,4% (IC<sub>95%</sub> [75,2% ; 84,9%]) dans le groupe SOF+RBV (Cf Tableau 6). S'agissant d'une étude de non-infériorité avec hypothèse de supériorité, l'absence d'analyse PP (non prévue au protocole) limite l'interprétation des résultats. Néanmoins, les résultats de l'analyse complémentaire<sup>1</sup> (analyse PP post hoc) ont été cohérentes avec ceux de l'analyse ITT : RVS12 de 95,9% (258/269) dans le groupe EPCLUSA versus 83,2% (208/250) dans le groupe SOF+RBV, différence entre les groupes de 12,7% (IC 95% [7,6 ; 17,8]), ce qui correspond au critère de non infériorité prédéfini (borne inférieure de l'IC95% de la différence > - 10%).

Cette étude démontre la supériorité d'EPCLUSA pendant 12 semaines sur la bithérapie SOF+RBV pendant 24 semaines, qui n'est plus considéré comme traitement optimal pour les patients de génotype 3.

L'existence d'une cirrhose compensée ou les antécédents de traitement antiviral antérieur (par PegINF + RBV) ont eu un impact sur le taux de réponse dans les deux groupes de traitement, surtout dans le groupe traités par SOF + RBV (Cf tableau 7).

**Tableau 6 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)**

RVS12, % (n/N)	SOF/VEL 12 S N=277	SOF + RBV 24S N=275
Critère principal		
RVS 12 globale [IC95%]	95,3 (264/277) [92,1 ; 97,5]	80,4 (221/275) [75,2 ; 84,9]
Différence	14,8 [9,6 ; 20,0]	
Critères secondaires		
Cirrhotiques		
Oui	91,3 (73/80)	66,3 (55/83)
Non	97,0 (191/197)	87,2 (163/187)
Echecs virologiques à S12		
En cours de traitement	0/277	< 1 (1/275)
Rechutes <sup>a</sup>	4 (11/276)	14 (38/272)
Autres <sup>b</sup>	1 (1/277)	5 (15/275)
Traitement antérieur		
Non	97,1 (200/206)	86,3 (176/204)
Oui	90,1 (64/71)	63,4 (45/71)
Traitement antérieur		

AAD+PegINF+RBV	1/1	ND (0/0)
PegINF+RBV	89,1 (57/64)	63,1 (41/65)
Autre	100 (6/6)	66,7 (4/6)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

**Tableau 7 : RVS12 pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ASTRAL-3 (VHC de génotype 3)**

RVS12, % (n/N)	EPCLUSA 12 semaines		SOF+RBV 24 semaines <sup>a</sup>	
	Naïfs (N = 206)	Prétraités (N = 71)	Naïfs (N = 201)	Prétraités (N = 69)
Sans cirrhose	98 (160/163)	91 (31/34)	90 (141/156)	71 (22/31)
Avec cirrhose	93 (40/43)	89 (33/37)	73 (33/45)	58 (22/38)

a. Cinq patients du groupe SOF+RBV 24 semaines, dont le statut cirrhotique n'était pas connu, ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

### 8.1.2 Efficacité chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 (sauf génotype 5) ayant une cirrhose décompensée

#### ► Etude ASTRAL-4 (étude 1137)

##### ► Objectif et méthode

ASTRAL-4 était une étude de phase, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer un traitement de 12 semaines par EPCLUSA avec ou sans ribavirine versus 24 semaines sans ribavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant une cirrhose de stade Child-Pugh-Turcotte B (score CPT B).

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 entre un traitement avec EPCLUSA pendant 12 semaines, un traitement avec EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines ou un traitement avec EPCLUSA pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée selon le génotype (1, 2, 3, 4, 5, 6 et indéterminé) du VHC.

##### ► Résultats

Un total de 268 patients a été randomisé dans cette étude (EPCLUSA 12S : 90 patients ; EPCLUSA+RBV 12S : 88 patients et EPCLUSA 24S : 90 patients) et 267 (90, 87 et 90 dans les 3 groupes respectivement) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude. L'âge médian des patients traités était de 59 ans (Étendu : 40-73) ; 70% des patients étaient de sexe masculin ; 90% étaient blancs, 6% étaient noirs ; 42% avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup>. Les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, ou 6 étaient de 78%, 4%, 15%, 3%, et < 1% (1 patient) respectivement (aucun patient infecté par un VHC de génotype 5 n'a été inclus) ; 76% des patients avaient des allèles IL28B non-CC (CT ou TT) ; 56 % avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 55 % étaient des patients préalablement traités ; 90% des patients avaient une cirrhose avec un score de CPT B et 95% avaient un score MELD (modèle d'insuffisance rénale terminale) ≤ 15 à l'inclusion.

Parmi les 267 sujets inclus et traités, 12 (4,5%) ont arrêté prématurément le traitement.

La RVS12 a été de 94% (82/87) avec EPCLUSA + ribavirine pendant 12 semaines (schéma retenu par l'AMM). La RVS12 a été plus faible chez les patients de génotype 3 (85%) (Tableau 8).

**Tableau 8 : RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 par génotype du VHC**

RVS12, % (n/N)	EPCLUSA 12 semaines (N = 90)	EPCLUSA + RBV 12 semaines (N = 87)	EPCLUSA 24 semaines (N = 90)
RVS12 globale	83,3 (75/90)	94,3 (82/87)	85,6 (77/90)
Génotype 1	88 (60/68)	96 (65/68)	92 (65/71)
GT 1a	88,0 (44/50)	94,4 (51/54)	92,7 (51/55)
GT 1b	88,9 (16/18)	100 (14/14)	87,5 (14/16)
Génotype 3	50 (7/14)	84,6 (11/13)	50 (6/12)
Génotype 2	4/4	4/4	3/4
Génotypes 4	4/4	2/2	2/2
Génotypes 6	ND (0/0)	ND (0/0)	1/1

Le tableau 9 présente les échecs virologiques pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 dans l'étude ASTRAL-4.

Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 n'a connu d'échec virologique.

**Tableau 9 : Echecs virologiques pour les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 3 dans l'étude ASTRAL-4**

	EPCLUSA 12 semaines % (n/N)	EPCLUSA + RBV 12 semaines % (n/N)	EPCLUSA 24 semaines % (n/N)
Échec virologique (rechute et échec pendant le traitement)			
Génotype 1 <sup>a</sup>	7 (5/68)	1 (1/68)	4 (3/71)
Génotype 1a	6 (3/50)	2 (1/54)	4 (2/55)
Génotype 1b	11 (2/18)	0 (0/14)	6 (1/16)
Génotype 3	43 (6/14)	15 (2 <sup>b</sup> /13)	42 (5 <sup>c</sup> /12)
Autre <sup>d</sup>	5 (4/82)	2 (2/81)	5 (4/83)

a. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 1 n'a connu d'échec virologique pendant le traitement.

b. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

c. Un patient a présenté un échec virologique pendant le traitement.

d. « Autre » désigne les patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique.

Les changements des paramètres observés dans le système de scores de CPT chez les patients ayant obtenu une RVS12 dans l'étude ASTRAL-4 (ensemble des 3 traitements) sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 : Changements des paramètres des scores de CPT entre l'inclusion et la 12e et la 24e semaine post-traitement chez les patients ayant obtenu une RVS12, ASTRAL-4**

	Albumine	Bilirubine	INR	Ascites	Encéphalopathie
<b>12<sup>e</sup> semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)</b>					
Diminution du score (amélioration)	34,5 (79/229)	17,9 (41/229)	2,2 (5/229)	7,9 (18/229)	5,2 (12/229)
Aucun changement	60,3 (138/229)	76,4 (175/229)	96,5 (221/229)	89,1 (204/229)	91,3 (209/229)
Augmentation du score (aggravation)	5,2 (12/229)	5,7 (13/229)	1,3 (3/229)	3,1 (7/229)	3,5 (8/229)
Pas d'évaluation (n)	7	7	7	7	7

24 <sup>e</sup> semaine post-traitement (N = 236), % (n/N)					
Diminution du score (amélioration)	39,4 (84/213)	16,4 (35/213)	2,3 (5/213)	15,0 (32/213)	9,4 (20/213)
Pas de changement	54,0 (115/213)	80,8 (172/213)	94,8 (202/213)	81,2 (173/213)	88,3 (188/213)
Augmentation du score (aggravation)	6,6 (14/213)	2,8 (6/213)	2,8 (6/213)	3,8 (8/213)	2,3 (5/213)
Pas d'évaluation (n)	23	23	23	23	23

Remarque : La fréquence des ascites à l'inclusion était : 20 % aucune ascite, 77 % ascites légères/modérées, 3 % ascites sévères

La fréquence d'encéphalopathies à l'inclusion était : 38 % aucune encéphalopathie, 62 % encéphalopathies de grade 1 à 2.

### 8.1.3 Synthèse des principaux résultats d'efficacité (analyse groupée des études ASTRAL)

Tableau 11 : RVS12 chez les patients des études ASTRAL

Population VHC	Durée (Semaines)	Traitement	Sous-groupes	% RVS 12 (n/N)	Etude
<b>RVS12 chez les patients avec maladie hépatique compensée</b>					
Génotype 1	12	SOF/VEL	Total	98,5 (323/328)	ASTRAL-1
			Non cirrhotique	98,4 (251/255)	
			Cirrhotique	98,6 (72/73)	
			Naïfs	98,2 (214/218)	
			Prétraités	99,1 (109/110)	
Génotype 2	12	SOF/VEL	Total	99,6 (237/238)	ASTRAL-1 et 2
			Non cirrhotique	99,5 (207/208)	
			Cirrhotique	100 (29/29)	
			Naïfs	99,5 (193/194)	
			Prétraités	100 (44/44)	
Génotype 3	12	SOF/VEL	Total	95,3 (133/134)	ASTRAL-3
			Non cirrhotique	97 (191/197)	
			Cirrhotique	91,3 (73/80)	
			Naïfs	97,1 (200/206)	
			Prétraités	90,1 (64/71)	
Génotype 4	12	SOF/VEL	Total	100 (116/116)	ASTRAL-1
			Non cirrhotique	100 (89/89)	
			Cirrhotique	100 (27/27)	
			Naïfs	100 (64/64)	
			Prétraités	100 (52/52)	
Génotype 5	12	SOF/VEL	Total	97,1 (34/35)	ASTRAL-1
			Non cirrhotique	96,9 (28/29)	
			Cirrhotique	100 (5/5)	
			Naïfs	95,8 (23/24)	
			Prétraités	100 (11/11)	
Génotype 6	12	SOF/VEL	Total	100 (41/41)	ASTRAL-1
			Non cirrhotique	100 (35/35)	
			Cirrhotique	100 (6/6)	
			Naïfs	100 (38/38)	
			Prétraités	100 (3/3)	
<b>RVS12 chez les patients avec maladie hépatique décompensée<sup>a</sup> (étude ASTRAL-4), % (n/N)</b>					
	G1	G2	G3	G4	G6
<b>SOF/VEL + RBV 12S</b>	<b>95,6 (65/68)</b>	<b>100 (4/4)</b>	<b>84,6 (11/13)</b>	<b>100 (2/2)</b>	-
SOF/VEL 12S	88,2 (60/68)	100 (4/4)	50 (7/14)	100 (4/4)	-
SOF/VEL 24 S	91,5 (65/71)	75 (3/4)	50 (6/12)	100 (2/2)	100 (1/1)

a. Aucun patient de génotype 5 n'a été inclus dans l'étude ASTRAL-4



**Tableau 12 : Echecs chez les patients des études ASTRAL**

	SOF/VEL 12 S			SOF/VEL + RBV 12 S
	ASTRAL 1	ASTRAL 2	ASTRAL 3	ASTRAL 4
Patients non RVS	6/624 (1%)	1/134 (0,7%)	13/277 (4,7%)	5/87 (5,7%)
Echecs virologiques	2/624 (0,3%)	0/134	11/277 (4,0%)	3/87 (3,4%)
Rechutes	2/623 (0,3%)	0/133	11/276 (4,0%)	2/85 (2,4%)
En cours de traitement	0/624	0/133	0/277	1/87 (1,1%)
Autres	4/624 (0,6%)	1/134 (0,7%)	2/277 (0,7%)	2/87 (2,3%)

Parmi les patients ayant reçu EPCLUSA 12 semaines :

- 20 patients n'ont pas obtenu la RVS, soit moins de 2% de patients (20/1035) ;
- Aucun échec virologique n'a été observé en cours de traitement ;
- 13 échecs sont liés à une rechute.

## 08.2 Résistance

*Selon le RCP en vigueur,*

*« Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée.*

Dans une analyse groupée des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée traités par EPCLUSA pendant 12 semaines des trois études de phase III, 12 patients (2 avec le génotype 1 et 10 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Un autre patient avec une infection par un VHC de génotype 3 à l'inclusion a été réinfecté par le génotype 1a du VHC au moment de l'échec virologique et a été exclu de l'analyse virologique. Aucun patient avec une infection par un VHC de génotype 2, 4, 5 ou 6 n'a eu un échec virologique.

Parmi les 2 patients de génotype 1 en échec virologique, un patient avait un virus avec un VAR de la NS5A Y93N et l'autre patient avait un virus avec des VAR de la NS5A L31I/V et Y93H au moment de l'échec virologique. Les deux patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion. Aucune VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS5B n'a été observé au moment de l'échec chez les 2 patients.

Parmi les 10 patients de génotype 3 en échec virologique, la substitution Y93H a été observée chez les 10 patients en échec (6 avaient la substitution Y93H en post-traitement et 4 patients la substitution Y93H à l'inclusion et en post-traitement). Aucun VAR de l'IN de la NS5B n'a été observé au moment de l'échec chez les 10 patients.

*Études chez les patients avec une cirrhose décompensée*

Dans l'étude de phase III (ASTRAL-4) réalisée chez des patients avec une cirrhose décompensée traités par EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, 3 patients (1 avec le génotype 1 et 2 avec le génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Aucun patient présentant une infection par le VHC, de génotype 2 ou 4, du groupe traité pendant 12 semaines par EPCLUSA + RBV n'a connu d'échec virologique.

Le patient en échec virologique avec le VHC de génotype 1 n'avait pas de VAR de la NS5A ou de la NS5B au moment de l'échec.

Parmi les 2 patients de génotype 3 en échec virologique, un patient avait le VAR de la NS5A Y93H au moment de l'échec. Un autre patient présentait le virus avec la substitution Y93H à l'inclusion et au moment de l'échec virologique et il a également développé de bas niveaux (<5 %) de VAR de l'IN de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance du traitement.

Dans cette étude, 2 patients traités par EPCLUSA pendant 12 ou 24 semaines sans ribavirine présentaient la substitution S282T de la NS5B à de faibles niveaux (<5 %) ainsi que la substitution L159F.

Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à la résistance sur la réponse au traitement

*Études chez les patients sans cirrhose et les patients avec une cirrhose compensée*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée dans les trois études cliniques de phase III (ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3). Sur les 1 035 patients traités par sofosbuvir/velpatasvir dans les trois études cliniques de phase III, 1 023 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 7 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS12), ni présenté d'échec virologique et 5 patients supplémentaires ont été exclus faute de pouvoir séquencer le gène NS5A. Dans l'analyse groupée des études de phase III, 37 % (380/1 023) des patients avaient des virus avec des VAR de la NS5A à l'inclusion. Les patients infectés par un VHC de génotype 2, 4 ou 6 avaient une prévalence plus élevée de VAR de la NS5A (70 %, 63 % et 52 %, respectivement) par rapport aux patients infectés par un VHC du génotype 1 (23 %), du génotype 3 (16 %) et du génotype 5 (18 %).

Les VAR observés à l'inclusion n'ont eu aucune incidence pertinente sur les taux de RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 (Tableau 13).

**Tableau 13 : RVS12 chez les patients avec ou sans le VAR de la NS5A à l'inclusion par génotype du VHC (études ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3)**

	EPCLUSA pendant 12 semaines			
	Génotype 1 % (n/N)	Génotype 3 % (n/N)	Génotypes 2, 4, 5 et 6 % (n/N)	Total % (n/N)
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	97 (73/75)	88 (38/43)	100 (262/262)	98 (373/380)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	100 (251/251)	97 (225/231)	100 (161/161)	99 (637/643)

Les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec le VAR de la NS5A Y93H à l'inclusion avaient un taux de RVS12 plus faible comparés aux patients sans la substitution Y93H après le traitement avec EPCLUSA pendant 12 semaines, comme résumé dans le Tableau 14. Dans l'étude ASTRAL-3, le VAR Y93H a été détecté à l'inclusion, chez 9 % des patients traités par EPCLUSA.

**Tableau 14 : RVS12 chez les patients avec ou sans la substitution Y93H à l'inclusion, seuil de détection 1 % (ensemble de population pour l'analyse de la résistance) ASTRAL 3**

	EPCLUSA pendant 12 semaines		
	Tous les sujets (n = 274)	Cirrhotiques (n = 80)	Non cirrhotiques (n = 197)
Global, % (n/N) [IC à 95 %]	95,3 (263/274) [92,9 ; 98,0]	91,3 (73/80) [82,8 ; 96,4]	97,9 (190/194) [92,8 ; 98,6]
RVS avec la substitution Y93H, % (n/N) [IC à 95 %]	84,0 (21/25) [63,9 ; 95,5]	50,0 (2/4) [6,8 ; 93,2]	90,5 (19/21) [69,6 ; 98,8]
RVS sans la substitution Y93H, % (n/N) [IC à 95 %]	96,4 (242/249) [94,3 ; 98,9]	93,4 (71/76) [85,3 ; 97,8]	98,8 (171/173) [95,9 ; 99,9]

Le VAR de l'IN de la NS5B S282T n'a été détecté dans la séquence de la NS5B à l'inclusion chez aucun patient des études de phase III. La RVS12 a été obtenue chez la totalité des 77 patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion, y compris les substitutions N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, et S282G+V321I.

*Études chez les patients avec une cirrhose décompensée (score de CPT B)*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement pour les patients avec une cirrhose décompensée dans une étude de phase III (ASTRAL-4). Sur les 87 patients traités par EPCLUSA + RBV, 85 patients ont été inclus dans l'analyse des VAR de la NS5A ; 2 patients ont été exclus car ils n'avaient pas obtenu une réponse virologique soutenue RVS12, ni présenté d'échec virologique. Parmi les patients traités par EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, 29 % (25/85) des patients présentaient un virus avec des VAR de la NS5A à l'inclusion : 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) et 50 % (1/2) pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, respectivement.

La RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, dans le groupe EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines pour cette étude est présentée dans le Tableau 15.

**Tableau 15 : RVS12 chez les patients avec ou sans VAR de la NS5A à l'inclusion, par génotype du VHC (étude ASTRAL-4)**

	EPCLUSA + RBV 12 semaines			
	Génotype 1 % (n/N)	Génotype 3 % (n/N)	Génotype 2 ou 4 % (n/N)	Total % (n/N)
Avec n'importe quel VAR de la NS5A à l'inclusion	100 (19/19)	50 (1/2)	100 (4/4)	96 (24/25)
Sans aucun VAR de la NS5A à l'inclusion	98 (46/47)	91 (10/11)	100 (2/2)	98 (58/60)

L'unique patient de génotype 3 qui présentait des VAR de la NS5A à l'inclusion et qui n'a pas réussi à obtenir une RVS12 présentait une substitution Y93H de la NS5A à l'inclusion ; les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance au traitement.

Trois patients du groupe EPCLUSA + RBV 12 semaines présentaient les VAR de l'IN de la NS5B (N142T et L159F) à l'inclusion et les trois patients ont obtenu une RVS12.

Résistance croisée

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédirasvir et au daclatasvir sont restées sensibles au velpatasvir. Le velpatasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au velpatasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le velpatasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. L'efficacité d'EPCLUSA n'a pas été évaluée chez les patients en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A. »

## 08.3 Tolérance

### ► Données issues des études cliniques chez les patients de génotype 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée (études ASTRAL 1, 2 et 3)

Les pourcentages de patients ayant rapporté au moins un EI dans ces études sont présentés dans le tableau 16. Environ 70 à 90% des patients traités par EPCLUSA ont rapporté au moins un EI. Dans l'étude ASTRAL-1 ayant comparé un traitement de 12 semaines par EPCLUSA versus placebo chez des patients infectés par le VHC avec ou sans cirrhose, l'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre les 2 groupes de traitement (77,7% versus 76,7%).

Dans les études ASTRAL-2 et 3, le profil de tolérance de EPCLUSA pendant une durée de 12 semaines a été plus favorable que celui du sofosbuvir + ribavirine pendant une durée de 12 semaines chez les patients de génotype 2 ou de 24 semaines chez les patients génotype 3.

La majorité de ces EI était d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI graves ont été peu fréquents (< 2,5%), ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (<1%).

**Tableau 16 : EI chez les patients des essais ASTRAL 1, 2 et 3**

	ASTRAL-1		ASTRAL-2		ASTRAL-3	
	SOF/VEL 12S N=624	Placebo 12S N=116	SOF/VEL 12S N=134	SOF + RBV 12S N=132	SOF/VEL 12S N=277	SOF + RBV 24S N=275
EIs	77,7%	76,7%	68,7%	76,5%	88,4%	94,5%
EIs de grade 3 et 4	2,9%	0,9%	2,2%	2,3%	4,3%	8,4%
EIs liés au traitement	48,9%	44,8%	33,6%	56,8%	61,4%	78,2%
EIs de grade 3 et 4 liés au traitement	0,5%	0	0,7%	0,8%	1,1%	2,2%
EIs graves	2,4%	0	1,5%	1,5%	2,2%	5,5%
EIs graves liés au traitement	0	0	0	0	0	0,4%
EIs menant à l'arrêt du traitement	0,2%	1,7%	0,7%	0	0	3,3%
EIs menant à la modification / l'interruption du traitement	0,2%	0	0	9,8%	0	10,9%
Décès	0,2%	0	1,5%	0	0	1,1%

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue et les maux de tête et les nausées (Tableau 17).

**Tableau 17 : EI considérés comme liés au traitement (rapportés chez ≥ 5% des patients) chez les patients des études ASTRAL-1, ASTRAL-2 et ASTRAL-3**

	ASTRAL-1		ASTRAL-2		ASTRAL-3	
	SOF/VEL 12S N=624	Placebo N=116	SOF/VEL 12S N=134	SOF + RBV 12S N=132	SOF/VEL 12S N=277	SOF + RBV 24S N=275
EI considéré comme lié au traitement	48,9%	44,8%	33,6%	56,8%	61,4%	78,2%
Fatigue	14,6%	15,5%	10,4%	28,8%	20,9%	32,4%
Maux de tête	21,8%	21,6%	12,7%	19,7%	23,5%	27,6%
Nausée	8,8%	8,6%	8,2%	10,6%	11,6%	17,5%
Insomnie	5%	6,0%	3%	11,4%	7,6%	22,2%
Asthénie	5,3%	3,4%	0	0	2,9%	6,5%
Irritabilité	0	0	2,2%	6,1%	7,2%	12,4%
Vertiges	0	0	0,7%	6,1%	4%	5,5%
Anémie	0	0	0	6,1%	0,4%	8,7%
Prurit	0	0	0	0	2,2%	11,3%
Dyspnée	0	0	0	0	2,5%	6,9%
Toux	0	0	0	0	0,4%	7,6%
Dyspepsie	0,2%	0	0	0	2,2%	5,5%
Sécheresse cutanée	0,2%	0	0	0	0,4%	6,5%

## ► Données issues de l'étude ASTRAL-4 réalisée chez les patients de génotype 1 à 6 avec cirrhose décompensée

Les pourcentages de patients ayant rapporté au moins un EI dans cette étude sont présentés dans le tableau 18. Environ 90% des patients traités par EPCLUSA + RBV pendant 12 S (schéma retenu par l'AMM) ont rapporté au moins un EI. La majorité de ces EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI graves considérés comme liés au traitement ont été peu fréquents (< 2,5%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (environ 1%).

**Tableau 18 : EI chez les patients de l'essai ASTRAL-4**

	ASTRAL-4 – cirrhose décompensée		
	SOF/VEL 12S N=90	SOF/VEL + RBV 12S N=87	SOF/VEL 24S N=90
Els	81,1%	90,8%	81,1%
Els de grade 3 et 4	17,8%	12,6%	18,9%
Els liés au traitement	50%	69%	37,8%
Els de grade 3 et 4 liés au traitement	0	2,3%	2,2%
Els graves	18,9%	18,9%	17,8%
Els graves liés au traitement	0	1,1%	1,1%
Els ayant mené à l'arrêt de SOF/VEL	1,1%	4,6%	4,4%
Els menant à la modification / l'interruption du traitement	0	31%	2,2%
Décès	3,3%	3,4%	3,3%

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le groupe EPCLUSA + RBV ont été la fatigue et les maux de tête, les nausées, la diarrhée, les insomnies et l'anémie liée à la ribavirine (tableau 19).

**Tableau 19 : EI considérés comme liés au traitement (rapportés chez ≥ 10% des patients) chez les patients ayant une cirrhose décompensée (ASTRAL-4)**

	ASTRAL-4		
	SOF/VEL 12S N=90	SOF/VEL + RBV 12S N=87	SOF/VEL 24S N=90
EI tout grade considéré comme lié au traitement	50%	69%	37,8%
Fatigue	16,7%	32,2%	15,6%
Maux de tête	20%	11,5%	6,7%
Nausée	14,4%	14,9%	7,8%
Insomnie	6,7%	11,5%	5,6%
Diarrhée	2,2%	10,3%	1,1%
Anémie	0	26,4%	0

## ► Données issues du RCP

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

« L'évaluation de la sécurité d'emploi d'EPCLUSA est basée sur l'ensemble des données cliniques issues des essais de phase 3 chez des patients atteints d'une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 (avec ou sans cirrhose compensée), comprenant 1 035 patients qui ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0,2 % et la proportion de patients qui ont présenté des événements indésirables sévères était de 3,2 % pour les patients traités par EPCLUSA pendant 12 semaines. Dans les études cliniques, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par EPCLUSA pendant 12 semaines (incidence ≥ 10 %) ont été les maux de tête, la fatigue et la nausée. Ces événements indésirables ainsi que d'autres événements ont été rapportés avec une fréquence similaire chez les patients traités par placebo par rapport aux patients traités par EPCLUSA.

### *Patients avec une cirrhose décompensée*

Le profil de sécurité d'emploi d'EPCLUSA a été évalué au cours d'un essai ouvert dans lequel les patients ayant une cirrhose avec un score de CPT B ont reçu EPCLUSA pendant 12 semaines (n = 90), EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines (n = 87) ou EPCLUSA pendant 24 semaines (n = 90). Les événements indésirables observés étaient en cohérence avec les séquelles cliniques attendues d'une maladie hépatique décompensée ou avec le profil de toxicité connu de la ribavirine pour les patients traités par EPCLUSA en association avec de la ribavirine.

Parmi les 87 patients qui ont été traités avec EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines, des diminutions du taux d'hémoglobine à moins de 10 g/dL et 8,5 g/dL pendant le traitement sont survenues chez 23 % et 7 % des patients, respectivement. La ribavirine a été arrêtée chez 15 % des patients traités avec EPCLUSA + RBV pendant 12 semaines en raison d'événements indésirables.

### *Description d'effets indésirables sélectionnés*

#### *Arythmies cardiaques*

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec le sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe, lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). »

## **08.4 Plan de gestion des risques (PGR)**

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

Risques importants identifiés	Bradycardie sévère et trouble de la conduction en association à l'amiodarone
Risques importants potentiels	Interactions médicamenteuses avec les inducteurs modérés de la P-gp
	Interactions médicamenteuses avec les inducteurs modérés des cytochromes CYP2B6, CYP2C8, ou CYP3A4
	Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de pompe à protons
	Interactions médicamenteuses avec le ténofovir disoproxil fumarate
	Interactions médicamenteuses avec la rosuvastatine
Manque d'information	Interactions médicamenteuses avec la digoxine
	Tolérance chez les enfants
	Tolérance chez les femmes enceintes ou allaitant
	Tolérance chez les patients co-infectés VHC/VIH
	Tolérance chez les patients co-infectés VHC/VHB
	Tolérance chez les patients transplantés
	Tolérance chez les patients avec pathologie rénale sévère ou terminale
Développement de résistances	

## **08.5 Résumé & discussion**

L'efficacité et la tolérance d'EPCLUSA ont été évaluées dans trois études de phase III chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée (études ASTRAL-1, 2 et 3) et une étude de phase III chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 avec une cirrhose décompensée (étude ASTRAL-4).

Les critères de non inclusion dans toutes les études ont été les patients prétraités par du sofosbuvir (ou autre inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC) ou par un inhibiteur de la polymérase NS5A du VHC ; ainsi que les patients co-infectés par le VIH ou le VHB.

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

La durée du traitement évaluée dans les études était de 12 semaines sans ribavirine, sauf chez les patients ayant une cirrhose décompensée qui ont reçu un traitement de 12 semaines avec ribavirine (durée retenue par l'AMM) ou 24 semaines sans ribavirine.

La proportion de patients ayant interrompu prématurément le traitement a été faible. Les pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS12) ont été importants ( $\geq 90\%$ ) dans toutes les études dans les différents groupes de traitement selon le schéma retenu par l'AMM, y compris chez les patients ayant une cirrhose décompensée (excepté chez ceux de génotype 3).

Dans l'étude ASTRAL-1 ayant comparé un traitement de 12 semaines par EPCLUSA (N = 624) versus placebo (N = 116) chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, la RVS12 a été de 99% (versus 0% dans le groupe placebo). L'existence d'une cirrhose compensée ou d'antécédents de traitement antiviral (par AAD + PegINF + RBV ou PegINF + RBV) n'ont pas eu d'impact sur le pourcentage de réponse. La RVS12 a été de 98,5% (323/328) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et comparable à celle rapportée dans les études de phase III avec la spécialité HARVONI. Elle a été de 100% chez les patients de génotypes 2, 4 et 6 ; et de 97,1% chez les patients de génotype 5.

Dans l'étude ASTRAL-2 ayant comparé un traitement de 12 semaines par EPCLUSA (N = 134) versus sofosbuvir + ribavirine (N=132) chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 2, la RVS12 a été de 99,3% (IC 95% [95,9% ; 100%]) dans le groupe EPCLUSA versus 93,9% (IC 95% [88,4% ; 97,3%]) dans le groupe SOF+RBV (différence ajustée 5,2% [0,2% ; 10,3%]). L'existence d'une cirrhose compensée ou d'antécédents de traitement antiviral (par PegINF + RBV) n'ont pas eu d'impact sur le taux de réponse dans le groupe EPCLUSA contrairement au groupe SOF+RBV pour lequel la RVS12 a été non optimale ( $< 90\%$ ) chez les patients prétraités. Cette étude démontre une supériorité d'EPCLUSA sur la bithérapie sofosbuvir+ribavirine pendant 12 semaines actuel traitement de référence des patients de génotype 2. Cependant, le caractère ouvert de l'étude et la modestie de la différence de quantité d'effet, notamment en l'absence d'échec à un traitement antérieur (99,1% versus 95,5%), limite la portée des résultats. A noter que la durée de traitement de 12 semaines évaluée dans cette étude est inférieure à celle recommandée pour l'association SOF+RBV (16-24S) pour les patients non répondeur à un précédent traitement par PegINF + RBV.

Dans l'étude ASTRAL-3 ayant comparé un traitement de 12 semaines par EPCLUSA (N = 277) versus sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (N = 275) chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3, la RVS12 a été de 95,3% (IC<sub>95%</sub> [92,1% ; 97,5%]) dans le groupe EPCLUSA versus 80,4% (IC<sub>95%</sub> [75,2% ; 84,9%]) dans le groupe SOF+RBV.

L'existence d'une cirrhose compensée ou les antécédents de traitement antiviral antérieur (par PegINF + RBV) ont eu un impact sur la RVS12 dans les deux groupes de traitement, surtout dans le groupe traités par SOF + RBV pendant 24 semaines qui n'est plus considéré comme traitement optimal pour les patients de génotype 3 (91% versus 66% en cas de cirrhose et 89% versus 63% en cas d'échec à un traitement antérieur par PegINF + RBV). La durée de traitement retenue par l'AMM est donc de 12 semaines ( $\pm$  ribavirine) chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 ayant une cirrhose compensée.

Cette étude démontre la supériorité d'EPCLUSA pendant 12 semaines sur la bithérapie SOF+RBV pendant 24 semaines. Mais en l'absence d'étude comparative, il est difficile de situer EPCLUSA versus l'association sofosbuvir + daclatasvir actuel traitement de choix des patients de génotype 3.

Dans l'étude ASTRAL-4 réalisée chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6 et ayant une cirrhose décompensée (score CPT B), la RVS12 a été de 94% (82/87) avec EPCLUSA + ribavirine pendant 12 semaines (schéma retenu par l'AMM). La RVS12 a été plus faible chez les patients de génotype 3 (85%).

### Résistance

Les données issues des études in vitro et des études cliniques montrent une forte barrière génétique pour le sofosbuvir et une barrière génétique faible pour le velpatasvir.

Dans les études cliniques de phase III, aucun échec virologique n'a été observé chez les patients de génotype 2, 4, 5 et 6. En revanche, la majorité des patients en échec virologique (2/3 patients

de génotype 1 et 12/12 patients de génotype 3) avaient des substitutions d'acides aminés de la protéase NS5A (VAR de la NS5A Y93N et/ou L31I/V). La moitié de ces patients (2/3 patients de génotype 1 et 5/12 patients de génotype 3) étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion. Aucune mutation de résistance au sofosbuvir (S282T dans la NS5B) n'a été détectée dans les isolats d'échecs virologiques, sauf chez 1 patient de génotype 3 avec cirrhose décompensée ayant développé de bas niveaux (< 5%) de VAR de la NS5B N142T et E237G au moment de l'échec. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient cohérentes avec une non-observance du traitement. Aussi, une observance parfaite du traitement est nécessaire pour réduire au maximum les échecs virologiques de ce traitement.

Les analyses réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS5A préexistants à l'inclusion et la RVS12 n'ont pas mis en évidence d'impact significatif chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 et 6. En revanche, de telles mutations ont été associées à des taux de RVS12 plus faibles chez les patients de génotype 3 traités pendant 12 semaines, en particulier en cas de cirrhose.

### Tolérance

Le profil de tolérance est globalement satisfaisant. Les données disponibles n'ont pas révélé de préoccupations majeures. Ces données de sécurité sont toutefois limitées chez les patients cirrhotiques et dans les populations particulières de patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) dans les études ont été les maux de tête, la fatigue et la nausée ; ainsi que l'insomnie, la diarrhée et l'anémie pour les patients ayant une cirrhose décompensée traités par EPCLUSA en association avec de la ribavirine, ce qui est compatible avec le profil de toxicité connu de la ribavirine.

### En conclusion,

Les études de phase III réalisées avec EPCLUSA montrent une efficacité importante (> 90%), pan-génotypique, avec 12 semaines de traitement sans adjonction de ribavirine pour la majorité des patients. Cependant, les quantités d'effet observées sont du même ordre que celles rapportées avec les options thérapeutiques actuellement recommandées pour les patients de génotype 1, 3 et 4. Pour le génotype 2, EPCLUSA a été supérieure à la bithérapie sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, mais la différence de quantité d'effet a été modeste en particulier chez les patients naïfs de traitement. Pour les génotypes 5 et 6, les données sont limitées et ne permettent pas de différencier les différentes options disponibles.

Le profil de tolérance a été satisfaisant et comparable à celui des autres combinaisons à base de sofosbuvir actuellement disponibles.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact d'EPCLUSA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités.

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



## 08.6 Programme d'études (Etudes en cours, liste non exhaustive)

Protocole	Nom de l'étude	Etat
GS-US-342-1202	ASTRAL 5: Etude de phase III, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL 12 semaines chez les patients co-infectés VIH/VHC	En cours
GS-US-342-2104	Etude de phase II, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL chez les patients avec hépatite C chronique après transplantation hépatique.	Prévue
GS-US-342-3921	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL + RBV pendant 12 ou 24 semaines chez les patients avec hépatite C chronique de génotype 1 ou 2 et en échec d'un traitement antérieur par AAD.	Prévue
GS-US-367-1170	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL/GS-9857 pendant 12 semaines chez les patients en échec à un précédent traitement par AAD non inhibiteur NS5A (POLARIS-4)	En cours
GS-US-367-1171	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL/GS-9857 pendant 12 semaines chez les patients en échec à un précédent traitement par AAD (POLARIS-1)	En cours
GS-US-367-1172	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL/GS-9857 pendant 8 semaines et de SOF/VEL pendant 12 semaines chez les patients naïfs de traitement par DAA (POLARIS-2)	En cours
GS-US-367-1173	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL/GS-9857 pendant 8 semaines et de SOF/VEL pendant 12 semaines chez les patients cirrhotiques de génotype 3 (POLARIS-3)	En cours

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

### ► Résistances

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

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

## ► Populations particulières

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

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

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

## ► Principaux schémas thérapeutiques

**Il existe encore des incertitudes quant au schéma le plus approprié pour les populations particulières (durée optimale du traitement, rôle de la ribavirine et gestion des interactions médicamenteuses), justifiant la mise en place des traitements dans le cadre des RCP en tenant compte des recommandations thérapeutiques.**

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

- les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/lédipasvir),
- les associations libres à base de sofosbuvir (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + siméprévir),
- l'association libre ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir,
- l'association fixe grazoprévir/elbasvir.

Parmi les associations à base de sofosbuvir, les combinaisons sofosbuvir/velpatasvir (12 semaines) et sofosbuvir/lédipasvir (8 à 24 semaines) disposent des données cliniques les plus satisfaisantes en termes de niveau de preuve d'efficacité et représentent de ce fait les options thérapeutiques de choix.

La combinaison sofosbuvir + daclatasvir est une alternative, mais le niveau de preuve est plus faible.

La combinaison sofosbuvir + siméprévir n'est plus considérée comme une option optimale en raison d'une moindre efficacité comparée aux autres associations d'AAD. Elle garde cependant un intérêt pour la gestion des résistances ou lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

La combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir et l'association fixe grazoprévir/elbasvir associent des molécules de faible barrière génétique et représentent également des options thérapeutiques de choix en raison d'un bon niveau de preuve d'efficacité et de tolérance.

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2**, l'association fixe sofosbuvir/velpatasvir devient l'option thérapeutique de choix avec 12 semaines de traitement.

---

<sup>3</sup> Il est à noter que, depuis mars 2016, l'EMA a démarré une évaluation visant à signaler le risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés dans le RCP des antiviraux d'action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C.

La bithérapie sofosbuvir + daclatasvir est une alternative<sup>4,5</sup>, mais son niveau de preuve est faible et elle ne dispose pas d'AMM dans cette population.

La bithérapie sofosbuvir + ribavirine dispose d'un niveau de preuve d'efficacité élevé, mais n'est plus recommandée en première intention.

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 3**, les associations sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines deviennent les options thérapeutiques de choix en raison d'une efficacité importante, l'adjonction de ribavirine ou une durée de traitement de 24 semaines est nécessaire chez les patients atteints de cirrhose.

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

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

Pour les associations à base de sofosbuvir et l'association grazoprévir/elbasvir, les schémas thérapeutiques sont identiques à ceux du génotype 1. En revanche, la combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir doit être utilisée uniquement en association à la ribavirine.

**Pour les patients de génotypes 5 et 6**, les associations sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/lédipasvir représentent les options thérapeutiques de choix en raison d'une efficacité importante avec seulement 12 semaines de traitement, mais les données cliniques restent encore très limitées. La combinaison sofosbuvir + daclatasvir est une alternative<sup>4,5</sup>, mais ne dispose pas d'AMM dans cette population.

Le tableau 20 résume les schémas thérapeutiques préférentiels, chez les patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, pour les génotypes couverts par l'AMM. Il convient de référer aux recommandations thérapeutiques pour les stratégies dans les populations particulières de patients.

**Tableau 20 : Schémas thérapeutiques préférentiels chez les patients naïfs, pour les génotypes couverts par les AMM**

Patients naïfs	Génotypes	SOF/VEL	SOF/LDV	SOF + DCV	OBV/PTV/ r + DSV	OBV/PTV/ r + RBV	GZR/EBV	SOF + SIM	SOF + RBV
Sans cirrhose	G1a	12	8-12	12	12		12* 16*		
	G1b	12	8-12	12	12**		12		
	G2	12		Hors AMM <sup>†</sup>					12
	G3	12		12					
	G4	12	12	12		12	12* 16*	12	
	G5-6	12	12	Hors AMM <sup>†</sup>					
Avec cirrhose compensée	G1a	12	12	12	24		12* 16*		
	G1b	12	12	12	12		12		
	G2	12		Hors AMM <sup>†</sup>					
	G3	12		24					
	G4	12	12	12		12	12* 16*	12	
	G5-6	12	12	Hors AMM <sup>†</sup>					

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

\*\* Une durée de traitement de 8 semaines peut être envisagée (EASL 2016), mais hors AMM.

† Un traitement de 12 semaine sans ribavirine peut être envisagé (EASL 2016), mais hors AMM.

<sup>4</sup> European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: EASL; 2016. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>

<sup>5</sup> Association française pour l'étude du foie. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Paris: AFEF; 2016. <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recoavril2016.pdf>

### **Légende**

SOF : Sofosbuvir ; VEL : Velpatasvir ; SIM : Simeprevir ; DCV : Daclatasvir ; LDV : Ledipasvir ; OBV : Ombitasvir ; PTV : Paritaprevir ; r : ritonavir ; DSV : Dasabuvir ; RBV : ribavirine ; GZR: Grazoprévir ; EBV : Elbasvir

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

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose, une insuffisance hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire. Parmi les 6 génotypes du virus de l'hépatite C, le génotype 1 est prédominant.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention chez les patients de génotype 1 à 6.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés; permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en termes de réduction de la durée de traitement ou de simplification thérapeutique,
- de la réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité et éventuellement sur la qualité de vie),

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

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

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

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

### **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu :

- de son efficacité virologique pan-génotype importante, avec une durée de traitement de 12 semaines pour l'ensemble des patients (avec ou sans cirrhose), contrairement aux alternatives disponibles qui nécessitent le plus souvent l'ajout de ribavirine et/ou une prolongation de la durée de traitement jusqu'à 24 semaines en cas de cirrhose compliquée ou d'antécédent de traitement,

- de la démonstration d'une efficacité supérieure à celle de l'association sofosbuvir + ribavirine (comparateur de référence pour le génotype 2, mais non optimal pour le génotype 3),
- de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse, satisfaisant,
- mais de l'absence de comparaison aux autres associations à base de sofosbuvir + inhibiteur de la NS5A disponibles, telle que l'association fixe sofosbuvir/lédipasvir (HARVONI) qui permet parfois une durée de traitement plus courte (8 semaines chez les patients naïfs sans cirrhose et infectés par un VHC de génotype 1 et 4 avec charge virale faible) ou l'association sofosbuvir + daclatasvir (comparateur de référence pour le génotype 3),

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

### 010.3 Population cible

L'association sofosbuvir/velpatasvir est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C, chez les patients adultes infectés par un virus de génotype 1 à 6.

Selon la dernière estimation réalisée par Santé Publique France<sup>6</sup>, en 2011, la prévalence de l'ARN du VHC était de 0,42% (ICr95% = [0,33 - 0,53]), correspondant à 192 700 personnes âgées de 18 à 80 ans ayant une infection chronique (ICr95% = [150 935 - 246 055]) en France métropolitaine.

Sur cette base et en considérant qu'environ 60 000 personnes auraient été traités par AAD depuis 2011 (28 000 par les inhibiteurs de protéase de première génération et plus de 30 000 par les nouveaux AAD, sans prise en compte des échecs), le nombre de personnes atteintes d'hépatite C chronique en France métropolitaine peut être estimé à environ 140 000. Parmi elles, il était estimé en 2014 qu'environ 75 000 n'étaient pas diagnostiquées<sup>7</sup>. Aussi, le nombre de personnes diagnostiqués et non traitées serait d'environ 60 000.

En conclusion, la population cible de EPCLUSA serait d'environ 60 000 personnes. Cette population pourrait augmenter les prochaines années si des actions de dépistage étaient mises en œuvre.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

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

### ► Recommandations inhérentes à la prise en charge

Considérant ses recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées le 20 juin 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement avec les antiviraux d'action directe, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut désormais être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs

<sup>6</sup> Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos J, Jauffret-Roustide M, Lo F, et al. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. Bull Epidemiol Hebd 2016 ; 13-14 : 224-9.

<sup>7</sup> Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. PLoS One 2015 ; 10 : e0126920.

asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 qui ne sont pas à risque de transmission du VHC, non inclus dans les précédentes recommandations. Dans ce groupe de patients, une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie ; la prise de décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie, des bénéfices et des risques attendus d'un traitement et des possibilités de traitement ultérieur avec des schémas plus courts.

#### ► **Encadrement de la prescription**

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

#### ► **Demande de données**

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

#### ► **Autres demandes**

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