

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 octobre 2016***Date d'examen par la Commission : 19 octobre 2016****elbasvir/grazoprévir*****ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé**
B/28 (CIP : 34009 300 617 01)

Laboratoire MSD

Code ATC	J05AX68 (association d'antiviraux à action directe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 et 4 chez les adultes. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - son efficacité virologique importante chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 4, avec une durée de traitement de 12 à 16 semaines (\pm ribavirine) pour les patients sans ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement), - la démonstration d'une efficacité supérieure à celle de la trithérapie sofosbuvir + Peg-interféron/ribavirine (comparateur non optimal à ce jour), avec une quantité d'effet similaire à celles des alternatives actuellement recommandées, - la démonstration d'une efficacité importante dans des populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés pour lesquelles les alternatives sont limitées et insuffisamment évaluées, - son profil de tolérance satisfaisant, - son risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement, - mais de l'absence de comparaison aux autres associations d'antiviraux d'action directe disponibles, telles que les associations à base de sofosbuvir + inhibiteur de la NS5A qui permettent le plus souvent une durée de traitement plus courte (8-12 semaines) sans adjonction de ribavirine, <p>la Commission considère que la spécialité ZEPATIER, 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 et 4.</p>
ISP	<p>Compte tenu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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), <p>ZEPATIER 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	<p>ZEPATIER fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 et 4, sans ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement).</p>
Recommandations	<p>► Recommandations inhérentes à la prise en charge</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>

► **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 ≥ 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	22 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 précédée d'une ATU nominative
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux J05AX68 Elbasvir/grazoprévir

02 CONTEXTE

ZEPATIER est une association fixe de deux antiviraux d'action directe, ayant une activité sur les génotypes 1 et 4. Les deux composants de l'association sont :

- le grazoprévir, inhibiteur de la protéase NS3A / 4A,
- l'elbasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A.

La durée de traitement est de 12 semaines sans adjonction de ribavirine, à l'exception des patients de génotypes :

- 1a, ayant un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL et/ou certains polymorphismes spécifiques de la NS5A,
- 4, ayant un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL,

pour lesquels l'adjonction de ribavirine et une prolongation de la durée de traitement à 16 semaines sont recommandées.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

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

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ZEPATIER doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

Les schémas posologiques et durées de traitement recommandés sont présentés dans le Tableau ci-dessous (voir rubriques 4,4 et 5.1 du RCP).

Tableau 1 : Traitement par ZEPATIER recommandé chez les patients atteints d'une hépatite C chronique, avec ou sans cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement)

Génotype VHC	Traitement et durée
1a	ZEPATIER pendant 12 semaines Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL et/ou la présence de polymorphismes spécifiques de la NS5A entraînant une réduction d'au moins 5 fois de l'activité de l'elbasvir, la prise de ZEPATIER devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine afin de minimiser le risque d'échec au traitement (voir rubrique 5.1 du RCP).
1b	ZEPATIER pendant 12 semaines.
4	ZEPATIER pendant 12 semaines. Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL, la prise de ZEPATIER devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine afin de minimiser le risque d'échec au traitement (voir rubrique 5.1 du RCP).

* Dans les études cliniques, la dose de ribavirine a été déterminée en fonction du poids (<66 kg = 800 mg/jour, de 66 à 80 kg = 1000 mg/jour, de 81 à 105 kg = 1200 mg/jour, > 105 kg = 1400 mg/jour), administrée en deux doses fractionnées avec de la nourriture.

Pour plus d'information concernant le dosage spécifique de la ribavirine, y compris une modification de dose, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Les patients doivent être informés qu'en cas de vomissement survenant dans les 4 heures suivant l'administration, un comprimé supplémentaire peut être administré jusqu'à 8h avant la prise de la prochaine dose. En cas de vomissement plus de 4 heures après l'administration, aucune autre dose n'est nécessaire.

En cas d'oubli d'une dose de ZEPATIER, si un délai de moins de 16 heures s'est écoulé depuis le moment habituel de prise de ZEPATIER, le patient doit prendre ZEPATIER dès que possible, puis prendre la prochaine dose de ZEPATIER au moment habituel. Si un délai de plus de 16 heures s'est écoulé, le patient NE DOIT PAS prendre la dose oubliée et doit prendre la prochaine dose au moment habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER n'est requis chez les patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale et insuffisance rénale terminale (IRT)

Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de ZEPATIER n'est requis chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (Child-Pugh A). ZEPATIER est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP).

La sécurité et l'efficacité de ZEPATIER chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique n'ont pas été établies.

Population pédiatrique

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

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 extra-hépatiques (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 Les médicaments de comparaison de ZEPATIER sont les autres antiviraux d'action directe actuellement recommandés pour le traitement de l'hépatite C chronique :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication (Génotypes)	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B					
SOVALDI (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	ASMR II dans la prise en charge excepté pour les patients de génotypes 3 naïfs de traitement ASMR III chez les patients de génotypes 3 naïfs de traitement	Oui (Coll.)
Inhibiteurs de la protéase NS3/4A					
OLYSIO (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	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4	Oui (Coll.)
Inhibiteur de la NS5A					
DAKLINZA (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	ASMR IV 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	Conserve ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4	
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)					
HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (Génotypes 1, 3 et 4)	04/03/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV 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	-	-
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A, boostés par le ritonavir) ± Inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B					
VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) Abbvie	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO	Oui (Coll.)
EXVIERA (dasabuvir) Abbvie	VIEKIRAX/EXVIERA (GT1) VIEKIRAX seul (GT4)				

06.2 Autres technologies

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZEPATIER, 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

► Prise en charge à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date) / Non	Indication
Canada	Oui (19/01/2016)	Traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4 chez les patients adultes
Etats-Unis	Oui (28/01/2016)	Traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4 chez les patients adultes

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur 8 études de phases II/III (tableau 2) :

- Trois études dans la population générale des patients infectés par un VHC de génotypes 1, 4 ou 6 avec ou sans cirrhose compensée
- et cinq études dans des populations particulières de patients infectés par un VHC de génotypes 1, 4 ou 6 avec ou sans cirrhose compensée (insuffisants rénaux chroniques, troubles hématologiques héréditaires, usagers de drogues ou co-infectés par le VIH).

Tableau 2 : Études réalisées avec ZEPATIER chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 6

Essais (effectif)	Schéma de l'essai	Population	Randomisation	
			Groupes de traitement	Durée de traitement
Essais de phase III dans la population générale				
C-EDGE H2H N=255	Phase III Randomisé (1:1) Comparatif <i>versus</i> SOF + IFN-PEG/RBV Ouvert	G1, 4 ou 6 Naïfs ou en échec de PR <i>Avec ou sans cirrhose compensée</i>	GZR + EBR, n = 129 SOF + PR, n = 126	12 semaines
C-EDGE TN N=421	Phase III Randomisé (3:1) Comparatif <i>versus</i> placebo Double insu	G1, 4 ou 6 Naïfs <i>Avec ou sans cirrhose compensée</i>	GZR + EBR, n= 316 Placebo, n = 105	12 semaines
C-EDGE TE N=420	Phase III Randomisé (1:1:1:1) Ouvert	G1, 4 ou 6 En échec de PR <i>Avec ou sans cirrhose compensée</i>	GZR + EBR + RBV, n = 104 GZR + EBR + RBV, n = 106 GZR + EBR, n = 105 GZR + EBR, n = 105	12 semaines 16 semaines 12 semaines 16 semaines

Essais de phase II et III dans les populations particulières					
C-SURFER N=235	Phase II/III Randomisé (1:1) Comparatif placebo Double aveugle	<i>versus</i>	G1 Naïfs Sans cirrhose Insuffisance rénale sévère et terminale dont des patients dialysés	GZR + EBR immédiat, n = 111 Placebo, n = 113 PK, n = 11	12 semaines
C-EDGE IBLD N=159	Phase III Randomisé (2:1) Comparatif placebo Double aveugle	<i>versus</i>	G1, 4 ou 6 Co-infectés VIH ou non Naïfs ou en échec de PR Sans cirrhose ou avec cirrhose compensée Drépanocytose, bêta-thalassémie, maladie de Von Willebrand ou hémophilie A ou B	GZR + EBR immédiat, n=107 Placebo, n=52	12 semaines
C-EDGE CO-STAR N=301	Phase III Randomisé (2:1) Comparatif placebo Double aveugle	<i>versus</i>	G1, 4 ou 6 Naïfs Sans cirrhose ou avec cirrhose compensée Usagers de drogues stabilisés sous TSO et consommateurs ou non de drogues actives	GZR + EBR, n=201 Placebo, n=100	12 semaines
C-EDGE CO-INFXXN N=218	Phase III Non comparatif		G1, 4 ou 6 Co-infectés VIH-1 Naïfs de traitement VHC Sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	GZR + EBR, n=218	12 semaines
C-SALVAGE N=79	Phase II Non comparatif		G1 En échec d'un AAD de 1 ^{ère} génération (bocéprévir, téléprévir, siméprévir) + PR	GZR + EBR + RBV, n = 79	12 semaines

08.1 Efficacité

L'efficacité de ZEPATIER a été évaluée dans trois études de phase III chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1, 4 ou 6 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée et cinq études dans des populations particulières de patients infectés par un VHC de génotypes 1, 4 ou 6 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (insuffisants rénaux chroniques, troubles hématologiques héréditaires, usagers de drogues ou co-infectés par le VIH), comme résumé dans le Tableau 2. Seuls les résultats observés dans les populations (génotypes 1 et 4) et aux posologies (> 8 semaines) ayant obtenus l'AMM seront détaillés dans le présent avis.

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

8.1.1 Efficacité chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 et 4 sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée

► Etude C-EDGE H2H : GZR/EBR vs SOF + PR chez les génotypes 1 et 4

➤ Objectif et méthode

C-EDGE H2H était une étude contrôlée versus sofosbuvir + interféron pégylé/ribavirine (SOF + PR), randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de GZR/EBR versus l'association SOF + PR sur un critère de jugement principal d'efficacité (RVS12) après 12 semaines de traitement.

Les patients infectés par un VHC de génotype 1 et 4 ont été randomisés dans un rapport de 1:1 entre les deux traitements. La randomisation était stratifiée selon le génotype du VHC (1a versus non 1a) et la présence ou l'absence de cirrhose.

➤ Résultats

Un total de 257 patients a été randomisé dans cette étude (129 dans le groupe ZEPATIER versus 128 dans le groupe SOF + PR) et 255 (129 versus 126) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (population FAS). L'âge médian des patients traités était de 49 ans [21 ;76] ; 48% étaient de sexe masculin ; 99% étaient blancs ; l'indice de masse corporelle médian à l'inclusion était de 25 kg/m² [18 ;39] ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a, 1b et 4 étaient de 14%, 82% et 4%, respectivement ; 33% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 17% avaient une cirrhose compensée ; et 25% étaient des patients préalablement traités.

Parmi les 255 patients traités, un seul a arrêté prématurément le traitement dans le groupe ZEPATIER (versus 2 dans le groupe SOF + PR) en raison d'une survenue d'événement indésirable.

Dans la population FAS (analyse principale), la RVS12 a été de 99% dans le groupe ZEPATIER et de 91% dans le groupe PR + SOF. La différence absolue de RVS12 ajustée entre les 2 groupes était de +8,8%, IC95% [3,6 ; 15,3], p < 0,001. La borne inférieure de l'IC95% de cette différence (+3,6%) étant supérieure à la borne de non-infériorité fixée (-10%), la non-infériorité sur la RVS12 de ZEPATIER par rapport à SOF + PR a été démontrée (Tableau 3). Les résultats ont été cohérents dans la population per protocole. Cette étude démontre la supériorité de ZEPATIER sur la trithérapie SOF + PR.

Tableau 3 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-EDGE H2H

RVS12	ZEPATIER 12 semaines n/N (%)	PR+SOE 12 semaines n/N (%)	Différence ajustée* % [IC95%]	p
Globale				
FAS (analyse principale)	128/129 (99)	114/126 (91)	8,8 [3,6 ; 15,3]	0,001
PP	128/128 (100)	114/126 (91)	9,5 [5,0 ; 16,0]	
Sous-groupes (FAS)				
Génotype				
G1a	18/18 (100)	17/17 (100)	-	
G1b	104/105 (99)	94/104 (90)	-	
G4	6/6 (100)	3/5 (60)	-	
Cirrhose				
Sans cirrhose	106/107 (99)	98/105 (93)	-	
Avec cirrhose compensée	22/22 (100)	16/21 (76)	-	
Traitement précédent				
Naïf	99/100 (99)	87/91 (96)	-	
PR				
Répondeur nul	11/11 (100)	7/14 (50)	-	
Répondeur partiel	6/6 (100)	7/8 (88)	-	
Rechuteur	12/12 (100)	13/13 (100)	-	

* ajustement en fonction du génotype du VHC (1a versus non-1a) et du stade de fibrose (cirrhotique versus non-cirrhotique)

▀ Etude C-EDGE TN : GZR/EBR vs placebo chez les génotypes 1 et 4 naïfs

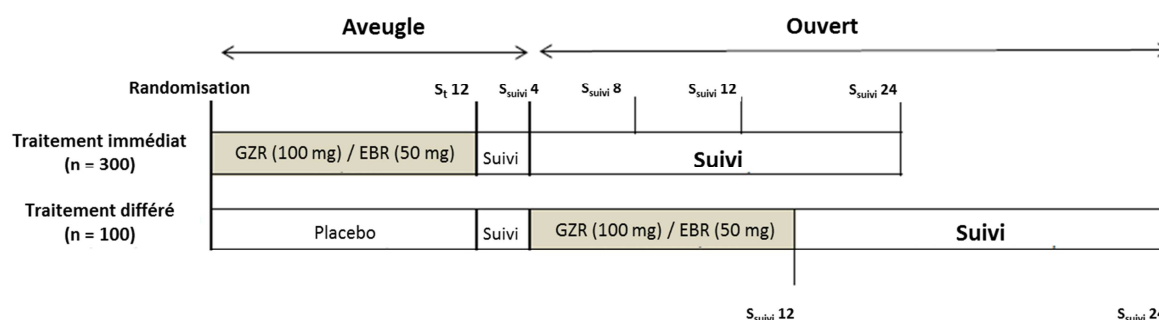
➤ Objectif et méthode

C-EDGE TN était une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) de ZEPATIER chez des patients naïfs après 12 semaines de traitement.

Les patients infectés par un VHC de génotype 1 et 4 ont été randomisés dans un rapport 3:1 dans 2 groupes (Figure 1) :

- « Traitement immédiat » : ZEPATIER pendant 12 semaines + 28 semaines de suivi
- « Traitement différé » : placebo pendant 12 semaines + 4 semaines de suivi + ZEPATIER pendant 12 semaines + 24 semaines de suivi.

Figure 1 : Schéma de l'étude C-EDGE TN



La randomisation était stratifiée selon le génotype du VHC (1a, 1b et 4/6) et la présence ou l'absence de cirrhose.

➤ Résultats

Un total de 421 patients a été randomisé et a reçu au moins une dose du traitement à l'étude (316 dans le groupe « traitement immédiat » versus 105 dans le groupe « traitement différé »). L'âge médian des patients du groupe « traitement immédiat » était de 54 ans [20 ;78] ; 54% étaient de sexe masculin ; 60% étaient blancs, 19% étaient noirs ; l'indice de masse corporelle médian à l'inclusion était de 26 kg/m² [17 ;48] ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a, 1b et 4 étaient de 50%, 42% et 6%, respectivement ; 70% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL et 22% avaient une cirrhose compensée.

Parmi les 316 patients traités immédiatement, quatre ont arrêté prématurément le traitement (un pour événement indésirable, un perdu de vue et deux décès). Des rechutes ont été rapportées chez 4% des patients : 6% (9/157) des patients de génotype 1a et 0,8% (1/131) des patients de génotype 1b.

Dans le groupe de traitement immédiat, indépendamment du génotype, la RVS12 globale a été de 95%, IC95% [92 ; 97]. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a, 1b et 4, la RVS12 a été respectivement 92%, 99% et 100% (Tableau 4). Chez les patients avec cirrhose, la RVS12 a été de 94% (G1a) et de 100% (G1b et G4).

Tableau 4 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-EDGE TN (Population FAS)

	ZEPATIER (groupe traitement immédiat)	
	n/N (%)	[IC95%], p value
RVS12	299/316 (95)	[91,5 ; 96,8], < 0,001
G1a	144/157 (92)	[86,3 ; 95,5]
G1b	129/131 (99)	[94,6 ; 99,8]
G4	18/18 (100)	[81,5 ; 100,0]
Sans cirrhose	321/246 (94)	-
Avec cirrhose	68/70 (97)	-
Echappement virologique	1/316 (0,3)	-
G1a	1/157 (0,6)	-
Rechute virologique	12/316 (3,8)	-
G1a	9/157 (6)	-
G1b	1/131 (0,8)	-

La réponse virologique a été plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a (92% versus 99% pour le G1b et 100% pour le G4).

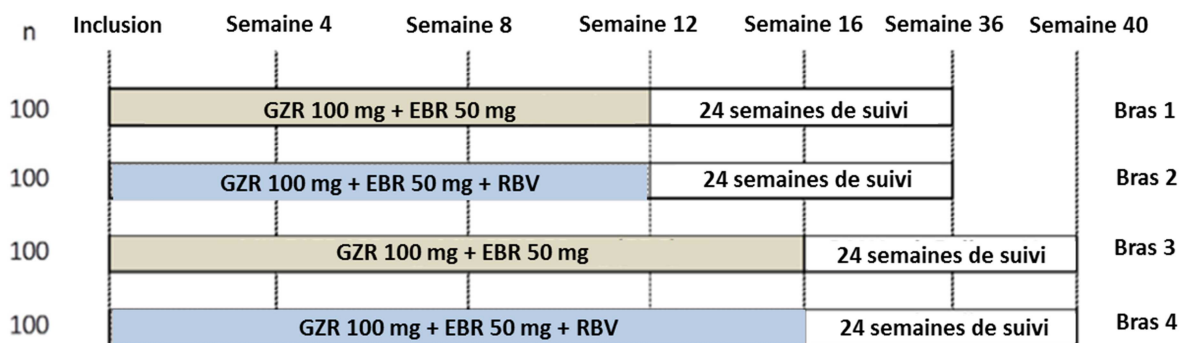
► Etude C-EDGE TE : GZR + EBR chez les génotypes 1 et 4 prétraités par PR

► Objectif et méthode

C-EDGE-TE était une étude randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) de différents schémas thérapeutiques de ZEPATIER (12 ou 16 semaines en association ou non avec la ribavirine) chez des patients en échec de traitement par PR.

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1:1 dans 4 groupes pour recevoir ZEPATIER, une fois par jour, avec ou sans RBV pendant 12 ou 16 semaines (Figure 2).

Figure 2 : Schéma de l'étude C-EDGE-TE



La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et la réponse au précédent traitement (rechuteur, répondeur partiel ou nul).

► Résultats

Un total de 420 patients a été randomisé et a reçu au moins une dose du traitement à l'étude (105 patients dans le groupe ZEPATIER 12 semaines, 104 patients dans le groupe ZEPATIER + RBV 12 semaines, 105 patients dans le groupe ZEPATIER 16 semaines et 106 patients dans le groupe ZEPATIER + RBV 16 semaines). L'âge médian des patients traités était de 56 ans [19 ;77] ; 65% étaient de sexe masculin ; 69% étaient blancs, 17% étaient noirs ; l'indice de masse corporelle moyen à l'inclusion était de 27 kg/m² [11 ;52] ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a, 1b et 4 étaient de 55%, 34% et 8%, respectivement ; 25% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL ; 35% avaient une cirrhose ; 41% étaient répondeurs nuls, 22% répondeurs partiels et 38% rechuteurs après un précédent traitement par PR et 4% étaient co-infectés par la VIH.

Parmi les 420 patients traités, six ont arrêté prématurément le traitement (deux pour événements indésirables, quatre pour raisons administratives et un pour non compliance). Des rechutes ont été rapportées chez 4% (16/420) des patients et 5% (12/227) des patients de génotype 1a.

Dans la population FAS (analyse principale), la RVS12 a été de 92% dans le groupe traité 12 semaines par ZEPATIER, 94% dans le groupe traité 12 semaines par ZEPATIER + RBV, 92% dans le groupe traité 16 semaines par ZEPATIER et 97% dans le groupe traité 16 semaines avec ZEPATIER + RBV (Tableau 5).

Dans les groupes traités par ZEPATIER seul, la réponse virologique a été plus importante après 16 semaines de traitement pour les génotypes 1a (94% vs 90% après 12 semaines de traitement) et les génotypes 4 (8/8 vs 7/9 après 12 semaines de traitement).

Tableau 5 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-EDGE-TE (Population FAS)

RVS12	12 semaines		16 semaines	
	ZEPATIER N = 105	ZEPATIER + RBV N = 104	ZEPATIER N = 105	ZEPATIER + RBV N = 106
RVS12 IC95% p	97/105 (92,4) [85,5 ; 96,7] < 0,001	98/104 (94,2) [87,9 ; 97,9] < 0,001	97/105 (92,4) [85,5 ; 96,7] < 0,001	103/106 (97,2) [92,0 ; 99,4] < 0,001
Génotype				
G1a	55/61 (90,2)	56/60 (93,3)	45/48 (93,8)	55/58 (94,8)
G1b	34/34 (100)	28/29 (96,6)	46/48 (95,8)	36/36 (100)
G1 autres	1/1 (100)	0	0	2/2 (100)
G4	7/9 (77,8)	14/15 (93,3)	3/5 (60,0)	8/8 (100)
Cirrhose				
Sans cirrhose	64/68 (94,1)	67/69 (97,1)	62/67 (92,5)	66/69 (95,7)
Avec cirrhose compensée	33 /37 (89,2)	31/35 (88,6)	35/38 (92,1)	37/37 (100)
Traitement précédent				
Répondeurs nuls	45/49 (91,8)	39/44 (88,6)	42/46 (91,3)	41/43 (95,3)
Répondeurs partiels	17/21 (81)	21/22 (95,5)	20/21 (95,2)	22/23 (95,7)
Rechuteurs	35/35 (100)	38/38 (100)	35/38 (92,1)	40/40 (100)
Échec à un précédent traitement				
Échappement virologique	0	0	1	0
G4	0	0	1	0
Rebond virologique	0	0	2	0
G4	0	0	1	0
Rechute virologique	6	6	4	0
G1a	5	4	3	0
G1b	0	1	1	0
G4	1	1	0	0

La réponse virologique a été plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a.

8.1.2 Efficacité dans les populations particulières

► Etude C-SURFER : GZR/EBR vs placebo chez les insuffisants rénaux chroniques sévères

➤ Objectif et méthode

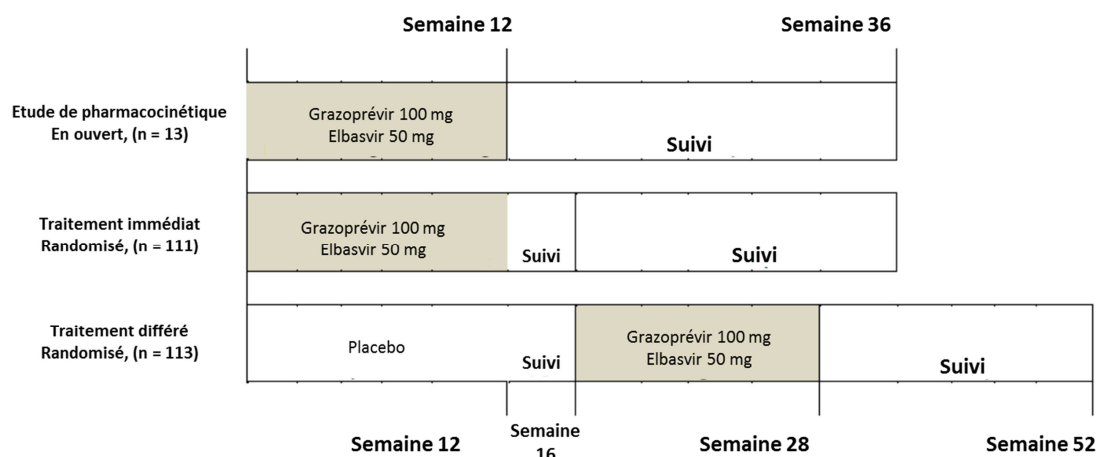
C-SURFER était une étude de phase II/III, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) de ZEPATIER chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 dans 2 groupes (Figure 3) :

- « Traitement immédiat » : ZEPATIER pendant 12 semaines + 24 semaines de suivi
- « Traitement différé » : placebo pendant 12 semaines + 4 semaines de suivi + ZEPATIER pendant 12 semaines + 24 semaines de suivi.

Une cohorte additionnelle de patients non randomisés ayant reçu ZEPATIER pendant 12 semaines a été ajoutée pour une étude de pharmacocinétique.

Figure 3 : Schéma de l'étude C-SURFER



La randomisation était stratifiée selon le recours ou non à l'hémodialyse et la présence ou l'absence de diabète.

➤ Résultats

Un total de 235 patients a été randomisé et a reçu au moins une dose du traitement à l'étude (111 dans le groupe « traitement immédiat », 113 dans le groupe « traitement différé » et 11 dans le groupe « étude de PK »). L'âge médian des patients du groupe « traitement immédiat » était de 58 ans [31 ;76] ; 73% étaient de sexe masculin ; 50% étaient blancs ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a, et 1b étaient de 48% et 52% respectivement ; 55% avaient des taux d'ARN du VHC à l'inclusion d'au moins 800 000 UI/mL, 6% avaient une cirrhose compensée et 28% avaient un diabète.

La RVS12 globale des groupes « traitement immédiat » et « étude de PK » a été de 99%, IC95% [95 ; 100]. Une rechute a été rapportée chez un patient (Tableau 6).

Tableau 6 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-SURFER (Population mFAS)

	ZEPATIER (groupes « étude de PK » et « traitement immédiat »)	
	n/N (%)	[IC95%], p value
RVS12	115/116 (99)	[95,3 ; 100,0], < 0,001
G1a	61/61 (100)	[94,1 ; 100]
G1b	54/55 (98)	[90,3 ; 100,0]
Stade de l'IRC		
G4	22/22 (100)	[84,6 ; 100,0]
G5	93/94 (99)	[94,2 ; 100,0]
Dialyse		
oui	86/87 (99)	[93,8 ; 100,0]
non	29/29 (100)	[88,1 ; 100,0]
Diabète		
oui	40/41 (98)	[87,1 ; 99,9]
non	75/75 (100)	[95,2 ; 100,0]
Cirrhose		
oui	6/6 (100)	[54,1 ; 100,0]
non	109/110 (99)	[95,0 ; 100,0]
Rechute virologique	1/116 (0,9)	-

► Etude C-EDGE IBLD : GZR/EBR vs placebo chez les patients atteints d'un trouble hématologique héréditaire

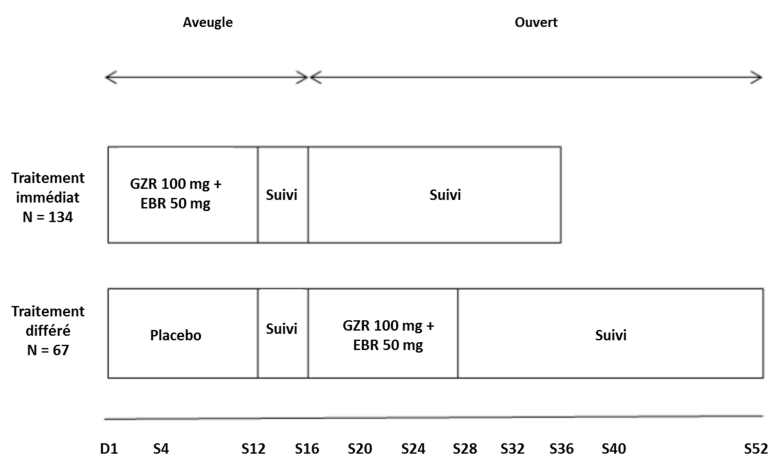
➤ Objectif et méthode

C-EDGE IBLD était une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) de ZEPATIER chez des patients atteints d'un trouble hématologique héréditaire.

Les patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 dans 2 groupes (Figure 4) :

- « Traitement immédiat » : ZEPATIER pendant 12 semaines + 24 semaines de suivi
- « Traitement différé » : placebo pendant 12 semaines + 4 semaines de suivi + ZEPATIER pendant 12 semaines + 24 semaines de suivi.

Figure 4 : Schéma de l'étude C-EDGE IBLD



La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose et le trouble hématologique.

➤ Résultats

Un total de 159 patients a été randomisé (107 dans le groupe « traitement immédiat » et 52 dans le groupe « traitement différé »). Dans le groupe « traitement immédiat », 75% étaient de sexe masculin ; 50% étaient naïfs de traitement anti-VHC ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a, 1b et 4 étaient de 44%, 43% et 11% respectivement ; 44% avaient une maladie de Willebrand ou une hémophilie, 38% une bêta-thalassémie et 18% une drépanocytose.

La RVS12 du groupe « traitement immédiat » a été de 95%, IC95% [87 ; 97]. Une rechute a été rapportée chez 6% des patients (Tableau 7).

Tableau 7 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-EDGE IBLD (Population FAS)

	ZEPATIER (groupe « traitement immédiat »)	
	n/N (%)	[IC95%], p value
RVS12	100/107 (94)	[87,0 ; 97,3], < 0,001
1a	43/47 (92)	[79,6 ; 97,6]
1b	44/46 (97)	[85,2 ; 99,5]
1 autre	2/2	[15,8 ; 100,0]
4	11/12	[61,5 ; 99,8]
Troubles hématologiques		
drépanocytose	18/19 (95)	[74,0 ; 99,9]
bêta-thalassémie	93/94 (99)	[87,1 ; 99,9]
maladie de Willebrand ou hémophilie	42/47 (89)	[76,9 ; 96,5]
Rechute virologique	1/116 (0,9)	-

► Etude C-EDGE CO-STAR : GZR/EBR vs placebo chez les patients usagers de drogue stabilisés

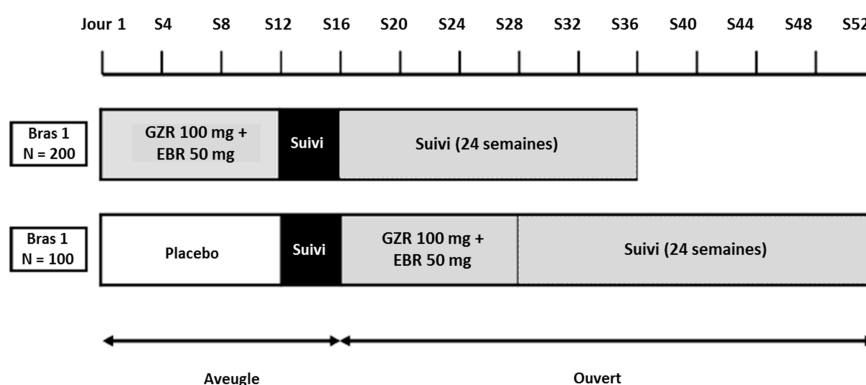
► Objectif et méthode

C-EDGE CO-INFN était une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) de ZEPATIER chez des patients stabilisés sous traitement de substitution aux opiacés.

Les patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 dans 2 groupes (Figure 5) :

- « Traitement immédiat » : ZEPATIER pendant 12 semaines + 24 semaines de suivi
- « Traitement différé » : placebo pendant 12 semaines + 4 semaines de suivi + ZEPATIER pendant 12 semaines + 24 semaines de suivi.

Figure 5 : Schéma de l'étude C-EDGE CO-STAR



La randomisation était stratifiée selon la présence ou l'absence de cirrhose.

► Résultats

Au total, 301 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement. L'âge médian des patients du groupe « traitement immédiat » était de 48 ans [23 ; 66] et 76% étaient des hommes ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a, 1b et 4 étaient de 76%, 15% et 6% respectivement ; 20% avaient une cirrhose compensée ; 61% étaient consommateurs actifs de drogues (amphétamines, benzodiazépines, cannabinoïdes, cocaïne, opiacés, phencyclidine ou propoxyphène) et tous avaient également un traitement de substitution aux opiacés (méthadone pour 81% et buprénorphine pour 19% d'entre eux).

La RVS12 a été de 96%, IC95% [91,5 ; 97,9]. Des rechutes ont été rapportées chez 4% des patients (Tableau 8).

Tableau 8 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-EDGE CO-STAR (Population FAS)

	ZEPATIER	
	n/N (%)	[IC95%]
RVS12	189/198 (96)	[91,5 ; 97,9]
1a	146/152 (96)	[91,6 ; 98,5]
1b	28/29 (97)	[82,2 ; 99,9]
4	11/11 (100)	[71,5 ; 100,0]
6	3/5 (60)	[14,7 ; 94,7]
Mix	1/1 (100)	[2,5 ; 100,0]
Cirrhose		
oui	151/158 (96)	[91,1 ; 98,2]
non	38/40 (95)	[83,1 ; 99,4]
Rechute virologique	7/152 (4)	

► Etude C-EDGE CO-INFXN : GZR/EBR chez les patients co-infectés VIH

➤ Objectif et méthode

C-EDGE CO-INFXN était une étude de phase III, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) de ZEPATIER chez des patients co-infectés par la VIH et naïfs de traitement.

Tous les patients inclus ont reçu ZEPATIER pendant 12 semaines, puis ont été suivis pendant 24 semaines.

➤ Résultats

Au total, 218 patients ont été inclus. L'âge médian des patients était de 49 ans [21 ; 71] et 84% étaient des hommes ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a, 1b et 4 étaient de 66%, 44% et 13% respectivement ; 15% avaient une cirrhose compensée ; 96% avaient une charge virale ARN-VIH indétectable et recevaient un traitement ARV (75% à base de ténofovir et 22% à base d'abacavir).

La RVS12 a été de 95%, IC95% [91 ; 98]. La proportion de patients ayant interrompu le traitement a été de 2% (3 perdus de vue et 1 pour interaction médicamenteuse). Des rechutes ont été rapportées chez 3% des patients (Tableau 9).

Tableau 9 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-EDGE CO-INFXN (Population FAS)

	ZEPATIER	
	n/N (%)	[IC95%]
RVS12	207/218 (95)	[91,2 ; 97,5]
1a	136/144 (94)	[89,3 ; 97,6]
1b	42/44 (96)	[84,5 ; 99,4]
1 autre	1/1 (100)	[2,5 ; 100,0]
4	27/28 (96)	[81,7 ; 99,9]
6	1/1 (100)	[2,5 ; 100,0]
Cirrhose		
oui	172/183 (94,0)	[89,5 ; 97,0]
non	35/35 (100,0)	[90,0 ; 100,0]
Rechute virologique	7 (3)	-
1a	5 (4)	-
1b	1 (2)	-
4	1 (4)	-

► Etude C-SALVAGE : GZR/EBR chez les patients en échec d'une association avec AAD

➤ Objectif et méthode

C-SALVAGE était une étude de phase II, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (RVS12) de ZEPATIER chez des patients en échec d'un traitement associant un inhibiteur de protéase (bocéprévir, télaprévir ou siméprévir) à interféron pégylé + ribavirine.

Tous les patients inclus ont reçu ZEPATIER pendant 12 semaines, puis ont été suivis pendant 24 semaines.

➤ Résultats

Au total, 79 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement. L'âge médian des patients était de 55 ans [23 ; 75] et 58% étaient des hommes ; les proportions de patients infectés par un VHC de génotype 1a et 1b étaient de 38% et 62% respectivement ; 43% avaient une cirrhose compensée ; 35% avaient reçu du bocéprévir, 54% du télaprévir et 10% du siméprévir. L'échec virologique était la première cause d'échec du précédent traitement (84% dont 33% (26/79) de rechuteurs et 20% (16/79) de répondeurs nuls).

La RVS12 a été de 96,2% (76/79 ; IC95% [89,3 ; 99,2]) dans l'analyse ITT et de 97% (68/70 ; IC95% [90 ; 99]) dans l'analyse PP. Une rechute a été rapportée chez 2 patients (Tableau 10).

Tableau 10 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude C-SALVAGE (Population PP)

	ZEPATIER	
	n/N (%)	[IC95%]
RVS12	68/70 (97)	[90,1 ; 99,7]
1a	23/24 (96)	[78,9 ; 99,9]
1b	45/46 (98)	[88,5 ; 99,9]
Cirrhose		
oui	32/33 (97)	[85,8 ; 99,9]
non	36/37 (97)	[84,2 ; 99,9]
Rechute virologique		
1a	1	-
1b	2	-

8.1.3 Synthèse des principaux résultats d'efficacité

Tableau 11 : Synthèse des données d'efficacité avec ZEPATIER (RVS12 critère principal des essais)

Génotype	Essais	Population	RVS12 (%)
GT1a	C EDGE TE	Echec de traitement avec PR – 12 semaines ZEPATIER	90
	C EDGE IBLD	Troubles hématologiques héréditaires	92
	C EDGE TN	Naïfs de traitement population générale	92
	C EDGE CO-INFXN	Naïfs d'anti-VHC avec cirrhose + Co-infectés VIH-1	94
	C EDGE TE	Echec de traitement avec PR - 16 semaines ZEPATIER + RBV	95
	C SALVAGE	Echec de traitement avec AAD	96
	C EDGE CO-STAR	Patients usagers de drogues sous traitement substitutif	96
	C SURFER	GT1 insuffisance rénale stades 4 et 5	100
GT1b	C EDGE CO-INFXN	Naïfs d'anti-VHC avec cirrhose + Co-infectés VIH-1	96
	C EDGE CO-STAR	Patients usagers de drogues sous traitement substitutif	97
	C EDGE IBLD	Troubles hématologiques héréditaires	96
	C SALVAGE	Echec de traitement avec AAD	98
	C SURFER	GT1 insuffisance rénale stades 4 et 5	98
	C EDGE TN	Naïfs de traitement population générale	99
	C EDGE TE	Echec de traitement avec PR	100
GT4	C EDGE TE	Echec de traitement avec PR – 12 semaines ZEPATIER	78
	C EDGE IBLD	Troubles hématologiques héréditaires	92
	C EDGE CO-INFXN	Naïfs d'anti-VHC avec cirrhose + Co-infectés VIH-1	96
	C EDGE TN	Naïfs de traitement population générale	100
	C EDGE CO-STAR	Patients usagers de drogues sous traitement substitutif	100
	C EDGE TE	Echec de traitement avec PR - 16 semaines ZEPATIER + RBV	100

Tableau 12 : Impact de la charge virale et de l'existence de variants de résistance NS5A sur l'efficacité (Analyse groupée des études)

	G1b	G1a		G4	
	ZEPATIER, 12S (N = 312) n/N (%)	ZEPATIER, 12S (N = 519) n/N (%)	ZEPATIER + RBV, 16S (N = 58) n/N (%)	ZEPATIER, 12S (N = 65) n/N (%)	ZEPATIER + RBV, 16S (N = 8) n/N (%)
RVS 12	301/312 (96)	483/519 (93)	55/58 (95)	61/65 (94)	8/8 (100)
Traitement précédent					
échecs	0/132 (0)	3/519 (1)	0/58 (0)	0/65 (0)	0/8 (0)
rechutes	4/312 (1)	23/519 (4)	0/58 (0)	2/65 (3)	0/8 (0)
autres	7/312 (2)	10/519 (2)	3/58 (5)	2/65 (3)	0/8 (0)
Cirrhose compensée					
oui	69/69 (100)	104/111 (94)	22/22 (100)	10/12 (83)	4/4 (100)
non	232/243 (95)	379/408 (93)	33/36 (92)	51/53 (96)	4/4 (100)
VAR résistants NS5A					
présents	-	16/30 (53)	4/4 (100)	-	-
absents	-	464/476 (97)	51/51 (100)	-	-
Charge virale					
> 800 000UI/mL	-	348/381 (91)	46/49 (100)	34/36 (94)	5/5 (100)
≤ 800 000 UI/mL	-	135/138 (98)	9/9 (100)	27/29 (93)	3/3 (100)

La charge virale élevée (> 800 000UI/mL) et/ou la présence de variants de résistance NS5A ont eu un impact sur l'efficacité (Tableau 12), en particulier chez les patients de génotype 1a, justifiant l'ajout de ribavirine et la prolongation de la durée de traitement à 16 semaines chez ces patients (schéma retenu par l'AMM).

08.2 Résistance

Selon le RCP en vigueur :

« Dans les études cliniques

Dans une analyse groupée de patients traités par des schémas comportant elbasvir/grazoprevir ou elbasvir + grazoprevir avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phase II et III, des analyses de résistance ont été effectuées pour 50 patients qui présentaient un échec virologique et pour lesquels des données de séquençage étaient disponibles (6 patients en échec virologique en cours de traitement, 44 en rechute après le traitement).

Le tableau 13 présente les substitutions apparues sous traitement observées dans les populations virales chez ces patients, par génotype. Des substitutions émergentes ont été détectées dans les cibles des deux médicaments antiviraux chez 23/37 (62,2 %) patients infectés par le génotype 1a, 1/8 (13 %) patients infectés par le génotype 1b et 2/5 (40 %) patients infectés par le génotype 4.

Tableau 13 : Substitutions d'acides aminés apparues sous traitement dans l'analyse combinée des traitements par ZEPATIER avec ou sans ribavirine dans les études cliniques de phases II et III

Cible	Substitutions d'acides aminés émergentes	Génotype 1a N = 37 % (n)	Génotype 1b N = 8 % (n)	Génotype 4 N = 5 % (n)
NS5A	L'une des substitutions suivantes dans NS5A : M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81 % (30)	88 % (7)	100 % (5)
	M/L28A/G/T/S	19 % (7)	13 % (1)	60 % (3)
	Q30H/K/Y	14 % (5)	--	--
	Q30R	46 % (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V [†]	11 % (4)	25 % (2)	40 % (2)
	H/P58D [‡]	5 % (3)	--	20 % (1)
	Y93H/N/S	14 % (5)	63 % (5)	20 % (1)
NS3	L'une des substitutions suivantes dans NS3 : V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78 % (29)	25 % (2)	40 % (2)
	V36L/M	11 % (4)	--	--
	Y56F/H	14 % (5)	13 % (1)	--
	V107I	3 % (1)	13 % (1)	--
	R155I/K	5 % (2)	--	--
	A156T	27 % (10)	13 % (1)	20 % (1)
	A156G/V/M	8 % (3)	--	60 % (3)
	V158A	5 % (2)	--	--
	D168A	35 % (13)	--	20 % (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14 % (5)	--	20 % (1)
	V170I	--	--	20 % (1)

* Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 28 sont M (génotype 1a) et L (génotype 1b et génotypes 4a et 4d).

[†] Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 31 sont L (génotype 1a et génotype 1b) et M (génotypes 4a et 4d).

[‡] Les séquences d'acides aminés de référence pour NS5A en position 58 sont H (génotype 1a) et P (génotype 1b et génotypes 4a et 4d).

Résistance croisée

L'elbasvir est actif *in vitro* contre les variants de NS5A de génotype 1a, M28V et Q30L, contre les variants de génotype 1b, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C et contre le variant de génotype 4, M31V, qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de NS5A. En général, les autres substitutions dans NS5A conférant la résistance aux inhibiteurs de NS5A peuvent également conférer une résistance à l'elbasvir. Les substitutions dans NS5A conférant la résistance à l'elbasvir peuvent diminuer l'activité antivirale d'autres inhibiteurs de NS5A.

Le grazoprévir est actif *in vitro* contre les variants de NS3 de génotype 1a suivants qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A : V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Le grazoprévir est actif *in vitro* contre les variants de NS3 de génotype 1b suivants qui confèrent une résistance aux autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A : V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Certaines substitutions dans NS3 en positions A156 et D168 entraînent une diminution de l'activité antivirale du grazoprévir ainsi que des autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A. Les substitutions associées à une résistance aux inhibiteurs de la NS5A n'affectent pas l'activité du grazoprévir.

Persistance des substitutions associées à la résistance

La persistance des substitutions d'acides aminés dans NS5A et NS3 respectivement apparues pendant le traitement par l'elbasvir et le grazoprévir a été évaluée dans les essais de phases II et III chez des patients infectés par le génotype 1 dont le virus avait une substitution associée à la résistance apparue en cours de traitement dans la cible du médicament et pour lesquels des données étaient disponibles au moins jusqu'à la semaine 24 de suivi après le traitement en utilisant le séquençage de la population (ou Sanger).

Les substitutions associées à la résistance dans NS5A apparues dans la population infectée sous traitement étaient généralement plus persistantes que les substitutions associées à la résistance dans NS3. Parmi les patients infectés par le génotype 1a, les substitutions associées à la résistance dans NS5A ont persisté à des seuils détectables à la semaine 12 de suivi chez 95 % (35/37) des patients et chez 100 % (9/9) des patients pour lesquels des données étaient disponibles à la semaine 24 de suivi. Parmi les patients infectés par le génotype 1b, les substitutions associées à la résistance dans NS5A ont persisté à des seuils détectables à la semaine 12 de suivi chez 100 % (7/7) des patients et à la semaine 24 de suivi chez 100 % (3/3) des patients.

Parmi les patients infectés par le génotype 1a, les substitutions associées à la résistance dans NS3 ont persisté à des seuils détectables à la semaine 24 de suivi chez 31 % (4/13) des patients. Parmi les patients infectés par le génotype 1b, les substitutions associées à la résistance dans NS3 ont persisté à des seuils détectables à la semaine 24 de suivi chez 50 % (1/2) des patients.

Du fait du nombre limité de patients infectés par le génotype 4 ayant des substitutions associées à la résistance dans NS5A et NS3 apparues sous traitement, les tendances en termes de persistance de ces substitutions dans ce génotype n'ont pas pu être établies.

L'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance du virus à des substitutions associées à la résistance à ZEPATIER est inconnu.

Effet des polymorphismes du VHC lors de l'inclusion sur la réponse au traitement

Dans les analyses groupées des patients qui obtenaient une RVS12 ou qui présentaient un critère d'échec virologique, la prévalence et l'impact des polymorphismes de la NS5A (y compris L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D et Y93C/H/N) et des polymorphismes de la NS3 (substitutions aux positions 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 et 175) ont été évalués, entraînant respectivement une diminution de plus de 5 fois de l'activité antivirale de l'elbasvir et du grazoprévir *in vitro*. Les différences de réponse au traitement observées par

schéma thérapeutique dans des populations particulières de patients en présence ou en absence de polymorphismes de la NS5A ou de la NS3 à l'inclusion sont résumées dans le tableau 14.

Tableau 14 : RVS chez les patients GT1a, GT1b ou chez les patients prétraités infectés par le GT4 présentant des polymorphismes de la NS5A ou de la NS3 à l'inclusion

Population de patients	RVS 12 par schéma thérapeutique			
	ZEPATIER, 12 semaines		ZEPATIER + RBV, 16 semaines	
	Patients sans polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, % (n/N)	Patients avec polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, % (n/N)	Patients sans polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, % (n/N)	Patients avec polymorphismes de la NS5A à l'inclusion, % (n/N)
GT1a [†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b [‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Patients sans polymorphismes de la NS3 à l'inclusion, [¶] % (n/N)	Patients avec polymorphismes de la NS3 à l'inclusion, [¶] % (n/N)		
GT4 (prétraités) [‡]	86% (25/29)	100% (7/7)		

* Polymorphismes de la NS5A (entraînant une réduction de >5 fois de l'activité de l'elbasvir) y compris L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D et Y93C/H/N
[†] Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT1a avec des polymorphismes de la NS5A lors de l'inclusion était de 7% (55/825)
[‡] Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT1b avec des polymorphismes de la NS5A lors de l'inclusion était de 14% (74/540)
[¶] Les polymorphismes de la NS3 considérés étaient toute substitution d'acides aminés au niveau des positions 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 et 175
[‡] Dans les analyses groupées, la prévalence globale des patients infectés par le GT4 avec des polymorphismes de la NS3 lors de l'inclusion était de 19% (7/36)

08.3 Tolérance

► Données issues de l'étude C-EDGE H2H versus SOF + PR

Parmi les 255 ayant reçu au moins une dose de traitement, 67 patients ayant reçu ZEPATIER versus 117 patients traités par SOF + PR, ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours des 12 semaines de traitement.

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (incidence > 10%) ont été :

- Dans le groupe SOF+PR : pyrexie (52%), céphalée (36%), fatigue (25%), asthénie (23%), syndrome grippal (18%), frissons (16%), myalgie (15%), diminution de l'appétit (11%), anémie (11%), nausée (10%), arthralgie (10%) et toux (10%) ;
- Dans le groupe ZEPATIER : céphalées (13%).

Des EI graves ont été signalés chez 1/129 patient sous ZEPATIER versus 5/126 patients sous SOF + PR. Les arrêts de traitement ont concerné 2 patients dont un sous ZEPATIER à la suite de la survenue d'une dysgueusie considérée comme non liée au traitement et un dans le groupe SOF + PR à la suite de la survenue d'EI considérés comme liés au traitement (anorexie, céphalées, myalgie et nausée).

Tableau 15 : Tolérance étude C-EDGE H2H (EI observés jusqu'au 14ème jour de suivi)

N (%)	ZEPATIER N=129	SOF + PR N=105
Tolérance générale, n (%)		
EI	67 (51,9)	117 (92,9)
EI considérés liés au traitement	32 (24,8)	114 (90,5)
EI graves	1 (0,8)	5 (4,0)
EI graves considérés liés au traitement	0	3 (2,4)
Arrêts pour EI	1 (0,8)	1 (0,8)
Décès	0	0
EI d'intérêt particulier		
Augmentation des ALAT ou ASAT > 2 à 5 x LSN	2 (1,6)	1 (0,8)
Augmentation des ALAT ou ASAT > 5 x LSN	0	0
Augmentation x 3 des phosphatases alcalines	1 (0,8)	0
EI les plus fréquents (≥10%) au cours du traitement, n (%)		
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	3 (2,3)	29 (23,0)
Anémie	1 (0,8)	16 (12,7)
Troubles gastro-intestinaux	24 (18,6)	43 (34,1)
Nausée	8 (6,2)	13 (10,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	27 (20,9)	104 (82,5)
Asthénie	7 (5,4)	30 (23,8)
Frissons	2 (1,6)	21 (16,7)
Fatigue	9 (7,0)	32 (25,4)
Syndrome pseudo-grippal	1 (0,8)	23 (18,3)
Fièvre	2 (1,6)	68 (54,0)
Infections et infestations	11 (8,5)	33 (26,2)
Investigations	3 (2,3)	18 (14,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3 (2,3)	18 (14,3)
Diminution de l'appétit	1 (0,8)	16 (12,7)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	16 (12,4)	45 (35,7)
Arthralgie	4 (3,1)	13 (10,3)
Myalgie	4 (3,1)	19 (15,1)
Troubles du système nerveux	23 (17,8)	60 (47,6)
Céphalée	17 (13,2)	50 (39,7)
Troubles psychiatriques	6 (4,7)	32 (25,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	4 (3,1)	23 (18,3)
Toux	0	13 (10,3)
Troubles de la peau	9 (7,0)	29 (23,0)

► Analyse groupée des données issues des autres études cliniques de phases II et III (« Integrated Safety Pool » de l'EPAR)

Une analyse groupée de la tolérance a été réalisée à partir de 5 études de phase II et 3 études de phase III avec 8 à 18 semaines de ZEPATIER (Tableau 16).

Tableau 16 : Études utilisées pour l'analyse groupée de la tolérance

Essais	Schéma de l'essai	ZEPATIER + RBV N=1690	Placebo N=105
C SCAPE	Phase II, G2, G4, G5 et G6, naïfs	68	
C-EDGE-TE	Phase III, GT1, 4 et 6, prétraités par PR	420	
C-EDGE INFXN	Phase III, G1, 4 et 6, naïfs	218	
C SALT	Phase II, G1, 4 et 6, naïfs	10	
C-EDGE TN	Phase III, G1, 4 et 6, naïfs	316	105
C-WORTHY = PN035 et PN058	Phase II, G1 et G3, prétraités par PR	579	
C-SALVAGE	Phase II, G1, prétraités par IP	79	

L'analyse groupée de la tolérance a inclus 1 795 patients dont 1 033 traités par ZEPATIER, 657 traités par ZEPATIER + RBV et 105 traités par placebo.

Au moins un EI a été signalé chez 71% des patients traités par ZEPATIER, 84% des patients traités par ZEPATIER + RBV et 69% des patients traités par placebo (Tableau 17).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) ont été la fatigue (16% dans le groupe ZEPATIER, 29% dans le groupe ZEPATIER + RBV et 17% dans le groupe placebo) et les céphalées (18% dans le groupe ZEPATIER, 21% dans le groupe ZEPATIER + RBV et 18% dans le groupe placebo). Parmi les 1 690 traités par ZEPATIER + RBV, 13 patients ont rapporté une augmentation des ALAT $> 5x$ LSN.

Les arrêts de traitement pour EI lié au traitement ont concerné 3 patients du groupe ZEPATIER, 5 du groupe ZEPATIER + RBV et 1 patient du groupe placebo.

Deux décès ont été rapportés dans le groupe ZEPATIER (complication à la suite d'une appendicectomie et arrêt cardiorespiratoire dans l'essai C-SURFER) et un dans le groupe ZEPATIER + RBV (accident de la circulation).

Tableau 17 : Analyse groupée des données issues des autres études cliniques de phases II et III – Principaux EI observés jusqu'au 14ème jour de suivi

N (%)	ZEPATIER N=1 033	ZEPATIER + RBV N=657	Placebo N=105
EI	738 (71,4)	549 (83,6)	72 (68,6)
EI considérés liés au traitement	414 (40,1)	444 (67,6)	41 (39,0)
EI graves	25 (2,4)	17 (2,6)	3 (2,9)
EI graves liés au traitement	1 (0,1)	3 (0,5)	0
Arrêts pour EI	5 (0,5)	11 (1,7)	1 (1,0)
Décès	2 (0,2)	1 (0,2)	0
EI d'intérêt particulier			
Augmentation ALAT			
Entre 5,1 et 10 LSN	11 (1,1)	3 (0,5)	9 (8,6)
> 10 LSN	6 (0,6)	1 (0,2)	0
Augmentation ASAT			
Entre 5,1 et 10 LSN	6 (0,6)	1 (0,2)	2 (1,9)
> 10 LSN	3 (0,3)	0	1 (1)
Augmentation phosphatase alcaline			
Entre 5,1 et 10 LSN	0	0	0
> 10 LSN	0	0	0
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	8 (0,8)	72 (11,0)	2 (1,9)
Troubles gastro-intestinaux	282 (27,3)	241 (36,7)	28 (26,7)
Nausée	82 (7,9)	100 (15,2)	8 (7,6)
Troubles généraux	270 (26,1)	280 (42,6)	23 (21,9)
Asthénie	59 (5,7)	74 (11,3)	2 (1,9)
Fatigue	167 (16,2)	187 (28,5)	18 (17,1)
Infections et infestations	204 (19,7)	139 (21,2)	19 (18,1)
Blessures, empoisonnement et complications de la procédure d'administration	56 (5,4)	86 (13,1)	7 (6,7)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	172 (16,7)	100 (15,2)	22 (21,0)
Troubles du système nerveux	250 (24,2)	201 (30,6)	31 (29,5)
Céphalée	186 (18,0)	137 (20,9)	19 (18,1)
Troubles psychiatriques	131 (12,7)	154 (23,4)	17 (16,2)
Insomnie	42 (4,1)	71 (10,8)	6 (5,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	90 (8,7)	141 (21,5)	8 (7,6)
Troubles de la peau	123 (11,9)	161 (24,5)	18 (17,1)
Prurit	25 (2,4)	70 (10,7)	8 (7,6)

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de ZEPATIER a été évaluée sur la base de 3 études contrôlées versus placebo et de 7 études cliniques de phases II et III non contrôlées menées chez environ 2 000 patients présentant une hépatite C chronique et une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose).

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (plus de 10 %) étaient une fatigue et des céphalées. Moins de 1 % des patients traités par ZEPATIER avec ou sans ribavirine ont présenté des effets indésirables graves (douleurs abdominales, accident ischémique transitoire et anémie). Moins de 1 % des patients traités par ZEPATIER avec ou sans ribavirine ont arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables. La fréquence des effets indésirables graves et les arrêts définitifs de traitement en raison d'effets indésirables chez les patients atteints de cirrhose compensée étaient comparables à ceux observés chez les patients non cirrhotiques.

Lorsque l'association elbasvir/grazoprevir a été étudiée avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents sous traitement par elbasvir/grazoprevir en association avec la ribavirine étaient comparables au profil de sécurité connu de la ribavirine.

Résumé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés chez les patients prenant ZEPATIER sans ribavirine pendant 12 semaines. Les effets indésirables ci-dessous sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 18 : Effets indésirables identifiés avec ZEPATIER*

Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
1 à 10 %	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
1 à 10 %	Insomnie, anxiété, dépression
Affections du système nerveux	
1 à 10 %	Céphalées
≥ 10 %	Étourdissements
Affections gastro-intestinales	
1 à 10 %	Nausées, diarrhée, constipation, douleur abdominale haute, douleur abdominale, sécheresse buccale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
1 à 10 %	Prurit, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
1 à 10 %	Arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
1 à 10 %	Fatigue
≥ 10 %	Asthénie, irritabilité

*Sur la base des données groupées des patients traités pendant 12 semaines sans ribavirine

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Les modifications de certains paramètres biologiques sont décrites dans le tableau 19.

Tableau 19 : Sélection d'anomalies biologiques survenant au cours du traitement

Paramètres biologiques	ZEPATIER* (N = 834) n (%)
ALAT (UI/L)	
5,1 à 10,0 × LSN [†] (Grade 3)	6 (0,7)
>10,0 × LSN (Grade 4)	6 (0,7)
Bilirubine totale (mg/dL)	
2,6 à 5,0 × LSN (Grade 3)	3 (0,4)
>5,0 × LSN (Grade 4)	0

*Sur la base des données groupées des patients traités pendant 12 semaines sans ribavirine

[†]LSN : Limite Supérieure de la Normale selon les tests biologiques

Élévations tardives des taux sériques des ALAT

Au cours des études cliniques menées avec ZEPATIER avec ou sans ribavirine, quelle que soit la durée de traitement, moins de 1 % (13/1 690) des patients ont présenté des élévations des ALAT partant des valeurs normales jusqu'à des valeurs supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), généralement à la 8^{ème} semaine de traitement ou ultérieurement (délai d'apparition moyen : 10 semaines ; intervalle : 6 à 12 semaines). Ces élévations tardives des ALAT étaient généralement asymptomatiques. Dans la majorité des cas, les élévations tardives des ALAT se sont résolues avec la poursuite du traitement par ZEPATIER ou après la fin de celui-ci (voir rubrique 4.4). Les élévations tardives des ALAT ont été plus fréquentes chez les patients ayant des concentrations plasmatiques élevées de grazoprevir (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2). La durée de traitement n'a pas eu d'effet sur l'incidence des élévations tardives des ALAT. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévations tardives des ALAT. Moins de 1 % des patients traités par ZEPATIER avec ou sans ribavirine ont présenté des élévations des ALAT > 2,5 à 5 fois la LSN au cours du traitement ; il n'y a pas eu d'interruption de traitement en raison de ces élévations des ALAT. »

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 de ZEPATIER sont :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">• Elévation tardive d'ALAT• Hyperbilirubinémie• Développement de résistance• Interactions médicamenteuses :<ul style="list-style-type: none">– inducteurs du CYT3A– inhibiteurs OATP1B– inhibiteurs puissants du CYP3A– association fixe d'élvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir disoproxil fumarate ou alafénamide– atorvastatine, rosuvastatine, lovastatine, simvastatine, fluvastatine– tacrolimus
Risques importants potentiels	Aucun
Manque d'information	<ul style="list-style-type: none">• Tolérance chez l'enfant• Tolérance chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement• Tolérance chez les patients insuffisants hépatiques (Child-Pugh B et C)• Tolérance chez les patients transplantés hépatiques• Tolérance chez les patients co-infectés par le VHB

08.5 Résumé & discussion

L'efficacité de ZEPATIER a été évaluée dans :

- trois études de phase III chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1, 4 ou 6 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (une étude versus SOF + PR chez des patients naïfs ou prétraités, une étude versus placebo chez des patients naïfs et une étude ayant comparé différents schémas thérapeutiques chez des patients prétraités par PR)
- et cinq études dans des populations particulières de patients infectés par un VHC de génotypes 1, 4 ou 6 avec ou sans cirrhose compensée (insuffisants rénaux chroniques, troubles hématologiques héréditaires, usagers de drogues ou co-infectés par le VIH).

A noter que l'AMM n'a été octroyée que chez les patients de génotypes 1 et 4 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement).

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, 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

La durée du traitement évaluée dans les études était de 12 à 16 semaines (durées retenues par l'AMM) avec ou 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 les schémas retenus par l'AMM.

Dans l'étude C-EDGE H2H ayant comparé un traitement de 12 semaines par ZEPATIER (N = 129) versus sofosbuvir + PR (N = 126) chez des patients naïfs ou prétraités, infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 6, ZEPATIER a été non inférieur à sofosbuvir + PR avec une RVS12 de 99% versus 91% dans le groupe sofosbuvir + PR (borne inférieure de l'IC95% de la différence ajustée entre les deux traitements [3,6 ; 15,3] supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie au protocole [-10%], dans l'analyse ITT). Les résultats ont été cohérents dans la population per protocole. Cette étude a démontré la supériorité de ZEPATIER sur la trithérapie SOF + PR. A noter cependant, le faible nombre de patient infectés par un VHC de génotype 1a inclus dans cette étude (qui répondent généralement moins bien au traitement par ZEPATIER contrairement à l'association sofosbuvir + PR) ainsi que l'inclusion de patients en échec de PR, pouvant favoriser le groupe ZEPATIER dans cette étude.

Dans l'étude C-EDGE TN ayant comparé un traitement de 12 semaines par ZEPATIER (N = 316) versus placebo (N = 105) chez des patients naïfs infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 6, la RVS12 a été de 95% (IC 95% [92% ; 97%]) dans le groupe ZEPATIER. La réponse virologique a été plus faible chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a (92% versus 99% pour le G1b et 100% pour le G4).

Dans l'étude C-EDGE TE ayant comparé différents schémas thérapeutiques avec ZEPATIER (12 ou 16 semaines, avec ou sans ribavirine), en ouvert, chez des patients de génotype 1, 4 ou 6, en échec d'un précédent traitement avec la bithérapie peginterféron + ribavirine, la RVS12 a été plus élevée chez les patients traités en association à la ribavirine pendant 16 semaines (97%) que chez ceux ayant reçu un traitement de 16 semaines sans ribavirine (92%) ou 12 semaines avec (94%) ou sans ribavirine (92%). L'ajout de la ribavirine et la prolongation de la durée de traitement à 16 semaines, améliorent la réponse au traitement, en particulier chez les patients de génotype 1a et en présence de cirrhose.

Dans l'étude C-SALVAGE ayant évalué l'efficacité de ZEPATIER chez des patients en échec d'un traitement associant un inhibiteur de protéase (bocéprévir, télaprévir ou siméprévir) à interféron pégylé + ribavirine, une RVS12 a été obtenue chez 97% des patients après 12 semaines de traitement.

Dans les autres populations particulières, les données disponibles montrent également une efficacité importante ($\geq 90\%$) chez les patients insuffisants rénaux sévères (études C-SURFER),

atteints de troubles hématologiques héréditaires (C-EDGE IBLD), usagers de drogues stabilisés (C-EDGE CO-STAR) ou co-infectés par le VIH (C-EDGE CO-INFXN).

Résistance

Les données issues des études in vitro et des études cliniques montrent une barrière génétique faible pour l'elbasvir et le grazoprévir.

Des substitutions de résistance aux 2 antiviraux de l'association (NS5A et NS3) ont été détectées après échec du traitement chez 62% des patients infectés par le génotype 1a, 13 % des patients infectés par le génotype 1b et 40% des patients infectés par le génotype 4. Des substitutions de résistance de la NS5A ont été plus fréquentes (81% des patients de génotype 1a, 88% de génotype 1b et 100% de génotype 4) que les substitutions de la NS3 (78% des patients de génotype 1a, 25% de génotype 1b et 40% de génotype 4). 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 et de la NS3 préexistants à l'inclusion sur la réponse au traitement ont mis en évidence une diminution de plus de 5 fois de l'activité antivirale du grazoprévir et de l'elbasvir in vitro. Dans les études cliniques, un impact des VAR de la NS5A sur la RVS12 a été observé, en particulier chez les patients de génotype 1a traités pendant 12 semaines. En revanche, la prolongation de la durée de traitement à 16 semaines et l'ajout de ribavirine semble améliorer l'efficacité chez ces patients.

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 (plus de 10 %) étaient une fatigue et des céphalées. Il est à noter que des élévations des taux sériques d'ALAT et de bilirubine ont également été observées au cours des études cliniques.

En conclusion,

Les études de phase III réalisées avec ZEPATIER montrent une efficacité importante (> 90%) chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et 4, avec 12 à 16 semaines de traitement. L'adjonction de ribavirine et une durée de traitement de 16 semaines sont nécessaires chez les patients de génotype 1a ayant un taux d'ARN-VHC > 800 000 UI/mL et/ou des VAR de la NS5A préexistants ainsi que chez les patients de génotype 4 ayant un taux d'ARN-VHC > 800 000 UI/mL. Les quantités d'effet observées sont du même ordre que celles rapportées avec les options thérapeutiques actuellement recommandées pour les patients de génotype 1 et 4.

Le profil de tolérance a été satisfaisant et comparable à celui des autres combinaisons à base de d'inhibiteurs de protéase actuellement disponibles (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir, ou sofosbuvir + siméprévir). Ces associations ne sont pas recommandées chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et sont contre-indiquées chez les patients ayant une insuffisance hépatique (Child-Pugh C) en raison d'un risque de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique lors du traitement. En revanche, elles représentent des options préférentielles chez les patients insuffisants rénaux sévères (DFG < 30mL/min) ou hémodialysés.

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

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

08.6 Programme d'études

Principales études en cours (liste non exhaustive)

Etudes	Objectifs	Statut
Protocole 017 Etude en ouvert pendant 3 ans chez les patients ayant participé aux précédents essais cliniques de grazoprevir	Evaluer : - la persistance de l'efficacité chez des patients traités par ZEPATIER - la réversion de la résistance chez des patients en échec virologique	En cours
Protocole 079 Etude clinique en 3 parties combinant une étude de phase 1 de PK et une étude de phase 3 chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 18 ans et infectés par le VHC de génotype 1, 4 et 6 et naïfs de traitement ou en échec d'un précédent traitement, avec ou sans cirrhose compensée	Définir la PK, la sécurité et efficacité Suivi à long terme de tous les patients de l'étude sur 3 ans	Planifiée

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 variable¹. 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).

¹ 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 VHB² 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.

² 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^{3,4}, 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^{3,4}, 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 [†]					12
	G3	12		12					
	G4	12	12	12		12	12* 16*	12	
	G5-6	12	12	Hors AMM [†]					
Avec cirrhose compensée	G1a	12	12	12	24		12* 16*		
	G1b	12	12	12	12		12		
	G2	12		Hors AMM [†]					
	G3	12		24					
	G4	12	12	12		12	12* 16*	12	
	G5-6	12	12	Hors AMM [†]					

³ 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>

⁴ 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>

* 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.

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 1,3 et 4.

► 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),

ZEPATIER 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 de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEPATIER est important dans l'indication 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 l'indication « traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotypes 1 et 4 chez les adultes » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- son efficacité virologique importante chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 et 4, avec une durée de traitement de 12 à 16 semaines (\pm ribavirine) pour les patients sans ou avec cirrhose non compliquée (Child-Pugh A uniquement),
- la démonstration d'une efficacité supérieure à celle de la trithérapie sofosbuvir + Peg-interféron/ribavirine (comparateur non optimal), avec une quantité d'effet similaire à celles des alternatives actuellement recommandées,
- la démonstration d'une efficacité importante dans des populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés pour lesquelles les alternatives sont limitées et insuffisamment évaluées,
- son profil de tolérance satisfaisant,
- son risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement,
- mais de l'absence de comparaison aux autres associations d'antiviraux d'action directe disponibles, telles que les associations à base de sofosbuvir + inhibiteur de la NS5A qui permettent le plus souvent une durée de traitement plus courte (8-12 semaines) sans adjonction de ribavirine,

la Commission considère que la spécialité ZEPATIER, 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 et 4.

010.3 Population cible

L'association elbasvir/grazoprévir est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C, chez les patients adultes infectés par un virus de génotype 1 et 4.

Selon la dernière estimation réalisée par Santé Publique France⁵, 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 diagnostiquées⁶. Aussi, le nombre de personnes diagnostiqués et non traitées serait d'environ 60 000.

Environ 60% seraient infectées par un VHC de génotype 1 et 9% par un VHC de génotype 4⁷

En conclusion, la population cible de ZEPATIER serait d'environ 40 000 personnes. Cette population pourrait augmenter les prochaines années si des actions de dépistage étaient mises en œuvre.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 - Institut de veille sanitaire, InVS, Saint-Maurice, mars 2007. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf

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 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.

► **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 ≥ 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.