

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
6 décembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017*

***sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir***

**VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé**  
B/ 28 (CIP 34009 301 102 8 7)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	<b>Code ATC non encore attribué (association d'antiviraux à action directe)</b>
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 de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- son efficacité virologique pangénotypique importante (&gt;90%), avec une durée de traitement de 8 à 12 semaines pour l'ensemble des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement),</li> <li>- la démonstration d'une efficacité chez les patients en échec d'un traitement par les antiviraux d'action directe actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,</li> <li>- la réduction de la durée de traitement à 8 semaines chez les patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée pour lesquels les options thérapeutiques disponibles nécessitent le plus souvent l'adjonction de ribavirine ou une durée de traitement prolongée,</li> <li>- l'absence de démonstration de non infériorité d'un traitement court de 8 semaines par VOSEVI par rapport à un traitement de 12 semaines par EPCLUSA chez les patients naïfs,</li> <li>- son profil de tolérance et de résistance satisfaisant mais avec un potentiel d'interactions médicamenteuses important,</li> </ul> <p>la Commission considère que la spécialité VOSEVI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de 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,</li> <li>- de la réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité et éventuellement sur la qualité de vie), en particulier pour les patients en échec d'un précédent traitement à base d'AAD comportant un inhibiteur de la NS5A pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,</li> </ul> <p>VOSEVI 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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VOSEVI fait partie des options thérapeutiques pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement).</p> <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le fait qu'il s'agit du premier médicament disposant d'une AMM pour le traitement des échecs aux AAD actuellement disponibles,</li> <li>- l'absence de bénéfice démontré de 8 semaines de traitement par VOSEVI par rapport à 12 semaines de traitement par EPCLUSA chez les patients naïfs,</li> <li>- les incertitudes sur les possibilités de retraitement (options thérapeutiques en cas d'échec de VOSEVI),</li> </ul> <p>la Commission recommande que son utilisation soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, il s'agit notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,</li> <li>- des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.</li> </ul> <p>Sa prescription devrait être réalisée dans le cadre des RCP pour garantir une utilisation appropriée.</p>

## Rappel des recommandations de la Commission pour l'ensemble des AAD

### ► **Recommandations inhérentes à la prise en charge**

Considérant les recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées en 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 être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC. Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale F0/F1, en particulier pour les patients asymptomatiques, la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie ainsi que des bénéfices et risques attendus d'un traitement précoce. Une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie.

### ► **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 sans fibrose ou avec fibrose minimale F0/F1, et en particulier pour les patients 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 est mis en place dans le cadre de la cohorte HEPATHER. Ce suivi devra intégrer l'utilisation des deux nouveaux AAD (VOSEVI et MAVIRET).

### ► **Autres demandes**

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

Recommandations

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 26/07/2017 (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.
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/ voxilaprévir (code ATC : non encore attribué)

## 02 CONTEXTE

VOSEVI est une association fixe de trois antiviraux d'action directe (AAD), ayant une activité pan-génotypique (actif sur tous les génotypes du VHC). Les trois 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,
- le voxilaprévir, inhibiteur de la protéase NS3A/4A.

La durée de traitement est de 8 à 12 semaines (1 comprimé par jour) chez tous les patients (sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, y compris chez les patients en échec d'un précédent traitement à base d'AAD), sans adjonction de ribavirine.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

## 04 POSOLOGIE

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

### Posologie

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

Les durées de traitement recommandées applicables à tous les génotypes du VHC sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Durées du traitement recommandées pour VOSEVI pour tous les génotypes du VHC**

Population de patients	Durée du traitement
Patients naïfs de traitement par AAD sans cirrhose	8 semaines
Patients naïfs de traitement par AAD avec une cirrhose compensée	12 semaines 8 semaines peuvent être envisagées chez les patients infectés par le génotype 3 (voir rubrique 5.1 du RCP)
Patients préalablement traités par AAD* sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	12 semaines

AAD : antiviraux à action directe

\* Dans les essais cliniques, les patients préalablement traités par AAD ont été exposés à des associations de traitements contenant l'un des AAD suivants : daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprévir, lédipasvir, ombitasvir, paritaprévir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprévir (administrés avec le sofosbuvir et le velpatasvir pendant moins de 12 semaines).

#### *Dose oubliée*

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose de VOSEVI 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 de VOSEVI comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose de VOSEVI.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 4 heures suivant la prise de leur dose de VOSEVI, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 4 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose de VOSEVI (voir rubrique 5.1 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 de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité et l'efficacité de VOSEVI n'ont pas été établies 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 4.4 et 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose de VOSEVI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh-Turcotte [CPT] A). VOSEVI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B ou C) (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### *Population pédiatrique*

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

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé. »

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, selon la dernière estimation réalisée par Santé Publique France, 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.

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.

mise à disposition de nouveaux AAD, inhibant spécifiquement la protéase NS3/4A, la polymérase NS5A ou la polymérase NS5B. Associés entre eux, ces combinaisons permettent d'obtenir une guérison virologique chez plus de 90% des patients, 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. La majorité des patients aux stades de fibrose modérée ou minime et en l'absence de cirrhose et d'antécédent de traitement peuvent bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines sans adjonction de ribavirine. L'ajout de la ribavirine permet, dans certains cas, de prévenir l'impact clinique des résistances virologiques.

### Couverture du besoin médical

Actuellement de nombreux AAD sont disponibles pour le traitement du VHC, permettant d'obtenir une guérison virologique après 8 à 12 semaines de traitement pour tous les génotypes, chez la majorité des patients (>90%).

Néanmoins, pour certaines populations particulières, telles que les patients en échec d'un traitement par AAD incluant un inhibiteur de la NS5A, le besoin médical est mal couvert car les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées. Il existe aussi un besoin de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses ou 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

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 GT)	14/05/2014 (Inscription)	Important	<b>ASMR II</b> dans la prise en charge excepté pour les patients de GT 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 (GT 1 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 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 (GT 1, 3 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4	Oui (Coll.)
		16/03/2016 (réévaluation)	NA	<b>Conserve ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 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 (GT 1, 3, 4, 5 et 6)	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 GT 1, 3 et 4	Oui (Coll.)
<b>EPCLUSA</b> (sofosbuvir/ velpatasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	19/10/2016 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> , au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), dans la prise en charge des patients de GT 1 à 6	Oui (Coll.)
<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  VIEKIRAX/EXVIERA (GT1) VIEKIRAX seul (GT4)	01/04/2015 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO	Oui (Coll.)
<b>EXVIERA</b> (dasabuvir) Abbvie					
<b>Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)</b>					
<b>ZEPATIER</b> (elbasvir/ grazoprévir) MSD	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 et 4 chez les adultes (GT 1 et 4)	19/10/2016 (Inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> , au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), dans la prise en charge des patients de GT 1 et 4	Oui (Coll.)
<b>MAVIRET</b> (pibrentasvir/gl écaprévir) Abbvie	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 à 6 chez les adultes (Tous GT)	En cours			

GT : génotypes ; Coll. : collectivités

Parmi ces médicaments, VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir) et ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir) sont les seules combinaisons fixes en un comprimé associant deux

médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique (association fixe inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A).

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Cependant, il n'existe pas de comparateur validé par une AMM pour les patients en échec d'un précédent traitement à base d'AAD comportant un inhibiteur de la NS5A.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Date	Indication
Union Européenne	26 juillet 2017	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes
Etats-Unis	18 juillet 2017	Retraitement du VHC chez les patients adultes de génotype 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 précédemment traités par un inhibiteur NS5A ou de génotype 1a et 3 précédemment traités par sofosbuvir sans inhibiteur NS5A

### ► Prise en charge à l'étranger

Evaluation en cours.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur 4 études de phases III (Tableau 1) :

- deux études chez des patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6 en échec d'un précédent traitement par AAD :
  - o POLARIS-1 chez les patients ayant reçu un inhibiteur de la NS5A ;
  - o POLARIS-4 chez les patients ayant reçu un AAD autre qu'un inhibiteur de la NS5A ;
- deux études chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1 à 6, naïfs de traitement
  - o POLARIS-2 chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 et 6 sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, et de génotype 3 sans cirrhose ;
  - o POLARIS-3 chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée.

**Tableau 1 : Principales études réalisées avec VOSEVI**

Étude	Population	Groupes d'étude (Nombre de patients traités)	
<b>POLARIS-1</b> (Phase III, double aveugle) <sup>1</sup>	GT 1 à 6 Préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A, avec ou sans cirrhose	VOSEVI 12 semaines (N=263) Placebo 12 semaines (N=152)	G1 : randomisation 1 : 1 dans les groupes VOSEVI ou placebo G2-6 : groupe VOSEVI uniquement
<b>POLARIS-4</b> (Phase III, ouvert) <sup>1</sup>	GT 1 à 6 Préalablement traités par AAD (autre qu'un inhibiteur de la NS5A), avec ou sans cirrhose	VOSEVI* 12 semaines (N=182) EPCLUSA** 12 semaines (N=151)	G1-3 : randomisation 1 : 1 dans les groupes VOSEVI ou EPCLUSA G4-6 : groupe VOSEVI uniquement
<b>POLARIS-2</b> (Phase III, ouvert) <sup>2</sup>	GT 1, 2, 4, 5 ou 6 : naïfs de traitement par AAD, avec ou sans cirrhose GT 3 : sans cirrhose	VOSEVI* 8 semaines (N=501) EPCLUSA** 12 semaines (N=440)	G1-4 : randomisation 1 : 1 dans les groupes VOSEVI ou EPCLUSA G5-6 : groupe VOSEVI uniquement
<b>POLARIS-3</b> (Phase III, ouvert)	GT 3 : naïfs de traitement par AAD, avec cirrhose	VOSEVI* 8 semaines (N=110) EPCLUSA** 12 semaines (N=109)	Randomisation 1 : 1 dans chaque groupe

AAD : antiviraux à action directe ; GT : génotype ; GT : génotypes

\*VOSEVI devait être administré avec des aliments et EPCLUSA sans contrainte alimentaire

\*\*EPCLUSA = sofosbuvir/velpatasvir

Les critères de non inclusion dans toutes les études ont été notamment les patients co-infectés par le VIH ou le VHB et l'abus d'alcool ou de drogues dans les 12 mois précédents.

### 08.1 Efficacité

Dans toutes les études, le critère principal de jugement a été 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).

<sup>1</sup> Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. 2017 Jun 1;376:2134-2146

<sup>2</sup> Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. Gastroenterology. 2017 Jul;153:113-122

## ► Populations analysées

Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans l'analyse (Tableau 2).

**Tableau 2 : Populations d'analyse des études de phase III, POLARIS-1, -2, -3 et -4**

<b>POLARIS-1</b>	<b>VOSEVI 12S</b>	<b>Placebo 12S</b>	<b>Total</b>
Population randomisée, n	264	152	416
Population randomisée et non traitée, n	1	0	1
Population d'analyse, n	263	152	415
<b>POLARIS-4</b>	<b>VOSEVI 12S</b>	<b>EPCLUSA 12S</b>	<b>Total</b>
Population randomisée, n	182	151	333
Population randomisée et non traitée, n	0	0	0
Population d'analyse, n	182	151	333
<b>POLARIS-2</b>	<b>VOSEVI 8S</b>	<b>EPCLUSA 12S</b>	<b>Total</b>
Population randomisée, n	502	441	943
Population randomisée et non traitée, n	1	1	2
Population d'analyse, n	501	440	941
<b>POLARIS-3</b>	<b>VOSEVI 8S</b>	<b>EPCLUSA 12S</b>	<b>Total</b>
Population randomisée, n	110	110	220
Population randomisée et non traitée, n	0	1	1
Population d'analyse, n	110	109	219

\* EPCLUSA = sofosbuvir/velpatasvir

## ► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus dans les différentes études sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans les études POLARIS-1, -2, -3 et -4**

Caractéristiques des patients, % (n)	Préalablement traités par AAD		Naïfs de traitement par AAD	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Âge (ans) médiane [intervalle]	59 [27-84]	58 [24-85]	55 [18-82]	56 [25-75]
< 65	83 % (343)	85 % (284)	90 % (848)	93 % (203)
Sexe masculin	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
Origine ethnique				
Noirs/Afro-Américains	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Blancs	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Hispaniques	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
Génotype				
Génotype 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Génotype 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Génotype 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Génotype 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Génotype 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Génotype 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Génotype 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
ARN du VHC ≥ 800 000 IU/mL	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Cirrhose compensée	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
Traitement antérieur à base d'AAD				
NS5A + NS5B	58% (242)	-	-	-
NS5A + NS3 ± NS5B	35% (144)	-	-	-
NS5A + autres	6,5% (27)	-	-	-
NS5B uniquement	-	73% (243)	-	-
NS5B + NS3	-	25% (84)	-	-

## 8.1.1 Efficacité chez les patients préalablement traités par AAD

### ► Etude POLARIS-1 : génotypes 1 à 6 préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A

Les patients de génotype 1 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI ou placebo pendant 12 semaines. Les patients des autres génotypes ont été inclus uniquement dans le groupe de traitement de 12 semaines par VOSEVI.

Le délai médian entre un échec au traitement antérieur par AAD et la première administration de VOSEVI était de 39 semaines (intervalle : 11 à 299 semaines).

Parmi les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, le pourcentage de guérison virologique (RVS12) a été de 96% (253/263) dans le groupe VOSEVI (Tableau 4). Aucun patient du groupe placebo n'a obtenu une RVS.

Les pourcentages de RVS12 ont été cohérents pour les génotypes 1 et 3. En revanche, les données sont très limitées chez les patients de génotypes 2, 4, 5 et 6.

Dans les analyses en sous-groupes, la RVS12 a été moins fréquente chez les patients cirrhotiques (93,4% [113/121] contre 98,6% [140/142] en l'absence de cirrhose) et chez les patients en échec d'un traitement antérieur à base de NS5A + NS5B (93% [151/161] contre 100% [83/83] des sujets traités précédemment avec une combinaison NS3A / NS5A +/- NS5B).

**Tableau 4 : RVS12 et résultats virologiques de l'étude POLARIS-1\* (patients préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A) par génotype du VHC**

	VOSEVI 12 semaines (n = 263)								
	Total <sup>a</sup> (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Total <sup>b</sup> (n = 150)					
<b>RVS12</b>	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100 % (5/5)	95 % (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)
<b>Absence de RVS12</b>									
Échec virologique sous traitement <sup>c</sup>	<1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Rechute <sup>d</sup>	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Autre <sup>e</sup>	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = génotype

\* Les inhibiteurs de la NS5A antérieurs les plus fréquents ont été le lédipasvir (LDV) (51 %), le daclatasvir (27%) et l'ombitasvir (11 %).

a. Un patient avec un génotype non déterminé a obtenu une RVS12.

b. Quatre patients avaient des sous-types du génotype 1 autre que le génotype 1a ou le génotype 1b ; les 4 patients ont obtenu une RVS12.

c. Les données pharmacocinétiques du patient en échec virologique sous traitement étaient cohérentes avec une non observance.

d. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

e. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

### ► Etude POLARIS-4 : génotypes 1 à 4 préalablement traités par AAD sans inhibiteur de la NS5A

Les patients de génotypes 1, 2 et 3 ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI ou EPCLUSA pendant 12 semaines. La randomisation était stratifiée selon le génotype (1, 2 ou 3) et le statut cirrhotique (présence ou absence). Les patients de génotype 4 à 6 devaient être inclus uniquement dans le groupe VOSEVI, mais aucun n'a été inclus dans cette étude.

La majorité (85%) des patients était en échec d'un traitement antérieur contenant du sofosbuvir. Le délai médian entre un échec au traitement antérieur par AAD et la première administration de VOSEVI ou EPCLUSA était de 76 semaines (intervalle : 10 à 549 semaines).

L'étude n'a pas été conçue pour une comparaison statistique directe entre les groupes d'étude, mais avec un objectif de démonstration d'une RVS12 pré-spécifié d'au moins 85%.

Parmi les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, le pourcentage de RVS12 a été de 97,3% ; IC95% [93,7% ; 99,1%] dans le groupe VOSEVI et 90,1% [84,7% ; 99,1%] dans le groupe EPCLUSA (Tableau 5).

Le pourcentage de RVS12 a été plus important avec VOSEVI qu'avec EPCLUSA chez les patients de génotype 1a et chez les patients de génotype 3, pour lesquels la RVS12 n'a pas été optimale avec un traitement par EPCLUSA pendant 12 semaines (< 90%). Pour les génotypes 1b et 2, la réponse a été similaire dans les deux groupes de traitement. Seuls 19 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont été traités par VOSEVI dans cette étude et ils ont tous obtenu une RVS 12.

**Tableau 5 : RVS12 et résultats virologiques de l'étude POLARIS-4 (patients préalablement traités sans inhibiteur de la NS5A) par génotype du VHC**

	<b>VOSEVI 12 semaines (n = 182)</b>	<b>EPCLUSA 12 semaines (n = 151)</b>
<b>RVS12 globale</b>	<b>97,3 % (177/182)</b>	<b>90,1 % (136/151)</b>
<b>[IC95%], p versus 85%</b>	<b>[93,7% ; 99,1%], p&lt;0,001</b>	<b>[84,1% ; 94,3], p=0,09</b>
<b>RVS12 selon le génotype</b>		
Génotype 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Génotype 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Génotype 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Génotype 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Génotype 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Génotype 4	100 % (19/19)	0/0
<b>Absence de RVS12</b>		
Échec virologique sous traitement <sup>a</sup>	0/182	1 % (1/151)
Rechute <sup>b</sup>	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Autre <sup>c</sup>	2 % (3/182)	0/151

a. La majorité (85 %) des patients avaient préalablement été en échec d'un traitement contenant du sofosbuvir.

b. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

### 8.1.2 Efficacité chez les patients naïfs de traitement par AAD

#### ► Etude POLARIS-2 : génotypes 1 à 6 naïfs de traitement par AAD

Les patients de génotypes 1 à 4 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI, 1 cp/j pendant 8 semaines ou EPCLUSA, 1 cp par jour pendant 12 semaines. La randomisation était stratifiée selon le génotype (1, 2, 3 ou 4) et le statut cirrhotique (présence ou absence). Les patients de génotype 3 avec cirrhose n'étaient pas éligibles. Les patients de génotype 5 et 6 ont été inclus uniquement dans le groupe VOSEVI.

L'étude était prévue pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 5%) d'un traitement par VOSEVI pendant 8 semaines versus EPCLUSA pendant 12 semaines, en termes de réponse virologique (RV12).

Parmi les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, le pourcentage de RVS12 a été de 95% (476/501) dans le groupe VOSEVI pendant 8 semaines versus 98,2% (432/440) avec EPCLUSA pendant 12 semaines (différence entre les groupes de -3,4% ; IC95% [-6,2 ; -0,6]). Le traitement avec VOSEVI pendant 8 semaines n'a pas démontré sa non infériorité

sur EPCLUSA pendant 12 semaines (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > -5 %) (Tableau 6).

**Tableau 6 : RVS12 et résultats virologiques de l'étude POLARIS-2\* (patients naïfs de traitement par AAD) par génotype du VHC**

	<b>VOSEVI 8 semaines (n = 501)</b>	<b>EPCLUSA 12 semaines (n = 440)</b>
<b>RVS12 globale<sup>a</sup></b>	<b>95,0 % (476/501)</b>	<b>98,2 % (432/440)</b>
<b>Différence, IC95%</b>	<b>-3,4 [-6,2 ; -0,6]</b>	
<b>RVS12 selon le génotype</b>		
Génotype 1 <sup>b</sup>	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Génotype 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Génotype 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Génotype 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Génotype 3 (sans cirrhose)	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Génotype 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Génotype 5	94 % (17/18)	0/0
Génotype 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<b>Absence de RVS12</b>		
Échec virologique sous traitement	0/501	0/440
Rechute <sup>c</sup>	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Autre <sup>d</sup>	1 % (3/501)	1 % (5/440)

\* 23 % des patients inclus dans POLARIS-2 avaient reçu un traitement antérieur contenant de l'interféron.

a. Deux patients de génotype non déterminé dans le groupe SOF/VEL/VOX ont obtenu une RVS12.

b. Deux patients avaient des sous-types du génotype 1 autres que le génotype 1a ou le génotype 1b ; les deux patients ont obtenu une RVS12.

c. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

d. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

Les pourcentages de RVS12 ont été plus faibles chez les patients ayant un génotype 1a et/ou une cirrhose (Tableau 7).

**Tableau 7 : RVS12 et résultats virologiques de l'étude POLARIS-2 (patients naïfs de traitement par AAD) en fonction de la présence de cirrhose**

	VOSEVI 8 semaines	
	Sans cirrhose (411/501)	Avec cirrhose (90/501)
<b>RVS12 globale<sup>a</sup></b>	<b>96 % (395/411)</b>	<b>91 % (82/90)</b>
Génotype 1 <sup>b</sup>	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Génotype 1a	92 % (109/118) <sup>c</sup>	90 % (46/51)
Génotype 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Génotype 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Génotype 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Génotype 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Génotype 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Génotype 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<b>Absence de RVS 12</b>		
Échec virologique sous traitement	0/411	0/90
Rechute <sup>d</sup>	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Autre <sup>e</sup>	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

a. Deux patients sans cirrhose de génotype non déterminé dans le groupe SOF/VEL/VOX ont obtenu une RVS12.

b. Un patient sans cirrhose présentait un sous-type de génotype 1 autre que le génotype 1a ou le génotype 1b ; le patient a obtenu une RVS12.

c. La RVS12 est de 89 % chez les patients de génotype 1a recrutés dans les centres aux États-Unis et de 97 % chez les patients de génotype 1a recrutés dans les centres en dehors des États-Unis

d. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

e. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

### ► Etude POLARIS-3 : génotype 3 avec cirrhose compensée naïfs de traitement par AAD

Les patients de génotypes 3 avec cirrhose compensée ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI, 1 cp/jour pendant 8 semaines ou EPCLUSA, 1 cp/jour pendant 12 semaines.

L'étude n'a pas été conçue pour une comparaison statistique directe entre les groupes d'étude, mais avec un objectif de démonstration d'une RVS12 pré-spécifié d'au moins 83%.

Parmi les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, le pourcentage de RVS12 a été de 96% (106/110) dans le groupe VOSEVI pendant 8 semaines versus 96% (105/109) avec EPCLUSA pendant 12 semaines (Tableau 8).

Les taux de RVS12 ont été élevés (> 90 %) dans les deux groupes d'étude, bien que la précision de l'estimation ponctuelle soit limitée par la taille de l'étude. Dans une analyse post hoc, l'IC95% de la différence entre les taux de RVS12 entre VOSEVI 8 semaines et EPCLUSA 12 semaines a été de [-5,4% ; 5,7%].

**Tableau 8 : RVS12 dans l'étude POLARIS-3\* (patients de génotype 3 avec cirrhose compensée)**

	VOSEVI 8 semaines (n = 110)	EPCLUSA 12 semaines (n = 109)
<b>RVS12 globale</b>	<b>96,4 % (106/110)</b>	<b>96,3 % (105/109)</b>
[IC95%], p versus 83%	[91,0% ; 99,0%], <0,001	[90,9% ; 99,0%], <0,001
<b>Absence de RVS12</b>		
Échec virologique sous traitement	0/110	1 % (1/109)
Rechute <sup>a</sup>	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Autre <sup>b</sup>	2 % (2/110)	2 % (2/109)

\* 29 % des patients inclus dans POLARIS-3 avaient reçu un traitement antérieur contenant de l'interféron.

a. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

## ► Synthèse des résultats des études de phase III selon la durée retenue par l'AMM

Une synthèse des résultats (RVS12) des études cliniques de phase III selon les schémas de prise en charge recommandés dans le RCP de VOSEVI est présentée dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Synthèse des résultats des études de phase III de VOSEVI**

Caractéristiques des patients	Études chez des patients préalablement traités par AAD*		Études chez des patients naïfs de traitement par AAD**	
	POLARIS-1 avec NS5A (n =415) VOSEVI 12 S	POLARIS-4 sans NS5A (n =333) VOSEVI 12 S	POLARIS-2 (n =941) VOSEVI 8 S	POLARIS-3 (n =219) VOSEVI 8 S
Génotype 1a	96 % (97/101)	98 % (53/54)	92 % (155/169)	-
Génotype 1b	100 % (45/45)	96 % (23/24)	97 % (61/63)	-
Génotype 2	100 % (5/5)	100 % (31/31)	97 % (61/63)	-
Génotype 3	95 % (74/78)	96 % (52/54)	99 % (91/92)	96,4 % (106/110)
Génotype 4	91 % (20/22)	100 % (19/19)	94 % (59/63)	-
Génotype 5	100 % (1/1)	-	94 % (17/18)	-
Génotype 6	100 % (6/6)	-	100 % (30/30)	-

\*la durée de traitement est de 12 semaines (S) chez les patients préalablement traités par AAD sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée.

\*\*la durée de traitement est de 8 semaines chez les patients naïfs de traitement par AAD sans cirrhose et 12 semaines chez les patients naïfs de traitement par AAD avec une cirrhose compensée (8 semaines peuvent être envisagées chez les patients infectés par le génotype 3)

## 08.2 Résistance

Selon le RCP en vigueur,

### « Résistance

#### Études chez les patients préalablement traités par AAD

Sur les 263 patients préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A qui ont reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 12 semaines dans le cadre de l'étude POLARIS-1, 7 des 263 (3 %) patients (2 avec un génotype 1, 4 avec un génotype 3 et 1 avec un génotype 4) n'ont pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS12) et ont fait l'objet d'une analyse de la résistance ; 6 ont rechuté et 1 a présenté un échappement virologique avec des données pharmacocinétiques cohérentes avec une non observance. Le patient porteur du VHC génotype 1a et en échappement virologique a développé les variants (VAR) L31M et Y93H de la NS5A. Un patient porteur du VHC génotype 4d ayant rechuté a développé le VAR Y93H de la NS5A. Aucun VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS3, NS5A ou NS5B n'est apparu chez les 5 autres patients ayant rechuté.

Sur les 182 patients préalablement traités par AAD qui ont reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 12 semaines dans le cadre de l'étude POLARIS-4, 1 des 182 patients (1 %) a rechuté et a fait l'objet d'une analyse de la résistance. Aucun VAR de l'IN de la NS3, NS5A ou NS5B n'est apparu chez ce patient infecté par le VHC de génotype 1a.

#### Études chez les patients naïfs de traitement par AAD

Dans le groupe de traitement de 8 semaines par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir de l'étude POLARIS-2 (voir Tableau 12 du RCP), un total de 21 sur 501 (4 %) patients (16 porteurs du génotype 1, 2 porteurs du génotype 2, 2 porteurs du génotype 4, et 1 porteur du génotype 5) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'une rechute. Parmi ces 21 patients, 1 patient présentait un virus ayant développé des VAR Q30R et L31M de la NS5A au moment de l'échec. Aucun VAR de l'IN de la NS3 et de la NS5B n'est apparu chez ces 21 patients en échec. Dans le groupe de traitement de 12 semaines par sofosbuvir/velpatasvir, un total de 3 sur 440 (1 %) patients (2 porteurs du génotype 1, 1 porteur du génotype 4) ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'une rechute. Sur ces 3 patients, 1 patient (33 %) présentait un virus ayant

développé un VAR Y93N de la NS5A au moment de l'échec. Aucun VAR de l'IN de la NS3 ou de la NS5B n'est apparu chez ces 3 patients.

Dans le groupe de traitement de 8 semaines par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir de l'étude POLARIS-3, 2 patients sur 110 (2 %) (génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'une rechute. Aucun VAR de l'IN de la NS3, NS5A ou NS5B n'est apparu chez ces patients. Dans le groupe de traitement de 12 semaines par sofosbuvir/velpatasvir, 2 sur 109 (2 %) patients ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Ces deux patients présentaient un virus ayant développé un VAR Y93H de la NS5A au moment de l'échec. Aucun VAR de l'IN de la NS3 ou de la NS5B n'est apparu chez ces patients.

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

#### *Études chez les patients préalablement traités par AAD*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS3 et de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement chez les patients ayant été préalablement traités par AAD et qui avaient reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 12 semaines dans le cadre des études POLARIS-1 et POLARIS-4. Les résultats sont présentés dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : RVS12 chez les patients préalablement traités par AAD avec ou sans VARs de la NS3 ou de la NS5A à l'inclusion, par étude**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 12 semaines	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Aucun VAR de la NS3 ou de la NS5A	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Tout VAR de la NS3 ou de la NS5A	97 % (199/205)	100 % (83/83)
NS3 uniquement	100 % (9/9)	100 % (39/39)
NS5A uniquement	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 et NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
VAR non déterminé pour la NS3 et la NS5A <sup>a</sup>	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Patients avec échec du séquençage du gène de la NS3 et/ou de la NS5A.

La RVS12 a été obtenue chez 18 des 19 (95 %) patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion dans l'étude POLARIS-1, dont 2 patients qui avaient un virus porteurs du VAR de l'IN S282T de la NS5B en plus des VAR de la NS5A à l'inclusion. Dans l'étude POLARIS-4, un total de 14 patients présentaient un virus porteur du VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion et ils avaient tous obtenu une RVS12.

#### *Études chez les patients naïfs de traitement par AAD*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS3 et de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement chez les patients qui n'avaient pas été préalablement traités par AAD et qui avaient reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 8 semaines dans le cadre des études POLARIS-2 et POLARIS-3. Les résultats sont présentés dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : RVS12 chez les patients naïfs de traitement par AAD avec ou sans VAR de la NS3 ou de la NS5A à l'inclusion, par étude**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 8 semaines	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Aucun VAR de la NS3 ou de la NS5A	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Tout VAR de la NS3 ou de la NS5A	94 % (234/250)	100 % (23/23)
NS3 uniquement	91 % (100/110)	100 % (2/2)
NS5A uniquement	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 et NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
VAR non déterminé pour la NS3 et la NS5A <sup>a</sup>	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Patients avec échec du séquençage du gène de la NS3 et/ou de la NS5A.

La RVS12 a été obtenue chez l'ensemble des 39 patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion dans l'étude POLARIS-2 et 2 des 3 (67 %) patients de l'étude POLARIS-3. Le VAR S282T de l'IN de la NS5B n'a été détecté chez aucun des patients des études POLARIS-2 et POLARIS-3. Parmi les patients de génotype 1a dans l'étude POLARIS-2, la RVS12 était de 87 % (53/61) chez ceux qui étaient porteurs des VAR Q80K/L/R et de 94% (99/105) chez ceux qui n'étaient pas porteurs des VAR Q80K/L/R. »

## 08.3 Tolérance

### ► Données issues des études cliniques chez les patients de génotype 1 à 6 avec ou sans cirrhose compensée (études POLARIS 1 à 4)

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de VOSEVI pendant 8 semaines ou 12 semaines a été globalement similaire à celui d'EPCLUSA pendant 12 semaines.

Les pourcentages de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) dans ces études sont présentés dans le Tableau 12. Environ 70 % des patients traités par VOSEVI ont rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés (respectivement dans les groupes VOSEVI, EPCLUSA et placebo) ont été les céphalées (26%, 25%, 17%), la fatigue (22%, 23%, 20%), la diarrhée (18%, 6%, 12%), les nausées (15%, 9%, 8%), l'asthénie (6% dans chaque groupe), l'insomnie (5%, 4%, 5%) les arthralgies (4%, 5%, 5%), les vertiges (4%, 3%, 9%) et les douleurs abdominales (4%, 3%, 2%). Les céphalées et les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, douleurs abdominales et vomissements) ont été plus fréquemment rapportés avec VOSEVI qu'avec EPCLUSA ou placebo.

La majorité de ces EI a été d'intensité faible à modéré (grade 1 ou 2). Les EI graves (EIG) ont été peu fréquents (< 3%, dont 1 cas de fibrillation atriale dans le groupe VOSEVI [versus 1 cas dans le groupe placebo], 1 cas de pneumonie dans le groupe VOSEVI [versus 1 dans le groupe EPCLUSA], 2 cas d'hémorragie cérébrale dans le groupe VOSEVI et 2 accidents de la route dans le groupe EPCLUSA). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié aux traitements à l'étude. Les arrêts de traitement en raison de la survenue d'EI ont été également peu fréquents (0,3%). Deux décès ont été rapportés chez les patients traités par VOSEVI et ont été considéré comme non liés aux traitements à l'étude par l'investigateur.

**Tableau 12 : Profil de tolérance chez les patients des études de phase III (POLARIS 1 à 4)**

	VOSEVI 8 Semaines (N=611)	VOSEVI 12 Semaines (N=445)	EPCLUSA 12 Semaines (N=700)	Placebo 12 Semaines (N=152)	Total (N=1908)
EI	444 (72,7%)	346 (77,8%)	495 (70,7%)	107 (70,4%)	1392 (73,0%)
EI de grade ≥ 3	14 (2,3%)	7 (1,6%)	12 (1,7%)	4 (2,6%)	37 (1,9%)
EI lié au traitement	313 (51,2%)	251 (56,4%)	310 (44,3%)	63 (41,4%)	937 (49,1%)
EI lié au traitement de grade ≥ 3	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)	0	4 (0,2%)
EI grave	17 (2,8%)	9 (2,0%)	14 (2,0%)	7 (4,6%)	47 (2,5%)
EI grave lié au traitement	0	0	0	0	0
EI lié à un arrêt temporaire du traitement	0	1 (0,2%)	4 (0,6%)	3 (2,0%)	8 (0,4%)
EI lié à un arrêt définitif du traitement	2 (0,3%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)	1 (0,7%)	6 (0,3%)
Décès	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	2 (0,1%)

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (20,4%), la fatigue (17,3%), la diarrhée (13,4%) et les nausées (12,6%). La diarrhée et les nausées considérées comme liés au traitement ont été plus fréquemment rapportés avec VOSEVI qu'avec

EPCLUSA ou placebo (Tableau 13). La majorité des cas de diarrhée et de nausée a été d'intensité faible (grade 1) et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement.

**Tableau 13 : EI considérés comme liés au traitement chez les patients des études POLARIS (rapportés chez ≥ 5% des patients)**

	SOF/VEL/VOX 8 Semaines (N=611)	SOF/VEL/VOX 12 Semaines (N=445)	SOF/VEL 12 Semaines (N=700)	Placebo 12 Semaines (N=152)	Total (N=1908)
EI lié au traitement	314 (51,4%)	249 (56,0%)	311 (44,4%)	63 (41,4%)	937 (49,1%)
Céphalées	118 (19,3%)	97 (21,8%)	134 (19,1%)	21 (13,8%)	370 (19,4%)
Fatigue	102 (16,7%)	81 (18,2%)	106 (15,1%)	23 (15,1%)	312 (16,4%)
Diarrhée	81 (13,3%)	60 (13,5%)	23 (3,3%)	14 (9,2%)	178 (9,3%)
Nausées	81 (13,3%)	52 (11,7%)	44 (6,3%)	10 (6,6%)	187 (9,8%)

### ► Données issues du plan de gestion des risques (PGR)

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

Risques importants identifiés	Bradycardie sévère et trouble de la conduction en association à l'amiodarone
	Réactivation du VHB chez les patients co-infectés VHC/VHB
Risques importants potentiels	Interactions médicamenteuses avec les inducteurs puissants et modérés de la P-gp, et des cytochromes CYP2B6, CYP2C8, ou CYP3A4.
	Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de pompe à protons
	Interactions médicamenteuses avec la rosuvastatine
	Interactions médicamenteuses avec les substrats de la P-gp ayant une fenêtre thérapeutique étroite (ex : digoxine, dabigatran)
	Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants de l'OATP1B
	Interactions médicamenteuses avec le ténofovir disoproxil fumarate
	Récidive de CHC
	Développement de CHC
Manque d'information	Tolérance chez les femmes enceintes ou allaitantes
	Tolérance chez les patients co-infectés VHC/VIH
	Tolérance chez les patients avec pathologie rénale sévère ou terminale
	Tolérance chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère
	Tolérance chez les patients transplantés hépatiques
	Développement de résistances
Tolérance chez les patients avec un antécédent de CHC	

### ► Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de la sécurité d'emploi de VOSEVI est basée sur les données issues des essais cliniques de phase 2 et 3 dans lesquels 1 543 patients ont reçu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (VOSEVI) ou sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprèvir pendant 8 ou 12 semaines.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement définitivement en raison d'effets indésirables a été de 0,1 % pour les patients traités par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir pendant 8 semaines. Aucun patient traité par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir pendant 12 semaines n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ou peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tableau 14 : Effets indésirables identifiés avec VOSEVI**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	maux de tête
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent	diarrhées, nausées
Fréquent	douleurs abdominales, baisse de l'appétit, vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Peu fréquent	Rash
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent	Myalgies
Peu fréquent	spasmes musculaires
<i>Investigations biologiques :</i>	
Fréquent	augmentation de la bilirubine totale

#### 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).

##### Anomalies biologiques

##### *Bilirubine totale*

Dans les essais de phase 3, des augmentations de la bilirubine totale inférieures ou égales à 1,5 x la limite supérieure de la normale ont été observées chez 4 % des patients sans cirrhose et 10 % des patients avec une cirrhose compensée, en raison de l'inhibition d'OATP1B1 et d'OATP1B3 par le voxilaprèvir. Les taux de bilirubine totale ont diminué après la fin du traitement par VOSEVI. »

## 08.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) ont été évaluées dans quatre études de phase III chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, non co-infectés par le VIH ou le VHB :

- deux études chez des patients préalablement traités par AAD ; l'une versus placebo (POLARIS-1) et la deuxième versus EPCLUSA pendant 12 semaines (POLARIS-4),
- deux études chez des patients naïfs de traitement par AAD versus EPCLUSA pendant 12 semaines (POLARIS 2 et 3).

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

La durée du traitement de VOSEVI a été de 8 à 12 semaines sans ribavirine. VOSEVI devait être administré avec des aliments et EPCLUSA sans contrainte alimentaire.

La proportion de patients ayant interrompu prématurément le traitement a été faible ( $< 1\%$ ). Les pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS12) ont été  $> 90\%$  dans toutes les études dans les différents groupes de traitement.

### Génotypes 1 à 6 préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-1)

Les patients de génotype 1 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI ou placebo pendant 12 semaines. Les patients de génotype 2 à 6 ont été inclus uniquement dans le groupe de traitement de 12 semaines par VOSEVI. Le choix du placebo comme groupe contrôle dans cette étude était justifié par l'absence d'alternative validée dans cette population.

Le pourcentage de RVS12 a été de 96% (253/263) dans le groupe VOSEVI. Aucun patient du groupe placebo n'a obtenu une RVS.

La RVS12 a été moins fréquente :

- en cas de cirrhose (93,4% [113/121]) qu'en l'absence de cirrhose (98,6% [140/142]),
- en cas d'échec d'un traitement antérieur à base de NS5A + NS5B (93% [151/161]) qu'en cas de traitement antérieur à base de NS3 / NS5A +/- NS5B (100% [83/83]).

Les données sont très limitées pour les génotypes 2, 4, 5 et 6.

### Génotypes 1 à 6 préalablement traités par AAD sans inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)

Les patients de génotypes 1, 2 et 3 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI pendant 12 semaines ou EPCLUSA pendant 12 semaines. Les patients de génotype 4-6 devaient être inclus uniquement dans le groupe VOSEVI. L'étude n'a pas été conçue pour une comparaison statistique directe entre les groupes d'étude, mais avec un objectif de démonstration d'une RVS12 pré-spécifié d'au moins 85%.

Le pourcentage de RVS12 a été de 97,3% [IC95% : 93,7% ; 99,1%] dans le groupe VOSEVI et de 90,1% [IC95% : 84,7% ; 99,1%] dans le groupe EPCLUSA. La RVS12 a été similaire dans les deux groupes de traitement pour les génotypes 1b et 2 mais a été plus élevé avec VOSEVI pour les génotypes 1a et 3, pour lesquels la RVS12 n'a pas été optimale (< 90%) après 12 semaines de traitement par EPCLUSA.

Seuls 19 patients infectés par un VHC de génotype 4 ont été traités par VOSEVI dans cette étude et ont tous obtenu une RVS 12. Aucun patient infecté par un VHC de génotype 5, 6 n'a été inclus dans cette étude.

### Génotypes 1 à 6 naïfs de traitement par AAD (POLARIS-2)

Les patients de génotypes 1 à 4 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI pendant 8 semaines ou EPCLUSA pendant 12 semaines. Les patients de génotype 3 avec cirrhose n'étaient pas éligibles. Les patients de génotype 5 et 6 ont été inclus uniquement dans le groupe VOSEVI.

L'étude a été conçue pour établir la non-infériorité (marge de non-infériorité de 5%) d'un traitement par VOSEVI pendant 8 semaines par rapport à EPCLUSA pendant 12 semaines, en termes de réponse virologique (RV12).

Le pourcentage de RVS12 a été de 95% (476/501) dans le groupe VOSEVI et de 98,2% (432/440) dans le groupe EPCLUSA (différence entre les groupes -3,4% ; IC95% [-6,2 ; -0,6]).

Le traitement avec VOSEVI pendant 8 semaines n'a pas démontré sa non infériorité au traitement par EPCLUSA pendant 12 semaines (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > -5 %). Les pourcentages de RVS12 ont été plus faibles chez les patients ayant un génotype 1a et/ou une cirrhose.

### Génotypes 3 cirrhotiques et naïfs de traitement par AAD (POLARIS-3)

Les patients de génotypes 3 avec cirrhose compensée ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir un traitement par VOSEVI pendant 8 semaines ou EPCLUSA pendant 12 semaines.

L'étude n'a pas été conçue pour une comparaison statistique directe entre les groupes d'étude, mais plutôt avec un objectif de démonstration d'une RVS12 pré-spécifié d'au moins 83%.

Le pourcentage de RVS12 a été de 96% dans les deux groupes (106/110 dans le groupe VOSEVI et 105/109 dans le groupe EPCLUSA).

### Résistance

Les données issues des études cliniques montrent une barrière génétique au développement résistance relativement élevée par rapport à EPCLUSA, avec un moindre risque de développement de substitutions d'acides aminés de la protéase NS5A en cas d'échec du traitement. Cependant, 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 variants de la NS3, de la NS5A ou de la NS5B préexistants à l'inclusion et la RVS12 n'ont pas mis en évidence d'impact significatif sur l'efficacité du traitement.

### Tolérance

Le profil de tolérance est globalement satisfaisant et comparable à celui observé avec EPCLUSA. Ces données de sécurité sont toutefois limitées chez les patients cirrhotiques et dans les populations particulières de patients. Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (20,4%), la fatigue (17,3%), la diarrhée (13,4%) et les nausées (12,6%). La diarrhée et les nausées ont été plus fréquemment rapportées avec VOSEVI qu'avec EPCLUSA ou placebo. La majorité des cas de diarrhées et de nausées a été d'intensité faible (grade 1) et n'a pas entraîné d'interruption de traitement.

Comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, l'utilisation de VOSEVI n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée. Par ailleurs le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD et le risque de bradycardie sévère et de troubles de la conduction lié à l'utilisation de spécialités à base de sofosbuvir en association avec l'amiodarone doivent être pris en compte (cf RCP).

### En conclusion

Les études de phase III réalisées chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée montrent une efficacité importante, guérison virologique >90%, pan-génotypique, avec 8 à 12 semaines de traitement et sans adjonction de ribavirine :

L'intérêt de VOSEVI par rapport à EPCLUSA ou aux autres alternatives disponibles, est donc :

- la réduction de la durée de traitement en particulier chez les patients de génotype 3 (8 semaines), naïfs de traitement par AAD, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée,
- son efficacité chez les patients en échec des AAD actuellement disponibles, avec une durée de traitement de 12 semaines pour tous les patients quel que soit le génotype viral. Pour ces patients, options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées.

En revanche, comme les autres spécialités contenant un inhibiteur de la protéase NS3A/4A, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, contrairement à EPCLUSA qui ne contient pas d'inhibiteur de la protéase NS3A/4A.

Le profil de tolérance a été satisfaisant et comparable à celui des autres combinaisons à base de sofosbuvir actuellement disponibles. Le risque de réactivation du VHB commun à l'ensemble des AAD et le risque de bradycardie sévère et de troubles de la conduction lié à l'utilisation de spécialités à base de sofosbuvir en association avec l'amiodarone doivent être pris en compte (cf RCP).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de VOSEVI sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, en particulier chez les patients en échec d'un précédent traitement à base d'AAD comportant un inhibiteur de la NS5A pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées.

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

## **08.5** Programme d'études

Sans objet

## 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.

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>3</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).

### ► 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>4</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 aigue post-exposition) peut être envisagé selon les recommandations en

<sup>3</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.

<sup>4</sup> Le risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés a été intégré dans les RCP des antiviraux d'action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C : « Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur. »

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

**En 2017, la majorité des patients peut désormais bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines sans ribavirine. Ces schémas, sans ribavirine, doivent être privilégiés. Cependant, pour les populations particulières il existe encore des incertitudes quant au schéma le plus approprié (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 préférentiels sont :

- les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir).
- l'association libre ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir + dasabuvir,
- l'association fixe grazoprèvir/elbasvir,
- l'association fixe glécaprèvir/pibrentasvir.

Les associations libres à base de sofosbuvir (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + simèprèvir), sont des alternatives, mais le niveau de preuve est plus faible et ne sont plus considérées comme options préférentielles.

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2**, les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) et l'association fixe glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix.

**Pour les patients infectés par un VHC de génotype 3**, les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) et l'association glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix. La combinaison fixe sofosbuvir + daclatasvir est une alternative, mais n'est plus considérée comme option préférentielle.

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. Les schémas thérapeutiques sont identiques à ceux du génotype 1.

**Pour les patients de génotypes 5 et 6**, les associations sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir et glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix en raison d'une efficacité importante, mais les données cliniques restent encore très limitées.

**Le tableau 15 résume les schémas thérapeutiques chez les patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (options sans ribavirine) et cas particuliers (options avec ou sans ribavirine), pour les génotypes couverts par les AMM. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques et aux résumés des caractéristiques des produits pour les stratégies dans les populations particulières.**

**Tableau 15 : Schémas thérapeutiques chez les patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (options sans ribavirine) et cas particuliers (options avec ou sans ribavirine), pour les génotypes couverts par les AMM**

		Options thérapeutiques et durées de traitement							
		SOF+SIM SOVALDI +OLYSIO	SOF + DCV SOVALDI+ DAKLINZA	OBV/PTV/r + DSV VIEKIERAX +EXVIERA	SOF/LDV HARVONI	GZR/EBV ZEPATIER	SOF/VEL EPCLUSA	G/P MAVIRET	SOF/VEL/VOX VOSEVI
		2014	2014	2015	2015	2016	2016	2017	2017
Patients naïfs	Génotypes								
Sans cirrhose	G1a		12		8-12	12*	12	8	8
	G1b		12	8-12**	8-12	12	12	8	8
	G2						12	8	8
	G3		12				12	8	8
	G4	12	12		12	12***	12	8	8
	G5-6				12		12	8	8
Avec cirrhose compensée	G1a		12		12	12*	12	12	12
	G1b		12	12	12	12	12	12	12
	G2						12	12	12
	G3						12	12	8
	G4	12	12		12	12***	12	12	12
	G5-6				12		12	12	12
Cas particuliers									
Echec AAD	G1-6						24		12
Cirrhose décompensée	G1-6		24		24 (G1,4,5,6)		12		
IR sévère				12 (G1b)		12 (G1,4)		8-12	

\* 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.

\*\*8 semaines chez les patients naïfs de génotype 1b sans fibrose sévère, 12 semaines pour les autres patients de génotype 1b.

\*\*\*chez les patients jamais traités

#### 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 ; G/P : lécaprévir/pibrentasvir ; SOF/VEL/VOX : sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

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

Pour la spécialité VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir), considérant :

- le fait qu'il s'agit du premier médicament disposant d'une AMM pour le traitement des échecs aux AAD actuellement disponibles,
- l'absence de bénéfice démontré de 8 semaines de traitement par VOSEVI par rapport à 12 semaines de traitement par EPCLUSA chez les patients naïfs,
- les incertitudes sur les possibilités de retraitement (options thérapeutiques en cas d'échec de VOSEVI),

la Commission recommande que son utilisation soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, il s'agit notamment :

- des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,
- des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.

Sa prescription devrait être réalisée dans le cadre des RCP pour garantir une utilisation appropriée.

**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 ou seconde 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. Cependant, VOSEVI représente le traitement de choix chez les patients en échec d'un traitement par les AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées.

► 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,
- de la réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité et éventuellement sur la qualité de vie), en particulier pour les patients en échec d'un précédent traitement à base d'AAD comportant un inhibiteur de la NS5A pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées.

VOSEVI 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 VOSEVI 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/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- son efficacité virologique pangénotypique importante (>90%), avec une durée de traitement de 8 à 12 semaines pour l'ensemble des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A uniquement),
- la démonstration d'une efficacité chez les patients en échec d'un traitement par les antiviraux d'action directe actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,
- la réduction de la durée de traitement à 8 semaines chez les patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée pour lesquels les options thérapeutiques

disponibles nécessitent le plus souvent l'adjonction de ribavirine ou une durée de traitement prolongée,

- l'absence de démonstration de non infériorité d'un traitement court de 8 semaines par VOSEVI par rapport à un traitement de 12 semaines par EPCLUSA chez les patients naïfs,
- son profil de tolérance et de résistance satisfaisant mais avec un potentiel d'interactions médicamenteuses important,

la Commission considère que la spécialité VOSEVI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1 à 6.

## 010.3 Population cible

VOSEVI est indiqué 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>5</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 70 000 personnes auraient été traités par AAD depuis 2011 (28 000 par les inhibiteurs de protéase de première génération et plus de 40 000 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 130 000. Parmi elles, il était estimé en 2014 qu'environ 75 000 n'étaient pas diagnostiquées<sup>6</sup>. Aussi, le nombre de personnes diagnostiqués et non traités serait d'environ 50 000.

En conclusion, la population cible serait d'environ 50 000 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 (1 cp/jour) et la durée (8 à 12 semaines) de traitement (soit 2 ou 3 boîtes pour un traitement).

### Rappel des recommandations de la Commission pour l'ensemble des AAD

#### ► Recommandations inhérentes à la prise en charge

Considérant les recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées en 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 être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC. Pour les patients sans fibrose ou avec fibrose minimale F0/F1, en particulier pour les patients asymptomatiques, la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie ainsi que des bénéfices et risques attendus d'un traitement précoce. Une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie.

---

<sup>5</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>6</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.

### ► **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 sans fibrose ou avec fibrose minime F0/F1, et en particulier pour les patients 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 est mis en place dans le cadre de la cohorte HEPATHER. Ce suivi devra intégrer l'utilisation des deux nouveaux AAD (VOSEVI et MAVIRET).

### ► **Autres demandes**

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