

2013-2014

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**NOUVEAU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C CHRONIQUE,  
L'ALISPORIVIR, INHIBITEUR DE LA CYCLOPHILINE A :  
STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT ET D'ENREGISTREMENT**

**Truchot Victoire**

Née le 7 Novembre 1988 à Chambray-Lès-Tours (37)

**Sous la direction de Madame  
German Michèle**

Membres du jury |

Madame Venier Marie-Claire | Président

Madame German Michèle | Directeur

Madame Apaire-Marchais Véronique | Membre

Soutenue publiquement le :  
29 avril 2014

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Victoire Truchot  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 29/ 04 / 2014

# Liste des enseignants

## Département Pharmacie

### *PROFESSEURS*

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

### *Disciplines*

### *PAST*

BRUNA Étienne	Industrie
---------------	-----------

### *Disciplines*

### *MAITRES DE CONFÉRENCES*

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILLET David	Chimie Analytique

### *Disciplines*

**MAITRES DE  
CONFERENCES**

***Disciplines***

HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
LARCHER Gérald	Biochimie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

***A.H.U.***

***Disciplines***

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique
------------------------------	--

***PRCE (Professeurs certifiés  
affectés dans l'enseignement  
supérieur)***

***Disciplines***

GENARD Nicole	Anglais
---------------	---------

***ATER (Assistants  
Enseignement Supérieur et  
Recherche).***

***Disciplines***

DESHAYES Caroline	Bactériologie
PACE Stéphanie	Biophysique - Biostatistiques

**Département ISSBA**

***PROFESSEURS***

***Disciplines***

BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

***MAITRES DE  
CONFERENCES***

BATAILLE Nelly  
BILLAUD Sandrine  
CALVIGNAC Brice  
DUBREUIL Véronique  
GIRAUD Sandrine  
MILTGEN-LANCELOT  
Caroline  
OGER Jean-Michel  
RICHOMME Anne-Marie

***Disciplines***

Biologie Cellulaire et Moléculaire  
Immunologie - Parasitologie  
Génie des procédés bioindustries  
Chimie Analytique  
Biologie moléculaire et cellulaire  
Management, gestion des organisations de  
santé  
Chimie  
Valorisation des substances naturelles

***PRAG (Professeurs Agrégés)***

HANOTTE Caroline  
ROUX Martine

***Disciplines***

Economie – Gestion  
Espagnol

***PRCE  
(Professeurs certifiés affectés  
dans l'enseignement  
supérieur)***

LECOMTE Stéphane  
MEENTS Ulrike

***Disciplines***

Anglais  
Allemand

***PAST***

DIDIER Alain  
BERGER Virginie  
BLOUIN Laurence  
DELOUIS Anne-Laure  
MASSOT Odile  
MATHIEU Éric  
  
POURIAS Marie-Annick  
VERBORG Soisik

***Disciplines***

Systèmes d'information santé  
Sûreté de fonctionnement des études cliniques  
Management des structures des soins  
Prévention des risques et sécurité  
Prévention des risques, ingénierie bâtiment  
Ingénierie de projets dans les domaines de  
santé  
Projets professionnels – Formation continue  
Management - Qualité

**A ma Présidente de Jury,**

Madame Marie-Claire Venier, professeur de pharmacotechnie et coresponsable de la filière industrie à la Faculté de Pharmacie d'Angers.

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail, veuillez trouver ici toute l'expression de ma très sincère reconnaissance. Je vous remercie également pour votre investissement auprès des étudiants de la filière industrie de la Faculté de Pharmacie d'Angers, pour votre écoute et votre disponibilité. Nos échanges m'ont confortée dans le choix de m'orienter vers un métier dans lequel je m'épanouis.*

**A ma Directrice de thèse,**

Madame Michèle German, professeur d'immunologie et responsable du Master «Développement et Enregistrement International des Médicaments » à la Faculté de Pharmacie de Paris XI.

*Cette année au sein de votre Master a été enrichissante et stimulante. Pour m'avoir proposé ce sujet, accepté de diriger ce travail et pour le temps et l'attention que vous m'avez accordés, veuillez accepter, en plus de mes chaleureux remerciements, l'assurance de ma très haute considération. Vos conseils et votre aide, en effet, m'ont permis d'être au plus près d'une situation réelle. Je tiens également à saluer votre engagement auprès de vos étudiants que vous soutenez de votre enthousiasme et de vos encouragements pour la voie qu'ils ont choisie.*

**Au Membre du Jury,**

Madame Véronique Marchais, professeur de virologie et de bactériologie à la Faculté de Pharmacie d'Angers.

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez croire à l'expression de ma profonde gratitude.*

*Aux amis de pharma,  
ma top Binôme Soso, merci pour ces bons moments, heureusement que tu étais là, mon front en garde un souvenir impérissable !*

*Suzon, merci pour ton soutien, ton amitié, ta bonne humeur et tes cafards, ils m'ont fait beaucoup rire !*

*Cam, merci pour ton énergie, elle galvanise les troupes, ton amitié et tes conseils toujours très avisés !*

*Jeannette et Vinciane quel duo de choc, merci pour les fous rire !*

*mes co-Viets Julie et Claire, Camille, Mimich, Arthur et tous les autres, merci pour votre amitié tout au long de ces années d'études qui n'ont pas empêché les fous rires, les soirées et dont la suite reste à écrire...*

*A Xi, merci pour ta complicité et ta confiance, tu es retournée vers les étoiles mais je sais que tu n'es pas loin.*

*A Edouard, merci pour tous les moments de complicités partagés, ta tendresse et ton soutien défectible depuis le début.*

*A ma grand-mère, merci pour ton exemple de vie, tes conseils, ton affection et ta bonne humeur légendaire. Tu m'as inculqué la valeur du travail et de la générosité, je te serai éternellement reconnaissante de tout ce que tu m'as appris.*

*A Papa et Maman, merci pour l'exemple que vous me donnez, votre amour au quotidien et votre soutien. J'essaierai de m'en montrer digne. Grâce à vous, j'ai appris qu'on peut vaincre ce que l'on croyait impossible, il suffit de s'en donner les moyens. Vous m'avez montré par votre réussite où menait le chemin de l'effort et du travail bien fait. Vous allez être maintenant tranquilles, plus d'examens à subir et plus de rapports ou de thèse à relire ! Merci pour les moments de complicité et ceux à venir !*

# Table des matières

Table des matières .....	8
Liste des figures .....	11
Liste des tableaux .....	12
Liste des abréviations .....	14
Préambule.....	19
Introduction .....	20
I. L'hépatite C .....	22
I.1 Définition.....	22
I.2 Virus de l'hépatite C.....	22
I.2.1 Classification et structure des particules virales .....	22
I.2.2 Structure du génome et impact.....	23
I.2.3 Variabilité génétique du virus de l'hépatite C.....	25
I.3 Physiopathologie de l'hépatite C .....	29
I.3.1 Les modes de transmission et les populations à risque .....	29
I.3.2 Le mécanisme physiopathologique de l'hépatite C chronique .....	31
I.4 Aspects de l'hépatite C .....	34
I.4.1 L'hépatite C.....	34
I.4.2 Hépatite C et VIH.....	41
I.4.3 Histoire naturelle de l'hépatite C dans la population pédiatrique .....	42
I.5 Diagnostic de l'hépatite C chronique .....	43
I.5.1 Le diagnostic clinique .....	43
I.5.2 Le diagnostic biologique .....	44
I.5.3 Le diagnostic histologique .....	47
I.5.4 Le suivi d'une infection par le VHC .....	49
II Données épidémiologiques et pharmaco-économiques de l'hépatite C chronique .....	50
II.1 Epidémiologie dans le monde .....	50

II.1.1	Epidémiologie dans la population générale .....	50
II.1.2	Epidémiologie des différents génotypes du VHC.....	51
II.1.3	Epidémiologie chez les patients co-infectés par le VIH .....	54
II.1.4	Epidémiologie dans la population pédiatrique.....	54
II.2	Pharmaco-économie de l'hépatite C chronique.....	56
II.2.1	Le coût de la maladie .....	56
II.2.2	Les études de pharmaco-économie .....	65
II.2.3	Exemple de modélisation du rapport coût-utilité pour un nouvel antiviral dans l'hépatite C chronique .....	67
III	Rationnel du développement d'un nouvel antiviral dans l'hépatite C chronique .....	70
III.1	La prise en charge médicamenteuse actuelle et ses limites .....	70
III.1.1	Contexte et enjeux .....	70
III.1.2	Historique des traitements antiviraux majeurs contre l'hépatite C.....	71
III.1.3	Stratégie thérapeutique actuelle.....	72
III.1.4	Les limites de la prise en charge actuelle .....	88
III.2	Intérêt de développer un nouvel un nouvel antiviral dans l'hépatite C chronique .....	92
III.2.1	Intérêt de développer une nouvelle molécule .....	92
III.2.2	Exemple de molécules en développement.....	93
III.2.3	Une réponse possible : l'alisporivir .....	96
III.2.4	La voie d'administration et la forme pharmaceutique.....	100
IV	Proposition d'un plan de développement de l'alisporivir .....	102
IV.1	La réglementation applicable au développement de l'alisporivir.....	102
IV.1.1	Evaluation de l'efficacité.....	104
IV.1.2	Sélection et caractéristiques des patients .....	106
IV.1.3	Cas des études exploratoires .....	110
IV.1.4	Cas des études de confirmation .....	112
IV.1.5	Evaluation de la sécurité.....	113
IV.2	Données issues du développement préclinique .....	114
IV.2.1	Pharmacologie primaire .....	114
IV.2.2	Etudes de pharmacocinétique .....	116
IV.3	Etudes cliniques proposées en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de l'alisporivir dans le traitement de l'hépatite C chronique.....	118

IV.3.1 Proposition d'études de phase Ib : preuve de concept.....	124
IV.3.2 Proposition d'études de phase IIb : dose et efficacité .....	132
IV.3.3 Proposition d'études de phase III : efficacité par rapport au traitement de référence dans l'hépatite chronique à VHC de génotype 1 .....	143
IV.3.4 Les études de phase IV : études après la mise sur le marché .....	150
IV.3.5 Conclusion sur les essais cliniques de l'alisporivir .....	158
V Les documents complémentaires au développement général de l'alisporivir : le PIP et le PGR .....	161
V.1 Le Plan d'investigation Pédiatrique .....	161
V.1.1 Intérêt du développement pédiatrique .....	161
V.1.2 Le Plan d'investigation Pédiatrique appliqué à l'alisporivir en Europe .....	163
V.2 Le Plan de Gestion des Risques .....	173
V.2.1 Définition du Plan de Gestion des Risques en Europe .....	173
V.2.2 La structure du PGR de l'alisporivir en Europe .....	174
V.2.3 Proposition d'un résumé de PGR possible pour l'alisporivir .....	184
VI Proposition d'une stratégie d'enregistrement de l'alisporivir dans le traitement de l'hépatite C de génotype 1 .....	193
VI.1 Comment protéger l'alisporivir: le Brevet et la Protection des Données .....	193
VI.2 Dialogue avec les autorités réglementaires et importance du contexte international .....	196
VI.2.1 Les relations avec les autorités réglementaires .....	196
VI.2.2 L'enregistrement et le contexte international .....	196
VI.3 Première vague d'enregistrement, exemple du dossier d'AMM européen .....	200
VI.3.1 La procédure centralisée.....	200
VI.4 Deuxième vague, l'enregistrement dans des pays n'appartenant pas à la zone ICH.....	205
VI.4.1 Les stratégies réglementaires en Asie .....	208
VI.4.2 La stratégie réglementaire en Amérique latine.....	211
VI.4.3 La stratégie réglementaire en Russie.....	213
VI.4.4 La stratégie réglementaire en Afrique .....	214
Conclusion.....	220
Bibliographie.....	221

## Liste des figures

Figure 1: Arbre phylogénique des <i>Flaviridae</i> .....	23
Figure 2: Structure et génome du VHC.....	24
Figure 3: Représentation d'un arbre phylogénique des génotypes et sous-types du VHC.....	27
Figure 4: Répartition des différents modes de contaminations par le VHC en mars 2013 dans un hôpital de l'Oregon aux Etats-Unis.....	31
Figure 5: Schéma de réplication du VHC .....	33
Figure 6: Histoire naturelle du VHC (d'après 1).....	35
Figure 7: Principales manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C et appréciation de la causalité avec le virus.....	39
Figure 8: Algorithme du diagnostic de l'infection par le VHC.....	45
Figure 9:Prévalence du VHC et répartition des différents génotypes dans le monde en 2011 .....	52
Figure 10: Les molécules en développement dans l'hépatite C chronique en avril 2013.....	72
Figure 11: Arbre décisionnel du traitement de l'hépatite C chronique.....	74
Figure 12: Exemple de molécules en développement dans l'hépatite C chronique en novembre 2013.....	94
Figure 13: Structure de la ciclosporine A et de l'alisporivir d'après 60 et 61 .....	98
Figure 14: Modèle du mécanisme d'action de l'alisporivir.....	99
Figure 15: Structure de l'alisporivir.....	100
Figure 16: Schéma de la randomisation à la 12 <sup>ème</sup> semaine de l'étude EC2-02 .....	140
Figure 17: Schéma de l'étude EC3-01 proposée .....	148
Figure 18: Frise proposée pour le calendrier entre le dépôt du brevet de l'alisporivir et la fin de sa protection .....	195
Figure 19: Coopération économique mondiale en 2012 .....	198
Figure 20: Etapes clés de la soumission et de l'évaluation du dossier d'AMM.....	201
Figure 21: Schéma représentant la chronologie de soumission des dossiers d'AMM proposés pour Calispo <sup>®</sup> dans différents pays .....	217
Figure 22: Les étapes importantes du développement, de l'enregistrement et de l'accès au marché proposés pour Calispo <sup>®</sup> .....	218

## Liste des tableaux

Tableau 1: Score histologique hépatique utilisant la classification METAVIR .....	48
Tableau 2: Distribution mondiale des génotypes et sous-type du VHC .....	53
Tableau 3: Répartition des hépatites virales chroniques au sein de la CIM et taux de personnes infectées par des hépatites virales chroniques en France entre 2009 et 2012 .....	58
Tableau 4: Montants remboursés pour l'ALD n°6 en France en 2009 .....	59
Tableau 5: Répartition des dépenses annuelles moyennes (euros) selon les principaux postes de dépenses en 2007 et 2009 .....	59
Tableau 6: Evolution des effectifs, du coût moyen et du coût total des personnes en ALD n°6 entre 2007 et 2009 .....	60
Tableau 7: Invalidité et ressources supplémentaires utilisées par les patients co-infectés VIH-VHC d'après l'étude dans la cohorte ALLART .....	61
Tableau 8: Prix hebdomadaire des principaux médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique en France en 2013 .....	62
Tableau 9: Coût des traitements de référence contre les génotypes 2 à 6 du VHC dans l'hépatite C chronique en France en 2013 .....	62
Tableau 10: Protocole de prise en charge des patients par le bocéprévir en France en 2013 .....	64
Tableau 11: Coût d'un des traitements de référence d'une hépatite C chronique en France en 2013 .....	65
Tableau 12: QALY (nombre d'années de vie gagné ajusté par la qualité de vie) des différents traitements de l'hépatite C chronique .....	68
Tableau 13: Calcul du ratio coût-utilité .....	69
Tableau 14: Bilan biologique nécessaire avant l'instauration d'une trithérapie dans l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 d'après 48 .....	76
Tableau 15: Surveillance biologique et virologique minimale au cours d'une trithérapie .....	79
Tableau 16: Les effets indésirables du peginterféron, leur surveillance et leurs traitements .....	83
Tableau 17: Récapitulatif des études précliniques requises avant les essais chez l'homme .....	117
Tableau 18: Description des phases des essais cliniques proposées pour l'alisporivir .....	119
Tableau 19: Récapitulatif des essais cliniques proposés pour le développement de l'alisporivir chez les patients atteints d'hépatite C chronique .....	121
Tableau 20: Doses administrées aux différents groupes de l'étude proposée EC1-01 pour l'alisporivir .....	125
Tableau 21: Caractéristiques de l'étude EC1-01 proposée pour l'alisporivir .....	126
Tableau 22: Caractéristiques de l'étude EC2-01 proposée pour l'alisporivir .....	135

Tableau 23: Caractéristiques de l'étude EC3-01 proposée .....	144
Tableau 24: Résumé des études de phase IV envisageables pour l'alisporivir.....	153
Tableau 25: Informations administratives sur l'alisporivir.....	164
Tableau 26: Bref résumé de la demande d'AMM européenne de l'alisporivir .....	165
Tableau 27: Résumé d'un PGR proposé pour l'alisporivir .....	185

## Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ADME	Absorption Distribution Métabolisation Elimination
ALAT	Alanine Amino Transférase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANVISA	« Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria » = Agence nationale de vigilance sanitaire
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ARN VHC	Acide Ribonucléique du virus de l'hépatite C
ASAT	Aspartate Amino Transférase
ASC	Aire Sous la Courbe
BPC	Bonne Pratique Clinique
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
BRIC	Brésil Russie Inde Chine
CCDD	« Company Core Data Sheet » = Document de l'entreprise résumant les données essentiels sur un produit particulier
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CDC	« Center for Disease Control » = Centre de contrôle des maladies
CE	Concentration Efficace
CEESP	Commission Evaluation Économique et Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	« Committee for Medicinal Product for Human Use » = Comité pour l'évaluation des produits à usage humain
CIM	Classification Statistique Internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
C <sub>max</sub>	Concentration maximale dans le sang
cMOAT	« canalicular Multiple Organic Anion Transporter » = Transporteur canaliculaire de multiples anions organiques
COFEPRIS	« Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Sanitarios » = Agence réglementaire mexicaine
CPP	Certificat du Produit Pharmaceutique

CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CTD	« Common Technical Document » = Document Technique Commun
CV	Charge Virale
CYP	Cytochrome P
DC-SIGN	« Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin » = Cellules dendritiques intracellulaires
DE	Dose Efficace
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DSUR	« Development Safety Update Report » = Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité pendant le développement du produit
EC	Essai Clinique
ECG	Electrocardiogramme
e-CTD	« Electronic-Common Technical Document » = Document technique commun sous forme électronique
ELISA	« Enzyme Linked Immune-sorbent Assay » = Méthode d'immuno-absorption enzymatique
EMA	« European Medicines Agency » = Agence Européenne du médicament
ENCePP	« European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance » = Réseau européen de centre de pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance
EPAR	« European Public Assessment Report » = Rapport européen public d'évaluation
eRVR	Réponse Virologique Rapide « étendue »
EU	« European Union » = Union européenne
FDA	« Food and Drug Administration » = Agence Américaine de sécurité sanitaire et de médicaments
FDR	Facteur De Risque
γGT	Gamma Glutamyl Transpeptidases
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de Confiance
ICH	« International of Conference of Harmonization » = Conférence internationale d'harmonisation
IFN	Interféron
IFN-Peg	Interféron pégylé
IL	Interleukine

INN	Inhibiteur Non Nucléosidique
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP/r	Inhibiteur de la Protéase potentialisé par le ritonavir
IRES	« Internal Ribosome Entry Site » = Site interne d'entrée du ribosome
KFDA	« Korean Food Drug Administration » = Agence coréenne de sécurité sanitaire et du médicament
LDL	« Low Density Lipoprotein » = Lipoprotéine de faible densité
LSN	Limite Supérieure Normale
LoQ	Liste consolidée de questions
MTP	Protéine de transfert des triglycérides microsomaux
NC	Non codante
NICE	« National Institute for Clinical Excellence » = Institut anglais d'évaluation pharmaco-économique
NK	« Natural killer » = Cellule tueuse naturelle
NRG	« Name Review Group » = Groupe de revue du nom de marque
NS	Protéine Structurale du VHC
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMPI	Organisation Mondiale de la Protection Intellectuelle
ORF	Cadre ouvert de lecture
PAL	Phosphatase Alcaline
pARNi	Petit ARN interférant
PAES	« Post-AMM Efficacy Studies » = Etudes d'efficacité après l'obtention de l'AMM
PASS	« Post-AMM Security Studies » = Etudes de sécurité après l'obtention de l'AMM
PBH	Ponction Biopsie Hépatique
PBRER	« Periodic Benefit Risk Evaluation Report » = Rapport d'évaluation périodique des bénéfices et risques d'un médicament
PCR	« Polymerase Chain Reaction » = Réaction de polymérase en chaîne
PCT	« Patent Cooperation Treaty » = Traité de coopération en matière de brevets
PD	Pharmacodynamie
PDCO	« Pediatric Committee » = Comité pédiatrique
PGR	Plan de Gestion des risques

PK	Pharmacocinétiques
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PMR	le Plan de Minimisation des risques
PRAC	« Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » = Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PREA	« Pediatric Research Equity Act » = Relatif aux études cliniques pédiatriques
PSMF	« Pharmacovigilance System Master File » = Dossier permanent de système de pharmacovigilance
PSUR	« Periodic Safety Update Report » = Rapport périodique actualisé relative à la sécurité
PTP	« Permeability Transition Pore » = Pore de perméabilité transitionnelle
QALY	« Quality Adjusted Life Year » = Nombre d'année de vie pondéré par leur qualité
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RE	Réticulum Endoplasmique
REMS	« Risk Evaluation Mitigation Strategy » = Stratégie de gestion et de minimisation des risques
RHV	Région Hypervariable
RdRp	ARN polymérase dépendante de l'ARN
RSI	Régime Social des Indépendants
RT-PCR	« Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction » = Méthode de la transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne de la polymérase
RVR	Réponse Virale Rapide
RVS	Réponse Virale Soutenue
SAEs	« Serious Adverse Event » = Evénements indésirables grave
SAHPRA	« South Africa Health Products Regulatory Authority » = Agence Sudafricaine du médicament
SAWP	« Scientific Advice Working Party » = le groupe d'avis scientifiques
SFDA	« State Food Drug Administration » = Agence d'Etat du médicament
SSC	Surface Sous la Courbe
SUSAR	« Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction » = Effet indésirable grave inattendu d'un médicament
TGA	« Therapeutic Goods Administration » = Agence australienne du médicament
TK	Thymidine Kinase
TFT	Trifluorothymidine

$T_{\max}$	Temps maximum
TSH	« Thyroid Stimulating Hormone » = Hormone stimulante de la glande thyroïdienne
$T_{1/2}$	Temps de demi-vie
UDIV	Usagers de Drogues Intraveineuses
UE	Union Européenne
US	« United-States » = Etats-Unis d'Amérique
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLDL	« Low Density Lipoprotein » = Lipoprotéine de très faible densité
$V_{\max}$	Vitesse maximale

## Préambule

Cette thèse s'inscrit dans la suite du Master 2 « Développement et Enregistrement International des Médicaments » de la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, Université Paris Sud, dont j'ai suivi le cursus lors de l'année universitaire 2012/2013. Au cours de ce Master, j'ai eu l'opportunité de réaliser en binôme un projet de développement d'un nouveau médicament indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique. L'objectif de ce travail était de proposer un schéma de développement et d'enregistrement d'une nouvelle molécule, l'alisporivir, actuellement en cours de développement clinique. A partir des données publiées, des enseignements suivis lors du master et d'un raisonnement prospectif à partir d'extrapolations plausibles, une stratégie de développement et d'enregistrement envisageable pour cette molécule, dans certaines parties du monde, a été proposée.

Ce travail en est donc un prolongement que j'ai choisi d'axer plus particulièrement sur la stratégie d'enregistrement globale qui conditionne le développement clinique du candidat médicament. En effet, cette stratégie décidée dès les étapes précoces du développement a un impact sur le devenir du médicament. L'objectif poursuivi est de comprendre comment le développement répond aux contraintes de l'enregistrement dans certaines parties du monde afin de l'anticiper dans la stratégie globale d'un laboratoire.

Actuellement, l'alisporivir est développé par le laboratoire Novartis qui a déjà publié des données cliniques de phase II. La recherche clinique sur cette molécule a été suspendue par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en avril 2012 à la suite de plusieurs cas de pancréatite aiguë dont un s'est avéré mortel. Cependant, ces accidents ne sembleraient pas être dus à l'alisporivir, mais à son association avec l'interféron, voire à l'interféron seul qui est connu pour être responsable de pancréatite. Cette suspension des essais cliniques doit permettre au laboratoire de prendre le temps de faire la lumière sur ce problème pour protéger les patients. Le dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché par Novartis à l'European Medicines Agency (EMA) est ainsi reporté à 2016. Dans ma réflexion, j'ai essayé d'en tenir compte; néanmoins je me suis efforcée de clairement distinguer les résultats des études publiées de ceux des études que je propose. En aucun cas cette thèse n'a été rédigée en collaboration avec le laboratoire Novartis et je n'ai d'ailleurs souhaité prendre aucun contact avec lui dans une éthique de confidentialité. Il est important enfin de préciser que mon étude ne se substitue absolument pas au projet de développement de Novartis, ni ne le calque.

## Introduction

En juillet 2013, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que la prévalence mondiale du virus de l'hépatite C était de 3%, ce qui représente environ 170 millions de personnes atteintes. Bien que l'infection aiguë dans certains cas guérisse spontanément, dans 60 à 85% des cas, les patients développent une maladie hépatique chronique pouvant évoluer vers la cirrhose puis le carcinome hépatocellulaire. Chaque année, plus de 350 000 individus dans le monde décèdent de ces pathologies hépatiques liées au VHC. Du fait du mode de contamination commun, les patients atteints par le VHC sont souvent co-infectés par le VIH. La prévalence dans le monde de la co-infection VIH-VHC est estimée à 30%.

Les infections par le VHC, en particulier l'hépatite C chronique, ont un coût non négligeable pour les systèmes de soins et important pour la société. En France, le montant du remboursement lié aux dépenses engendrées par les hépatites chroniques actives s'élève à 9,6 millions d'euros dont près de 54% sont dus à l'hospitalisation des malades. Aux Etats-Unis par exemple, l'hépatite C chronique engendre une diminution de la productivité et, au stade terminal, la prise en charge globale peut atteindre des centaines de milliers de dollars par personne.

La situation est d'autant plus alarmante qu'actuellement le traitement de référence de l'hépatite C chronique, la bithérapie interféron pégylé associée à la ribavirine, qui est associée à un inhibiteur de protéase dans certains cas, est un vrai défi pour les patients en raison des nombreux effets indésirables, des taux de réponses variables et de la diminution de la qualité de vie qu'il engendre. L'ensemble de ces effets négatifs engendre une diminution de la compliance des patients et de ce fait une recrudescence de la résistance du VHC à ce traitement de référence. De plus, il existe un besoin médical non couvert pour des situations particulières, telles que les patients co-infectés VIH-VHC ou la population pédiatrique.

Pour l'ensemble de ces raisons épidémiologiques, financières et sociales, il est nécessaire de développer de nouveaux antiviraux contre le VHC. Parmi les molécules actuellement à l'étude, l'alisporivir est une des voies explorées pour contrer l'insuffisance de la stratégie thérapeutique actuelle. Les résultats obtenus lors des essais précliniques et cliniques ont démontré un réel potentiel thérapeutique de ce produit, notamment grâce à un mécanisme d'action singulier qui le distingue des autres antiviraux en développement.

Le sujet de cette thèse consiste à proposer une stratégie globale de développement clinique et d'enregistrement pour ce nouvel antiviral. Le but de ce travail est de démontrer en quoi l'élaboration d'un plan de développement à partir de données précliniques et cliniques publiées et de propositions d'études à mener, permet de bâtir une stratégie réglementaire pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché dans un maximum de pays. Il s'agit aussi de comprendre comment la stratégie réglementaire conditionne la stratégie de développement d'un futur médicament ainsi que le rôle de la communication au sein d'un laboratoire.

La première partie présente les généralités sur le VHC et sur l'hépatite C. La seconde traite des données épidémiologiques et pharmaco-économiques de l'hépatite C chronique. La troisième explique l'intérêt de développer un nouvel antiviral et le choix de l'alisporivir. La quatrième détaille le développement clinique envisagé de cette nouvelle entité chimique que j'ai choisie d'approfondir puisqu'il s'agit d'une véritable stratégie. La cinquième traite des documents complémentaires nécessaires au développement et à l'enregistrement du candidat médicament. Enfin, la sixième et dernière partie détaille la stratégie d'enregistrement proposée pour l'alisporivir dans diverses parties du monde.

# I. L'hépatite C

## I.1 Définition

L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie le plus souvent asymptomatique. Elle évolue dans 80% de cas vers une hépatite C chronique. Cette infection est due au virus de l'hépatite C, le VHC, identifié, en 1989, par l'équipe de Houghton, comme agent responsable de la plupart des hépatites non A non B<sup>1</sup>. Il existe 6 génotypes de 1 à 6 et plusieurs sous-types.

## I.2 Virus de l'hépatite C

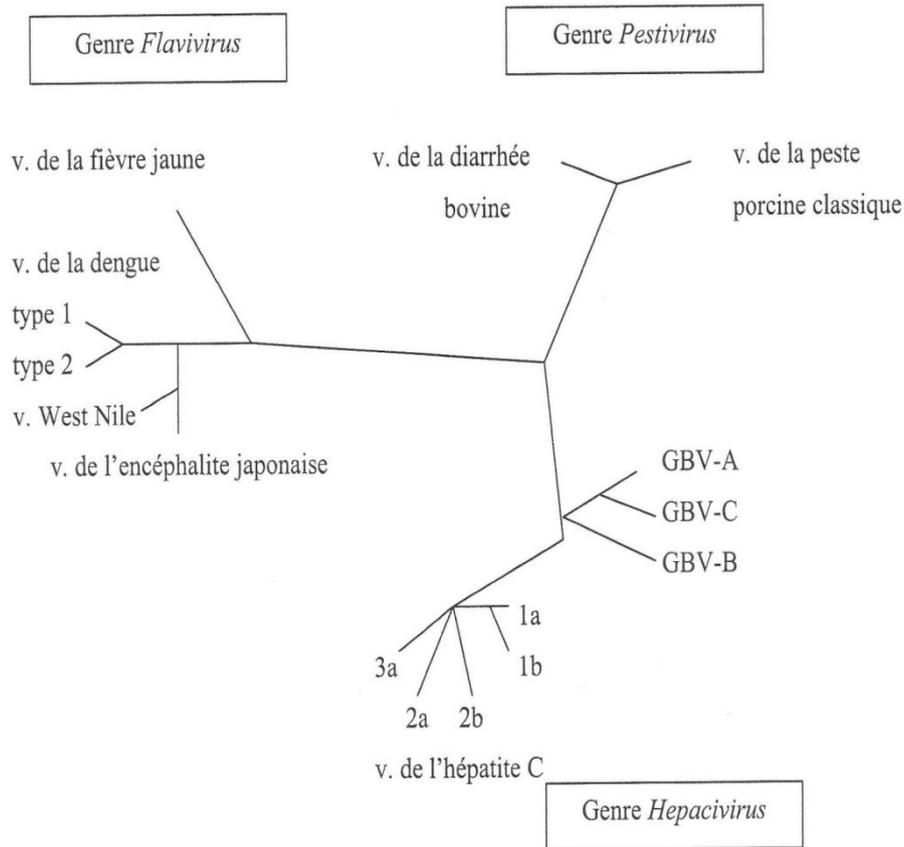
Ce virus infecte exclusivement l'espèce humaine, avec une prédilection pour le foie.

### I.2.1 Classification et structure des particules virales<sup>1</sup>

Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN, de la famille de *Flaviviridae* qui comprend 3 genres (figure 1):

- Les *Pestivirus*, responsables de pathologies animales.
- Les *Flavivirus*, regroupant plusieurs virus responsables d'arboviroses comme le virus de la dengue ou de la fièvre jaune.
- Les *Hepacivirus*, incluant les différents génotypes du VHC.

Les virus de cette famille ont des caractéristiques communes comme l'organisation génomique et la stratégie de réplication.



**Figure 1: Arbre phylogénique des *Flaviridae*<sup>2</sup>**

Le virus de l'hépatite C est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Son génome est un ARN monocaténaire de polarité positive non segmenté de près 9 600 nucléotides de long codant une polyprotéine d'environ 3 000 acides aminés. Une capsule icosaédrique enveloppe le génome. Cette capsule est elle-même située dans une enveloppe lipidique d'origine cellulaire où sont insérées deux glycoprotéines d'enveloppes virales transmembranaires, E1 et E2. Elles jouent un rôle dans la morphogénèse des virions et leur infectiosité<sup>1</sup>.

## **I.2.2 Structure du génome et impact**

### **I.2.2.1 Le génome**

Le génome du virus de l'hépatite C (VHC) est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9 600 nucléotides, riche en cytosine et guanine. Cette molécule est schématiquement divisée en trois régions distinctes de 5' en 3'<sup>3</sup>.

- La région 5' non codante placée en amont du cadre ouvert porte les séquences les plus conservées qui interviennent dans la réplication du génome viral et la synthèse des protéines virales<sup>4</sup>.

- Le cadre ouvert de lecture est situé en aval de la région 5' non codante. La traduction de cette partie, dans les cellules infectées, est à l'origine de la synthèse d'une polyprotéine, précurseur unique des protéines virales structurales et non structurales<sup>4</sup>.
- La dernière région du génome du VHC est la région 3' non codante. Elle intervient dans la réplication virale, en particulier lors de la transcription virale, en fixant le complexe de polymérisation comprenant l'ARN polymérase<sup>4</sup>.

La figure 2 illustre la structure et le génome du VHC.

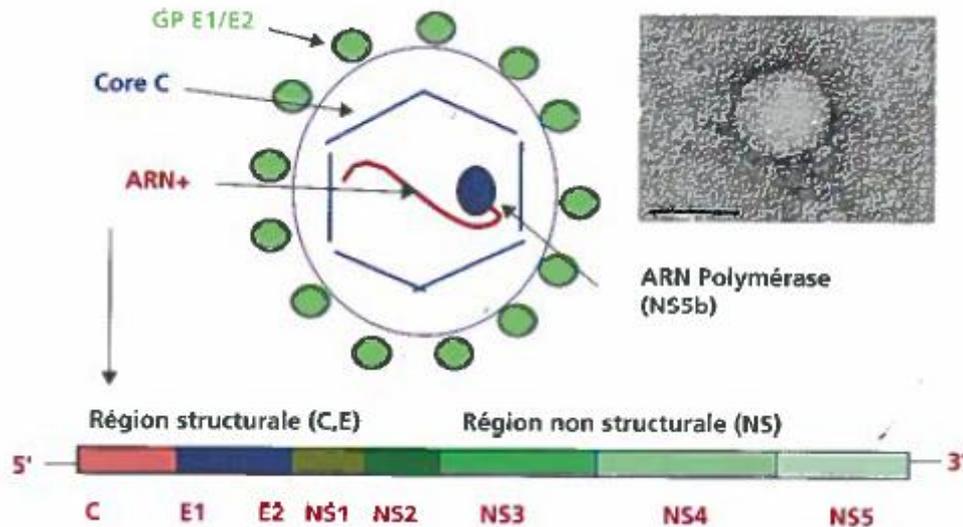


Figure 2: Structure et génome du VHC <sup>1</sup>

### I.2.2.2 Expression et fonction des protéines virales

Une fois traduite, la polyprotéine de 3 000 acides aminés codée par le cadre ouvert de lecture est clivée par des protéases virales (NS2 et NS3) et cellulaires<sup>4</sup>. Elle est ainsi à l'origine des protéines virales structurales et non structurales.

Les protéines structurales, codées par un tiers du génome du VHC, sont la protéine de capsid (ou protéine C) et les deux glycoprotéines d'enveloppe gp E1 et gp E2. Ces dernières reconnaissent des récepteurs situés à la surface des hépatocytes, comme le CD81, rendant possible l'entrée du virus dans la cellule<sup>1</sup>.

Les protéines non structurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B sont codées par les deux tiers restants du génome du VHC. La protéine NS2 et la partie correspondant au tiers N-terminal de la protéine NS3 sont des protéases<sup>4</sup>.

La protéine NS2 est une métallo-protéase, zinc dépendante, responsable de l'auto-clivage entre les protéines NS2 et NS3. La partie N-terminale de NS3 est une sérine protéase, elle permet le clivage des autres régions non structurales. Elle coupe au niveau des jonctions NS3/4A en *cis*, NS4A/B, NS4B/NS5A et NS5A/B en *trans*. La protéine NS3 a également une activité hélicase qui intervient dans le déroulement de l'ARN génomique pendant la réplication. La protéine NS5A est une phosphoprotéine dont la fonction n'a pas encore été totalement élucidée. Cependant, il semblerait que cette protéine soit impliquée dans la réplication du virus et l'assemblage de particules virales<sup>5</sup>. Elle jouerait aussi un rôle dans la régulation de la réponse virale aux interférons<sup>5</sup>. Enfin, la protéine NS5B est une réplicase ARN polymérase dépendante. Cette polymérase, comme l'ensemble des ARN polymérases n'a pas d'activité correctrice au cours de la synthèse de nouveaux brins d'ARN dans la cellule infectée. Elle produit ainsi beaucoup de variants du VHC. Le taux de mutation de ce virus est de  $10^{-4}$  ce qui correspond à une mutation par ARN produit<sup>1</sup>. Cependant, la polymérase NS5B du VHC n'a pas d'activité reverse transcriptase connue pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou pour le virus de l'hépatite B (VHB) leur permettant la synthèse d'ADN viral et son intégration dans la cellule. La NS5A et la NS5B coopéraient ensemble afin de faciliter la réplication du virus<sup>4,5</sup>.

### **I.2.3 Variabilité génétique du virus de l'hépatite C**

Le génome du VHC est très variable comme pour la majorité des virus à ARN ou des virus qui passent par un intermédiaire ARN pendant leur réplication. Cette variabilité résulte d'une part du manque de fidélité des ARN polymérases ARN-dépendantes, environ une erreur par copie du génome, et d'autre part du manque d'activité de relecture et de correction des erreurs de ces enzymes responsables de la réplication<sup>3</sup>. Cette dérive génétique crée de nombreuses mutations qui peuvent apparaître dans une souche donnée. La fixation de la mutation dans le génome dépend de la valeur répliquative de celui-ci et des virus résultants qui les portent<sup>1</sup>. La variabilité de séquence du VHC n'est pas uniformément répartie sur le génome, ce qui suggère des pressions de sélection différentes selon la fonction des régions du génome.

Cette variabilité provoque des modifications de l'infection et des maladies associées. Elle est observée à différents niveaux. Dans un premier temps, le virus s'est diversifié en différents génotypes au cours du temps et de l'évolution des populations humaines.

L'évolution des virus vers la formation de génotypes individualisés est probablement due à la création d'isolats géographiques.

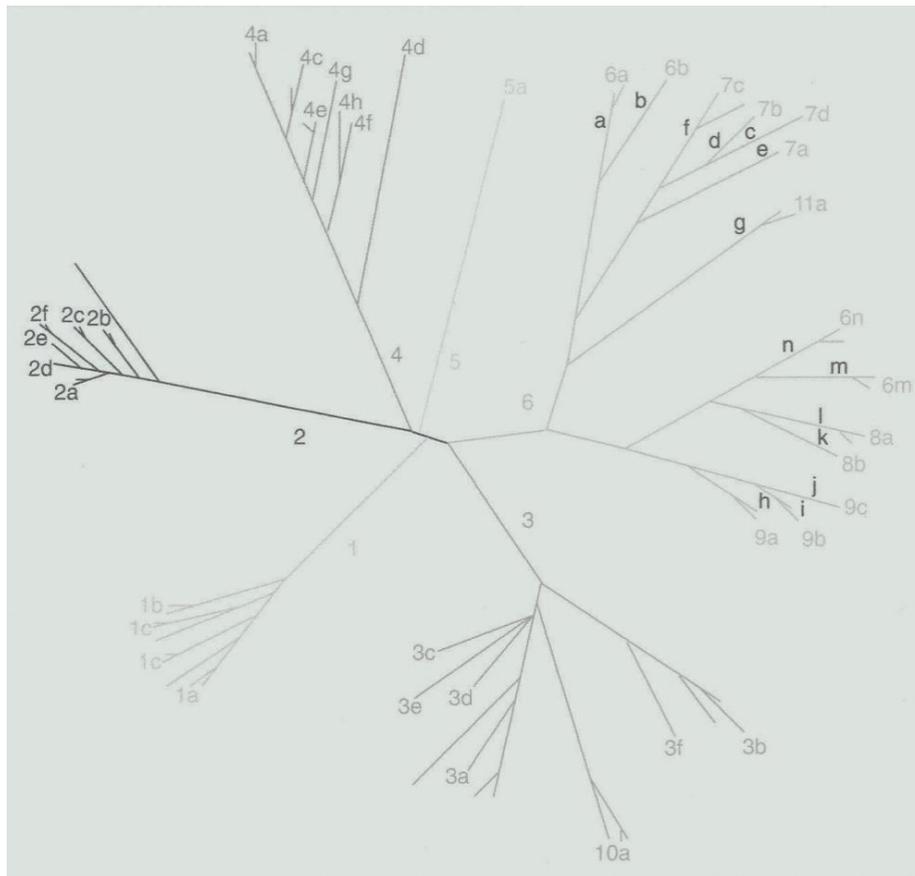
Dans un deuxième temps, le VHC est présent chez l'hôte infecté sous forme de plusieurs virus distincts mais très proches génétiquement car issus d'un même virus parental. Ce mélange de variants est appelé quasi-espèces

### **I.2.3.1 Les génotypes**

L'analyse phylogénique de séquences nucléotidiques complètes de nombreuses souches du VHC de provenances géographiques diverses a mis en évidence 6 génotypes différents. Appelés types ou clades, ils sont désignés par les chiffres de 1 à 6 en fonction de la date de leur découverte. A l'intérieur de ces génotypes les souches peuvent être classées en sous-types, identifiés par des lettres minuscules, a, b, c, etc<sup>6</sup>. Il existerait une centaine de sous-types.

L'étude de régions plus restreintes du génome viral a permis de classer schématiquement les souches en établissant des arbres phylogénétiques<sup>7</sup> (figure 3).

Par exemple, deux souches virales appartiennent au même génotype et sous-type lorsque l'homologie de séquence nucléotidique entre elles est de plus de 90%<sup>1</sup>. Lorsque cette homologie de séquences est de 80%, les souches appartiennent au même génotype, mais à des sous-types différents<sup>1</sup>. Enfin, en dessous de 70% d'homologie, les souches sont considérées comme appartenant à deux types différents<sup>1</sup>.



**Figure 3: Représentation d'un arbre phylogénique des génotypes et sous-types du VHC<sup>7</sup>**

Les souches virales sont regroupées en types et sous-types selon les mutations qu'elles ont en commun. L'analyse de la séquence de la polymérase NS5B est la référence pour distinguer les différents types et sous-types<sup>8</sup>. Cette distinction peut se faire aussi par l'analyse de la séquence de la protéase NS3<sup>9</sup>.

Entre ces génotypes, il existe des différences de séquence et aussi de taille du génome. Au sein d'un même génotype, les différences de taille proviennent surtout de la région 3' non codante alors que la taille du cadre de lecture ouvert est quasiment constante.

Cependant la taille de la polyprotéine virale varie plus fortement entre les souches de génotypes différents. Ces différences sont dues principalement à des insertions/délétions dans les régions E2 et NS5 et quelquefois dans la région E1<sup>1</sup>.

Les différents génotypes et sous-types du VHC dérivent certainement d'un ancêtre commun apparu il y a plusieurs centaines d'années.

A la faveur de la mondialisation, des mouvements de population et de l'apparition de nouveaux modes de contamination, comme la toxicomanie, les types se sont mélangés et répartis inégalement dans certaines parties du globe. Les génotypes 1, 2 et 3 sont présents sur les 5 continents avec des prévalences différentes selon les régions. En revanche, d'autres sont

spécifiques de certains pays ou parties du monde comme par exemple le génotype 6 que l'on retrouve principalement en Asie et le 4 observé au Moyen-Orient et en Afrique du Nord.

Certains génotypes comme 1a et 1b en Europe, aux Etats-Unis d'Amérique, en Chine et au Japon sont responsables de formes cliniques plus symptomatiques et pourvoyeurs de résistances aux traitements plus importantes<sup>5</sup>.

#### *Variabilité inter-individuelle*

Le nombre important de mutations provient de la production quotidienne de particules virales, plusieurs milliards par jour, et du renouvellement quotidien de plus de la moitié de ces particules<sup>6</sup>. Le taux moyen de mutation nucléotidique du VHC varie autour de  $10^{-4}$  par nucléotide et par an<sup>1</sup>. Ces mutations peuvent être silencieuses, sans retentissement sur la structure en acides aminés de la protéine virale. D'autres peuvent être ponctuelles et sont à l'origine de la modification de la structure protéique et de l'apparition de variants<sup>6</sup>. Enfin, certaines mutations peuvent être létales<sup>6</sup>. Dans l'ensemble des cas, les parties du génome correspondant aux fonctions virales essentielles sont les mieux conservées. A l'inverse, la région la plus variable est celle codant pour les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, notamment les régions hypervariables d'E2.

#### *Variabilité intra-individuelle*

Une dérive du génome viral peut également être observée chez un malade donné pendant l'évolution de son infection. Le génome du VHC a un certain nombre de régions hypervariables comme la région codant pour la partie N-terminale de la protéine d'enveloppe E2. Il a été démontré que cette région mute rapidement pendant l'évolution de l'infection aiguë à chronique sous l'effet de la pression immunitaire de l'hôte<sup>7</sup>. Cela entraîne l'apparition et la sélection, chez un malade donné, de plusieurs sous-populations virales. Lorsque l'infection devient chronique, ces sous-populations atteignent un état d'équilibre qui définit une répartition de type « quasi-espèce »<sup>1</sup>.

### **I.2.3.2 Les quasi-espèces**

La réplication importante du VHC et le taux élevé d'erreurs spontanées de la polymérase génèrent de nombreux mutants chez l'individu infecté. Chez un malade donné, le VHC circule sous forme d'un mélange de variants génétiquement proches appelés quasi-espèces. Ils ont entre eux au moins 90% d'homologie de séquence<sup>1</sup>.

Les contraintes liées à la biologie du virus et à l'environnement dans lequel il évolue sont responsables de la présence ou de l'élimination des mutants générés au hasard des erreurs de l'ARN polymérase.

Ce mélange de variants se modifie en permanence. Il subit des variations à la fois quantitatives dans le nombre et la fréquence des variants, et qualitatives dans la séquence des variants, sous l'influence des pressions de sélection.

Dans l'organisme il y a une compartimentation du mélange de variants. En effet les hépatocytes sont le lieu principal de la réplication du VHC, mais les quasi-espèces présentes dans le foie ne semblent pas être les mêmes que dans le sérum. Il existerait aussi des différences intra-hépatiques<sup>7</sup>.

L'influence de facteurs extrinsèques comme l'administration d'un traitement antiviral ou le passage chez un nouvel hôte lors d'une contamination induisent des changements plus ou moins importants de cette quasi-espèce. Le taux d'évolution du génome a été estimé à environ  $10^{-3}$  substitutions de base/site/an chez un individu donné<sup>3</sup>.

Les différences génétiques observées entre les types, sous-types et entre les variants d'une même quasi-espèce chez un patient ont des conséquences phénotypiques et influencent la biologie du virus. Elles ont un impact sur le taux de réplication du VHC, son tropisme cellulaire, sa pathogénèse ou encore sa réponse au traitement<sup>7</sup>. Cette variabilité génétique aide le virus à s'adapter facilement à un nouvel environnement et à des pressions particulières. Elles sont à prendre en compte dans le traitement de traitement et la résistance aux traitements.

## I.3 Physiopathologie de l'hépatite C

### I.3.1 Les modes de transmission et les populations à risque

Le virus de l'hépatite C ne peut pas se transmettre à distance par l'environnement, l'homme malade est le réservoir du virus. La transmission est interhumaine, elle résulte du contact du sang d'un sujet indemne avec le sang d'un sujet infecté, de manière directe (transfusion) ou indirecte (matériel d'injection contaminé réutilisé). L'inoculum est une fraction du mélange de variants présent chez le malade source et ce quelque soit la voie de transmission. Chez le sujet receveur, l'infection est définie par la sélection de variants

particuliers présents dans l'inoculum. Cette sélection peut avoir lieu à deux moments différents pendant le cycle cellulaire du virus<sup>6</sup> :

- lors de la réplication intra-hépatocytaire, au moment de la capture des particules virales par le foie, c'est-à-dire lorsque l'environnement est favorable à certains variants plutôt qu'à d'autres,
- quand les réponses immunitaires de l'hôte s'attaquent à la réplication virale<sup>6</sup>.

La quasi-espèce présente chez le malade infecté dérive donc de celle du malade source, mais elle est qualitativement et quantitativement différente.

Jusqu'au début des années 90, date à laquelle le test sérologique de dépistage des anticorps anti-VHC dans les dons de sang (1991) et des mesures sanitaires visant à réduire le risque transfusionnel ont été mis en œuvre; la transfusion de produits sanguins stables et labiles a eu un rôle majeur dans la diffusion de l'infection à travers l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord. En France, le risque résiduel de transmission du VHC par transfusion pour l'ensemble des donneurs de sang, connus et nouveaux, entre 2008 et 2010 était faible, 1/4 000 000 (IC 95%)<sup>10</sup>, grâce notamment au dépistage génomique.

Dans les pays industrialisés, l'usage de drogues par voie intraveineuse et le partage de seringues ou du matériel de préparation des drogues (seringue, cuiller, filtre, eau) entre toxicomanes intraveineux, restent le mode de transmission majeur du VHC<sup>11</sup>.

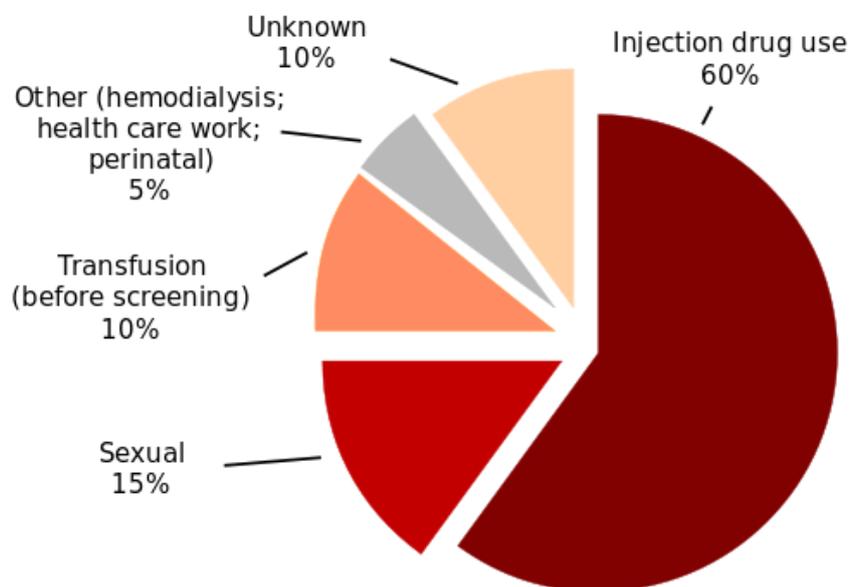
Le risque de contamination lors des soins médicaux (injections, dialyse, certains actes endoscopiques) a eu un rôle majeur dans la transmission du virus de l'hépatite C jusqu'à la fin des années 90. Aujourd'hui ce risque décroît grâce à l'amélioration du respect des précautions des normes d'asepsie<sup>6</sup>.

Le risque de transmission sexuelle est considéré comme très faible chez les couples hétérosexuels stables. Cependant, ce risque peut être augmenté en cas de multi-partenariat sexuel et il s'agit souvent de co-infection avec le VIH.

La transmission de la mère à l'enfant est estimée à 5-10 % et dépend de la charge virale de la mère<sup>6</sup> (majorée de 2-3 fois en cas de co-infection VIH). L'allaitement est possible s'il n'y a pas de lésions aux mamelons.

Les actes de tatouages, de piercing, d'acupuncture et d'autres voies de consommation de drogue comme exemple la voie nasale, s'ils ont pu être à l'origine de la transmission du VHC, restent controversés.

La figure 4 présente les différents modes de contamination du VHC observés dans un hôpital américains en mars 2013<sup>11</sup>.



**Figure 4: Répartition des différents modes de contaminations par le VHC en mars 2013 dans un hôpital de l'Oregon aux Etats-Unis<sup>11</sup>**

Certains sujets ont un risque accru de développer une hépatite C chronique :

- les malades transfusés ayant reçu des produits sanguins stables et labiles, une greffe de tissu, de cellules ou d'organes ou dialysés avant 1992,
- toutes les personnes ayant utilisé au moins une fois dans leur vie, quelque soit la date d'utilisation, des drogues par voie intraveineuse,
- les personnes sans domicile fixe, marginales,
- les sujets immunodéprimés (infection à VIH, médicaments immunosuppresseurs),
- les immigrants originaires d'un pays à forte endémie (haute prévalence de VHC en Asie et en Afrique subsaharienne),
- la population pénitentiaire,
- les enfants nés de mères séropositives pour le VHC,
- les personnes ayant une consommation excessive d'alcool,
- le personnel de santé en contact avec des patients atteints d'hépatite C.

### **I.3.2 Le mécanisme physiopathologique de l'hépatite C chronique**

L'infection chronique induite par le VHC produit à long terme une cytolysé hépatique silencieuse et une destruction progressive des hépatocytes, accompagnée d'une inflammation due à la réponse immunitaire cellulaire. Cette réponse à l'agression virale entraîne une

régénération constante, mais seulement en partie, des hépatocytes, conduisant à un processus dynamique de fibrogénèse qui aboutit à une fibrose progressive du foie.

### **I.3.2.1 Le cycle de réplication**

Après une contamination par voie sanguine, le virus de l'hépatite C infecte les hépatocytes, les lymphocytes B et les monocytes. Le virus s'attache à la surface de la cellule hôte et y pénètre par endocytose. Une interaction entre les glycosamino glycanes situés à la surface des cellules cibles et la glycoprotéine d'enveloppe E2 est indispensable pour l'entrée du virus. Le récepteur cellulaire du VHC est la tétraspanine CD81. Une fois les virions liés aux récepteurs CD81 ceux-ci migrent et transfèrent ces virions aux protéines de jonction claudine-1 et occuline. La liaison entre ces deux récepteurs et les récepteurs CD81 permettent l'entrée du virus par invagination. Les récepteurs CD81 sont présents à la surface de beaucoup de types cellulaires notamment les hépatocytes ou les lymphocytes B<sup>2</sup>.

Les virions peuvent se fixer aussi spécifiquement aux récepteurs des lipoprotéines de faible et de très faible densité (LDL et VLDL) et ainsi s'internaliser. Ces lipoprotéines ont donc un rôle dans les étapes précoces de l'infection. D'une part elles facilitent les liaisons et l'internalisation du virus, d'autre part, elles favorisent le masquage des virions et rendent ainsi l'action des anticorps neutralisants nulle<sup>6</sup>.

Le récepteur scavenger humain de classe B type I a été décrit comme un récepteur possible permettant l'entrée du virus<sup>3</sup>. Il y aurait aussi d'autres molécules comme la DC-SIGN « Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin » ou CD209, présente sur les cellules dendritiques et les macrophages<sup>3</sup>. Il est probable que plusieurs de ces molécules soient impliquées dans le processus complexe d'entrée du VHC.

Après fusion des membranes, les génomes viraux sont libérés dans les endosomes acides puis largués dans le cytoplasme. Ils serviront de matrice pour la réplication de l'ARN viral et d'ARN messagers pour la synthèse des protéines virales<sup>6</sup>.

Dans la cellule cible, le génome viral a trois fonctions<sup>1</sup>:

- La traduction, le site interne d'entrée du ribosome situé dans la partie 5' non codante du génome permet l'assemblage du complexe ribosomal et l'initiation de la traduction du cadre de lecture au niveau du réticulum endoplasmique. La polyprotéine virale est synthétisée puis elle est découpée en protéines virales structurales et non structurales.
- La synthèse de l'ARN négatif à partir de l'extrémité 3' du brin positif pour permettre la formation d'un ARN double brin et la réplication.
- L'encapsidation des ARN formés et des protéines et la libération du virus mature.

Une fois l'ARN du VHC et les protéines virales assemblés, le virus est mature et peut être libéré. La figure 5 illustre les principales étapes du cycle de réplication du VHC.

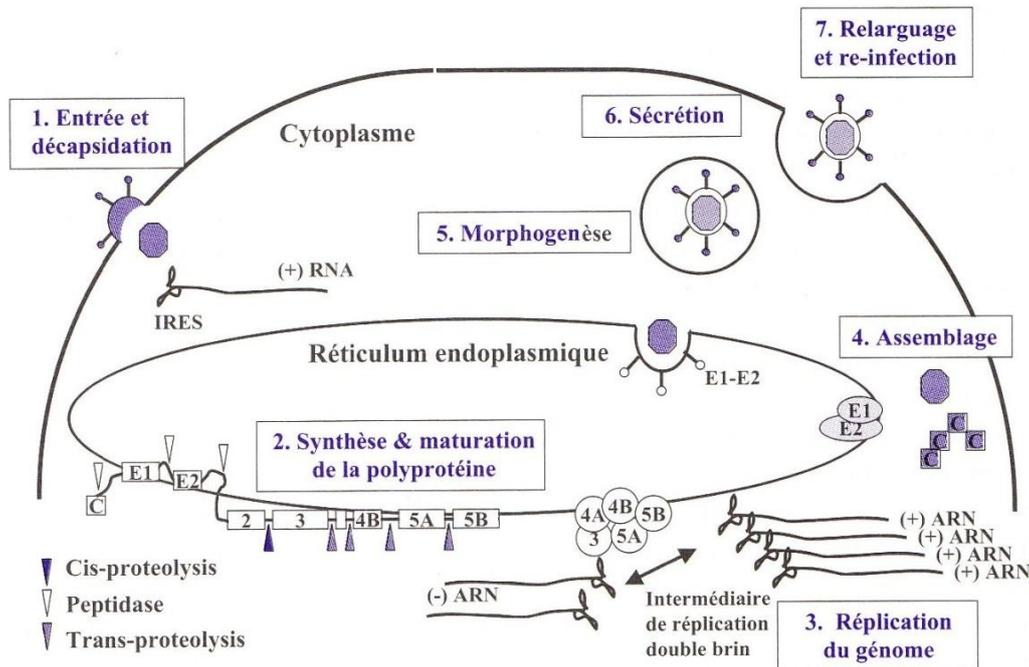


Figure 5: Schéma de réplication du VHC<sup>3</sup>

### I.3.2.2 L'immunopathogénie de l'hépatite chronique C<sup>4</sup>

Pendant l'infection, la réponse immunitaire de l'hôte dirigée contre le VHC est constante. Elle comprend une réponse innée et une réponse cellulaire adaptative, spécifique du virus, et humorale.

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activent les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques spécifiques de certains épitopes viraux. Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> sécrètent des perforines ou des cytokines antivirales telles que l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$  au niveau des hépatocytes infectés et sont donc les principaux effecteurs de l'inhibition de la multiplication virale. Ces cytokines sont directement cytotoxiques. Cependant, cette réponse spécifique, malgré un certain contrôle de la réplication virale, n'induit pas l'éradication totale du VHC. La sécrétion de ces cytokines pro-inflammatoires est insuffisante pour lutter contre le virus, mais elle déclenche une amplification de la réponse immunitaire en stimulant l'expression des chimiokines et des molécules d'adhérence. Celles-ci vont participer au recrutement des lymphocytes CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, indépendamment de leur spécificité antigénique. Les populations lymphocytaires habituelles résidant dans le foie, dont certaines ont des propriétés régénératrices (cellules T NK), sont ainsi remplacées par un infiltrat lymphocytaire pro-inflammatoire non spécifique. Indépendamment de leur spécificité, les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> activés dans ce contexte sont

les principaux responsables de la nécrose et de l'apoptose des hépatocytes. La réponse immunitaire de l'hôte est donc aussi à l'origine des lésions inflammatoires puis fibrosantes du foie, caractéristiques de l'hépatite C chronique. En effet l'extension des lésions hépatiques est reliée à la réponse lymphocytaire pro-inflammatoire dans le foie.

De multiples facteurs sont impliqués dans la physiopathologie des lésions hépatiques provoquées par le VHC. Les mécanismes physiopathologiques des lésions combinent des relations complexes entre<sup>12</sup> :

- les facteurs du virus,
- les facteurs de l'hôte,
- les mécanismes immunitaires.

Ces facteurs sont influencés par des comorbidités associées au VHC et sont à l'origine de nombreuses manifestations cliniques.

## I.4 Aspects de l'hépatite C

Les manifestations cliniques et les complications de l'hépatite C sont principalement hépatiques.

### I.4.1 L'hépatite C

Lors d'une infection par le virus de l'hépatite C, deux types majeurs de pathologies sont retrouvés: les pathologies à manifestation hépatique et les pathologies à manifestation extra-hépatique.

#### I.4.1.1 Les pathologies hépatiques

Les pathologies hépatiques peuvent apparaître brutalement et rapidement sans durer dans le temps ( $\leq 6$  mois); il s'agit dans ce cas d'hépatite C aiguë. Au contraire, elles peuvent être d'apparition lente dans le temps ( $\geq 6$  mois); dans ce cas il s'agit d'hépatite C chronique. Les manifestations cliniques induites par le VHC ne sont pas spécifiques et signent souvent une maladie évoluée.

L'hépatite C est généralement asymptomatique; c'est pourquoi le diagnostic est rarement fait au stade aigu de la maladie. De plus, les anticorps qui servent de base au dépistage apparaissent tardivement. L'hépatite C chronique est très souvent asymptomatique, son diagnostic est le plus souvent fortuit, parfois à un stade tardif de la maladie<sup>12</sup>.

Le symptôme principal est l'asthénie. Malheureusement, quand les signes cliniques apparaissent, ils traduisent dans la majorité des cas un stade avancé de l'infection. La

progression de la maladie hépatique liée au VHC est lente et varie selon les situations<sup>3</sup>. La fibrose évolue progressivement vers la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire et le carcinome hépatocellulaire. Le délai d'apparition de ces complications fluctue de quelques années à plusieurs décennies.

Selon la figure 6, 80% des porteurs chroniques auront une maladie chronique hépatique, 20% souffriront d'une cirrhose et 10 à 15% d'entre eux mourront d'une cirrhose ou d'un cancer du foie.

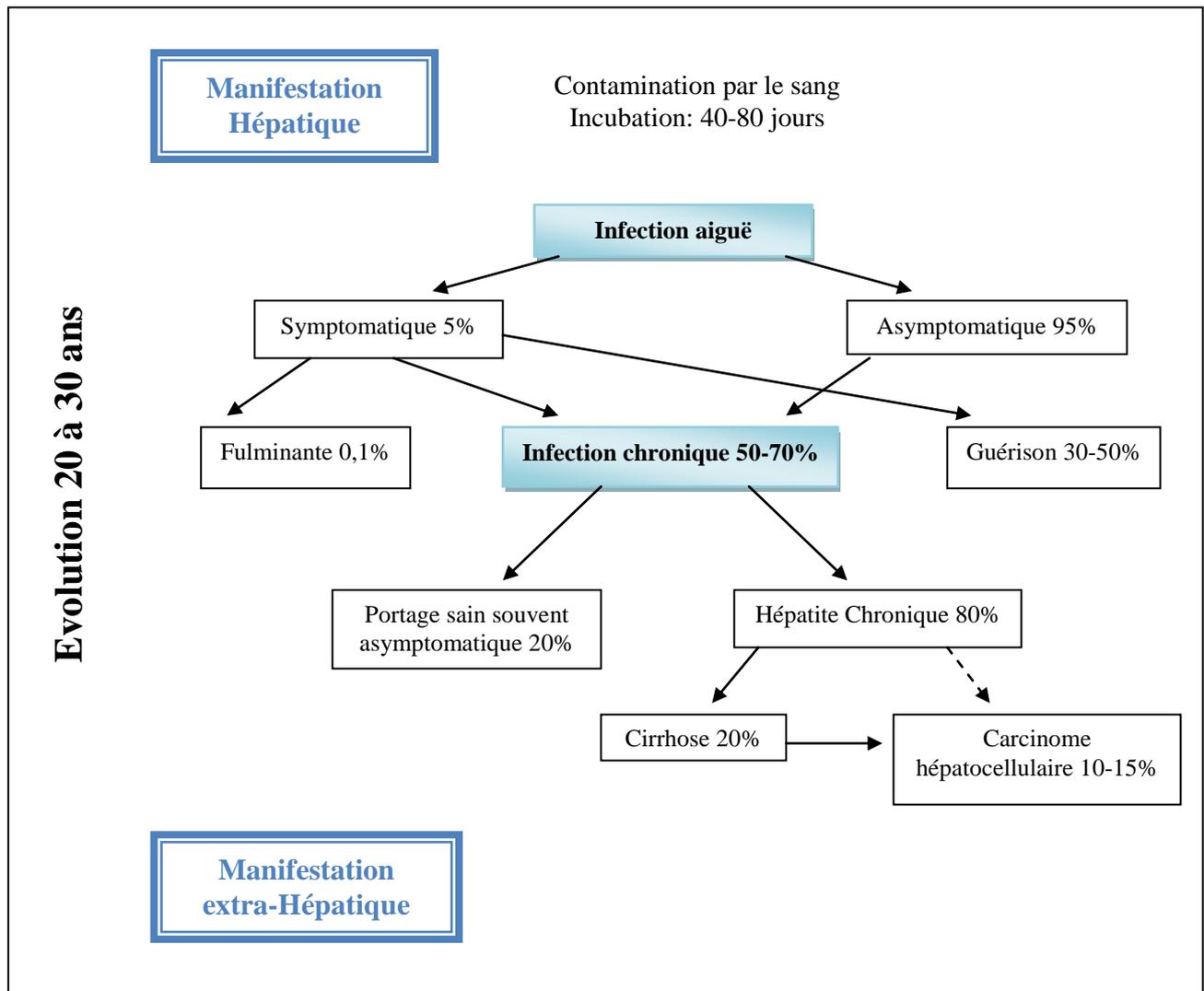


Figure 6: Histoire naturelle du VHC (d'après 1)

## *Hépatites C aiguës*

L'hépatite C aiguë représente environ 20% de l'ensemble des hépatites aiguës. Cependant elle est asymptomatique dans 95% des cas<sup>1</sup>. La durée d'incubation moyenne du virus est de 40 à 80 jours. La sévérité de l'hépatite aiguë et la période d'incubation pourraient être reliées à l'importance de l'inoculum<sup>3</sup>.

La phase prodromique et l'hépatite aiguë sévère sont rares et la réalité de l'hépatite fulminante est controversée. Les symptômes observés dans 20% des cas d'hépatite C sont aspécifiques et proches de ceux observés lors d'autres hépatites virales: fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, suivies par l'apparition d'urines foncées et d'un ictère. Le diagnostic clinique de l'hépatite C aiguë est difficile. Elle est diagnostiquée par une sérologie virale. Dans les formes symptomatiques, la maladie évolue sur 2 à 12 semaines.

De la première semaine à la troisième semaine après la contamination, l'ARN viral, premier marqueur de l'infection, est détecté par une réaction de polymérase en chaîne (PCR) dans le sang. Dans 50 à 70% des cas, les anticorps anti-VHC sont détectables dans le sérum au stade aigu de l'hépatite, mais il arrive que la séroconversion survienne tardivement, 3 à 6 semaines après le pic des transaminases<sup>3</sup>. Les transaminases s'élèvent avant l'apparition de symptômes, leur pic pouvant être supérieur à 10 fois la normale, mais des valeurs plus basses peuvent être observées<sup>3</sup>.

Lors de la guérison de l'hépatite C aiguë, l'ARN viral devient indétectable, les transaminases se normalisent et les anticorps anti-VHC diminuent progressivement mais restent détectables pendant de nombreuses années. En cas de chronicité, les transaminases peuvent se normaliser ou rester modérément élevées. L'ARN reste détectable, avec parfois une négativité transitoire.

La guérison spontanée de l'hépatite C aiguë est observée dans 40% des cas environ. Cette résolution est due à la capacité de l'hôte à mettre en place une réponse immunitaire adaptée à l'infection, en particulier la réponse lymphocytaire de type Th1 qui produit des interférons  $\gamma$ . Cette réponse est liée à une forte cytolysse. Dans la majorité des cas, l'infection devient chronique. La fréquence de passage à la chronicité varie de 50 à 70%. Elle est liée à la forte variabilité génomique du VHC. La multiplication du VHC dont le génome est un ARN engendre des mutations constantes qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire.

## *Hépatite chronique*

L'hépatite C chronique est définie par la présence du VHC, détecté par PCR, pendant plus de 6 mois après le début de l'infection. Les lésions élémentaires de l'hépatite C chronique sont par exemple : les nécroses hépatocytaires périportales et intralobulaire, l'inflammation portale et la fibrose, etc.

L'hépatite C chronique peut être divisée en quatre tableaux: l'hépatite chronique avec des transaminases normales, l'hépatite chronique minimale, l'hépatite chronique modérée ou sévère et le portage asymptomatique<sup>3</sup>.

- Hépatite chronique avec transaminases normales

Certains patients souffrant d'une infection chronique par le VHC ont des transaminases normales en permanence et ce malgré la présence d'une virémie (ARN viral détectable par PCR dans le sang). Ce groupe de patient représente environ 25% des patients porteurs chroniques du VHC. Ils sont souvent identifiés lors d'un dépistage<sup>3</sup>.

La définition de ce groupe de patients est stricte. Ils doivent avoir une positivité des anticorps anti-VHC, une positivité de l'ARN VHC par PCR et des transaminases strictement normales (dosages des transaminases sur une période d'au moins 6 mois).

Quatre-vingt dix pourcent de ces sujets ont des lésions visibles sur la biopsie hépatique mais n'ont généralement aucun symptôme. Le génotype et la charge virale de ce groupe de patients ne sont pas différents de ceux qui sont observés chez les patients atteints d'hépatite C chronique avec des transaminases élevées.

L'évolution à long terme n'est pas connue mais paraît à priori favorable. Cependant une surveillance régulière des transaminases, deux fois par an, est recommandée dans la mesure où une cytolyse peut apparaître.

- L'hépatite chronique minimale

D'autres patients victimes d'une infection chronique par le VHC ont une maladie du foie minimale avec de l'ARN viral détectable dans le sang par PCR et des transaminases très modérément élevées, parfois fluctuantes, voire transitoirement normales. Ces patients ont des lésions d'activité et une fibrose minimale visible sur la biopsie hépatique.

Ce groupe représente 50% des patients atteints d'hépatite C chronique<sup>3</sup>. Ils sont généralement asymptomatiques, mais peuvent se plaindre d'une fatigue anormale. L'évolution de ce type d'hépatite chronique C est lente, le risque à long terme de développer une cirrhose est faible<sup>3</sup>.

L'hépatite chronique minime se retrouve le plus souvent chez les sujets jeunes<sup>3</sup>. Une minorité de ces patients, après 50 ans, peut développer une maladie plus évolutive. Il est donc nécessaire de surveiller régulièrement ces patients.

- L'hépatite chronique modérée ou sévère

Elle est difficile à distinguer de la forme précédente. D'un point de vue clinique, la maladie est plus sévère, mais la majorité des patients sont asymptomatiques. Si fatigue il y a, son intensité n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie.

Ces patients représentent 25% des patients atteints d'hépatite C chronique.

Bien que ces patients aient des transaminases plus élevées que dans le groupe précédent, il ne s'agit pas d'un facteur pronostic pour un malade donné. En revanche une augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ GT), de la ferritine, des immunoglobulines ou une thrombopénie sont des indices d'une maladie plus sévère, mais ces indices ne sont pas toujours présents. L'échographie hépatique peut apporter d'autres informations, mais elle est souvent normale. La biopsie hépatique était l'examen le plus fiable pour distinguer ce groupe de patients du précédent. Aujourd'hui cet examen de référence est remplacé, en première intention, par les scores de fibroses non invasifs.

Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les hommes, chez les patients âgés et chez ceux qui ont d'autres facteurs hépatotoxiques comme l'alcool ou un déficit immunitaire. Ainsi chez les sujets co-infectés par le VIH, la fibrose progresse plus rapidement.

Pour 20% des patients ainsi atteints, l'évolution se fera vers une cirrhose dans les 20 ans.

#### **I.4.1.2 Les manifestations extra-hépatiques**

Un certain nombre de manifestations extra-hépatiques ont été décrites au cours des infections par le VHC ; elles sont rares mais parfois invalidantes. Elles peuvent être un mode de révélation de l'hépatite C. Ces anomalies se classent en deux catégories, les anomalies de mécanismes immunologiques d'une part et des anomalies de la porphyrie cutanée tardive d'autre part<sup>12</sup>.

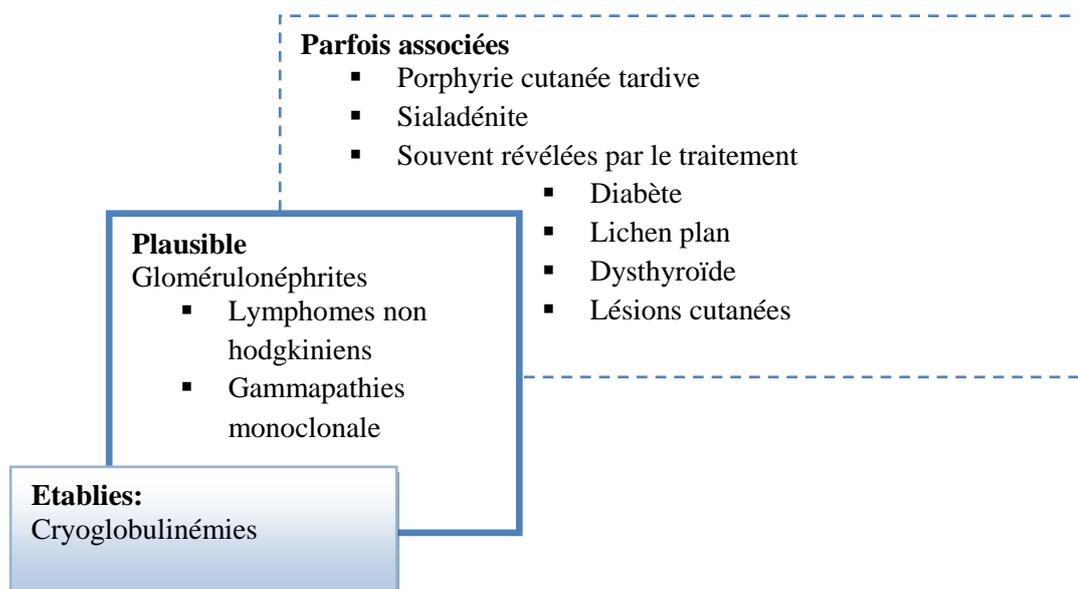
Certaines de ces manifestations sont démontrées alors que d'autres sont controversées comme le montre la figure 7<sup>12</sup>.

La cryoglobulinémie est la plus clairement liée au VHC. Elle est provoquée par des immunoglobulines qui précipitent de façon réversible à une température inférieure à 37°C. La cryoglobulinémie mixte est la manifestation associée au VHC la plus fréquente<sup>12</sup>. Elle peut être une anomalie biologique isolée ou être responsable de vascularite à complexes immuns circulants touchant les petits vaisseaux, notamment de la peau, des articulations, du système nerveux périphérique et du rein. D'où l'ubiquité des symptômes cliniques induits :

- manifestations cutanées (purpura vasculaire intermittent),
- manifestations rhumatologiques (arthrite touchant les articulations des mains et des genoux),
- manifestations rénales (glomérulonéphrite membrano-proliférative), etc.

Une neuropathie est rare mais peut être sévère.

L'expression clinique de la porphyrie cutanée tardive est stimulée par l'infection par le VHC. Le virus pourrait avoir un rôle dans certains lymphomes non hodgkiniens de bas grade de malignité. Pour d'autres manifestations comme le syndrome ophtalmique de Gougerot-Sjôgren, l'association à une infection par le VHC n'a pas été prouvée<sup>12</sup>.



**Figure 7: Principales manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C et appréciation de la causalité avec le virus<sup>12</sup>**

Il est nécessaire de traiter ces manifestations afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Dans 6% des cas d'infection chronique par le VHC, des manifestations psychiatriques et psycho-comportementales sont observées. La plus fréquente est la dépression; viennent ensuite l'anxiété puis la psychose ou les troubles bipolaires. Différents éléments entrent en ligne de compte dans la prévalence de ces maladies:

- la pertinence et la sensibilité des outils utilisés pour le diagnostic,

- la très grande hétérogénéité des populations de malades étudiées.

Ces anomalies ont un impact sur les actes de la vie quotidienne et professionnelle. La connaissance de la maladie par le patient intervient probablement sur le risque de survenue de ces manifestations cognitives.

### **I.4.1.3 Les complications**

L'hépatite C chronique est une cause majeure de fibrose, d'insuffisance hépatocellulaire, de cirrhose et d'hépatocarcinome.

Le diagnostic de cirrhose est évoqué en présence de signes cliniques et biologiques d'hypertension portale, d'hépatomégalie notamment à bord irrégulier, de circulation veineuse collatérale ou d'angiome stellaire<sup>12</sup>. L'échographie abdomino-pelvienne confirme ces signes cliniques ou aide au dépistage d'une ascite infraclinique.

La première poussée d'ascite est importante pour prédire le pronostic de la cirrhose. En effet, le taux de survie à 1 an est de 50% et de 20% à 5 ans<sup>12</sup>. De plus, l'ascite est une difficulté supplémentaire pour le traitement de l'hépatite C.

Une fois le diagnostic d'hépatite C chronique établi, il faut mesurer la progression de la fibrose. L'évolution de l'hépatite C chronique est influencée par différents cofacteurs et comorbidité. Elle varie en fonction de l'âge de la contamination, du sexe, de la consommation d'alcool, de la présence d'un syndrome dysmétabolique (obésité, diabète, dyslipidémie), d'une co-infection par le virus de l'hépatite B ou encore de la présence d'une immunodépression (greffe d'organe ou infection par le VIH). Plusieurs recommandations ont été mises en place pour prendre en charge ces comorbidités telles que la pratique d'exercices physiques ou la réduction de la consommation d'alcool<sup>12</sup>.

L'examen de référence pour mesurer et apprécier la topographie de la fibrose est la biopsie hépatique. Elle donne la sévérité des lésions hépatiques à un instant précis de l'évolution d'un patient ou permet de mettre en place une surveillance spécifique chez les malades atteints de cirrhose. Cet examen permet de voir des lésions évocatrices de l'hépatite C chronique telles que la présence de follicules lymphoïdes dans les espaces portes, une stéatose ou une atteinte des canaux biliaires intra-hépatiques.

Cependant, l'estimation de la progression de la fibrose par biopsie est problématique, c'est un acte invasif parfois douloureux avec d'éventuelles complications ; de plus il y a une variabilité de distribution de la fibrose dans le foie.

Ces inconvénients ont provoqué le développement de méthodes non invasives utilisant des approches complémentaires recommandées par la HAS depuis 2007<sup>13</sup>:

- le dosage des biomarqueurs sériques de fibrose,
- l'utilisation de l'élastométrie impulsionnelle au niveau du foie.

L'estimation de la fibrose hépatique permet de définir une population à risque ayant une fibrose significative (cirrhose) qui sera soumise à une surveillance. Le programme de surveillance est adapté à la sévérité de la fibrose.

L'hypertension portale (ascite, hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes ou gastriques), l'insuffisance hépatocellulaire (ascite, encéphalopathies, ictères, infections) ou encore le carcinome hépatocellulaire sont des complications induites par la cirrhose. Chez les sujets ayant une cirrhose liée à l'hépatite C chronique la mortalité due à ces trois principales complications est de l'ordre de 2 à 5% par an. Ces complications sont à l'origine de la morbi-mortalité engendrée par l'hépatite C chronique.

Globalement, l'incidence de la cirrhose est d'environ 20% après 10 ans d'évolution de l'infection et la morbidité est estimée à environ 3% par an<sup>1</sup>. Cependant, toutes les manifestations de cirrhose sont observables. La cirrhose décompensée résultant d'une hépatite C chronique est la deuxième cause de transplantation hépatique en France et la 1<sup>ère</sup> cause en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique (25% des transplantations).

L'incidence annuelle en France du carcinome hépatocellulaire est de 3 à 5% par an<sup>12</sup>. Un tiers des patients cirrhotiques développe un carcinome hépatocellulaire (CHC). L'alcool, le tabac et l'obésité sont des facteurs de risques dose dépendants pour la survenue du CHC. Dans le cadre de la surveillance, l'examen utilisé est l'échographie abdominale associée au dosage de l'alpha-fœto protéine tous les 6 mois, afin de détecter les CHC précoces pour les traiter. Cet intervalle de surveillance est de 3 à 4 mois lorsque le patient présente des cofacteurs ou une répllication virale active.

L'évolution lente et retardée de cette maladie peut avoir des conséquences gravissimes justifiant ainsi une prise en charge médicale aussi précoce que possible.

Les objectifs de la prise en charge de l'hépatite C chronique sont l'éradication de l'infection virale par le traitement, la prévention, la stabilisation ou la régression des lésions hépatiques et enfin la réduction de l'incidence des complications, cirrhose et carcinome hépatocellulaire.

## **I.4.2 Hépatite C et VIH**

A cause de leur voie de contamination commune par le sang, l'infection par le virus de l'hépatite C est souvent associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine<sup>14</sup>.

L'efficacité des combinaisons d'antirétroviraux chez les patients atteints par la VIH a eu deux conséquences essentielles<sup>15</sup>:

- une augmentation de la survie de ces patients,
- la durée d'exposition au VHC des malades co-infectés a de cette manière été augmentée de façon importante. Chez les patients infectés par le VIH et traités par des antirétroviraux, l'hépatite C sous-jacente est une cause majeure de morbidité et de mortalité. De plus, les antirétroviraux sont potentiellement hépatotoxiques.

#### **I.4.2.1 Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC**

L'infection par le VIH augmente la charge virale du VHC d'un facteur 2 à 8, ce qui augmente le risque de transmission verticale et diminue les chances de guérison spontanée après une hépatite C aiguë. En effet, en cas de co-infection, les réponses immunitaires des lymphocytes T spécifiques du VHC sont diminuées, d'où un taux élevé d'évolution vers la chronicité chez ces patients. L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC avec une progression de la fibrose et une inflammation importantes. Le taux de fibrose est multiplié par un facteur de 2 à 5 et sa survenue est accélérée, le délai d'apparition est deux fois plus court<sup>15</sup>. Il n'y a pas de corrélation entre la charge virale VIH et la charge virale VHC.

Les sujets co-infectés ont souvent d'autres facteurs d'aggravation de la fibrose comme la consommation excessive d'alcool, une stéatose d'origine complexe et une toxicité hépatique plus fréquente des antirétroviraux. L'ensemble de ces cofacteurs explique pourquoi le VHC peut être responsable d'un tiers des décès de ces patients<sup>14</sup>.

#### **I.4.2.2 Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH**

Il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution de la maladie due au VIH, que ce soit en terme de progression de la maladie due au VIH ou de restauration immunitaire par la multithérapie.

#### **I.4.3 Histoire naturelle de l'hépatite C dans la population pédiatrique**

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHC chez les enfants est différente de celle des adultes. L'infection chez les enfants est relativement bénigne. La plupart des enfants chroniquement infectés par le VHC sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques. Les symptômes cliniques sont présents chez environ 20% des enfants dans les 4 premières années de vie, l'hépatomégalie étant le symptôme le plus fréquent<sup>16</sup>. Malgré le

pronostic global plus favorable chez les enfants que chez les adultes, environ 4% à 6% d'entre eux présentent une hépatite C chronique avec des signes de fibrose avancée et de cirrhose<sup>16</sup>. Certains enfants finissent par avoir besoin d'une greffe du foie pour une maladie du foie en phase terminale due à une infection par le VHC.

## **I.5 Diagnostic de l'hépatite C chronique**

Le diagnostic repose sur des examens cliniques, biologiques et histologiques. L'objectif de la prise en charge est d'apprécier l'atteinte hépatique, d'établir un pronostic pour évaluer l'histoire naturelle de la maladie et surtout de proposer un traitement dont le bénéfice sur la morbi-mortalité est escompté.

### **I.5.1 Le diagnostique clinique**

Le diagnostic clinique retrace l'histoire de la maladie du patient: les circonstances d'apparition d'une hépatite causée par le VHC, la chronologie des événements après la contamination ou les symptômes pouvant évoquer une hépatite C chronique.

Dans un premier temps l'interrogatoire recherche les circonstances d'apparition de la maladie, si le patient a eu ou a des conduites addictives (drogue, alcool), des troubles psychiatriques ou une co-infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B<sup>17</sup>.

Un dépistage systématique doit être effectué dans les populations à risque. Il faut, par exemple penser à dépister l'hépatite C chez les personnes ayant des antécédents de transfusion, en cas d'accident professionnel d'exposition au sang, chez les enfants nés de mères séropositives pour le VHC, chez les personnes ayant utilisé ne serait-ce qu'une fois une drogue par voie intraveineuse, chez les patients avec des antécédents d'actes invasifs diagnostiques ou thérapeutiques, chez les patients hémodialysés, dans l'entourage familial d'un sujet atteint d'hépatite C, les sujets VIH etc.

Dans un second temps, il est important de connaître la chronologie des faits après la contamination. L'incubation dure entre 4 et 12 semaines, la virémie apparaît précocement en 2 à 5 jours, l'augmentation des transaminases est souvent inférieure à 10 fois la normale et les anticorps apparaissent souvent tardivement entre 30 et 90 jours<sup>17</sup>. L'intérêt de rechercher le génome du virus par PCR est lié à cette dernière donnée.

Enfin dans un troisième temps l'examen clinique favorise :

- la recherche des manifestations extra-hépatiques comme l'asthénie, l'arthralgie, la myalgie et des signes cutanés,
- la recherche des signes de cirrhose comme l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale.

### **I.5.2 Le diagnostic biologique**

La prise en charge initiale comporte toujours une numération-formule sanguine avec un dosage des plaquettes à la recherche d'une thrombopénie due à un hypersplénisme ainsi qu'un bilan hépatique avec recherche de cytolysse par dosage de l'Alanine Amino Transférase (ALAT) et de l'Aspartate Amino Transferase (ASAT) sanguines, d'une cholestase par dosage de la bilirubine et de la  $\gamma$ GT sanguines, d'insuffisance hépatocellulaire et d'une inflammation. L'électrophorèse des protéides et surtout le dosage des gammaglobulines sériques sont utiles pour estimer la chronicité.

Pour le diagnostic et le suivi biologique des infections liées au VHC, il existe deux types de tests virologiques : indirects et directs.

Les tests indirects sérologiques détectent les anticorps anti-VHC spécifiques dans le sérum, par des tests immuno-enzymatiques ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) de troisième génération.

Les tests directs détectent, quantifient et caractérisent les composants de la particule virale circulante tels que l'ARN du VHC par la technique de transcription inverse de l'ARN viral en ADN suivie de la polymérisation en chaîne de l'ADN ou RT-PCR. Cette dernière est d'une grande sensibilité analytique et permet une quantification virale. Elle est utilisée pour apprécier la réponse thérapeutique.

Ces tests de diagnostic sont capitaux pour le diagnostic de l'infection, la décision de traiter, le choix de la meilleure prise en charge thérapeutique, la durée de traitement et l'évaluation de la réponse au traitement.

Le diagnostic biologique étiologique d'hépatite C chronique repose sur deux critères : la présence d'anticorps anti-VHC dans le sérum par ELISA et la recherche de virus circulants par l'ARN génomique par RT-PCR<sup>12</sup>. La figure 8 présente l'algorithme du diagnostic de l'infection par le VHC.

*Remarque:* Chez les bébés il est possible d'observer la présence d'anticorps anti-VHC dans le sérum jusqu'au 18ème mois<sup>16</sup>. Il s'agit des anticorps de la mère, ce qui rend les sérologies difficiles à interpréter ou ininterprétables. Par conséquent, l'infection chronique par le VHC

est définie comme la persistance de l'ARN du VHC pendant au moins 6 mois plutôt que sur la base de la présence d'anticorps anti-VHC. Une infection intra-utérine est suggérée lorsque l'ARN du VHC est détecté chez un enfant âgé de 3 jours<sup>16</sup>.

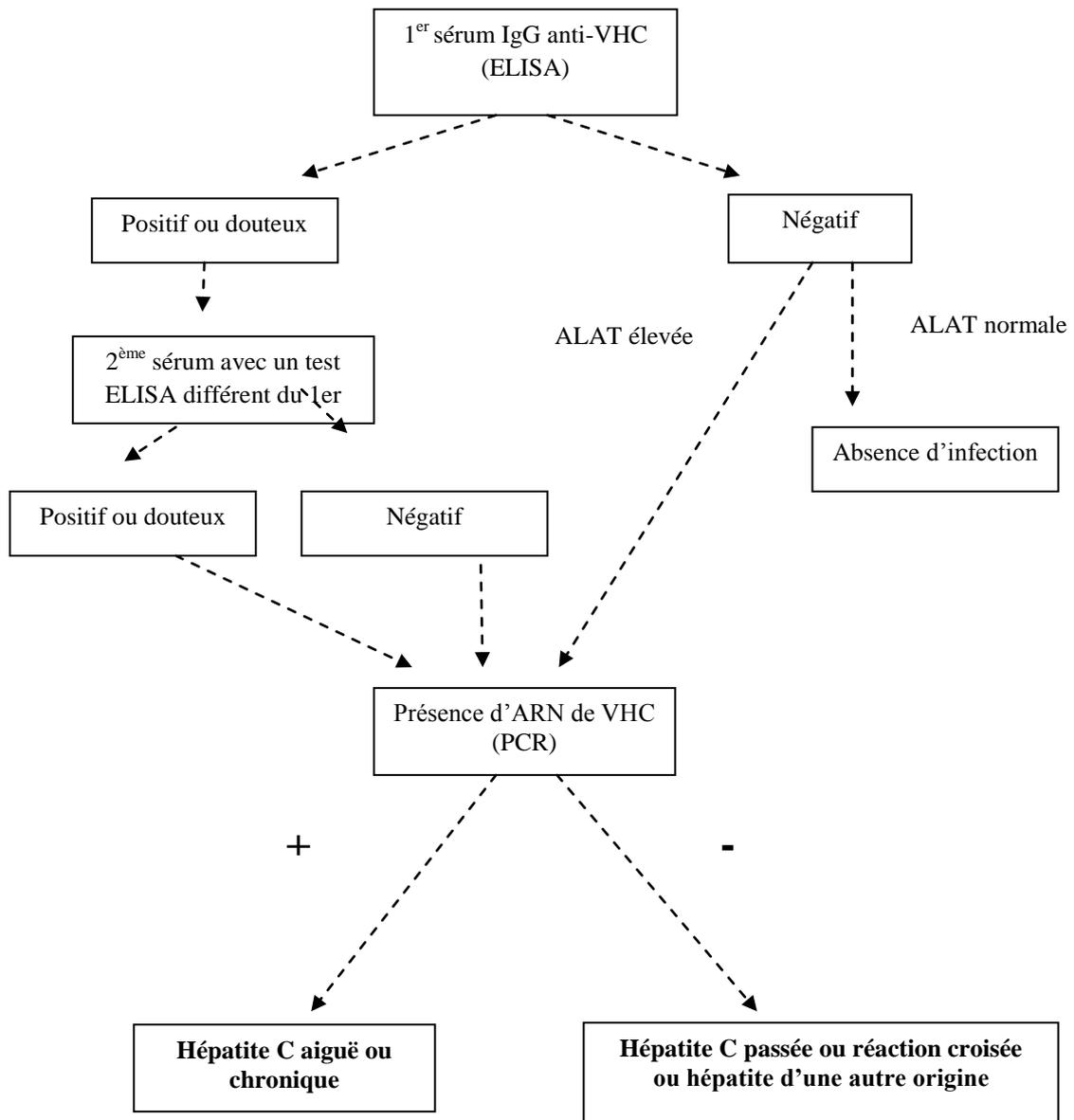


Figure 8: Algorithme du diagnostic de l'infection par le VHC<sup>12, 18,19</sup>

### I.5.2.1 Tests indirects

Il s'agit de tests immuno-enzymatiques ELISA de 3<sup>ème</sup> génération. Ils détectent les IgG qui témoignent d'un contact plus ou moins ancien avec le VHC, de 4 à 10 semaines suivant le début de l'infection. Ces tests détectent un mélange d'anticorps dirigés contre les épitopes de la protéine de la capsidite et de plusieurs protéines non structurales telles que NS3, NS4 et NS5.

D'un point de vue réglementaire, toutes les sérologies douteuses ou positives font l'objet d'un 2<sup>ème</sup> test réalisé sur un nouveau prélèvement avec un réactif différent du premier<sup>19</sup>. La sensibilité et la spécificité des tests sérologiques actuels sont comprises entre 97% et 100% pour les patients à haut risque d'infection par le VHC.

Lors d'une hépatite C aiguë, les premiers anticorps à apparaître sont dirigés contre la région NS3 et ce sont également ceux qui perdurent le plus longtemps après la guérison<sup>1</sup>. Les anticorps anti-VHC sont détectables au stade d'hépatite aiguë dans 50 à 70% des cas et au cours d'une hépatite chronique C dans 90 à 98% des cas avec les tests de dépistage, seulement 1 à 3 mois après la contamination<sup>17</sup>.

La détection d'anticorps anti-VHC est le premier test de dépistage de par sa facilité d'utilisation et son faible coût. Toutefois une sérologie positive ne suffit pas pour affirmer qu'une infection virale par le VHC persiste. C'est uniquement la présence de l'ARN du VHC qui permettra de confirmer de l'existence actuelle d'une infection virale par le VHC. Contrairement aux anticorps, le génome du VHC est détectable par PCR dès le début de l'infection aiguë.

Le diagnostic de l'infection repose donc sur la recherche des anticorps et de l'ARN du VHC.

La détermination sérologique du génotype (sérotypage) par une méthode ELISA permet de distinguer les anticorps correspondant aux 6 génotypes mais ne permet pas de différencier les sous-types.

### **I.5.2.2 Tests directs**

Quatre techniques principales permettent de détecter, caractériser et quantifier les composants de la particule virale.

- Les tests de détection qualitative de l'ARN du virus reposent sur des techniques d'amplification de l'ARN ou du signal par PCR.

La technique utilisée pour la recherche qualitative de l'ARN du VHC est la RT-PCR. C'est un test qualitatif ou quantitatif de mesure de la charge virale.

La RT-PCR est très sensible puisque le seuil de détection de la charge virale va jusqu'à 10 UI/mL. Sa spécificité est de 97 à 99%. Ce test permet d'identifier l'ARN viral dès une semaine après la contamination<sup>3</sup>.

- Les tests quantitatifs de mesure de la charge virale sont préconisés lorsqu'un traitement est indiqué. La charge virale n'est pas corrélée à l'intensité des lésions

hépatiques et elle n'est pas nécessaire pour le diagnostic de la maladie. Cependant, sa valeur initiale et son évolution pendant les 12 premières semaines de traitement sont prédictives de la réponse aux traitements et permettent d'en moduler la durée. En effet, la virémie est corrélée à la concentration intra-hépatique du virus et reflète donc la réplication du VHC dans le foie.

La charge virale peut ainsi être mesurée par des techniques d'amplification de la cible ou du signal.

La RT-PCR quantitative mesure de manière précise la charge virale du patient infecté. La quantification se fait à l'aide de sondes fluorescentes spécifiques du VHC appliquées sur le produit d'amplification par PCR.

- Le test de détection et le dosage de l'antigène de capsid C est un test ELISA. Il permet de réduire la fenêtre sérologique qui précède la séroconversion. L'antigène de capsid apparaît peu après l'ARN viral, 1 à 2 jours environ, et bien avant la séroconversion anti-VHC. Il a été montré que 1pg/mL d'antigène de capsid correspond à environ 16 000 copies d'ARN VHC/mL<sup>4</sup>. Le titre de cet antigène C est corrélé à la charge virale et représente donc un marqueur indirect de la réplication virale. Le test quantitatif ELISA ne détecte pas une charge virale inférieure à 20 000 UI/mL mais, son coût est moins élevé que la PCR.
- Les tests de génotypage moléculaire permettent de déterminer le génotype du VHC du patient à traiter. La réponse au traitement étant fortement influencée par la charge virale préthérapeutique et par le génotype, celui-ci est donc indiqué lorsqu'un traitement est envisagé mais aussi pour l'étude épidémiologique et phylogénétique du virus. Il existe deux méthodes.

La première repose sur l'hybridation d'amplicons obtenus par RT-PCR avec l'ARN viral sur des sondes génotypes spécifiques. La seconde repose sur le séquençage de la région NS5B du génome, c'est la technique de référence, ou sur le séquençage NS3. En pratique clinique, le séquençage se fait sur la région 5' non codante du virus après PCR et est suivi d'une comparaison avec une banque de séquences de référence<sup>1</sup>.

### **I.5.3 Le diagnostic histologique**

La ponction biopsie hépatique (PBH) est le meilleur moyen pour connaître de façon précise l'état du foie<sup>19</sup>. En cas d'hépatite chronique, elle permet de savoir s'il convient ou non de commencer un traitement. C'est un acte d'une grande importance. En effet, il y a peu de

corrélation entre les signes cliniques, biologiques et histologiques. La PBH permet un diagnostic histologique de la lésion hépatique : nécrose, inflammation, fibrose. Elle donne une information sur le degré de sévérité de la fibrose et sur l'activité de l'hépatite C chronique<sup>19</sup>. La PBH est réalisée par voie transpariétale ou transjugulaire quelles que soient les étiologies. Actuellement les classifications des hépatites chroniques les plus utilisées reposent sur le dénombrement des lésions d'activités nécro-inflammatoires (grades) et de fibroses (stade). Les classifications de Knodell (score international) et la classification Métavir sont les plus connues en France (tableau 1).

**Tableau 1:Score histologique hépatique utilisant la classification METAVIR<sup>12</sup>**

➤ Activité inflammatoire quantifiée sur une échelle semi-quantitative	➤ Fibrose quantifiée sur une échelle semi-quantitative
<b>0</b> : Absence	<b>0</b> : Absence de fibrose
<b>1</b> : Minime	<b>1</b> : Fibrose sans septum
<b>2</b> : Modérée	<b>2</b> : Fibrose avec de rares septums
<b>3</b> : Sévère	<b>3</b> : Fibrose avec de nombreux septums
	<b>4</b> : Cirrhose

Aujourd'hui de nouvelles méthodes non invasives sont disponibles. Depuis la conférence de consensus de 2002 la PHB n'est plus indispensable si la décision de traiter a été prise, c'est-à-dire si l'objectif est l'éradication virale ou si le diagnostic de cirrhose est évident<sup>13</sup>. De plus, la PBH est un examen invasif, plus ou moins douloureux et pouvant entraîner des complications justifiant une hospitalisation brève.

Les tests biochimiques et élastométriques d'évaluation de la fibrose et de la cirrhose sont largement utilisés. Ils devraient éviter la PBH dans environ 75 % des cas<sup>13</sup>.

Pour les patients atteints d'hépatite C chronique non traitée et sans comorbidité, le rapport de la HAS a validé en 2006 le score Fibrotest<sup>®</sup> et en 2008 le Fibroscan<sup>®</sup>, chez les patients co-infectés VIH-VHC, comme méthodes diagnostiques de la cirrhose<sup>13</sup>. En 2008 l'actualisation de ce rapport a mis à disposition pour ces patients deux nouveaux diagnostics: le score FibroMètre V<sup>®</sup> et le score Hépascore<sup>®13</sup>.

Le Fibrotest<sup>®</sup> combine cinq marqueurs (alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale,  $\gamma$ GT) avec un ajustement sur le sexe et l'âge.

Le Fibroscan<sup>®</sup> est une mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer un coefficient d'élasticité. La fibrose entraîne une diminution de l'élasticité qui s'accroît avec l'évolution vers la cirrhose.

Le FibroMètre V<sup>®</sup> comporte 9 paramètres biologiques : l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, l'ASAT, l'ALAT, la bilirubine totale, la  $\gamma$ GT, les plaquettes, le taux de prothrombine et l'urée. Le score obtenu exprime la probabilité comprise entre 0 et 1 d'avoir une fibrose cliniquement significative. Ce test exprime également le pourcentage de fibrose hépatique.

Le score Hépascore<sup>®</sup> comporte 4 paramètres biologiques : l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, la bilirubine totale et la  $\gamma$ GT avec un ajustement en fonction du sexe et de l'âge.

Les résultats de ces tests doivent être interprétés prudemment car certains paramètres biologiques peuvent subir des modifications physiologiques ou être induits par une autre maladie. Ces tests ne remplacent pas la PBH dans toutes les circonstances et ne renseignent pas sur la part relative de chaque étiologie en cas de pathologies associées.

#### **I.5.4 Le suivi d'une infection par le VHC**

Afin de prendre en charge correctement les patients, les données à prendre en considération pour le suivi d'une infection par le VHC sont l'âge, le sexe, le pays d'origine, le mode de contamination, la date du diagnostic, la date de prise en charge, une surconsommation d'alcool et/ou de substances illicites, les signes révélateurs, les autres antécédents et les comorbidités associées .

Les paramètres biologiques à suivre sont l'hémogramme, les plaquettes, le taux de prothrombine, les transaminases, la  $\gamma$ GT, les phosphatases alcalines (PAL), la « Thyroid Stimulating Hormone » (TSH), l'uricémie et la cryoglobulinémie. Des tests de grossesse doivent être régulièrement entrepris chez les femmes en âge de procréer.

Les paramètres virologiques à suivre sont la charge virologique, la co-infection VHB ou VIH, le génotypage du VHC.

Enfin la fibrose hépatique doit être évaluée préférentiellement par des moyens non invasifs. La PBH intervient en seconde intention s'il n'y a pas de concordance des résultats entre la clinique et la technique réalisée en première intention ou si ce résultat n'est pas interprétable.

## II Données épidémiologiques et pharmaco-économiques de l'hépatite C chronique

### II.1 Epidémiologie dans le monde

A l'échelle mondiale, l'hépatite C est un enjeu majeur de santé publique de par son mode de transmission et son évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. L'infection est aussi bien présente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, mais elle touche plus durement ces derniers.

D'après l'OMS, la prévalence du VHC dans la population mondiale serait de 3%, ce qui représente près de 170 millions de personnes<sup>20</sup>. L'incidence annuelle du VHC serait de 3 à 4 millions. Il y a entre 120 et 130 millions d'individus atteints d'hépatite C chronique à travers le monde qui encourent le risque de voir leur atteinte hépatique évoluer vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire<sup>5, 21</sup>. Enfin, plus de 350 000 individus décèdent chaque année de pathologies hépatiques liées au VHC<sup>21</sup>.

#### II.1.1 Epidémiologie dans la population générale

Le virus de l'hépatite C est omniprésent sur les cinq continents. Schématiquement il existe 6 zones de prévalence de l'hépatite C chronique<sup>22</sup>:

- L'Afrique : l'ensemble des pays de ce continent considère l'hépatite C chronique comme un problème de santé publique urgent. Dans certaines zones, notamment en Afrique de l'ouest, la prévalence du VHC est de plus de 10%.
- La Méditerranée orientale : chaque année 800 000 personnes sont infectées par le VHC. Sa prévalence est estimée entre 1 et 4,6%, voire même de 15% en Egypte. Dans cette partie du monde, 17 millions de personnes souffriraient d'une infection chronique due au VHC.
- L'Asie du Sud-Est : 30 millions d'individus seraient porteurs chroniques du VHC. La prévalence y est 30 fois supérieure à l'infection par le VIH. Dans cette région, 75% des porteurs chroniques ignorent leur état.
- Le Pacifique occidental : la plupart des pays de cette zone ont des taux de prévalence compris entre 1 et 2%. Cependant certains d'entre eux ont des taux plus élevés comme Taiwan avec 4,4% et le Vietnam avec 2-2,9%. Au Japon, en 2009, 2 millions de personnes étaient porteuses chroniques du VHC qui est la cinquième cause de décès dans ce pays.

- Les Amériques : en Amérique latine et aux Caraïbes, entre 7 et 9 millions d'adultes ont des anticorps anti-VHC. Ils ont donc été exposés et peuvent développer une infection chronique. Aux Etats-Unis d'Amérique, en 2010 il y a eu 17 000 nouvelles infections et 3,2 millions de personnes étaient atteintes d'hépatite C chronique<sup>23</sup>. La prévalence du VHC est plus importante chez les américains hispaniques que chez les noirs ou les blancs américains. Chaque année environ 9 000 américains meurent d'hépatite C chronique et de ses complications.
- L'Europe : 9 millions de personnes sont infectées chroniquement par le VHC. La prévalence varie de 0,4% en Suède, en Allemagne et aux Pays-Bas à plus de 2-3% dans certains pays d'Europe du sud. Chaque année 86 000 personnes y meurent de cette maladie.

En France en 2007, à titre d'exemple, il y aurait eu 220 000 porteurs chroniques du VHC<sup>12</sup>.

Par ailleurs, il faut noter que les pays subissant les taux les plus élevés d'infections chroniques sont l'Egypte (15%), le Pakistan (4,8%) et la Chine (3,2%)<sup>22</sup>. Dans la majeure partie des cas, les patients sont contaminés par du matériel d'injection souillé.

De plus, en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, la principale cause de cancer et de greffe du foie est l'hépatite C chronique<sup>20</sup>.

Il est important de remarquer qu'une diminution de l'incidence de l'hépatite C chronique n'entraînerait pas une baisse immédiate de la mortalité. En effet, les décès liés à cette infection chronique se produisent plusieurs décennies après la contamination.

### **II.1.2 Epidémiologie des différents génotypes du VHC**

La répartition des différents génotypes et sous-génotypes n'est pas la même selon les régions du globe, dans certaines parties du monde les données ne sont même pas disponibles. La figure 9 illustre cette différence de répartition du VHC et de ses génotypes dans le monde ainsi que le manque de données concernant ce virus dans certaines parties du globe, notamment en Afrique.

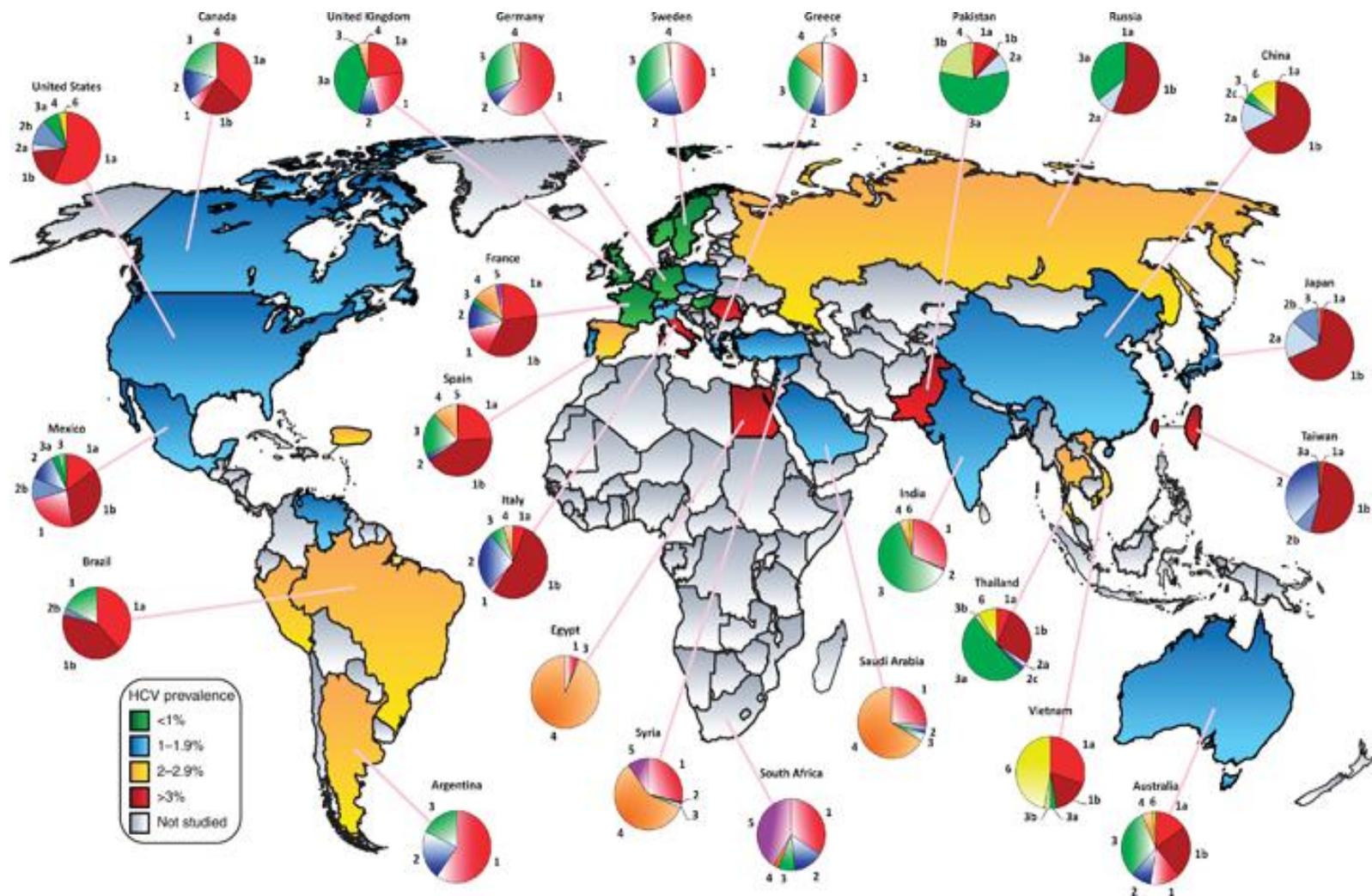


Figure 9:Prévalence du VHC et répartition des différents génotypes dans le monde en 2011<sup>24</sup>

Les génotypes 1, 2 et 3 sont largement distribués dans le monde. Le génotype le plus commun en Amérique du Nord, en Europe et au Japon est le type 1 (dans 70% des cas) suivi du type 2 et du type 3<sup>25</sup>. En revanche, les génotypes 4, 5, et 6 ont une distribution restreinte à certaines parties du monde. Le type 4 infecte principalement l’Égypte, le Moyen-Orient, l’Afrique du Nord et sub-saharienne. Le génotype 5 est présent en Afrique du Sud et le génotype 6 circule dans les pays d’Asie du Sud-Est. La mondialisation et la circulation des personnes sont des réalités en lien avec la propagation du VHC. Le tableau 2 récapitule la distribution géographique des génotypes et sous-types du virus de l’hépatite C dans le monde.

**Tableau 2: Distribution mondiale des génotypes et sous-type du VHC**

<b>Génotype du VHC</b>	<b>Sous-type du VHC</b>	<b>Distribution</b>
<b>1</b>	a et b	Mondiale
<b>2</b>	a et b	Mondiale
	c	Italie
<b>3</b>	a	Inde, Asie du Sud Est, Indonésie, Amérique du Nord et Europe
<b>4</b>		Afrique du Nord, Sub-saharienne et Moyen-Orient
<b>5</b>		Afrique du Sud
<b>6</b>		Asie du Sud Est, Chine, Corée du Sud et Afrique du Sud

Les génotypes 1, 2 et 3 sont ubiquistes, cependant le génotype 1 est celui dont la prévalence est la plus importante à travers le monde. Il y a une forte prévalence du génotype 1a aux États-Unis d’Amérique et du génotype 1b en Europe et au Japon (70% des cas au Japon sont de type 1b)<sup>23, 25</sup>.

La connaissance du génotype, hormis l’aspect épidémiologique, est très utile dans l’approche thérapeutique. En effet, sa détermination permet d’établir la posologie, la durée et la combinaison de traitements à administrer. Par exemple pour le traitement des génotypes 2 et 3 la durée du traitement est de 24 semaines alors que pour le génotype 1, elle peut s’étendre jusqu’à 48 semaines. D’ailleurs, les nouveaux inhibiteurs de protéase, le bocéprévir et le télaprévir, sont indiqués dans le traitement du génotype 1.

Des travaux ont identifié des polymorphismes génétiques liés à l’hôte, susceptibles d’influencer l’évolution de l’hépatite C vers la chronicité ou la guérison, comme l’IL-28B<sup>26</sup>.

Le gène IL-28B, localisé sur le chromosome 19, code pour la synthèse de l’interféron lambda 3. Les interférons lambda appartiennent aux interférons de classe III, leur structure est similaire à celle des interférons de classe II (interférons gamma) mais leur fonctionnement est

similaire à celui des interférons de classe I (interférons alpha et beta). Contrairement aux interférons de classe I et II, les interférons de classe III répondent de manières spécifiques à certaines cellules telles que les cellules épithéliales et dans une moindre mesure aux cellules immunitaires<sup>27</sup>.

Des variants de ce gène IL-28B produisent une réponse immunitaire plus forte que les autres et ainsi les patients porteurs de ces variants se débarrassent plus facilement du VHC soit pendant la phase aiguë de l'infection, soit pendant la phase chronique de l'infection, avec l'aide du traitement de référence. La détermination du génotype de l'IL-28B est importante, c'est un facteur prédictif de la réponse virologique soutenue aux traitements<sup>26</sup> pour les patients infectés par le VHC de génotype 1. Par exemple, les patients qui ont le génotype CC IL-28B sont susceptibles de mieux répondre aux traitements que les patients qui ont le génotype TTIL-28B<sup>19</sup>. La détermination du génotype de l'IL-28B est disponible en routine et permet de stratifier les patients lors des essais cliniques.

### **II.1.3 Epidémiologie chez les patients co-infectés par le VIH**

Parmi les 40 millions de sujets infectés par le VIH, entre 4 et 5 millions seraient également infectés par le VHC<sup>14</sup>. La prévalence dans le monde de la co-infection VIH-VHC chez les sujets infectés par le VIH est estimée à 30%<sup>15</sup>. Dans les pays où il y a une forte épidémie de VIH chez les consommateurs de drogues injectées, traités par des antirétroviraux, l'hépatite C virale chronique devient une cause majeure de mortalité<sup>28,29</sup>.

Cette prévalence varie d'une région à l'autre et selon les modes de contamination ; elle peut aller jusqu'à 90% chez les hémophiles et chez les Usagers de Drogues Intraveineuse (UDIV)<sup>28</sup>. Chez les personnes infectées par le VIH, qui ont acquis leur infection par voie sexuelle, la prévalence de la co-infection est plus faible. Elle peut ainsi varier entre 1 et 12% parmi les homosexuels masculins et entre 9 et 27% parmi les hétérosexuels<sup>15</sup>.

En 2008 en Amérique du Nord et en Europe, 30% des patients infectés par le VIH étaient co-infectés par le VHC<sup>20</sup>. La réponse virologique prolongée pour le patient co-infecté VIH-VHC de génotype 1 n'est que de 20 à 30% avec les traitements actuels, selon les agences américaine, canadienne et européenne du médicament<sup>15,20</sup>.

### **II.1.4 Epidémiologie dans la population pédiatrique**

Chez les enfants, les modes de contamination du VHC, l'histoire naturelle de la maladie et les réponses immunitaires ne sont pas les mêmes que chez les adultes. Dans la population pédiatrique il est possible d'obtenir une clairance du virus lors des trois premières années de

vie, mais il est peu probable d'observer une évolution de la maladie vers une hépatite fulminante ou une cirrhose avancée. Le principal mode de contamination est la transmission mère-enfant qui représente 60% des enfants infectés mais, cette transmission ne surviendrait que dans 5 à 10 % des naissances d'enfants de mères infectées<sup>11</sup>. Les infections restantes sont principalement dues à des transfusions de sang contaminé dans les pays où les règles d'asepsie ne sont pas respectées.

La prévalence de l'infection par VHC chez les enfants dans les pays développés varie de 0,1 à 0,53%<sup>24</sup>. Aux États-Unis, une séroprévalence de 0,2% a été observée pour les enfants de moins de 12 ans et de 0,4% pour les enfants entre 12 et 19 ans<sup>24</sup>. Cela se traduit par environ 240 000 enfants qui ont des anticorps anti-VHC. Dans les seuls États-Unis, il y aurait environ 180 000 enfants chroniquement infectés<sup>24</sup>.

La prévalence du VHC chez les enfants varie selon les facteurs de risque et leur situation géographique. Les enfants de n'importe quelle partie du monde qui ont reçu de multiples transfusions de sang ou des produits sanguins labiles et où le dépistage universel des dons de sang n'est pas systématiquement pratiqué, ont des taux d'infection de 50% à 95%<sup>16</sup>. Des études dans la population pédiatrique générale sans facteurs de risques particuliers, ont rapporté des taux de séroprévalence allant de 0% au Japon et à Taiwan, 0,4 % en Italie, 0,9% en Arabie Saoudite, à 14,5% au Cameroun<sup>24</sup>. Les différences socio-économiques expliquent probablement une grande partie de la variabilité de la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population pédiatrique.

En conclusion, il faut retenir que :

- l'hépatite C touche environ 160 à 170 millions de personnes dans le monde, c'est un problème mondial de santé publique,
- la distribution du génotype 1 est mondiale,
- 60 à 85 % des hépatites aiguës évoluent en hépatite C chronique,
- la prévalence du VHC est la plus importante en Afrique et en Asie.

## II.2 Pharmaco-économie de l'hépatite C chronique en France

Les acteurs du système de soins français sont confrontés à un réel dilemme. D'une part les besoins en santé sont croissants et sans cesse renouvelés, d'autre part les moyens financiers se restreignent pour des raisons économiques. Reprenons cette rengaine désormais très connue: «la santé n'a pas de prix mais elle a un coût».

L'évaluation médico-économique d'une maladie entre dans le cadre de la politique de maîtrise des dépenses de l'assurance maladie et plus largement dans le champ des restrictions budgétaires. Elle a pour objet la confrontation des coûts d'un traitement à ses conséquences ou résultats médicaux. Elle permet d'éclairer le ministre de la Santé dans son choix d'allocations des ressources financières aux médicaments. C'est un outil d'aide à la décision médicale et en matière de politique de santé à mener. Selon le décret du 2 octobre 2012 pris en application de l'article 47 de la loi de financement de la Sécurité Sociale, un avis d'efficacité doit être formulé par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour tout médicament<sup>30</sup>. Cette commission apporte son expertise médico-économique à la Commission de la transparence de la HAS. L'évaluation économique est obligatoire pour l'inscription au remboursement des spécialités qui peuvent avoir un impact important sur l'organisation ou le coût des soins. L'industriel doit soumettre un dossier d'évaluation économique à la HAS en parallèle de son dossier médico-technique.

L'hépatite C est une des priorités en terme de santé publique pour l'Europe et la France. Ainsi, le développement d'un nouvel antiviral contre l'hépatite C chronique est en accord avec les préoccupations de santé du gouvernement français. En effet depuis 1997 quatre plans de lutte contre cette maladie organisés par la Direction Générale de la Santé se sont succédés jusqu'en 2012.

### II.2.1 Le coût de la maladie

L'évaluation économique suppose que soit précisé le point de vue ou la perspective adoptée, ici l'assurance maladie est considérée comme le « payeur ».

Dans un premier temps, la prise en charge des coûts directs médicaux sera estimée, puis dans un deuxième temps, les coûts des traitements actuels seront déterminés.

### II.2.1.1 Le coût de la prise en charge globale

Du point de vue de l'assurance maladie, les patients atteints de maladies chroniques actives du foie et de cirrhose, dont fait partie l'hépatite C chronique, bénéficient en France de l'exonération du ticket modérateur. Ce régime particulier de prise en charge porte le nom d'Affection de Longue Durée (ALD)<sup>31</sup>. L'hépatite C chronique entre dans le cadre de l'ALD n°6. Ce dispositif existe depuis 1945, date de création de la Sécurité Sociale<sup>31</sup>. Il prend en charge les patients atteints de maladies chroniques qui ont un traitement prolongé et les patients dont la prise en charge thérapeutique est particulièrement onéreuse.

Au 31 décembre 2012, 9,5 millions de patients appartenant au Régime Général étaient pris en charge par ce système, soit un peu moins d'un patient sur 7. A cette date, d'après l'assurance maladie, la prévalence de l'ALD n°6 était de 306 personnes pour 100 000 habitants, l'âge moyen des patients était de 57 ans et le taux de décès de 4,6%<sup>32</sup>.

Au 31 décembre 2011<sup>33</sup>, 170 326 patients étaient pris en charge par l'ALD n°6 alors qu'en 2012<sup>32</sup> ils étaient 179 357, ce qui représente un taux de croissance de 5%.

Chez les malades VIH positifs, en 2009, 15% des décès observés étaient liés au virus de l'hépatite C<sup>15</sup>.

En France, en moyenne 80% des patients atteints d'hépatite virale chronique, de maladies chroniques actives du foie ou de cirrhose sont infectés par le VHC. Les chiffres relatifs à l'ALD n°6 avancés par l'assurance maladie sont donc à minorer en moyenne de 20%. De plus, le coût de la prise en charge varie d'un patient à l'autre selon ses caractéristiques propres et celles de l'infection chronique.

Le tableau 3 présente la répartition des hépatites virales chroniques au sein de la Classification Statistique Internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM 10) publiée par l'OMS et le taux de personnes atteintes d'hépatites virales chronique en ALD en France entre 2009 et 2012.

**Tableau 3: Répartition des hépatites virales chroniques au sein de la CIM et taux de personnes infectées par des hépatites virales chroniques en France entre 2009 et 2012**

<b>CIM 10</b>	<b>Année</b>	<b>Effectif en France</b>	<b>Rang CIM</b>	<b>Taux de prévalence pour 100 000 habitants</b>	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	<b>Age moyen</b>	<b>Taux de décès par an en %</b>
<b>B18</b> Hépatites virales chronique	2009 <sup>34</sup>	84 831	24	148	59,1 %	40,9%	52	1,6%
	2010 <sup>35</sup>	87 901	24	152	59,2 %	40,8%	52	1,8%
	2011 <sup>33</sup>	89 716	27	153	59,3 %	40,8%	53	1,9%
	2012 <sup>32</sup>	95 336	27	163	59,1 %	40,9%	53	2%

L'effectif, la prévalence et le taux de décès dus à l'hépatite virale chronique ont augmenté de 2009 à 2012. D'où l'importance d'améliorer la prévention et la prise en charge thérapeutique de cette maladie en pleine croissance. Cependant, l'hépatite virale chronique est passée du 23<sup>ème</sup> au 27<sup>ème</sup> rang de la CIM publiée par l'OMS. Cela signifie que la morbi-mortalité de cette infection a diminué par rapport à celle des autres maladies présentes dans cette classification.

En 2009<sup>36</sup>, le remboursement annuel moyen par patient, toutes ALD confondues, avoisinait 65 milliards d'euros alors qu'en 2007<sup>37</sup> il était d'environ 56 milliards d'euros. Pour l'ALD n°6 les chiffres de la prise en charge des patients sont exprimés dans le tableau 4.

**Tableau 4: Montants remboursés pour l'ALD n°6 en France en 2009<sup>36</sup>**

<b>Intitulé de l'infection</b>		<b>Montant total remboursé en euros incluant les soins de villes, l'hospitalisation privée et publiques</b>	<b>Dépenses annuelles moyennes de l'assurance maladie en euros par patients</b>
<b>Total des patients en ALD</b>		65 193 168 409	7 563
<b>6</b>	Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	956 036 436	7 422

D'après le tableau 4, le remboursement annuel moyen d'un patient atteint de maladie chronique active du foie et de cirrhose est inférieur à la moyenne des remboursements de l'ensemble des ALD de seulement 141 euros.

Cependant, le coût annuel moyen par patient de l'ALD n°6 en 2009 est de plus de deux fois inférieur à celui d'autres ALD<sup>36</sup>, comme par exemple les ALD n°18 Mucoviscidose (22 454 euros) et n°19 Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique (22 519 euros).

Le tableau 5 présente les dépenses annuelles moyennes (en euros) en France de l'Assurance Maladie pour les patients atteints de maladies chroniques actives du foie et de cirrhose selon les principaux postes de dépenses en 2007<sup>37</sup> et 2009<sup>36</sup> pour l'ALD n°6.

**Tableau 5: Répartition des dépenses annuelles moyennes (euros) selon les principaux postes de dépenses en 2007 et 2009**

<b>Année</b>	<b>Honoraires médicaux et dentaires</b>	<b>Pharmacie</b>	<b>Biologie</b>	<b>Auxiliaire</b>	<b>Transport</b>	<b>Hospitalisation privée et publique</b>
<b>2007</b>	501	2151	193	230	173	4001
<b>2009</b>	534	2077	190	268	205	3976

Pour les maladies chroniques actives du foie dont fait partie l'hépatite C chronique, si l'on compare les données du tableau 5, la répartition des remboursements en fonction des principaux postes de dépenses, est sensiblement la même en 2007 et 2009. Le principal poste de dépense de l'Assurance maladie pour ces deux années concerne les dépenses liées à l'hospitalisation, environ 54 % des dépenses annuelles moyennes de l'Assurance maladie en

2009 pour les patients appartenant à l'ALD n°6. Quant aux soins de ville, la pharmacie est le plus gros pourvoyeur de dépenses, environ 38% de l'ensemble des dépenses annuelles moyennes en 2009.

L'un des nombreux objectifs médico-économiques d'un nouvel antiviral contre l'hépatite C chronique est donc de réduire les (ré) hospitalisations. Cette diminution passe notamment par une meilleure prise charge médicale globale du patient. Elle implique une meilleure prévention des risques de contamination; une amélioration des pratiques de dépistages et un meilleur diagnostic précoce évitant l'hospitalisation de patients avec un tableau clinique sévère, et surtout une prise en charge médicamenteuse plus efficiente et minimisant l'apparition des résistances.

L'évolution annuelle de la moyenne du coût total des personnes bénéficiant de l'ALD n°6 entre 2007 et 2009, présentée dans le tableau 6, a progressé de 3,9% entre 2007 et 2009. Cette progression souligne l'intérêt de développer un antiviral qui atténuerait l'impact médico-économique sur le système de soin français, de la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.

**Tableau 6: Evolution des effectifs, du coût moyen et du coût total des personnes en ALD n°6 entre 2007<sup>37</sup> et 2009<sup>36</sup>**

<b>Années</b>	<b>Intitulé de l'infection</b>		<b>Croissance annuelle moyenne de l'effectif</b>	<b>Croissance annuelle du coût moyen en euros</b>	<b>Croissance annuelle moyenne du coût total</b>
2007-2009	6	Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	4,2%	0,36%	3,9%

#### *Les patients co-infectés par le VIH*

Les patients co-infectés VIH-VHC pèsent de plus en plus lourd dans le système de soins. Environ un quart des patients atteints par le VIH est co-infecté par le VHC. Chez les patients co-infectés, l'hépatite C chronique progresse plus vite. Ils ont un taux de morbi-mortalité plus élevé que les patients mono-infectés par le VIH.

Une étude réalisée aux Etats-Unis a estimé l'invalidité et les ressources supplémentaires utilisées par les patients co-infectés par rapport à des patients mono-infectés par le VIH<sup>38</sup>.

Cette étude a porté sur 3143 sujets porteurs du VIH inscrits dans la cohorte ALLART entre 2000 et 2007. Une partie des résultats de cette étude est présentée dans le tableau 7. Cette étude a montré qu'il y avait une augmentation du risque relatif d'hospitalisation, de visites d'urgence et de jours d'invalidité chez les patients co-infectés par rapport aux patients mono-infectés par le VIH. En effet, les patients infectés par le VIH vivent de plus en plus longtemps grâce aux antirétroviraux et peuvent développer à long terme des complications dues à une infection par le VHC. Ainsi, ces patients peuvent mobiliser des ressources supplémentaires.

**Tableau 7: Invalidité et ressources supplémentaires utilisées par les patients co-infectés VIH-VHC d'après l'étude dans la cohorte ALLART<sup>38</sup>**

	<b>Risque relatif d'hospitalisation</b>	<b>Risque relatif de visites aux urgences</b>	<b>Risque relatif de jours d'invalidité</b>
<b>Sujet co-infecté par le VIH/VHC par rapport au sujet mono-infecté par le VIH</b>	1,8 (IC 95%: 1,03 à 2,05)	1,7 (IC 95%: 1,4 à 2,1)	1,6 (IC 95%: 1,3 à 1,9)

Un patient co-infecté VIH-VHC a besoin d'approximativement 70% de ressources supplémentaires par rapport à un patient mono-infecté par le VIH<sup>37</sup>. Il serait donc intéressant de développer un nouvel antiviral contre l'hépatite C chronique qui réduirait l'ensemble de ces ressources supplémentaires ; ce serait une avancée majeure pour les patients co-infectés et pour les systèmes de soins.

### **II.2.1.2 Le coût des traitements actuels**

Pour reconstituer les coûts directs médicaux, il faut évaluer en premier le coût des traitements en fonction des associations de médicaments et la durée du traitement utilisé. Ici sont évalués les coûts des chefs de file des différentes classes utilisées pour traiter l'hépatite C chronique. Les coûts de la ribavirine (Copegus<sup>®</sup>, Rebetol<sup>®</sup> et génériques), du peginterféron alfa-2a (Pegasys<sup>®</sup>), du peginterféron alfa-2b (Viraféronpeg<sup>®</sup>), du bocéprévir (Victrelis<sup>®</sup>) et du télaprévir (Incivo<sup>®</sup>) reposent sur les tarifs publics pratiqués en 2013<sup>39</sup> et sont résumés dans le tableau 8.

**Tableau 8: Prix hebdomadaire des principaux médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique en France en 2013<sup>39</sup>**

Médicaments	Prix en € par semaine
Ribavirine - 800 à 1200 mg/jours (princeps et génériques fabriqués par Mylan confondus)	De 52,87 à 85,26 € selon le poids du patient
Pegasys <sup>®</sup> (du peginterféron alfa-2a) 180 µg/semaines	179,93 €
Viraféronpeg <sup>®</sup> (du peginterféron alfa-2b) 1,5 µg/kg/semaine	De 95,44 à 274,46 € selon le poids du patient
Victrelis <sup>®</sup> (bocéprévir) 200 mg	828,45 €
Incivo <sup>®</sup> (télaprévir) 375 mg	2 295,83 €

Les coûts hebdomadaires des nouveaux traitements antiviraux d'action directe, bocéprévir et télaprévir, sont nettement plus élevés que ceux du traitement de référence (ribavirine et peginterféron).

Les coûts des différents traitements sont ensuite calculés à partir du coût des médicaments indiqués dans le tableau 8.

Le coût de la prise en charge des hépatites virales chroniques dues au VHC de génotype 2 à 6 par le peginterféron et la ribavirine chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée non préalablement traitée est détaillé dans le tableau 9

**Tableau 9: Coût des traitements de référence contre les génotypes 2 à 6 du VHC dans l'hépatite C chronique en France en 2013<sup>39</sup>**

Durée de traitement	Prix du traitement par peginterféron alpha-2a et ribavirine (en €)		Prix du traitement par peginterféron alpha-2b et ribavirine (en €)	
	Dose minimale par semaine (180 µg/semaines +800 mg/jour)	Dose maximale par semaine (180 µg/semaines +1200 mg/jour)	Dose minimale par semaine (1,5 µg/kg/semaine + 800 mg/jour)	Dose maximale par semaine (1,5 µg/kg/semaine + 1200 mg/jour)
<b>48 semaines</b>	11 174	12 729	7 118	1 7266
<b>24 semaines</b>	5 587	6 365	3 559	8 633
<b>12 semaines</b>	2 794	3 182	1 778	4 316

Selon le patient et la maladie, le coût d'un premier traitement chez un patient ayant une maladie hépatique compensée peut varier de 1 778 à 17 266 euros. Cette variation du coût des traitements est due notamment aux différentes doses utilisées, selon le poids des patients, à la durée du traitement qui varie d'un patient à l'autre et au prix des spécialités utilisées. Le prix du peginterféron alfa-2b étant en moyenne plus élevé que le prix du peginterféron alfa-2a. A doses minimales, le traitement par le peginterféron alpha-2b et la ribavirine est moins cher que le traitement par le peginterféron alpha-2a et la ribavirine. En revanche, à doses maximales c'est l'inverse qui se produit, le traitement par le peginterféron alpha-2a et la ribavirine est moins cher que le traitement par peginterféron alpha-2b et la ribavirine.

Chez les adultes infectés par la VHC de génotype 1 s'ajoute à la bithérapie peginterféron plus ribavirine un inhibiteur de protéase. Le coût du traitement des hépatites C chroniques virales dues au VHC de génotype 1 est plus complexe que pour les autres génotypes du VHC. La prise en charge avec le bocéprévir est présentée dans le tableau 10, le bocéprévir étant moins onéreux que le télaprévir. Le bocéprévir est administré après 4 semaines de bithérapie à raison de 3 fois par jours pendant 24 à 44 semaines selon les patients.

**Tableau 10: Protocole de prise en charge des patients par le bocéprévir en France en 2013<sup>19</sup>**

Traitement	Type de patients	Durée du traitement	Les résultats de PCR
bocéprévir  <b>Induction</b> par 4 semaines de traitement* par IFN-peg + ribavirine  <b>puis</b> ajout du bocéprévir à la bithérapie IFN-peg + ribavirine	Patients naïfs	24 semaines de traitement par IFN-peg + ribavirine + bocéprévir	Si les résultats de PCR après 8 semaines de traitement sont positifs
		32 semaines de traitement par IFN-peg + ribavirine + bocéprévir puis 12 semaines de traitements par IFN-peg + ribavirine	Si les résultats de PCR après 8 semaines de traitement sont négatifs
	Patients rechuteurs et patients répondeurs partiels	32 semaines de traitement par IFN-peg + ribavirine + bocéprévir puis 12 semaines de traitements par IFN-peg + ribavirine	Si les résultats de PCR après 8 semaines de traitement sont positifs ou négatifs
	Patients répondeurs nuls et tous patients cirrhotiques (Métavir F4)	44 semaines de traitement par IFN-peg + ribavirine + bocéprévir	

*\*La négativité de la PCR après 4 semaines de bithérapie autorise à ne pas débiter l'inhibiteur de protéase et à faire une bithérapie IFN-peg + ribavirine de 24 semaines, surtout en l'absence de facteurs prédictifs de mauvaises réponses.*

Le coût du traitement chez les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 est détaillé dans le tableau 11.

**Tableau 11: Coût d'un des traitements de référence d'une hépatite C chronique en France en 2013<sup>39</sup>**

<b>Durée de traitement chez les patients naïfs</b>	<b>Prix du traitement par peginterféron alpha-2a + ribavirine + bocéprévir (en €)</b>		<b>Prix du traitement par peginterféron alpha-2b + ribavirine + bocéprévir (en €)</b>	
	<i>Dose minimale</i>	<i>Dose maximale</i>	<i>Dose minimale</i>	<i>Dose maximale</i>
<b>48 semaines</b> (4 semaines IFN-peg +ribavirinepuis 32 semaines IFN-PEG + ribavirine +bocéprévir puis 12 semaines IFN-PEG + ribavirine)	50 940	52 495	46 885	57 035
<b>28 semaines</b> (4 semaines IFN-peg +ribavirine puis 24 semaines IFN-PEG + ribavirine+bocéprévir)	297 165	30 622	27 349	33 270

Comme le montre le tableau 11, le coût de la prise en charge des patients infectés par le VHC de génotype 1 varie aussi, de 27 349 à 57 035 euros. Cette variation est due aux mêmes causes que celles citées après le tableau 9 : les doses utilisées diffèrent selon le poids des patients, la durée du traitement qui varie d'un patient à l'autre et le prix des spécialités utilisées. La trithérapie est plus de 6 fois plus coûteuse que la bithérapie utilisée pour traiter les autres génotypes du VHC, qui est elle-même coûteuse. D'où l'intérêt de proposer une autre option thérapeutique, mono ou bithérapie orale, efficace pour traiter l'ensemble des génotypes du VHC, avec une durée maximale de traitement de 48 semaines, qui n'engendrerait pas de résistance et dont le prix serait attractif.

## **II.2.2 Les études de pharmaco-économie**

Les études de pharmaco-économie permettent d'évaluer quantitativement et qualitativement l'apport d'un nouveau médicament dans l'arsenal thérapeutique existant. Elles aident à l'arbitrage et au choix des priorités parmi les différentes stratégies médicales présentes sur le marché français. Ces études comparent l'impact d'un nouveau médicament,

par exemple sur le coût de la prise en charge, le nombre d'années de vie gagné ou encore l'amélioration de la qualité de vie des patients, vis-à-vis de ce qui existe déjà. Quatre types différents d'études sont pratiqués :

- l'analyse de minimisation des risques,
- l'analyse coût-bénéfice,
- l'analyse coût-efficacité,
- l'analyse coût-utilité.

Seules les deux dernières études sont abordées.

### **II.2.2.1 L'étude de coût-efficacité**

Cette étude compare deux traitements ayant un coût et une efficacité différents. Elle associe les coûts des stratégies thérapeutiques à leurs conséquences exprimées en unités de santé physique, telles que le nombre d'années de vie gagné ou le nombre de décès évités grâce aux nouveaux médicaments par rapport aux coûts de la prise en charge thérapeutique. La différence de coût des différentes stratégies associée à la différence d'efficacité obtenue après ces études correspond au sacrifice financier à consentir pour gagner une unité de santé.

L'étude mesure l'efficacité incrémentale, le coût incrémental et le rapport coût-efficacité. Ces données permettent le positionnement de la nouvelle spécialité au sein de l'arsenal thérapeutique.

### **II.2.2.2 L'étude de coût-utilité**

Cette analyse peut être considérée comme une forme particulière d'étude de coût efficacité où les résultats se mesurent en nombre d'années de vie gagné ajusté à la qualité de vie. De par l'évolution à bas bruit de l'hépatite C chronique la plupart de ces études reposent sur des modèles hypothétiques qui sont mis à jour lorsque de nouvelles données d'efficacité cliniques sont publiées<sup>40</sup>. La qualité de vie liée à la santé se mesure à l'aide de questionnaires. Ils évaluent le bien-être physique, mental et social tels qu'il est ressenti par l'individu. Le résultat est exprimé en « Quality Adjusted Life Year » (QALY). Cette unité multiplie chaque année de vie gagnée par une pondération entre 0 et 1 qui traduit la qualité de vie dans l'état de santé donné.

Les QALY se calculent en général lors des études cliniques de phase III durant lesquelles des questionnaires sont mis à la disposition des patients pour recueillir leur ressenti.

Les lignes directrices à suivre en ce qui concerne ces questionnaires sont:

- « Regulatory guidance on the use of health related quality of life » de l'agence européenne du médicament, l'« European Medicines Agency » (EMA), (2006)<sup>41</sup>,
- « Guidance for industry patient reported outcome measures » de l'agence américaine des médicaments, la « Food and Drug Administration » (FDA) (2009)<sup>42</sup>.

L'échelle spécifique de l'hépatite C chronique validée pour mesurer l'état de santé ressenti par le patient est « Impact of Hepatitis C on Health Related Quality of Life: A Systematic Review and Quantitative Assessment »<sup>43</sup>.

Les QALY sont utilisés par l'institut anglais « National Institute for Clinical Excellence » (NICE) pour l'aider dans sa politique de recommandations des remboursements et de prix des spécialités. Outre-Manche, pour pouvoir être qualifiée coût-efficace, une spécialité devra avoir un coût incrémental inférieur ou égal à 30 000 £ par QALY. Ce seuil peut monter jusqu'à 100 000 £ pour les médicaments orphelins.

En France, actuellement cet indice n'est pas utilisé, seul le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu sont étudiés.

### **II.2.3 Exemple de modélisation du rapport coût-utilité pour un nouvel antiviral dans l'hépatite C chronique**

Nous prenons comme nouvel antiviral l'alisporivir, dont nous proposons la stratégie de développement et d'enregistrement dans cette thèse.

Afin de modéliser le rapport coût-utilité, nous comparons la bithérapie peginterféron + ribavirine avec l'association alisporivir + ribavirine, chez des patients mono-infectés par le VHC de génotype 2 à 6. Deux critères sont utilisés:

- le coût,
- l'utilité, c'est à dire l'efficacité pondérée par la qualité de vie.

#### **II.2.3.1 Bénéfice économique et sur la qualité de vie**

Dans cet exemple, nous émettons l'hypothèse que les études de phase III ont montré que la bithérapie avec l'alisporivir et la ribavirine permettait de gagner:

- 32 années de vie avec une qualité de vie de 0,72, soit une QALY de 23,04 pour ce traitement chez les patients naïfs ;
- 30 années de vie avec une qualité de vie de 0,65, soit une QALY de 19,5 pour ce traitement chez les patients non répondeurs au traitement de référence.

Les résultats attendus pour la prise en charge globale devraient indiquer que cette stratégie thérapeutique permet de diminuer le coût de la maladie.

Afin d'apporter un réel avantage par rapport aux traitements de l'hépatite C chronique actuels, ce nouveau traitement devra éviter la non compliance des patients au traitement, les effets secondaires dus au peginterféron (neutropénie, thrombocytopénie, dépression), les rechutes et l'évolution vers les complications de l'hépatite C chronique qui sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. En effet, cette nouvelle bithérapie, alisporivir + ribavirine, permettrait de soigner les patients non répondeurs ou intolérants au peginterféron. Elle éviterait de les laisser sans traitement et ainsi d'évoluer vers des complications certaines<sup>44</sup>. Le tableau 12 permet de comparer les QALY des différents traitements de l'hépatite C chronique évalués<sup>45</sup>.

**Tableau 12: QALY (nombre d'années de vie gagné ajusté par la qualité de vie) des différents traitements de l'hépatite C chronique<sup>45</sup>**

	QALY	
	Patients naïfs	Patients déjà traités
<b>peginterféron alpha-2a + ribavirine</b>	15,68	11,05
<b>peginterféron alpha-2b + ribavirine</b>	13,89	11,14
<b>alisporivir + ribavirine</b>	23,04*	19,5*
<b>Pas de traitement</b>	10,74	-

\* Ces valeurs sont des estimations au vu des différents résultats des études cliniques. Une fois l'alisporivir sur le marché, des questionnaires pour évaluer la qualité de vie des patients traités par la bithérapie alisporivir + ribavirine devront être mis en place par l'Assurance Maladie pour obtenir des valeurs exactes.

Ces résultats sont à moduler selon le taux d'actualisation choisit lors de l'estimation de l'ampleur du bénéfice clinique du traitement de l'hépatite C chronique. La variation du taux d'actualisation peut moduler les résultats d'un facteur 2<sup>45</sup>. Cette notion est importante à prendre en compte lorsque les organismes de réglementation évaluent le rapport coût-utilité pour les nouveaux traitements<sup>45</sup>.

### II.2.3.2 Calcul du rapport coût/utilité

Le rapport coût/utilité est calculé afin d'évaluer si la stratégie thérapeutique avec le nouvel antiviral contre l'hépatite C chronique est coût-utile. Les coûts annuels de traitement ont été estimés à partir des prix des médicaments pour l'année 2013 et modulés en fonction des posologies recommandées par les autorités. Les données présentées dans le tableau 13

sont estimées à partir des données de l'Assurance Maladie, des hypothèses émises précédemment et de publications<sup>43-45</sup>. L'efficacité du traitement par le peginterféron et la ribavirine est de 12,94 QALY et celle de l'alisporivir associé à la ribavirine serait de 21,39 QALY. Cette estimation repose sur les résultats des études précliniques et cliniques présentées plus loin.

**Tableau 13: Calcul du ratio coût-utilité**

	<b>peginterféron + ribavirine (A)</b>	<b>alisporivir + ribavirine (B)</b>
<b>Années de vie gagnées</b>	29,4	30,5
<b>Qualité de vie</b>	0,44	0,69
<b>QALY</b>	12,94	21,39
<b>Coût annuel</b>	7 712	66 000*
<b>QALY incremental</b>	QALY de B – QALY de A = 8,45	
<b>Différentiel de QALY</b>	8,45	
<b>Coût incrémental (en €)</b>	Coût B – Coût A = 58 228	
<b>Différentiel de coût</b>	58 228	
<b>Rapport coût/utilité</b>	Coût incrémental/QALY incrémental = 6898€/QALY	

\* Le prix d'un mois de traitement est fixé à 5 500€

Selon cette modélisation d'étude de pharmaco-économie, le nouvel antiviral coûterait 6 898€/QALY. Ce coût est acceptable pour le traitement de l'hépatite C chronique.

Les efforts pour prévenir, diagnostiquer et traiter l'hépatite C chronique doivent être maintenus et encore améliorés. L'ensemble des données présentées dans cette partie révèle qu'il existe un réel besoin tant épidémiologique que thérapeutique et économique de développer un nouvel antiviral contre l'hépatite C chronique. Ce médicament devra être plus efficace que les traitements actuels et limiter les coûts notamment en évitant les complications et les échecs thérapeutiques dus par exemple à l'émergence de résistances. La généralisation de la prise en charge précoce des malades par un meilleur traitement aurait certes un coût élevé, mais il resterait inférieur à celui d'une cirrhose, d'un cancer du foie ou d'une transplantation hépatique.

## III Rationnel du développement d'un nouvel antiviral dans l'hépatite C chronique

Cette partie dresse le bilan des traitements actuels de l'hépatite C chronique et de leurs limites. Elle explique l'intérêt de développer un nouvel antiviral dans l'hépatite C chronique et pourquoi l'alsporivir est intéressant pour le traitement de cette maladie.

### III.1 La prise en charge médicamenteuse actuelle et ses limites

#### III.1.1 Contexte et enjeux

Si l'hépatite C chronique est un problème mondial, elle constitue aussi un enjeu de santé publique notamment en raison de sa prévalence et de sa gravité à long terme.

Lors de la dernière décennie, malgré sa morbidité élevée, l'hépatite C n'a pas bénéficié de toute l'attention de la communauté internationale qu'elle méritait.

Le virus de l'hépatite C chronique infecte environ 170 millions de personnes dans le monde. C'est la principale cause de cirrhose, d'insuffisance hépatocellulaire et de carcinome hépatocellulaire, 60% de ces cancers étant induits par le VHC<sup>1,22</sup>.

Dans de nombreux pays, le virus est aussi la principale cause de transplantation hépatique, 23% en Europe et 42,5% aux Etats-Unis<sup>1,23</sup>.

Des millions de personnes vivent avec cette maladie et autant sont exposées aux risques, mais seulement 59% des personnes infectées par le VHC connaissent leur séropositivité. Ces individus risquent donc de transmettre l'infection sans le savoir.

De par son évolution silencieuse, cette maladie est une lourde charge pour les systèmes de santé en raison des coûts de traitement et d'hospitalisation liés à l'insuffisance hépatique. Au stade terminal, la prise en charge globale peut atteindre des centaines milliers de dollars par patients<sup>46</sup>.

L'hépatite C chronique touche souvent des personnes en situation précaire; la dimension sociale de cette maladie est importante. Enfin, cette infection, de par son retentissement psychologique et sa chronicité, entraîne une perte de productivité (arrêt de travail ou absentéisme).

Compte tenu des réalités épidémiologiques, économiques et sociales, cette maladie confronte les systèmes de soins et les pouvoirs publics à des enjeux importants. Le besoin de développer un nouvel antiviral répondant aux enjeux épidémiologiques, environnementaux, sociaux, économiques et politiques est légitime.

Depuis 3 ans, la journée mondiale contre l'hépatite est célébrée le 28 juillet. C'est une occasion unique pour sensibiliser, rassembler et attirer l'attention de tous sur cette menace sanitaire. Elle promeut les actions mises en place pour combattre les hépatites virales et permet la diffusion au niveau mondial des nouvelles connaissances et des derniers résultats scientifiques les concernant.

### **III.1.2 Historique des traitements antiviraux majeurs contre l'hépatite C**

La prise en charge de l'hépatite C chronique est liée à sa découverte en 1989. Depuis l'identification du virus, il y a près de 25 ans, les modalités de traitement ont évolué. Le traitement antiviral a reposé successivement sur l'interféron (IFN) standard pendant 6 mois et ensuite 12 mois ; puis sur la bithérapie, interféron + ribavirine puis interféron pégylé + ribavirine. Enfin, depuis fin 2011, le traitement repose sur la bithérapie précédente associée à un inhibiteur de protéase de première génération pour les patients atteints par le génotype 1. Ces molécules, le télaprévir et le bocéprévir, ont modifié la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC, d'une part grâce à leur meilleure efficacité et d'autre part en raison de l'apparition d'effets secondaires qui leur sont inhérents (l'anémie et les lésions cutanées). Actuellement le développement des antiviraux contre l'hépatite C chronique est en plein essor. Parmi eux on trouve une majorité de molécules antivirales à action directe sur le virus (figure 10).

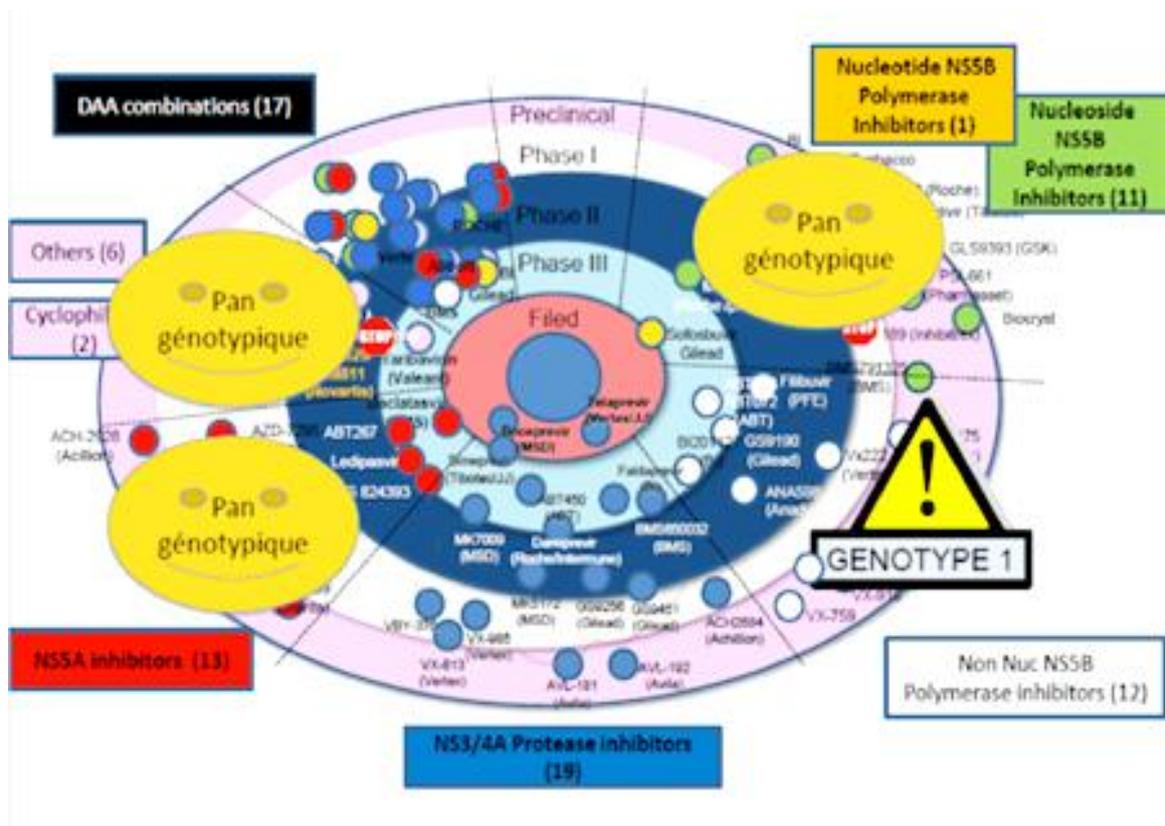


Figure 10: Les molécules en développement dans l'hépatite C chronique en avril 2013<sup>47</sup>

### III.1.3 Stratégie thérapeutique actuelle

#### III.1.3.1 Organisation du traitement

Les objectifs du traitement de l'hépatite C chronique sont multiples: l'éradication de l'infection virale, le ralentissement de la progression de la fibrose, la non installation de la cirrhose ou encore la prévention des complications liées à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.

La réponse virologique au traitement est caractérisée par l'absence de détection de l'ARN viral par PCR et la réponse biochimique par la normalisation de l'activité de l'alanine amino transférase<sup>48</sup>. Ces réponses sont qualifiées de prolongées lorsqu'elles persistent 24 semaines après la fin du traitement<sup>48</sup>.

Nous nous intéressons dans ce travail plus particulièrement au VHC de type 1. En effet ce génotype est le plus difficile à traiter et de plus il y a un fort risque de rechute après le traitement. Il semblerait que les VHC des génotypes 1 et 4 soient intrinsèquement plus résistants à l'effet antiviral direct non spécifique de l'interféron que les génotypes 2 et 3. Le taux de réponse virologique varie de 80% pour les sujets infectés par les virus de type 2 ou 3 à

seulement 40% chez les patients infectés par le type 1<sup>26</sup>. C'est aussi avec ce génotype 1 que le traitement est le plus long, allant de 24 à 72 semaines<sup>19</sup>. Ainsi, cette prise en charge thérapeutique du VHC de type 1 est plus coûteuse que la prise en charge du VHC pour les autres génotypes. Par ailleurs, d'un point de vue épidémiologique, le génotype 1 est ubiquiste. Sa prévalence dans le monde, bien que variable d'une région à l'autre, est supérieure aux autres génotypes en Europe, en Amériques du nord et du sud, en Chine et au Japon<sup>5</sup>. Il y a donc un besoin médical important pour les patients infectés par le VHC de type 1.

Dans un deuxième temps, après avoir développé un médicament pour la population infectée par le génotype 1, il sera intéressant de poursuivre ce développement pour une population atteinte par le VHC de génotype 4. En effet l'évolution de l'infection est proche de celle du VHC de génotype 1, notamment pour ce qui est de la durée du traitement et du risque de rechute. De plus le génotype 4 infecte principalement les populations d'Egypte, du Moyen-Orient, d'Afrique du nord et sub-saharienne, ce qui représente un vaste réservoir de patients potentiels.

#### *Indication thérapeutique, quels patients traiter?*

A l'exception des manifestations extra-hépatiques sévères de l'hépatite C chronique (vascularite) qui sont à elles seules des indications thérapeutiques, celles-ci sont débattues selon le génotype et les facteurs connus de la progression de la maladie hépatique<sup>48</sup> :

- l'âge,
- le sexe,
- le syndrome dysmétabolique,
- l'activité nécro-inflammatoire,
- les symptômes ressentis par le malade et sa motivation.

Les patients atteints d'une hépatite C chronique modérée ou sévère avec fibrose (Métavir F2 ou F3) doivent être traités quel que soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire. Des traitements sont aussi conseillés chez les cirrhotiques (Métavir F4).

Pour les scores Métavir F0 ou F1 avec des transaminases normales, la surveillance annuelle de la progression de la maladie est indispensable par les outils validés par la HAS (Fibrotest<sup>®</sup>, etc.). Un examen clinique et un dosage des transaminases sont pratiqués tous les 6 mois. Cependant, des dosages normaux de transaminases ne sont pas synonymes d'absence d'évolution histologique.

Si l'activité nécrotico-inflammatoire devient importante, la mise en place d'un traitement peut être discutée.

Le rapport bénéfice/risque de la stratégie thérapeutique doit toujours être évalué selon le génotype, le statut du patient (naïf, rechuteur, répondeur partiel et répondeur nul) et la sévérité des lésions hépatiques. Le choix du traitement relève du choix du médecin, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements et des effets indésirables potentiels des traitements. La figure 11 présente l'arbre décisionnel de traitement de l'hépatite C chronique chez un patient naïf.

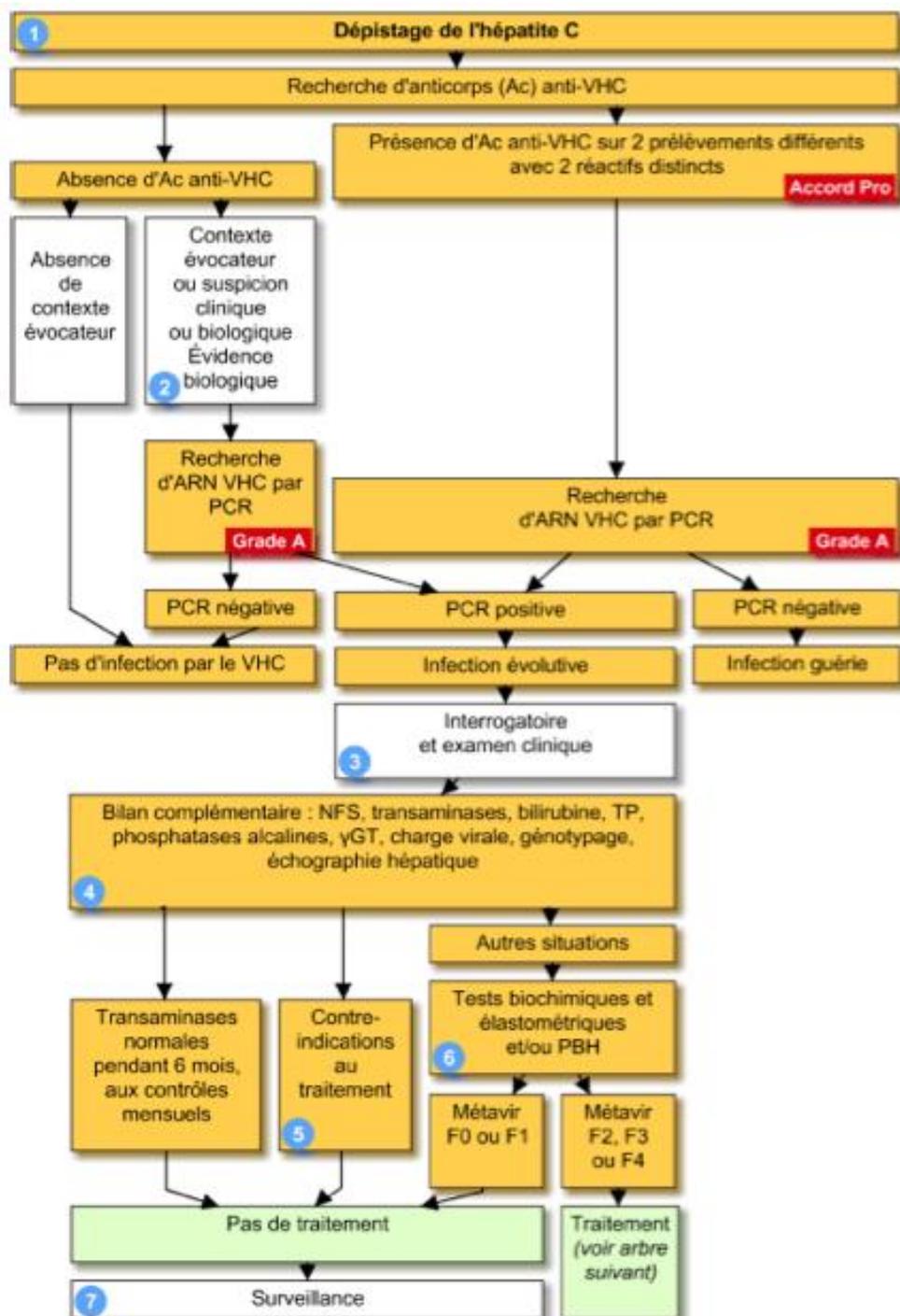


Figure 11: Arbre décisionnel du traitement de l'hépatite C chronique<sup>19</sup>

Il est important de noter que la recherche d'anticorps anti-VHC est recommandée chez les personnes ayant des antécédents de transfusion, de toxicomanie intraveineuse ou d'acte invasif diagnostique ou thérapeutique, chez l'entourage d'un sujet atteint d'hépatite C, les enfants de mère porteuse du VHC, les hémodialysés, les personnes atteintes du VIH, de cytolysé hépatique et lors de l'altération inexplicée de l'état général<sup>1</sup>.

La recherche d'anticorps anti-VHC pouvant être négative chez un immunodéprimé souffrant d'hépatite C chronique, une recherche qualitative d'ARN du VHC par RT-PCR est justifiée<sup>14</sup>.

*Remarque :* Les patients ayant une primo-infection par le VHC, avec ou sans hépatite aiguë, doivent systématiquement être traités si la PCR reste positive à la 12<sup>e</sup> semaine, notamment en cas de contamination accidentelle par du sang<sup>19</sup>.

Les contre-indications aux traitements actuels de l'hépatite C chronique sont nombreuses, mais elles sont rarement absolues.

Il s'agit principalement de maladies psychiatriques sévères ou non équilibrées, cardiologiques, ischémiques, auto-immunes ou encore rénales.

Avant la mise en route du traitement antiviral, il est impératif de connaître en détail les antécédents médicaux, le mode de vie, l'environnement familial et professionnel (possibilité d'aménagement du temps de travail) du patient pour détecter et stabiliser les comorbidités avant le début du traitement et permettre une bonne prise en charge du patient. Un bilan biologique doit être fait avant l'instauration du traitement (tableau 14). Il est nécessaire aussi d'être vigilant vis-à-vis des interactions médicamenteuses qui pourraient être responsables d'un manque d'efficacité du traitement antiviral ou d'une toxicité de celui-ci et des traitements associés.

**Tableau 14: Bilan biologique nécessaire avant l'instauration d'une trithérapie dans l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 d'après 48**

NFS, plaquettes
Glycémie +/- insulinémie si surpoids pour calcul du HOMA
Bilan hépatique : ASAT, ALAT, $\gamma$ GT, PAL et bilirubine
TSH
Anticorps antithyroglobuline, antimicrosome thyroïdien
Anticorps antinucléaire, antimuscle lisse, antimitochondrie, anti-LKM1
Electrophorèse des protéines
Cryoglobulines
Recherche de co-infection VHB, VIH
TP
Bilirubinémie
Charge virale du VHC (à déterminer juste avant le début du traitement)
Génotypage du VHC
Sérologie VIH en accord avec le patient
Sérologie VHB : Ag/Ac anti-HBs, AC anti-HBC
Bilan ferrique : fer sérique, ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine
Bilan lipidique : triglycérides, cholestérol total, LDL, VLDL, HDL
Génotypage de l'IL-28B (en fonction des situations)

#### *La charge virale*

Elle n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques. Sa valeur initiale et son évolution durant les premières semaines de traitement permettent de prédire la réponse au traitement et d'en moduler la durée.

Dans ce cas on parle plutôt de réponse virologique au traitement, dont 5 formes peuvent être définies :

- La Réponse Virologique Rapide (RVR) : la virémie (l'ARN du VHC) est indétectable après 4 semaines de traitement.
- La Réponse Virologique Précoce (RVP) : la virémie (l'ARN du VHC) est indétectable après 12 semaines de traitement.

- La réponse Virologique Soutenue (RVS) ou prolongée : la virémie (l'ARN du VHC) est indétectable 6 mois après la fin du traitement, ce qui correspond dans une grande majorité des cas à une guérison.
- La Réponse Virologique Partielle : la charge virale initiale diminue de 2 log après 12 semaines de traitement, mais l'ARN est de nouveau détectable après 24 semaines de traitement.
- La rechute : la virémie est indétectable à la fin du traitement, mais est de nouveau détectable dans les 6 mois après la fin du traitement, pendant la période de suivi.

#### *Facteurs prédictifs de succès du traitement de l'hépatite C chronique et durée du traitement*

Certains facteurs prédictifs de succès du traitement influencent la durée et l'efficacité de celui-ci.

Parmi ces facteurs prédictifs du succès du traitement de l'hépatite C chronique, on retrouve par exemple, le génotype du VHC (2 ou 3), le génotype CC de l'IL-28B de l'hôte, une faible charge virale et une activité sérique des transaminases basse en début de traitement de l'hôte, l'absence de fibrose ou de cofacteurs tels que le surpoids, l'alcool, la surcharge martiale, le sexe féminin, le jeune âge et une contamination récente.

Le schéma thérapeutique dépend en grande partie de la réponse virologique.

La durée de traitement de l'hépatite C chronique est fonction:

- du génotype et de la charge virale initiale,
- du degré de fibrose hépatique,
- de la rapidité de la réponse virologique durant les 12 premières semaines de traitement,
- de la tolérance et de la présence de co-infection.

Pour les génotypes 2 et 3 avec une faible charge virale (charge virale initiale < 800 000 UI/mL) sans facteurs de risque et d'évolution favorable sous traitement, une durée de 16 à 24 semaines est suffisante<sup>19</sup>.

Pour les génotypes 1 et 4, elle peut varier de 24 à 72 semaines. La durée du traitement peut être prolongée en cas de fibrose évoluée. Un traitement antifibrosant par du peginterféron en monothérapie est prescrit<sup>19</sup>.

### *Mesure de la charge virale*

Elle doit être réalisée avant le traitement, puis aux 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaines de bi ou trithérapie. Plus sa négativation est rapide, plus la probabilité de réponse virologique prolongée est grande. L'absence de diminution de la charge virale à la 12<sup>ème</sup> semaine ou sa positivité à la 24<sup>ème</sup> semaine est prédictive d'un échec virologique.

### *Cas particuliers*

- Co-infection VHC-VIH

En l'absence d'immunosuppression, il convient de débiter la prise en charge par le traitement de l'hépatite C chronique.

En cas de traitement antirétroviral du VIH, les indications du traitement de l'hépatite C sont les mêmes que pour un patient VIH négatif. Les doses de ribavirine seront à adapter soigneusement au poids, et une prolongation du traitement sera discutée.

En cas d'immunosuppression nécessitant un traitement antirétroviral, le traitement de l'hépatite C n'est pas prioritaire et il existe un risque d'interaction de la ribavirine avec certains analogues nucléosidiques:

- la didanosine est contre-indiquée,
- la zidovudine et la stavudine sont déconseillées,
- l'abacavir doit être utilisé avec prudence.

Pour les patients co-infectés VIH-VHC, le premier traitement antirétroviral associe :

- soit deux Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) + un Inhibiteur de la Protéase potentialisé par le ritonavir (IP/r) ;
- soit deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI).

- Hépatite C et grossesse

Si les anticorps anti-VHC sont positifs, il est recommandé de faire une recherche de l'ARN du VHC pour évaluer le risque de transmission qui est estimé entre 3 et 5%. La grossesse est contre-indiquée pendant le traitement, les 6 mois suivant son arrêt et l'allaitement. Des moyens de contraception efficaces doivent être mis en place.

### *Surveillance et suivi de traitement*

Un contrôle biologique doit être effectué deux fois par mois pendant le premier mois de traitement, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. Le patient doit être

informé du calendrier de la surveillance clinique et biologique afin de faciliter son adhésion et donc sa compliance au traitement.

L'interféron étant fréquemment à l'origine de désordres de la thyroïde, la TSH doit être dosée au moins tous les trois mois pendant toute la durée du traitement.

Les transaminases doivent être dosées une fois par mois pendant toute la durée du traitement puis dans les 6 mois qui suivent l'arrêt. Lorsque la disparition de l'ARN viral n'a pas été obtenue 6 mois après l'arrêt du traitement, le contrôle des transaminases doit être poursuivi 1 à 2 fois par an.

La réponse virologique (disparition de l'ARN viral) doit être évaluée à la fin du traitement et 3 à 6 mois après son arrêt. Une absence d'ARN viral détectable 6 mois après l'arrêt du traitement définit la réponse virologique prolongée, qui correspond dans plus de 99% des cas à une guérison définitive. Une PCR VHC qualitative peut être proposée 12 à 24 mois après la fin du traitement pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives.

Le tableau 15 présente la surveillance biologique et virologique minimale à mettre en place lors du traitement par trithérapie de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1.

**Tableau 15: Surveillance biologique et virologique minimale au cours d'une trithérapie<sup>26</sup>**

	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S10	S12	S16 S20	S24	S28 S32	S36	S40 S44	S48
PCR quantitative	x		X (T)		x		X (B)		x		x	x	x	x	x	x	x
NFS-plaquettes	x	X (T)	x	X (T)	x	X (B)	x	X (B)	x	X	x	x	x	x	x	x	x
ASAT, ALAT, GGT	x				x				x		x	x	x	x	x	x	x
Bilirubine totale, phosphatases alcalines	x										x		x		x		x
TP, albumine*	x										x		x		x		x
Alpha foetoprotéine, échographie*	x												x				x
TSH, glycémie	x										x				x		x
Folates, ferritinémie	x																

(T) = télaprévir et (B) = bocéprévir.

Les non répondeurs sont les patients chez qui l'ARN viral sérique persiste en cours et à la fin du traitement. Un traitement peut être repris. Ces patients sont divisés en deux groupes<sup>48</sup> :

- les répondeurs partiels, malades dont la virémie a diminué de 2 log UI/mL sans pour autant que la charge virale plasmatique soit indétectable au cours de leur traitement,

- les vrais non répondeurs, malades dont la virémie a diminué de moins de 2 log UI/mL pendant un traitement d'au moins 12 semaines.

Pour les patients non répondeurs, le peginterféron alpha2-b peut être utilisé, à raison de 0,5 µg/kg par semaine, chez des patients présentant une fibrose de degré F2 chez qui on observe une normalisation ou une nette amélioration de l'ALAT sous traitement.

Les rechuteurs précoces sont ceux qui, après une réduction d'ARN viral sérique due à leur traitement, voient leur taux d'ARN viral remonter dans les 6 mois qui suivent. Ces cas ne sont pas exceptionnels et un nouveau traitement doit être discuté.

L'échappement est la ré-ascension de la charge virale lors du traitement.

Il est important de bien connaître les effets indésirables de la bithérapie et de la trithérapie afin de les prendre en charge de façon optimale.

Le risque d'interruption du traitement pour intolérance (fatigue, myalgie) ou effets indésirables (dépression, leucopénie) n'est pas exceptionnel et peut justifier des mesures adaptées (suivi renforcé, recours à des traitements associés, notamment aux cytokines).

#### *Interruption du traitement*

Le traitement est interrompu si :

- la charge virale est stable ou diminuée de moins de 2 log à 12 semaines ;
- la PCR est positive à 24 semaines.

L'interruption du traitement peut être décidée si l'objectif était l'éradication virale.

Le traitement peut être poursuivi si l'objectif est le ralentissement de la progression des lésions hépatiques.

La gestion globale du traitement de l'hépatite C chronique par bithérapie requiert une préparation en amont et une organisation pour promouvoir la compréhension du patient et aussi son adhésion au projet thérapeutique. La collaboration en amont et en aval lors de la prise en charge du patient entre celui-ci, l'équipe médicale et paramédicale et son entourage ou les associations de patients est indispensable pour améliorer l'efficacité du traitement et restreindre les effets indésirables. Les prochaines thérapies devront être plus efficaces, mieux tolérées et il faudra surtout simplifier l'organisation du traitement et la gestion des effets secondaires.

### III.1.3.2 Les traitements pharmacologiques actuels

Le traitement de référence actuel associe un interféron alpha pégylé à un agent antiviral :

- peginterféron alfa-2a (PEGASYS<sup>®</sup>) et peginterféron alfa-2b (VIRAFERONPEG<sup>®</sup>),
- ribavirine (REBETOL<sup>®</sup>, COPEGUS<sup>®</sup> et ribavirine).

Lorsque le patient à traiter est infecté par un VHC de génotype 1, une troisième molécule est ajoutée à ce traitement. Il s'agit d'un inhibiteur de la sérine protéase NS3-4A, dénommé antiviral d'action directe. Dans cette classe thérapeutique, deux molécules sont commercialisées le bocéprévir et le télaprévir. Ces deux médicaments ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2011 pour une utilisation en combinaison avec le traitement de référence.

#### *Peginterféron alpha-2a, -2b*

L'interféron alpha pégylé (IFN-Peg) est un interféron standard qui a subi une pégylation. C'est un procédé chimique qui fixe l'interféron sur du polyéthylène glycol. Ce processus prolonge de 20 heures la durée de vie plasmatique de la molécule et diminue la clairance rénale. La pégylation permet de réduire la fréquence des injections à une fois par semaine et de mieux contrôler la charge virale.

Le peginterféron alpha a remplacé l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite C chronique. Cependant l'interféron standard reste utilisé dans le traitement, associé à la ribavirine, de la primo-infection par le VHC et l'hépatite aiguë ictérique en cas d'ARN viral positif 12 semaines après le début de l'ictère. L'interféron standard est indiqué en monothérapie lorsque ribavirine est contre-indiquée et en traitement d'entretien pour ralentir la progression de la fibrose en cas de non-réponse virologique. Dans la suite de cette partie, nous parlerons uniquement des interférons pégylés.

Le peginterféron alpha 2a et 2b sont des solutions injectables, administrées une fois par semaine, de préférence le soir, par voie sous-cutanée. L'apprentissage de l'auto-injection d'interféron ou le recours hebdomadaire à une infirmière est proposé au patient et à son entourage.

L'interféron alpha a une activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice.

La liaison de l'IFN à son récepteur membranaire spécifique induit des signaux transmembranaires. Ils déclenchent une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment la synthèse d'enzymes intracellulaires (2'5'-oligo-adénylate-synthétase, protéine kinase) qui interfèrent avec les facteurs de transcription nucléaire. Il en résulte une inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées. La 2'5'-oligo-adénylate-synthétase active

une ARNase qui passe alors de sa forme inactive à une forme active qui dégrade les ARNm et empêche le virus de produire ses protéines.

L'IFN provoque une augmentation de la réponse immunitaire vis-à-vis des hépatocytes infectés grâce à l'activité phagocytaire des macrophages et la cytotoxicité des Lymphocytes T cytotoxiques et NK. Il est à l'origine d'une suppression de la prolifération cellulaire et d'une diminution de la multiplication virale ; mais cet antiviral n'est pas efficace en cas de réplication virale élevée.

L'IFN n'est pas spécifique d'un virus, mais protège une cellule contre les virus à ARN ou ADN. Elle est spécifique d'une espèce, rendant ainsi l'expérimentation animale difficile.

Elle inhibe les capacités de détoxification de l'organisme et de façon non sélective les cytochromes P450. Cela a pour effet d'augmenter la toxicité des médicaments associés.

Les interférons pégylés sont contre-indiqués lors :

- d'hypersensibilité aux interférons ou à l'un des excipients utilisés,
- d'affection cardiaque sévère persistante,
- d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de cirrhose hépatique décompensée, d'hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs (à l'exception d'une corticothérapie de courte durée),
- d'antécédent de maladie auto-immune,
- de transplantation hépatique et rénale,
- d'épilepsie et/ou atteinte des fonctions nerveuses centrales,
- d'état psychiatrique sévère préexistant ou d'antécédent de désordre psychiatrique sévère,
- de troubles thyroïdiens préexistant, sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels,
- de grossesse (une contraception doit être mise en place durant le traitement).

Les effets indésirables des interférons pégylés et leurs traitements sont présentés dans le tableau 16. Ils sont en rapport avec leurs propriétés pro-inflammatoires.

**Tableau 16: Les effets indésirables du peginterféron, leur surveillance et leurs traitements**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Surveillance et Traitements</b>
Syndrome pseudo grippal	Paracétamol, ibuprofène
Céphalées	Dérivés de l'ergo de seigle ou triptans
Asthénie	Vitaminothérapie
Nausées	Antiémétiques
Reflux/Douleurs abdominales	Inhibiteurs de la pompe à protons
Amaigrissement, anorexie	Compléments nutritionnels
Sécheresse de la peau	Crème hydratante
Prurit	Antihistaminiques
Lésions cutanées eczématiformes	Dermocorticoïdes
Inflammation et infection au point d'injection	Désinfecter avant chaque injection
Vision trouble rétinopathie, hémorragie ou thrombose rétinienne	Consultation ophtalmologique périodique
<p>Troubles hématologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leucopénie qui accentue les risques d'infections et thrombocytopénie qui se stabilise rapidement</li> <li>- anémie avec IFN-peg associé à la ribavirine à 4 semaines de traitement.</li> <li>- infections fongiques, bactériennes et virales (respiratoires hautes, bronchite, candidose orale, herpès).</li> </ul> <p>La stabilisation du nombre des plaquettes est souvent rapide, mais la neutropénie peut s'accroître tout au long du traitement. Les complications hématologiques sont plus fréquentes chez les patients ayant une neutropénie ou une thrombopénie préexistante, notamment en cas de cirrhose.</p>	Surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours puis 1 fois par mois pendant toute la durée du traitement et adaptation des posologies en cas d'anomalie.
<p>Troubles psychiatriques pendant le traitement et dans les 6 mois suivant son arrêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insomnie, dépression, agitation,</li> </ul>	Surveillance attentive de tout signe/symptôme de troubles psychiatriques et éducation thérapeutique du patient et

<ul style="list-style-type: none"> <li>- anxiété, nervosité, instabilité émotionnelle,</li> <li>- confusion, somnolence</li> </ul> <p>Le syndrome dépressif majeur avec idées suicidaires et tentatives de suicide, plus fréquent chez les enfants et adolescents que chez les adultes.</p>	<p>surtout de son entourage.</p> <p>Interruption du traitement et prise en charge psychiatrique appropriée.</p>
<p>Affections cardiaques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypertension, tachycardie, palpitations, arythmie liées en général à une pathologie cardio-vasculaire préexistante et à un traitement antérieur cardiotoxique</li> </ul>	<p>Contre-indication de l'IFN si les patients ont des antécédents d'affections cardiaques sévères. Si les patients ont des antécédents d'affections cardiaques modérées il faut les prendre en charge par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une surveillance étroite, un ECG, le traitement conventionnel des arythmies cardiaques supra-ventriculaires,</li> <li>- ou un arrêt du traitement.</li> </ul>
<p>Hypotension artérielle par déplétion hydrique pendant le traitement et jusqu'à 2 jour après son arrêt.</p>	<p>Hydratation adéquate, voire réhydratation de compensation.</p>
<p>Anomalies de la fonction thyroïdienne (hypo ou hyper-thyroïdie) ou aggravation d'anomalies préexistantes.</p>	<p>Dosages TSH et traitement conventionnel.</p>
<p>Hypocalcémie, déshydratation, hyper-uricémie, soif.</p>	
<p>Désordres auto-immuns et immunologiques : lupus érythémateux disséminé, purpura thrombopénique, vascularite...</p>	
<p>Affections dentaires et parodontales dans les traitements en association avec la ribavirine. Déchaussement dentaire et sécheresse buccale.</p>	<p>Brossage soigneux des dents 2 fois par jour et consultations dentaires régulières.</p>

*IFN-peg : peginterféron, ECG : électrocardiogramme*

## *Ribavirine*

C'est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanine, à large spectre antiviral. Une fois transformée en dérivé triphosphate, la ribavirine a une faible activité inhibitrice sur l'ARN polymérase du VHC. Cependant, la ribavirine potentialise l'action de l'interféron alpha.

Elle est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chronique et doit être utilisée uniquement en association avec l'IFN ou le peginterférons alpha. La posologie dépend du poids du patient. Elle doit être prise par voie orale, deux fois par jour (le matin et le soir) pendant les repas.

Les contre-indications de la ribavirine sont les suivantes :

- l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- les femmes enceintes, le traitement par la ribavirine n'étant commencé que si le résultat du test de grossesse, effectué juste avant le début du traitement, est négatif. En effet, la ribavirine est tératogène, embryotoxique et pourvoyeuse d'anomalies de la spermatogénèse.

Le médecin devra mentionner sur l'ordonnance qu'il a donné aux patients comme aux patientes toutes les informations concernant les risques liés à une éventuelle grossesse et, pour les femmes traitées, que les tests de grossesse tels que ceux précisés dans le RCP ont été réalisés. Un accord de soins entre les patients et les médecins doit être signé.

- L'allaitement;
- les antécédents d'affections cardiaques sévères, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois ;
- les patients présentant un état clinique sévère ;
- les patients avec insuffisance rénale chronique, les patients avec une clairance de la créatinine < 50 mL/minute et/ou sous hémodialyse ;
- une insuffisance hépatique sévère ou cirrhose du foie décompensée ;
- L'hémoglobinopathie (telle que les thalassémies ou la drépanocytose).

La contre-indication liée à la co-administration avec l'interféron alfa-2b ou peginterféron alfa-2b est :

- hépatite auto-immune ou antécédents de maladie auto-immune.

Il est important de surveiller les patients à antécédents cardiaques en pratiquant des ECG et en traitant les arythmies.

Les principaux effets indésirables sont hématologiques, avec un risque d'anémie hémolytique (5%). Elle survient durant les 8 premières semaines et peut être sévère (hémoglobine < 8 g/dL) dans 5% des cas. Le risque d'angor est important dans ce cas. Elle impose une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois. Si l'hémoglobine baisse au-dessous de 10 g/dL ou si le patient a des antécédents cardiaques (insuffisance coronarienne), une diminution de la dose peut être nécessaire.

Des nausées, une sécheresse cutanée, un prurit, une toux et une hyper-uricémie peuvent également survenir.

En raison de son pouvoir tératogène, une contraception est nécessaire et doit être poursuivie pendant 4 mois après l'arrêt du traitement pour la femme et 7 mois chez l'homme.

En association avec l'IFN alpha, des dépressions et des tentatives de suicide sont observées, surtout chez l'adolescent. Un bilan psychiatrique avant et pendant le traitement doit être fait. Il faut aussi informer le patient, le médecin traitant et l'entourage de ces risques psychologiques potentiels.

Les effets indésirables engendrés par le ribavirine dépendent de la dose et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

*Les antiviraux d'action directe : le bocéprévir (Victrelis®) et le télaprévir (Incivo®)<sup>49-52</sup>*

La protéine virale NS3-4A a une activité sérine protéase de clivage de la polyprotéine virale sur quatre sites.

Ces antiviraux d'action directe se lient de façon covalente, mais réversible, à la sérine (Ser 139) du site actif de la protéase NS3-4A du VHC par une liaison céto-amide. Ils inhibent la réplication virale du VHC de génotype 1 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-kétoamide.

L'administration de bocéprévir doit commencer 4 semaines après le début du traitement par la bithérapie IFN-peg et ribavirine, et est à poursuivre pendant 24 à 48 semaines, toujours en association avec la bithérapie IFN-peg et ribavirine.

Le télaprévir est administré en association avec la bithérapie IFN-peg et ribavirine pendant les 12 premières semaines de traitement puis le traitement se poursuit avec la bithérapie IFN-peg et ribavirine uniquement pendant 24 à 48 semaines.

Ces traitements doivent être pris toutes les 8 heures avec de la nourriture. Les posologies de ces spécialités ne doivent jamais être diminuées pendant toute la durée du traitement.

- Le bocéprévir (Victrelis®)<sup>48, 51</sup>

Victrélis<sup>®</sup> a obtenu une AMM en Europe en juillet 2011 dans l'indication du traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez les patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement.

Le bocéprévir en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine est contre indiquée:

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients utilisés lors de la fabrication ;
- chez les patients atteints d'hépatite auto-immune ;
- en cas de grossesse.

Le bocéprévir est en partie métabolisé par le CYP3A4/5. L'administration conjointe de bocéprévir et de médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A4/5 diminue ou augmente l'exposition à cette spécialité et donc influence son efficacité et sa toxicité. Ainsi, Victrélis<sup>®</sup>, en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine, est contre-indiqué en cas d'administration conjointe de médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves engageant le pronostic vital.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une diminution de l'appétit, des troubles digestifs, des maux de tête pulsatiles, une toux, un syndrome pseudo-grippal, une dyspnée, une modification de l'odorat, une dysgueusie, des plaies gonflées et douloureuses dans la bouche, une hypoactivité de la glande thyroïde, une sensation diminuée du toucher, une éruption cutanée, une éruption de plaques, des rougeurs, des gonflements cutanés parfois accompagnés de cloques purulentes, une fatigue, une faiblesse musculaire, une diminution de la libido, des difficultés à avoir ou maintenir une érection, des difficultés à respirer et une diminution du nombre de plaquettes sanguines.

Un syndrome dépressif, a été observé fréquemment chez les sujets des essais cliniques. Ce syndrome se traduit par l'apparition des mêmes symptômes que pour le peginterféron.

De plus, une anémie et une neutropénie ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'association bocéprévir, peginterféron alfa-2b et ribavirine que chez ceux qui sont traités par peginterféron alfa-2b et ribavirine. Dans ce cas, il faut réduire les doses d'IFN et de ribavirine puis prendre en charge l'anémie (l'administration d'érythropoïétine et/ou transfusions) et les infections sous-jacentes possibles.

- Le télaprévir (Incivo®)<sup>48, 52</sup>

Incivo® a obtenu une AMM en Europe en septembre 2011 pour le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée et de cirrhose documentée (F4), en association avec le peginterféron alfa2a et la ribavirine, et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible appropriée, chez les patients adultes :

- mono-infectés par le VHC ou co-infectés VIH/VHC,
- rechuteurs ou non-répondeurs avec réponse partielle à un traitement préalable par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) associé à la ribavirine,
- non incluables dans un essai clinique en cours.

Il est contre indiqué:

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients utilisés lors de la fabrication ;
- en cas d'administration concomitante avec des substances actives dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquelles des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, l'alfuzosine, l'amiodarone, etc.
- en cas d'administration concomitante avec les antiarythmiques de classe Ia ou III, à l'exception de la lidocaïne par voie intraveineuse;
- d'administration concomitante avec des substances actives qui induisent fortement le CYP3A, pouvant entraîner ainsi une diminution de l'exposition et une perte d'efficacité du télaprévir, comme la rifampicine, la carbamazépine, etc.

Les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves sont une éruption cutanée sévère, un prurit, des troubles thyroïdiens (une hypothyroïdie avec augmentation de la TSH) et digestifs, une thrombopénie, une lymphopénie et une anémie. L'hémoglobine doit être dosée en cours de traitement ; si elle est inférieure à 10 g/dL ou 6,2 mmol/L, une prise en charge de l'anémie sera nécessaire.

Un arrêt définitif du traitement est impératif en raison des effets secondaires cutanés sévères.

### **III.1.4 Les limites de la prise en charge actuelle**

L'incapacité d'obtenir une réponse virologique prolongée après le traitement usuel d'une hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 définit l'échec « virologique » du traitement<sup>6</sup>. Cet échec des traitements virologiques est multifactoriel. Il est en relation avec les propriétés intrinsèques du VHC, le schéma thérapeutique, les caractéristiques de la

maladie virale et de l'hôte infecté. Par exemple, la résistance du VHC aux traitements n'est qu'un des multiples paramètres impliqués dans l'échec virologique du traitement.

Les nouveaux antiviraux à action directe qui ont reçu leur AMM en 2011 sont toujours utilisés en combinaison avec le traitement de référence, peginterféron alpha + ribavirine, en première ligne ou en cas de rechute ou de non réponse au traitement initial de référence. Dans ce cas-là, ils sont plus efficaces que la combinaison peginterféron alpha + ribavirine. Cependant, ajouter un troisième traitement complique l'observance des patients aux traitements. De plus, aux effets secondaires du traitement de référence s'ajoutent ceux de ces nouveaux antiviraux à action directe. Ces nouveaux antiviraux coûtent très chers, 828,45 euros par semaine pour le bocéprévir et 2 295,83 euros par semaine pour le télaprévir.

Par ailleurs, le taux de réponse virologiques de ces traitements reste bas dans certaines populations spécifiques, comme chez les patients cirrhotiques ou co-infectés VIH-VHC.

Enfin, la qualité de vie du patient diminue au cours de son traitement, ce qui ne facilite pas sa compliance.

#### **III.1.4.1 Le polymorphisme du VHC<sup>1,6</sup>**

Une grande variabilité du génome du VHC a été observée d'un patient à un autre, notamment à cause de son taux de mutation important. De plus, le virus circule en tant que quasi-espèces chez un même individu infecté. Ce polymorphisme du VHC se répercute sur la réponse antivirale. L'absence d'éradication virale après le traitement s'accompagne d'une modification majeure de la composition en quasi-espèces virales du patient. Ces modifications sont évolutives et liées aux pressions sélectives exercées sur différentes régions du génome viral. Elles sont induites par la réponse antivirale immunologique de l'hôte ou par l'administration du traitement antiviral. Ainsi, après le traitement de référence, la quasi-espèce virale qui se réplique est qualitativement différente de ce qu'elle était avant le traitement.

Une valeur pronostique pourrait être attribuée à l'évolution des quasi-espèces. Une diminution précoce de la diversité génétique de la région hypervariable E2 serait reliée à une meilleure réponse au traitement, indépendamment du génotype viral<sup>6</sup>.

L'interféron et la ribavirine ne sont pas des inhibiteurs d'une fonction vitale du VHC. Ils n'exercent donc pas de pression sélective sur des sites actifs du virus. Les variants viraux ainsi sélectionnés lors du traitement ne sont pas intrinsèquement résistants à ces deux

molécules, ils se sont juste adaptés à leur environnement répliatif. En revanche, ce n'est pas le cas pour les deux inhibiteurs d'action directe de première génération.

#### **III.1.4.2 Les résistances**

Certains facteurs viraux intrinsèques aux souches virales jouent un rôle dans l'échec thérapeutique. Il s'agit là des résistances intrinsèques du virus aux médicaments de référence qui sont regroupées sous le terme de « résistances » du VHC au traitement.

Il semblerait que le VHC de type 1 soit intrinsèquement plus résistant à l'activité antivirale directe non spécifique du peginterféron alpha. Ces phénomènes de résistance seraient liés à des mécanismes virologiques et immunologiques. Par exemple une réduction de la charge virale trop faible ne permettrait pas la clairance des cellules infectées par la réponse immunitaire de l'hôte<sup>53</sup>. Autre exemple, l'activation des cellules Natural Killer par les cellules dendritiques serait diminuée par la réplication du VHC<sup>53</sup>. Enfin des variations des acides aminés dans différentes régions de la polyprotéine du VHC seraient à l'origine de résistances phénotypiques du VHC<sup>53</sup>.

Les inhibiteurs spécifiques du virus comme le bocéprévir ou le télaprévir peuvent sélectionner, au cours du traitement, des populations virales minoritaires ayant des mutations leur conférant une diminution de la sensibilité à l'effet antiviral. Lors de l'arrêt du traitement, le variant sensible retrouve un environnement favorable et se réplique de nouveau alors que le variant résistant redevient minoritaire mais sera de nouveau sélectionné si le traitement redémarre<sup>53</sup>.

#### **III.1.4.3 Les effets indésirables du traitement actuel et intolérances**

Les effets secondaires vus plus haut et les intolérances au traitement actuel sont nombreux et constituent une limite à l'observance des patients dont la majorité est asymptomatique pour l'hépatite C. Ils peuvent entraîner une diminution des doses et ainsi aboutir à un manque d'efficacité du traitement et à une réduction des chances de guérison.

A titre d'exemple, chez plus de 25% des sujets traités par l'association interféron + ribavirine, on observe un retentissement psychiatrique pouvant affecter le pronostic vital<sup>3</sup>. Cet effet est aussi l'un des effets secondaires des nouveaux antiviraux d'action directe<sup>51, 52</sup>. La trithérapie augmente aussi le risque d'anémie d'environ 20%<sup>48</sup>.

En cas de telles intolérances le traitement n'est pas maintenu, ce qui peut entraîner une rechute virale et donc un risque d'évolution vers les complications de l'hépatite C chronique.

Le traitement par des injections sous-cutanées est assez souvent difficile à mettre en œuvre ; de plus ce mode d'administration est contraignant et douloureux, ce qui ne facilite pas la compliance du patient à son traitement. A cette injection il faut ajouter la prise orale de la ribavirine et des antiviraux d'action directe au cours d'une collation riche en lipides toutes les 8 heures. Cela constitue une contrainte supplémentaire pour les patients.

La qualité de vie des patients diminue au cours du traitement à cause des effets indésirables de la trithérapie et des contraintes d'administration du traitement antiviral. L'impact du traitement antiviral sur la qualité de vie se traduit par le pourcentage d'arrêts thérapeutiques (10 à 13% en France) et par une modification de l'activité professionnelle (arrêt d'activités pendant près de 2 mois)<sup>54</sup>.

La survenue de résistance au traitement est l'une des principales limites de la prise en charge actuelle. Les effets secondaires, syndrome dépressif et anémie, et la diminution de la qualité de vie dus aux traitements sont également des facteurs limitants. Enfin les contre-indications multiples et les interactions médicamenteuses de ces antiviraux de référence ne permettent pas leur utilisation chez des patients polymédiqués.

Actuellement le traitement de référence de l'hépatite C chronique demeure un vrai défi pour les patients en raison des effets indésirables, des taux de réponse variables qu'il engendre et de son manque de tolérance. Il est donc important de développer un nouvel antiviral efficace contre le polymorphisme du VHC, minimisant les résistances et les effets secondaires et améliorant la qualité de vie des patients. En effet, si l'observance thérapeutique est bonne, une réponse virologique sera plus souvent observée. Cet antiviral devra être plus efficace, moins contraignant et permettre aux systèmes de santé de faire des économies à long terme.

## III.2 Intérêt de développer un nouvel antiviral dans l'hépatite C chronique

### III.2.1 Intérêt de développer une nouvelle molécule

L'hépatite C chronique touche environ 130 millions de personnes à travers le monde et représente un enjeu essentiel en termes de santé publique mondiale. Cette maladie silencieuse a un large impact sur les systèmes de santé. Il est prévu qu'en 2024 le coût des maladies hépatiques dues à ce virus pour le système de soins américains s'élève à environ 9,1 milliards de dollars. Cette estimation se base sur les prix pratiqués aux Etats-Unis<sup>55</sup>.

De plus, l'ensemble des facteurs de résistance à l'interféron et aux inhibiteurs de protéase de première génération observé précédemment, les effets indésirables de la trithérapie engendrant une baisse de la qualité et la difficulté d'administration de l'interféron démontrent l'importance de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans celles-ci, l'interféron devra être remplacé et de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées se substitueront aux inhibiteurs de protéase de première génération. Il est probable que les multithérapies seront indispensables. Elles combineront des molécules inhibant de façon spécifique la réplication du VHC et des molécules stimulant les défenses immunitaires spécifiques de l'hôte tout en augmentant la clairance des cellules infectées.

D'autre part, on considère que parmi les 35 millions de sujets infectés par le VIH, il y a entre 4 et 5 millions de personnes également infectées par le VHC<sup>14</sup>. La prévalence dans le monde de la co-infection VIH-VHC chez les sujets infectés par le VIH est estimée à 30%<sup>15</sup>. Le VHC est responsable d'environ un tiers des décès dans la population atteinte par le VIH en 2008<sup>14</sup>. En cas d'immunodépression, le traitement antirétroviral pour le VIH est prioritaire sur le traitement du VHC. Certains antirétroviraux risquant d'interagir avec la ribavirine, les doses de celle-ci devront être adaptées.

Chez ces patients co-infectés, une moindre efficacité du traitement de référence, peginterféron + ribavirine, par rapport à un patient mono-infecté par le VHC a été démontré en clinique. Cela est dû en partie à l'impact du VIH sur le système immunitaire de l'hôte<sup>15</sup>. Il y a donc un besoin médical non satisfait pour les patients atteints par le VIH.

Les besoins se tournent vers une molécule :

- hautement active sur le VHC ou sur un facteur de l'hôte que le virus coopte pour l'aider à se répliquer,
- avec une bonne biodisponibilité relative,

- ayant une demi-vie relativement longue pour n'avoir qu'une administration par jour,
- administrable par voie orale de préférence,
- capable de réduire significativement la quantité d'ARN viral, voire de faire disparaître l'ARN.

Une prise orale journalière, en comprimé ou en gélule, serait également un objectif.

Comme nous pouvons le constater il y a un réel besoin de développer de nouveaux antiviraux ciblant le VHC, notamment le VHC de génotype 1 dont la prévalence est la plus importante dans le monde.

### **III.2.2 Exemple de molécules en développement**

La recherche concentre ses efforts sur le développement de molécules augmentant la réponse virale soutenue ou diminuant l'incidence des effets indésirables. Actuellement, les cibles de la plupart des molécules en développement sont les protéines virales indispensables à la réplication et au cycle cellulaire du VHC.

Une autre voie de recherche concerne les protéines de l'hôte essentielles à la réplication du virus, tels que les cyclophilines.

La figure 12 présente quelques molécules actuellement en développement et leurs cibles.

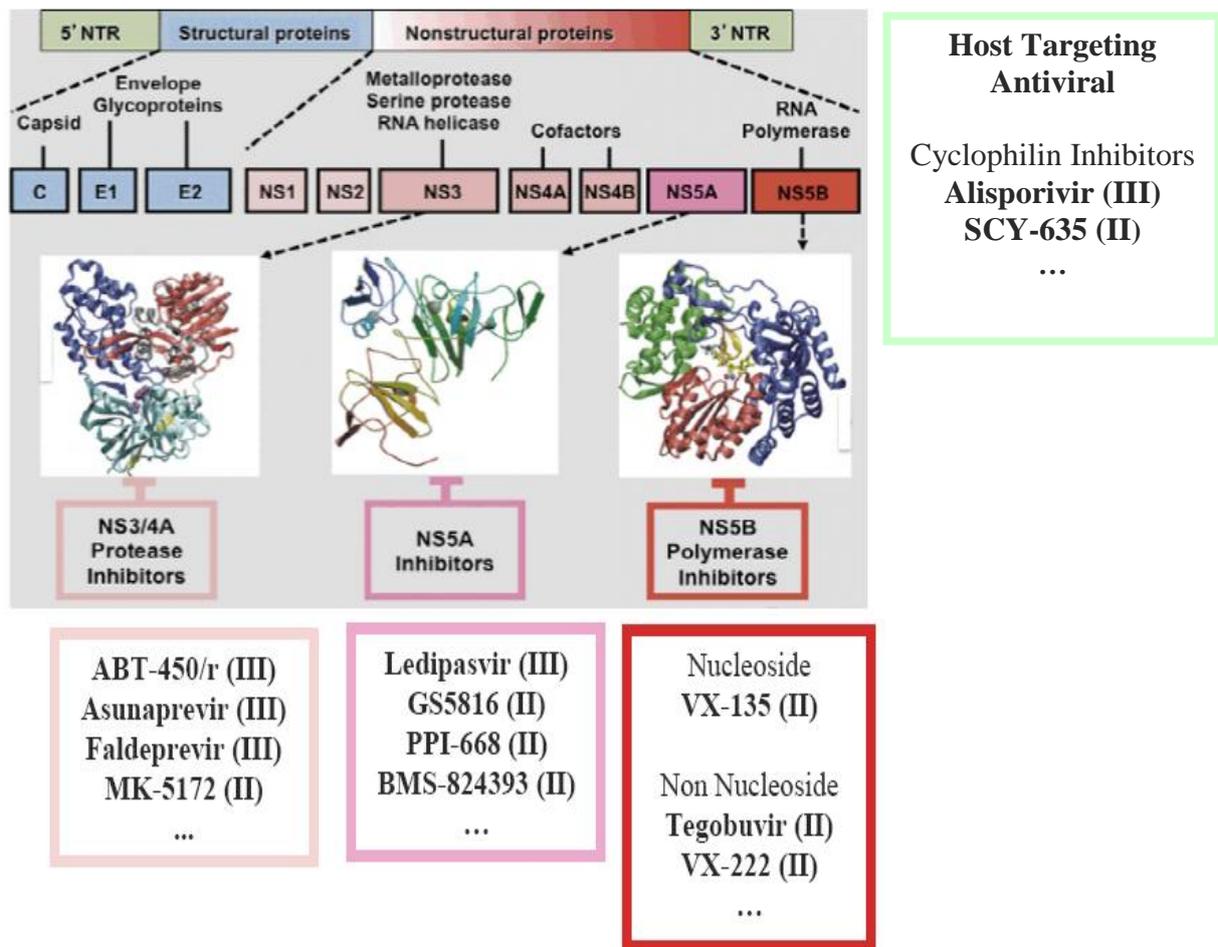


Figure 12: Exemple de molécules en développement dans l'hépatite C chronique en novembre 2013<sup>56</sup>

- Comparaison des molécules en développement en novembre 2013. Pourquoi les stratégies qui ciblent les facteurs de l'hôte, tels que les cyclophilines, sont-elles prometteuses ?

La variabilité génétique de l'hôte est faible comparée à celle du virus. Ainsi, les stratégies qui ciblent les facteurs de l'hôte imposent une barrière génétique très élevée à la résistance, ce qui n'est pas le cas pour les nouveaux antiviraux ayant une action directe sur le VHC.

Ces derniers améliorent la réponse virologique, mais leur faible barrière génétique peut conduire à la sélection de variants pharmaco-résistants contribuant à l'échec du traitement. De plus, avec des antiviraux d'action directe, une réponse virologique différente a été observée selon les génotypes et les sous-types étudiés<sup>57</sup>.

Les composants de la cellule hôte, comme les enzymes, sont indispensables au cycle de vie du virus. Les molécules les ciblant ont donc une activité sur tous les génotypes majeurs, contrairement aux antiviraux d'action directe dont l'activité antivirale n'est pas souvent multi-génotype. Ces molécules ont aussi une action sur les quasi-espèces observées chez un même

sujet. Ainsi, ces molécules pourront être développées dans les hépatites à VHC de génotype 1, mais aussi contre les autres génotypes, ce qui permettra au futur antiviral d'avoir une diffusion mondiale.

L'ensemble des molécules en développement interfère avec l'activité des cytochromes. Les risques d'interactions médicamenteuses sont donc importants avec ces molécules. Des précautions seront à prendre chez les patients polymédiqués.

Les molécules qui ciblent les facteurs de la cellule hôte ont un mode d'action complémentaire de celui des antiviraux à action directe. Ces molécules peuvent donc agir en synergie avec ces traitements.

Cette synergie pourra augmenter la barrière génétique à la résistance, raccourcir les durées de traitement et diminuer l'apparition d'effets secondaires grâce à la réduction des doses des composés individuels. Une combinaison de ces traitements aurait un effet antiviral pangénotypique.

Il est intéressant de développer un nouvel antiviral qui permettrait de ne plus utiliser les interférons. En effet, la voie d'administration de ces médicaments, sous-cutanée, ne facilite par l'observance des patients et peut entraîner une infection au niveau du point d'injection. De plus, ces médicaments ont de nombreux effets indésirables, notamment psychologique, qui diminue fortement la qualité de vie des patients.

Le but du développement d'un antiviral ciblant les facteurs de la cellule hôte en combinaison avec de la ribavirine et sans peginterféron est de :

- démontrer une efficacité au moins égale à la combinaison peginterféron alpha + ribavirine dans des études de non-infériorité, mais avec une meilleure tolérance,
- une plus grande observance du traitement et donc une meilleure compliance du patient vis-à-vis de son traitement.

Ensuite le but recherché, si ces études de non infériorité sont positives, est de montrer, par des études de supériorité, une efficacité plus importante de cette nouvelle combinaison sans interféron qui devra apporter non seulement un bénéfice pour les patients, mais aussi diminuer le poids médical, social et financier des complications liées à l'hépatite C chronique, comme les cirrhoses ou l'hépatocarcinome.

Enfin, les stratégies thérapeutiques actuelles pour une part importante de patients, en particulier les patients co-infectés VIH-VHC, immunodéprimés et les patients faisant l'objet

de transplantation hépatique, restent limitées. En effet, les nouveaux antiviraux à action directe de première génération ne sont pas approuvés pour les bénéficiaires de transplantation hépatique et les patients co-infectés VIH-VHC. Le traitement antiviral à base de peginterféron alpha semble avoir une efficacité et une tolérance limitées chez ces patients.

Cibler les facteurs de la cellule hôte, tels que les cyclophilines, pourrait être une option thérapeutique pour ces populations de patients.

Le ciblage des facteurs de la cellule hôte infectée, l'hépatocyte, est une nouvelle stratégie thérapeutique. Elle permettrait de répondre au besoin médical non satisfait, aux limites de la prise en charge thérapeutique actuelle et peut être de se passer de l'interféron alpha aux effets indésirables multiples.

### **III.2.3 Une réponse possible : l'alisporivir**

Il y a une vingtaine d'années, l'activité inhibitrice de la ciclosporine A sur la réplication du VHC a été démontrée<sup>58</sup>. La ciclosporine A se lie à la cyclophiline A et inhibe son activité enzymatique. Cette interaction est à l'origine de l'inhibition de la réplication du VHC.

Cependant, la ciclosporine A a surtout une activité immunosuppressive. Cette dernière est liée à la fixation du complexe ciclosporine A/cyclophiline A à la calcineurine. En revanche, l'activité antivirale de la ciclosporine A est due uniquement à sa liaison à la cyclophiline A.

L'activité immunosuppressive n'est pas recherchée lors du traitement du VHC. D'où l'intérêt de développer une nouvelle classe thérapeutique d'inhibiteurs de la cyclophiline A non immunosuppresseurs.

Les cyclophilines ont toutes une activité peptidyl-propyl isomérase. Elles catalysent l'isomérisation de la liaison peptidique N-terminale du substrat, de la forme *trans* à la forme *cis*, au niveau du résidu proline et facilitent le repliement de la protéine substrat, le transport ou l'assemblage de multi-protéines complexes<sup>58</sup>.

La cyclophiline A est un facteur essentiel pour la réplication de l'ARN et l'expression des protéines du VHC, contrairement aux cyclophilines B, C et D. Elle aide à la réplication du VHC grâce à son activité enzymatique d'isomérase<sup>59</sup>.

A ce jour, c'est la seule fonction connue pour cette molécule; il est probable qu'elle ait d'autres fonctions non encore expliquées.

La protéine virale non structurale 5A du virus est une phosphoprotéine ; c'est le substrat viral de la cyclophiline A. Il a été démontré que la NS5A jouait un rôle dans la réplication du VHC et l'assemblage virions, mais sa fonction exacte et son fonctionnement n'ont pas encore été

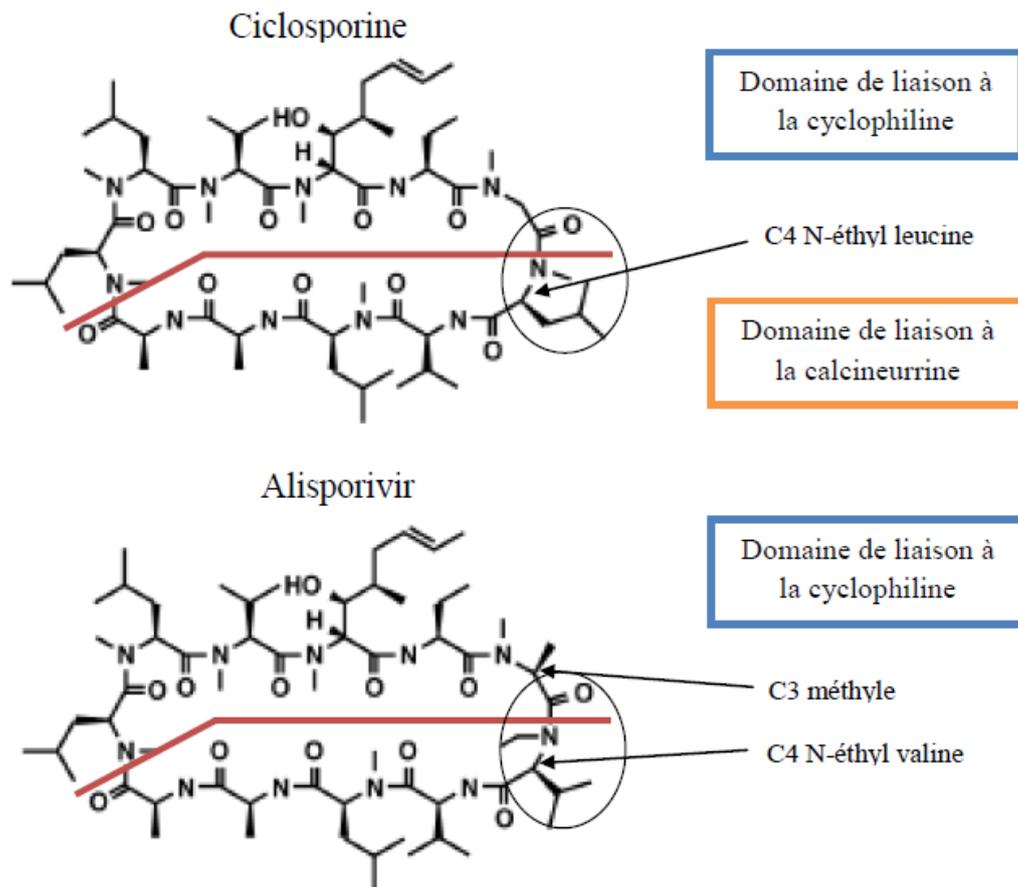
élucidés<sup>5</sup>. La NS5A porte des résidus proline sur les domaines II et III. L'isomérisation de ces prolines par la peptidyl-propyl *cis-trans* isomérase est indispensable à la réplication du virus<sup>57</sup>.

L'action enzymatique *cis-trans* isomérase de la cyclophiline A favorise aussi l'attachement de la NS5A à l'ARN viral<sup>57</sup>.

La protéine NS5A est directement liée à la protéine NS5B. De cette façon, lorsque la cyclophiline A se fixe sur la protéine NS5A, il est probable qu'elle module aussi l'activité de la NS5B. L'ensemble de ces actions stimule la réplication du VHC<sup>57</sup>. Par ailleurs, cette isomérisation permettrait au virus de s'adapter à son environnement. Cependant ces mécanismes ne sont pas complètement élucidés à l'heure actuelle.

L'alisporivir, breveté en octobre 2012 par Novartis AG, cible les cyclophilines de la cellule hôte, en particulier la cyclophiline A. C'est la molécule la plus avancée dans son développement (en phase III) dans cette nouvelle classe thérapeutique d'inhibiteurs de facteurs de la cellule hôte.

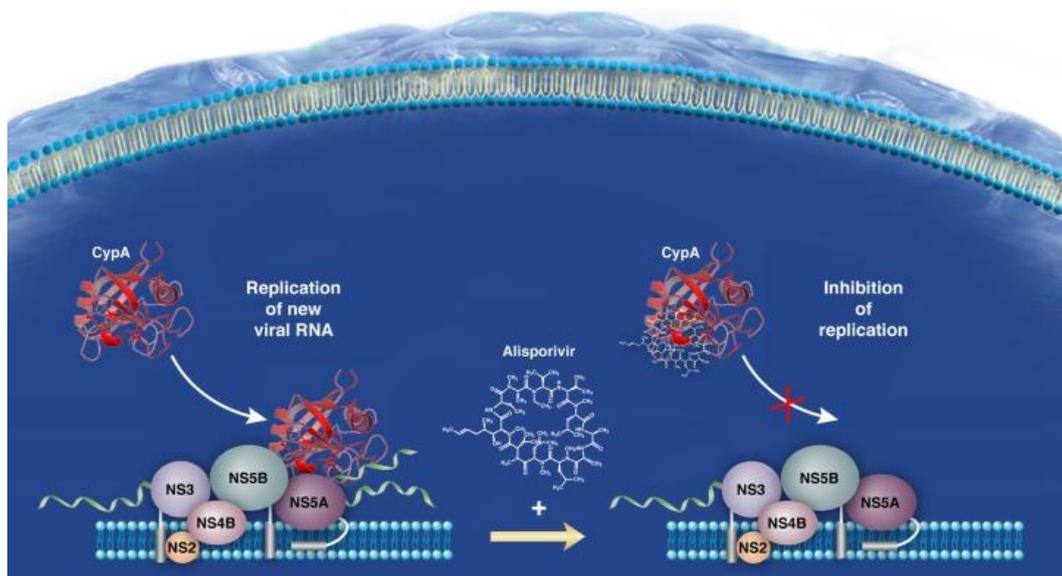
C'est un undécapeptide cyclique de synthèse, hydrophobe, analogue de la ciclosporine A mais non immunosuppresseur. Le groupe méthyle en position 3 augmente l'affinité de la cyclophiline pour l'alisporivir alors que le remplacement de la N-éthyl leucine par la N-éthyl valine en position 4 empêche le complexe cyclophiline A/alisporivir de se lier à la calcineurine<sup>57, 60</sup>. En effet, l'interaction entre le complexe cyclophiline A/alisporivir et la calcineurine est entravée par un encombrement stérique de la calcineurine avec la chaîne latérale du résidu N-éthyl-valine en position 4 de l'alisporivir. Au contraire, le complexe cyclophiline A/ciclosporine A peut se lier à la calcineurine puisque la chaîne latérale leucine en position 4 de la ciclosporine présente une cavité hydrophobe. La structure du complexe cyclophiline A/alisporivir fournit donc une explication rationnelle pour le caractère non-immunosuppresseur de l'alisporivir. La figure 13 présente la structure de la ciclosporine A et de l'alisporivir.



**Figure 13: Structure de la ciclosporine A et de l'alisporivir d'après 60 et 61**

La ligne rouge délimite le domaine de liaison de la cyclophiline (partie supérieure) et le domaine de liaison de la calcineurine (partie inférieure).

L'alisporivir cible directement la poche enzymatique de la cyclophiline A et inhibe son activité peptidyl-propylisomérase<sup>62</sup>. Ainsi, l'alisporivir empêche l'interaction moléculaire entre la cyclophiline A et NS5A. L'isomérisation des prolines de la NS5A n'a pas lieu et donc la réplication du virus ne se fait plus. La figure 14 illustre le mécanisme d'action de l'alisporivir.



**Figure 14: Modèle du mécanisme d'action de l'alisporivir<sup>57</sup>**

Une étude récente a montré que la cyclophiline cible la NS5A et des facteurs contrôlant les interférons, en particulier l'IRF9, et que l'alisporivir bloque ces deux interactions<sup>57</sup>. Si le mode d'action principal de l'alisporivir est de perturber la liaison cyclophiline A-NS5A, l'alisporivir peut aussi réguler les multiples phases de la réplication du VHC.

Grâce à son mécanisme d'action, l'alisporivir est pangénotypique, avec haute barrière génétique au développement des résistances du virus et empêche les résistances croisées avec les antiviraux d'action directe.

Malgré l'abondance de cyclophiline A dans les cellules humaines, son inhibition ne semble pas causer d'effets secondaires majeurs. En clinique, les effets indésirables de l'alisporivir en combinaison avec le peginterféron alpha et la ribavirine sont similaires à ceux décrits dans l'association peginterféron alpha + ribavirine<sup>57</sup>.

Les protéines virales du VHC, notamment la NS5A, modifieraient l'activité de protéines régulatrices du pore de perméabilité transitionnelle de la mitochondrie (PTP), telle que la cyclophiline D, de façon à favoriser l'ouverture du PTP lors de situations de stress<sup>63</sup>. La cyclophiline D est soluble dans la matrice mitochondriale, mais elle se lie aux membranes mitochondriales en réponse au stress oxydatif ce qui augmente l'ouverture du PTP. Cela provoque un effondrement du potentiel de membrane mitochondriale, un relargage de métabolites de faible poids moléculaire, de coenzyme et de facteurs pro-apoptotiques qui entraînent la mort de la mitochondrie et de la cellule à plus long terme<sup>63</sup>. Une étude a montré que l'alisporivir préserverait le potentiel de la membrane mitochondriale et l'activité respiratoire mitochondriale<sup>63</sup>. L'alisporivir se lierait à la cyclophiline D et diminuerait son effet sur le PTP. Ainsi, l'alisporivir empêcherait et réparerait les dysfonctionnements

mitochondriaux induits par l'expression des protéines virales NS2, NS5A et NS5B<sup>63</sup>. A l'heure actuelle, ce mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé<sup>63</sup>.

Ces observations permettent de mieux connaître la physiopathologie de la maladie hépatique liée au VHC et révèlent un mécanisme d'action supplémentaire de l'alisporivir, qui est probablement bénéfique dans le traitement de l'hépatite C chronique<sup>63</sup>.

Concernant les résistances, elles sont dues à des substitutions d'acides aminés qui entraînent une modification des protéines virales<sup>64</sup>. Ces substitutions ont lieu principalement sur le domaine II riche en proline de la protéine NS5A qui est le principal site d'interaction avec la cyclophiline A<sup>57</sup>. Les inhibiteurs de la cyclophiline limitent l'apparition des résistances, notamment de la mutation D320E sur la protéine NS5A qui induit la plupart des résistances<sup>57</sup>. Celles-ci arrivent plus tard et avec une moindre ampleur qu'avec les antiviraux d'action directe<sup>57</sup>.

La formule chimique de l'alisporivir est : cyclo[L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)-6-octenoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthyl-D-alanyl-N-éthyl-L-valyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucyl]. Sa formule moléculaire est C<sub>63</sub>H<sub>113</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub> (figure 15).

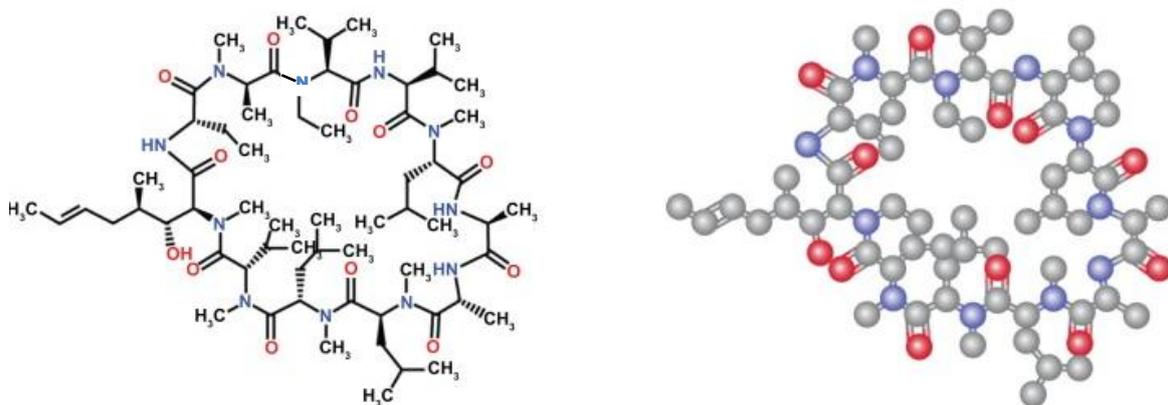


Figure 15: Structure de l'alisporivir<sup>57</sup>

L'efficacité de l'alisporivir a aussi été démontrée contre le VIH de type 1<sup>65</sup>. Il inhibe également la liaison entre la cyclophiline A et la protéine de capsid du VIH. L'alisporivir pourrait donc être une option pour le traitement des patients co-infectés par le VHC et le VIH.

### III.2.4 La voie d'administration et la forme pharmaceutique

Le choix de la voie d'administration dépend de nombreux critères :

- la nature et la stabilité du principe actif,

- la voie principale de métabolisation du principe actif (hépatique, rénale),
- l'action recherchée (locale ou générale),
- la rapidité et la durée d'action voulues (intraveineuse, voie très rapide ou voie orale, plus lente)
- les caractéristiques des patients (âge, autonomie),
- la facilité d'administration (voie orale plus simple qu'une voie intraveineuse)
- la stratégie thérapeutique adoptée (traitement hospitalier ou en ambulatoire), etc.

Par analogie avec la ciclosporine A, l'alisporivir est considéré comme étant un produit stable majoritairement métabolisé au niveau du foie, sa cible. De plus il est important de faciliter l'observance des patients et un traitement en ambulatoire est préconisé. Enfin l'hépatite C chronique est une maladie chronique qui ne nécessite pas l'administration en urgence de médicaments. C'est pour ces raisons que l'administration par voie orale sous forme de comprimés sera privilégiée ici.

Le comprimé présente plusieurs avantages. Cette forme galénique est commune, acceptée partout dans le monde et très répandue dans l'industrie pharmaceutique du fait de sa relative facilité de fabrication et son faible coût de mise en œuvre. De plus les comprimés sont solides donc faciles à transporter, aisément distinguables les uns des autres par leurs couleurs, leur formes ou leurs gravures. Enfin cette forme pharmaceutique solide est plus stable à la chaleur et à l'humidité que des formes liquides ; le comprimé peut donc être distribué partout dans le monde, notamment dans pays émergents où il y a une forte prévalence d'hépatite C et où le climat est différent de celui des pays industrialisés.

Le rythme (une ou deux prises journalières) et les modalités (à jeun ou pendant les repas) d'administration de l'alisporivir seront basés sur les résultats des essais cliniques de phases I et II.

## **IV Proposition d'un plan de développement de l'alsiporivir**

Ce chapitre résume les points clés à aborder pour mettre en œuvre le développement de l'alsiporivir combiné à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique. La bithérapie permettra par exemple une meilleure efficacité et diminuera l'émergence de résistance par rapport à une monothérapie. Il s'agit d'une proposition de schéma de développement. Les données présentées dans la partie développement préclinique proviennent de la littérature. En revanche, le plan de développement clinique, proposé ici, est différent de celui qui a été adopté par le laboratoire qui développe actuellement le produit.

La première partie détaille la réglementation européenne en vigueur pour le développement d'un nouvel antiviral contre le VHC. Les deuxième et troisième parties décrivent les essais précliniques réalisés et cliniques proposés pour l'enregistrement de l'alsiporivir.

A chaque étape, le laboratoire doit prendre en compte le rapport bénéfice/risque du candidat médicament.

### **IV.1 La réglementation applicable au développement de l'alsiporivir**

La réglementation applicable au développement des traitements antiviraux contre l'hépatite C chronique en Europe repose sur une ébauche de ligne directrice, dont elle prend la valeur, relative à l'évaluation clinique des traitements contre l'hépatite C chronique<sup>66</sup>. Elle a été conçue pour répondre spécifiquement aux avancées récentes dans le traitement de cette infection. L'ébauche porte principalement sur le développement des antiviraux d'action directe et des antiviraux ciblant les facteurs de la cellule hôte nécessaires au développement du VHC, comme l'alsiporivir.

Le 23 avril 2009, le CHMP a adopté une ligne directrice à propos de la réalisation des essais cliniques pour le développement des antiviraux d'action directe<sup>67</sup>. Contrairement à l'ébauche précédente, cette ligne directrice porte exclusivement sur les antiviraux d'action directe, mais elle est plus précise pour ce qui est des études exploratoires et de confirmation à mettre en place. Nous l'utilisons donc en l'adaptant à l'alsiporivir.

Ces deux lignes directrices décrivent, à partir d'essais non-cliniques et cliniques, les attentes des autorités concernant l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un antiviral en développement.

En préambule, elles mettent l'accent sur l'importance de développer ces nouveaux antiviraux contre le VHC dans des populations particulières telles que:

- les patients atteints de maladie hépatique décompensée,
- les patients bénéficiaires de transplantation hépatique,
- les patients co-infectés VIH/VHC,
- les patients intolérants au traitement de référence,
- les patients traités au préalable par un antiviral d'action directe de première génération,
- les patients pédiatriques.

Ces lignes directrices préconisent de commencer les premières phases des essais cliniques chez des patients infectés pas le génotype 1 naïfs de tout traitement ou rechuteurs.

Il est recommandé de réaliser des essais randomisés et contrôlés dans chaque type de population. Les essais doivent être réalisés selon un protocole en double aveugle et en parallèle. Les groupes parallèles doivent être comparables lors de la randomisation.

L'analyse statistique des essais suit les principes généraux de l'« International of Conference of Harmonization E9 », (ICH E9)<sup>68</sup> « Note for Guidance on statistical principles for clinical trial ». La puissance statistique de l'essai dépend de la taille de l'effet à mettre en évidence, du risque de base (sans traitement), du risque d'erreur statistique alpha consenti et du nombre de patients inclus. Elle est généralement souhaitée de 90%.

La difficulté du calcul du nombre de sujets provient de la difficulté à estimer la taille de l'effet du traitement. Dans le cas des essais de l'alisporivir, nous émettons l'hypothèse qu'après le traitement par bithérapie, alisporivir + ribavirine, 50% des patients auront une réponse virale soutenue. Nous sous-estimons la taille de l'effet pour conserver une marge de manœuvre. Il faut plus de patients pour comparer deux traitements actifs que pour comparer un traitement actif contre un placebo.

Tous les patients randomisés qui reçoivent au moins une dose du traitement qui leur est attribué pendant l'essai doivent être inclus dans l'analyse. Pendant tout le développement de l'alisporivir nous utiliserons l'analyse en intention de traiter. Les résultats statistiques des études sont analysés en parallèle par un groupe d'experts indépendants qui contrôle toutes les données ayant trait à la sécurité des patients pendant les essais cliniques. S'il juge que celle-ci est compromise, il recommande de modifier le protocole ou d'arrêter l'étude.

L'hépatite C chronique est responsable de graves complications, c'est pourquoi pour des raisons éthiques, le groupe comparateur doit absolument recevoir le traitement de référence<sup>69</sup>. La sécurité et l'efficacité pour chaque population doivent être évaluées lors d'essais cliniques appropriés. L'observance du traitement étant d'une grande importance pour le résultat du traitement étudié, les promoteurs doivent entreprendre des efforts en ce sens.

Après la fin des essais cliniques, les patients sont suivis pendant au moins un an. Ceux qui ont été exposés au nouvel antiviral et qui n'y ont pas répondu sont surveillés et soumis à une détermination du taux sanguin d'ARN du VHC, tous les trois mois. L'évaluation de la résistance génotypique et phénotypique se fera une fois par an. La résistance du virus à l'alisporivir devra être documentée.

Plusieurs critères exposés dans ces lignes directrices sont retenus par les autorités de santé lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

#### **IV.1.1 Evaluation de l'efficacité**

La réponse virologique associée à une amélioration, voire même à une résolution des signes cliniques et des symptômes témoigne de la guérison d'une hépatite C chronique.

La détermination du taux d'ARN du VHC dans le sang permet l'évaluation du traitement. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité, recommandé, est la réponse virologique prolongée<sup>66</sup>. La guérison virologique de l'hépatite C chronique se traduit par une recherche de l'ARN viral par PCR indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement, indépendamment de la durée de celui-ci.

Actuellement, les tests de RT-PCR ont un seuil de détection du VHC de l'ordre de 10 à 15 UI/mL. L'ARN peut donc être indétectable par PCR alors qu'une quantité réduite de virus peut encore circuler. Les rechutes qui ont lieu après cette date restent néanmoins exceptionnelles.

Si à 24 semaines, cette donnée est manquante, le patient sera considéré comme non répondeur<sup>66</sup>.

Les tests de PCR standardisés utilisés doivent avoir un marquage CE (Commission Européenne) ; ils doivent être adaptés au génotype étudié.

Le même dosage doit être utilisé pour tous les échantillons d'une même étude et au même moment pour tous afin de pouvoir les comparer. Chaque fois que cela est possible, le même dosage doit être utilisé tout au long du programme de développement clinique.

Dans le cas des schémas thérapeutiques sans peginterféron, les exemples de rechutes après une virémie indétectable à 24 semaines après l'arrêt du traitement, ne sont pas encore connus. C'est pourquoi, il doit y avoir un suivi prolongé, d'au moins un sous-groupe de ces patients, afin de savoir si la réponse virologique obtenue 24 semaines après la fin du traitement est prédictive de la réponse virologique à long terme<sup>66</sup>.

Ces considérations évolueront selon les données obtenues durant les différents essais cliniques.

La réponse virologique au traitement est traditionnellement déterminée aux semaines 4 (RVR) et 12 (RVP). Ces déterminations se basent sur l'expérience des résultats obtenus avec le traitement de référence et qui sont souvent prédictifs de l'évolution de la virémie à la fin du traitement. Cependant, selon l'activité des nouveaux anti-VHC, la réponse virologique prédictive de leur efficacité et donc de la guérison virologique sera peut-être déterminée à d'autres moments plus cohérents. Ainsi la cinétique de la réponse virale au traitement devra être étudiée de près, lors d'essais exploratoires. Le but ici est de trouver le moment approprié pour la décrire.

Le suivi de la cinétique virale vise à définir les règles d'arrêt du traitement qui seront ensuite utilisées tout au long du développement clinique afin d'éviter un traitement inutile et une exposition trop longue, source de résistances<sup>66</sup>.

Ainsi dans le cadre d'un programme de développement d'un nouvel antiviral, les réponses virologiques précoces doivent être mises en relation avec la durée de traitement et la combinaison utilisée. La réponse virologique à atteindre est généralement anticipée, elle guide la stratégie thérapeutique.

Au cours du développement clinique de l'alisporivir, d'autres critères, secondaires, pourront être étudiés tels que les paramètres biochimiques, les données hématologiques ou encore les réponses virologiques rapides et précoces.

Lors des essais cliniques envisagés dans le plan de développement proposé de l'alisporivir, le critère principal d'évaluation est la réponse virologique prolongée, obtenue 24 semaines après la fin du traitement, lorsque l'essai aura pour but de démontrer l'efficacité du traitement. En effet, un ARN indétectable en PCR est synonyme de diminution du taux de réplication du virus et de sa disparition possible de l'organisme. La pertinence de ce critère pourra être discutée avec les autorités de santé, l'agence européenne des médicaments (EMA), lors du conseil scientifique.

## IV.1.2 Sélection et caractéristiques des patients

D'après les recommandations de l'EMA<sup>66, 67</sup> :

1. Les protocoles d'essais doivent indiquer le type de patients admissibles à l'inscription. L'admissibilité est fondée sur une PCR-VHC positive pendant plus de 6 mois après le début de l'infection. Le programme de développement clinique est, au début, axé sur les patients ayant les caractéristiques suivantes:

- infectés par le VHC de génotype 1,
- sans fibrose avancée,
- avec une fibrose avancée ou une cirrhose et candidats pour le traitement de référence,
- naïfs de tout traitement antiviral C,
- avec une réponse virologique documentée (par exemple, réduction > 1 log à la semaine 4 ou réduction > log 2 à semaine 12) et qui, avec un traitement de référence préalable n'ont pas obtenu un ARN-VHC indétectable,
- non répondeurs documentés après un traitement de référence au préalable, ce qui est défini comme par exemple, <1 log de réduction des ARN-VHC à la semaine 4 et 12,
- en rechute pendant ou après l'achèvement du traitement de référence,
- mono-infectés,
- co-infectés VIH-VHC.

Dans un premier temps, l'évaluation préliminaire de la sécurité, de l'efficacité et du risque de résistance a lieu dans la population ci-dessus. Puis, dans un deuxième temps ces critères seront étudiés dans une population plus vaste de patients.

Ainsi, des études, qui peuvent précéder ou suivre une approbation initiale dans le cas mentionné ci-dessus, évalueront l'alisporivir en combinaison avec la ribavirine dans les populations suivantes :

- les patients infectés par les virus des génotypes 2, 3, 4, 5 et 6,
- les patients transplantés hépatiques,
- les patients qui n'ont pas obtenu de réponse virologique durable avec le traitement de référence plus un antiviral C d'action directe.

La première génération d'antiviraux d'action directe (télaprévir et bocéprévir) a été développée pour une utilisation en combinaison avec le peginterféron et la ribavirine, en

priorité dans le génotype 1. D'autres molécules en développement peuvent suivre ce modèle, toutefois, cela n'est pas obligatoire.

En ce qui concerne le traitement des génotypes qui prévalent dans l'Union européenne (1, 2 et 3), il est toujours prévu que l'efficacité contre les génotypes 1 et 2-3 soit étudiée dans des essais séparés, indépendamment de l'activité relative de l'agent expérimental contre ces génotypes respectifs. De plus, l'efficacité de l'association peginterféron + ribavirine chez les patients ayant les génotypes 2 et 3 est considérablement plus élevée que chez les patients atteints par génotype 1. Pour cette dernière raison, le type 1 est l'objectif principal des programmes de développement des nouveaux antiviraux au sein de l'Union européenne, et ce pour quelque temps encore. Cependant l'émergence des résistances dans les populations touchées par les types 2 et 3, due au manque d'observance et de suivi de ces patients, ne doit plus être négligée.

L'émergence récente du polymorphisme génétique de l'IL-28B de l'hôte comme déterminants majeurs de la réponse au peginterféron, du moins pour le génotype de type 1, a un impact sur la définition des populations lors des essais cliniques.

La classification des patients ayant un génotype 1, sur la base d'un génotype favorable ou non, est importante à plusieurs niveaux de développement des médicaments. Lorsque ces nouveaux antiviraux sont inclus dans une combinaison avec le peginterféron ou comparé à celui-ci, il est recommandé de stratifier les patients selon le génotype IL-28B. De plus, le génotype IL-28B permet de déterminer la durée optimale du traitement. Cette stratification est valable tout au long du développement, des essais exploratoires aux essais de confirmation. Le génotypage IL-28B est disponible en pratique clinique de routine.

L'évaluation histologique hépatique avant les essais cliniques permet d'inclure les patients à un stade avancé de la fibrose ou en cirrhose au début du développement clinique, lors des phases I et II. Elle permet de les stratifier pour ensuite faire l'analyse de l'effet des antiviraux par sous-groupe de patients. Les biopsies du foie ne seront pas nécessaires pour les essais cliniques visant à diminuer l'ARN viral. De plus, des méthodes non invasives remplacent la biopsie du foie pour la gestion courante des patients atteints de VHC.

**2.** Il est nécessaire que les laboratoires d'analyses médicales impliqués dans une étude soient accrédités pour le diagnostic de l'hépatite C chronique. Des méthodes validées et identiques doivent être utilisées ; les résultats doivent être confirmés par un laboratoire centralisé.

3. Les protocoles des essais cliniques doivent avoir des instructions claires, explicitement définies (critères cliniques et biologiques d'inclusion). Il est essentiel aussi de caractériser la lésion hépatique.

4. Les protocoles doivent définir des sous-populations de patients adaptées à la pré-stratification. Par exemple, la présence ou l'absence d'infection à VIH, d'IL-28B, de cirrhose, etc.

Dans le cadre du plan de développement d'un nouvel anti-VHC, en plus du développement chez des patients infectés par le VHC de type 1, on ciblera certaines populations pour lesquelles il existe un besoin médical non couvert et qui pourraient donc bénéficier particulièrement du traitement. Nous nous intéresserons en particulier à la population pédiatrique et aux patients co-infectés VIH-VHC. Chez les enfants, cette infection peut être débilitante et avoir un impact social important; par ailleurs la prévalence des patients co-infectés VIH-VHC est importante<sup>28, 29</sup>.

Pour chaque population sélectionnée dans les essais envisagés, des exigences réglementaires doivent être respectées.

#### **IV.1.2.1 Dans la population pédiatrique**

Les prérequis pour le développement du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) en relation avec les orientations voulues par le « Committee for Medicinal Product for Human Use » (CHMP), incluent les données suivantes.

Lorsque cela est envisageable et en tenant compte des connaissances sur la molécule, les enfants et les adolescents doivent être intégrés dans des études comptant déjà des adultes. Les données de pharmacocinétique peuvent également être obtenues dans cette population au cours du traitement.

Si des études d'efficacité, randomisées et contrôlées, ne sont pas réalisables chez les enfants dans un groupe d'âge spécifique, l'extrapolation des données de sécurité et d'efficacité des adultes aux enfants est possible. Cela doit être justifié et il est nécessaire que des posologies spécifiques soient identifiées. Ces posologies reposent sur des études pharmacocinétiques menées en parallèle des études cliniques de phase II.

Les enfants, comme les adultes, font l'objet d'un suivi de sécurité et d'efficacité.

### *Le cas de l'alisporivir*

Du fait de la faible prévalence du VHC dans la population pédiatrique et de la progression lente de l'atteinte hépatique, il n'est pas prévu d'intégrer la population pédiatrique aux études cliniques d'efficacité et de sécurité chez les adultes<sup>66, 67</sup>.

En effet, dans un premier temps l'efficacité et la sécurité seront évaluées par l'ensemble des données obtenues chez l'adulte. Si ces données sont encourageantes, des études visant à explorer l'efficacité, la sécurité et la dose appropriée du nouvel agent antiviral dans les populations pédiatriques seront entreprises. Cela est possible après la fin des études de phase III de l'alisporivir chez les adultes<sup>66, 67</sup>.

Selon les données obtenues chez les adultes, les patients pédiatriques pourraient être inclus dans des études pivot de pédiatrie s'ils sont susceptibles de répondre au traitement selon les données précédemment obtenues<sup>66</sup>.

Les patients pédiatriques sont stratifiés de la même façon que les adultes.

En règle générale, si une efficacité et une innocuité acceptables ont été démontrées de façon convaincante chez les adultes, un essai pédiatrique à un seul groupe est prévu<sup>66</sup>.

#### **IV.1.2.2 Population VIH positive**

La progression de la maladie hépatique est plus rapide chez les patients co-infectés par le VIH, du moins chez ceux qui ont un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> bas. Ainsi, dans les essais cliniques, l'efficacité de la ribavirine associée au peginterféron, chez les patients co-infectés, a été considérablement plus faible que chez les patients mono-infectés<sup>15</sup>. Il y a donc un besoin médical urgent pour l'amélioration des thérapies dans ce groupe de patients.

Cela inclut les traitements associant un ou deux antiviraux d'action directe ou un antiviral ayant une action sur un facteur de la cellule hôte, et la ribavirine<sup>66, 67</sup>.

De plus, le développement de la cirrhose est accéléré chez les patients co-infectés. Les programmes d'accès élargis sont donc encouragés pour ces personnes. Il est reconnu que la population co-infectée n'est pas homogène. Elle varie non seulement en termes de génotype du VHC, de traitement et de degré de l'atteinte hépatique, mais aussi de degré d'immunodépression liée au VIH (par exemple, le nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>).

Les promoteurs peuvent choisir d'étudier séparément ces patients ou de les inclure dans des études cliniques, associés à des patients VIH négatifs, pourvu que l'efficacité des schémas thérapeutiques ne soit pas affectée par des facteurs comme une mauvaise observance, des toxicités supplémentaires ou des interactions médicamenteuses<sup>66</sup>.

Or, les interactions médicamenteuses peuvent présenter un problème redoutable. Des études d'interactions médicamenteuses devront être faites avant l'utilisation expérimentale de l'alisporivir chez les patients recevant un traitement antirétroviral. De telles études sont cruciales pour la sécurité et l'utilisation efficace de l'alisporivir chez les patients co-infectés.

Si des patients doivent être inclus dans la même étude que des sujets VIH négatifs, une stratification selon le statut VIH est mise en place. Un nombre suffisant de patients doit être inscrit dans chaque sous-groupe de sorte que la cohérence interne puisse être évaluée et comparée. Il y aura aussi une stratification de ces patients selon les critères vus précédemment. Les patients co-infectés traités dans les essais cliniques recevront le traitement anti-VHC et le même traitement de référence du VIH. Cela doit se refléter dans les protocoles cliniques.

Pour ces populations particulières, les conseils avisés de l'EMA seront sollicités.

#### **IV.1.3 Cas des études exploratoires**

Les études exploratoires sont des essais cliniques réalisés tôt en phase I, avant l'escalade de dose, les études de tolérance et de sécurité d'emploi. Elles répondent précocement aux questions critiques concernant une molécule, par exemple la recherche d'activité pharmacologique, avant de lancer son développement clinique. Elles n'ont pas de but thérapeutique ou diagnostique. Elles peuvent être indispensables en raison des incertitudes accompagnant la prévision de l'efficacité clinique des stratégies thérapeutiques. L'efficacité repose uniquement sur des études non cliniques de pharmacodynamie et de pharmacocinétique. Le recours à ces essais n'est possible que si le rapport bénéfice/risque est élevé chez l'animal.

Des essais exploratoires peuvent être menés en vue de:

- sélectionner une gamme de doses pour affiner la posologie qui sera utilisée pour l'escalade de dose, par une étude en monothérapie,
- évaluer la contribution de la molécule au schéma thérapeutique, en étudiant la combinaison du nouvel antiviral au traitement de référence sans le peginterféron.

S'il est nécessaire de réaliser des études exploratoires avec l'alisporivir, le laboratoire prend acte des recommandations de l'EMA<sup>66, 67</sup>, dont certaines sont brièvement expliquées ci-dessous :

- Sélection d'une gamme de dose d'alisporivir en monothérapie afin d'affiner la posologie utilisée pour les études de confirmation

Cette étude donne une première idée des posologies adéquates à administrer. L'estimation préliminaire de la posologie repose sur les études *in vitro* de Concentration Inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>) et sur les données de pharmacocinétique. Les valeurs des CI<sub>50</sub> obtenues avec le virus sauvage et le virus muté doivent être prises en compte pour sélectionner des doses qui sont susceptibles de fournir une activité suffisante contre ces deux types de virus.

Actuellement, une étude de 3 jours en monothérapie, couvrant la première phase de décroissance virale, est considérée comme suffisante.

S'il y a de sérieuses preuves scientifiques pour prolonger cette monothérapie et si le composé a une haute barrière de résistance virale, il est possible de la prolonger pendant 10 à 14 jours.

Ces études en monothérapie sont initialement réalisées chez des patients naïfs aux traitements de référence, sans fibrose avancée et chez lesquels le traitement de référence peut avoir une évolution favorable en cas de non réponse au nouvel antiviral testé.

- Evaluation de la contribution de l'alisporivir au schéma thérapeutique standard

Cette étude prévoit de comparer le schéma thérapeutique standard et le schéma thérapeutique incluant l'alisporivir chez des patients naïfs de traitement antiviral et recevant un traitement standard, peginterféron + ribavirine, +/- antiviral d'action directe avec ou sans alisporivir. L'alisporivir est essayé à des doses et pendant des durées différentes en combinaison avec le traitement de référence. Ensuite, le taux d'ARN VHC obtenu avec ces combinaisons sera comparé à celui du traitement standard utilisé seul.

- Autres études exploratoires

Avant de passer aux études de confirmation, il peut être nécessaire d'effectuer d'autres études exploratoires. Cette décision ne peut être prise qu'après l'examen des données des premières études et selon la connaissance des propriétés de l'alisporivir et de ses concurrents. Voici un exemple de question à se poser : y a-t-il besoin d'études exploratoires pour déterminer la dose ou la durée du traitement antiviral inhibant les facteurs de la cellule hôte ?

Les essais exploratoires sont une première administration à l'homme. Dans le cas de l'alisporivir, ils visent à valider chez l'homme les conclusions apportées sur l'activité antivirale de la molécule. Cependant, ils ne remplacent pas la phase I. Une discussion avec l'EMA au sujet de ces études exploratoires est conseillée avant de commencer les études de confirmation.

#### IV.1.4 Cas des études de confirmation

Les objectifs de ces études sont de démontrer une efficacité accrue ou une réduction globale de la durée de traitement et une meilleure tolérance par rapport au traitement standard. Les études de confirmation sont réalisées avec une ou plusieurs associations thérapeutiques dans lesquelles l'alisporivir est administré à différentes doses et/ou pour des durées différentes de traitement.

L'analyse finale du rapport bénéfice/risque devra prendre en compte l'amélioration de l'efficacité couplée à un meilleur profil de sécurité de la molécule. Cette analyse s'intéressera aussi à la diminution de la sélection de souches résistantes. Ces paramètres devront être réunis pour assurer le succès de la combinaison alisporivir + ribavirine par rapport aux traitements de référence actuels (peginterféron + ribavirine +/- antiviral d'action directe).

En général, les premières études de confirmation se font chez des patients naïfs de traitement, infectés par le VHC de génotype 1. Le nombre de patients à inclure dans d'autres études de confirmation est décidé au cas par cas en fonction des données accumulées avec l'alisporivir.

Avant le début des essais de confirmation, des règles préliminaires d'arrêt en cas de réponse virale insuffisante avec l'alisporivir doivent être déterminées.

Il existe divers protocoles pour la conception des études de confirmation d'alisporivir, en voici quatre possibles pour le traitement du VHC de génotype1 :

- Une comparaison de l'alisporivir associé au traitement de référence (peginterféron + ribavirine +/- bocéprévir), qui démontrerait la supériorité de l'association du traitement de référence additionné à l'alisporivir par rapport aux traitements de référence seul.
- Une étude de non infériorité comparant l'efficacité de l'alisporivir associé à la ribavirine par rapport au traitement de référence. Cela permettrait de démontrer la non infériorité de l'association alisporivir + ribavirine par rapport au traitement de référence.
- Une étude de non-infériorité comparant l'efficacité de l'alisporivir associé au peginterféron et à la ribavirine à l'efficacité du bocéprévir associé au peginterféron et à la ribavirine. Cela permettra de démontrer la non infériorité de l'alisporivir par rapport au traitement ciblant directement le virus, les inhibiteurs de protéase.
- Si les conclusions des études de non infériorité sont en faveur de l'alisporivir, nous pourrions entreprendre des études de supériorité démontrant une meilleure efficacité et

une meilleure tolérance de l'association alisporivir + ribavirine par rapport au traitement peginterféron + ribavirine +/- bocéprévir.

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, l'activité du traitement de référence est mal documentée. Par conséquent, dans des essais comparatifs, il faudra randomiser les patients qui reçoivent le traitement de référence afin de documenter l'activité de l'alisporivir.

Dans le cadre d'études de confirmation, si le laboratoire décide de poursuivre le développement de l'alisporivir, il devra établir des plans d'études de phase III. Ceux-ci fourniront des comparaisons significatives entre les différents schémas thérapeutiques. Ces études de phase III serviront d'études pivot documentant le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

#### **IV.1.5 Evaluation de la sécurité**

Jusqu'à présent, l'alisporivir n'a pas été étudié en monothérapie. Aussi, la majeure partie des données de sécurité obtenues chez des patients atteints d'hépatite C chronique résultent de l'utilisation de cette molécule en combinaison dans différentes stratégies thérapeutiques.

Pour le développement d'un nouvel antiviral, des problèmes particuliers en rapport avec l'hépatite C chronique sont à considérer. Ces points particuliers sont:

- une fonction hépatique perturbée au départ,
- une intolérance au traitement de référence,
- le risque d'interaction médicamenteuse avec d'autres traitements,
- le risque de développement de résistance.

Normalement, les mécanismes responsables d'une toxicité quelconque sont caractérisés lors des études non cliniques et cliniques. Tout signal émergent lors d'essais non-cliniques doit être suivi dans le programme de développement clinique.

Afin de caractériser la sécurité de l'alisporivir, cette molécule est étudiée en combinaison avec le traitement standard dont le profil de sécurité est relativement bien connu.

Dans les études souhaitant démontrer une meilleure sécurité d'une nouvelle combinaison comprenant l'alisporivir par rapport au traitement standard, les critères de sécurité sur lesquels reposent ces études doivent être prédéfinis dans les protocoles.

Malgré la réalisation d'études d'interactions médicamenteuses en préclinique, l'évaluation de la sécurité chez les patients co-infectés par le VIH est relativement compliquée en raison du grand nombre de médicaments co-administrés avec la molécule à tester.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) décrit les limites de la base de données de sécurité, dès le début du plan de développement clinique. Il prend en compte les données non cliniques et cliniques obtenues lors du développement ou pendant la commercialisation ainsi que toute information liée à la classe du médicament (analogue de la ciclosporine A, inhibiteur de facteur de la cellule hôte).

Tout au long du développement clinique et de la vie de l'alisporivir, les données de sécurité sont collectées pour être ensuite compilées dans le Rapport Périodique d'Evaluation des Bénéfices Risque (PBRER). Celui-ci évalue le profil de sécurité global du produit par rapport à son bénéfice, tous les ans. Les mesures envisagées pour minimiser les risques, déjà mises en avant pendant les essais cliniques, sont répertoriées dans le PGR.

## IV.2 Données issues du développement préclinique

Les études précliniques évaluent l'efficacité et la toxicité du candidat médicament avant son éventuelle administration à l'homme. Ces études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal peuvent se faire tout au long du développement de la molécule active. Il y a donc un chevauchement dans le temps entre les études non cliniques et cliniques. Pour l'alisporivir, les études précliniques intéressantes publiées sont présentées ci-dessous ainsi qu'un bref aperçu de leurs résultats.

### IV.2.1 Pharmacologie primaire

Les études de pharmacologie primaire traitent du mécanisme d'action et de l'activité de l'alisporivir sur sa cible thérapeutique. Ces études se décomposent en études *in vitro* et *in vivo*. Les caractéristiques majeures qui se sont dégagées de ces études sont :

- un mécanisme d'action original<sup>62</sup> et pangénotypique<sup>57</sup> sur le VHC, cependant non entièrement élucidé,
- une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et une activité non immunosuppressive contrairement à la ciclosporine A dont l'alisporivir est un analogue<sup>70, 71</sup>,
- un amoindrissement et un retard de l'apparition de résistances par rapport aux antiviraux d'action directe de première génération<sup>65</sup>,
- une sensibilité *in vitro* dépendant de la dose du VIH au contact de l'alisporivir<sup>65</sup>.

Actuellement une seule étude *in vivo* a évalué les effets de l'alisporivir en combinaison avec le peginterféron chez des souris infectées par le VHC<sup>71</sup>. Cette étude montre que si, *in vitro*, l'alisporivir seul inhibe la réplication du VHC, *in vivo* en monothérapie, il ne réduit que

par trois le taux de réplication du VHC. Cette étude démontre que la réplication du VHC est inhibée par l'administration combinée de l'alisporivir et du peginterféron. Il y aurait un effet antiviral synergique entre ces deux molécules, mais ce mécanisme n'est pas encore expliqué à l'heure actuelle.

Dans le cadre de ce travail, en se basant sur l'étude *in vivo* précédente, nous proposons de mettre en place une étude complémentaire en remplaçant l'association précédente par la combinaison alisporivir + ribavirine. Cette étude vise à démontrer l'efficacité de cette nouvelle association contre la réplication du VHC.

Les études de pharmacologie comportent également des études de pharmacologie secondaire. Elles cherchent à expliquer les activités complémentaires de l'alisporivir, autres que celles qui sont reliées à la cible thérapeutique principale.

Des études de pharmacologie de sécurité sont aussi entreprises, mais elles ne seront pas présentées ici. L'alisporivir étant un analogue de la ciclosporine A, par comparaison avec les effets indésirables de la ciclosporine nous pouvons déduire qu'une toxicité de cette molécule est possible au niveau rénal et au niveau du système gastro-intestinal. Il est donc nécessaire d'effectuer des études complémentaires de sécurité, en plus des études obligatoires avant toute administration à l'homme, pour déterminer les effets de l'alisporivir sur ces différents systèmes.

Lors d'essais cliniques, en cas de toxicité inattendue des combinaisons thérapeutiques utilisées, de nouvelles études précliniques sont justifiées afin d'élucider le ou les mécanismes de cette toxicité.

En avril 2012, la FDA a suspendu les essais cliniques de l'alisporivir en combinaison avec le peginterféron et la ribavirine à la suite de trois cas de pancréatite aiguë dont un mortel<sup>72</sup>. En raison de la tournure tragique de ces événements, il est obligatoire qu'un laboratoire voulant continuer le développement entreprenne des études de toxicité supplémentaires sur l'alisporivir seul et en association avec les deux autres molécules. Il est essentiel d'identifier la molécule ou la combinaison de molécules et le mécanisme d'action responsables de cet effet toxique. Par exemple des études d'immunotoxicité seront entreprises. D'après les données de la littérature, ces cas de pancréatites seraient dus au peginterféron<sup>72</sup>.

La suspension partielle des essais cliniques de l'alisporivir a été levée et une étude de phase II sur des malades infectés par le VHC de génotype 3 été lancée en septembre 2013<sup>73,74</sup>.

## IV.2.2 Etudes de pharmacocinétique

Les études de pharmacocinétique sont menées en parallèle des études de toxicité et de pharmacodynamie. La connaissance des paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination (ADME) est essentielle pour l'interprétation des études de pharmacologie et de toxicologie, mais aussi pour ajuster les doses ou les intervalles entre les doses. Ces études auront lieu aussi chez l'homme lors des essais de phase I. Les principaux paramètres cités ci-dessous sont déterminés pour chaque espèce animale :

- la concentration maximale plasmatique dans le sang ( $C_{max}$ ),
- le temps au bout duquel la  $C_{max}$  est obtenue ( $T_{max}$ ),
- l'aire sous la courbe (ASC),
- le temps de demi-vie apparente de l'alisporivir ( $t_{1/2}$ ).

Ces études sont précédées d'essais précliniques d'interactions médicamenteuses *in vitro* et *in vivo*. Il est recommandé de réaliser *in vitro* des études d'interaction entre l'alisporivir et le peginterféron et entre l'alisporivir et la ribavirine afin de déterminer s'il existe une activité synergique, additive ou antagoniste, avant d'entamer des études *in vivo* chez l'animal. Des études d'interaction entre l'alisporivir et tout nouvel antiviral, d'action directe ou non, devront être mises en place en vue d'une combinaison thérapeutique possible avec les deux. Lors de ces études, il faudra inclure des contrôles de cytotoxicité. Ces études d'interactions médicamenteuses auront lieu aussi chez l'homme lors d'essais complémentaires de phase I. L'un des objectifs est de développer l'alisporivir pour traiter une sous-population spécifique, les patients co-infectés par le VIH. C'est pourquoi des études d'interactions, notamment avec les antirétroviraux de référence utilisés en trithérapie du VIH sont réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.

En résumé, les études d'interaction entre l'alisporivir et les médicaments suivants sont à réaliser :

- interféron pégylé et ribavirine,
- bocéprévir et télaprévir, nouveaux antiviraux inhibiteurs de la sérine protéase NS3-4A,
- traitements de référence du VIH pour les patients co-infecté avec VHC,

2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + un antiprotéase :

- ◆ ténofovir+lamivudine/emtricitabine+atazanavir/fosamprénavir/lopinavir/darunavir/saquinavir ou 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse :

- ◆ tenofovir+lamivudine/emtricitabine+éfavirenz.

Les données obtenues *in vitro* et *in vivo* doivent permettre de planifier d'autres études complémentaires nécessaires au développement de l'alisporivir.

Toutes ces données devront être disponibles au moment de la mise sur le marché du produit afin d'appuyer les recommandations pour l'ajustement de la dose ou les rythmes d'administration.

Les autres études, déjà réalisées lors du développement préclinique sont les études de toxicocinétique et de toxicologie (toxicité aiguë et chronique, toxicité de la reproduction, génotoxicité, immunotoxicité, phototoxicité et la toxicité environnementale).

Toutes ces études sont entreprises conformément aux référentiels en vigueur dans chaque domaine. Les plus utilisées sont les règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et les recommandations de l'International Conference of Harmonization (ICH). Le tableau 17 récapitule l'ensemble des prérequis nécessaires avant de commencer chaque phase du développement clinique de l'alisporivir.

En parallèle du développement clinique, des études sur le mécanisme d'action et sur la toxicité de l'alisporivir devront être poursuivies afin d'élucider complètement le mécanisme d'action de l'alisporivir et d'obtenir ainsi l'aval de l'EMA pour la suite du développement.

**Tableau 17: Récapitulatif des études précliniques requises avant les essais chez l'homme**

<b>Etudes requises pour la première administration à l'homme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pharmacodynamie et de pharmacocinétique,</li> <li>- toxicité par administration unique,</li> <li>- toxicité par administration répétée (au moins deux semaines),</li> <li>- génotoxicité : 2 tests <i>in vitro</i>,</li> <li>- pharmacologie de sécurité sur les fonctions vitales,</li> <li>- phototoxicité,</li> <li>- tolérance locale,</li> </ul>
<b>Etudes requises pour la phase II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reprotoxicité : segment I (fertilité homme et femme) et II (embryotoxicité),</li> <li>- génotoxicité : un test <i>in vivo</i>,</li> </ul>
<b>Etudes requises pour la phase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reprotoxicité : segment III (périnatalité),</li> <li>- d'immunotoxicité,</li> <li>- pharmacologie de sécurité : études d'approfondissement et études complémentaires,</li> <li>- carcinogénicité.</li> </ul>

### **IV.3 Etudes cliniques proposées en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de l'alisporivir dans le traitement de l'hépatite C chronique**

Dans un premier temps, le but de ces essais cliniques est d'étudier, chez l'homme, l'efficacité et la tolérance de la nouvelle entité dans le traitement de l'hépatite C chronique de type 1. La plupart des essais cliniques nécessaires au développement de l'alisporivir sont multinationaux.

La recherche biomédicale concernant l'alisporivir a lieu en priorité dans les pays où la prévalence du VHC génotype 1 est élevée et qui correspondent à la première vague d'enregistrement qui sera envisagée. Par exemple en Europe, où le promoteur suivra la ligne directrice relative à la procédure d'harmonisation de demande d'essai clinique<sup>75</sup>, au Japon et en Amérique du Nord en incluant des sous populations asiatique, latino et afro-américaine. Il est important de s'assurer de la diversité des patients pour que les résultats soient interprétables dans chaque groupe ethnique.

D'autres essais cliniques seront mis en place en Corée du Sud, en Chine, en Amérique latine et en Russie pour une seconde vague d'enregistrements.

Dans un deuxième temps, des essais cliniques sur les génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 seront assez rapidement inclus dans le développement clinique de l'alisporivir. Si les résultats de ces études sont positifs, l'indication de l'alisporivir pourra être étendue à ces génotypes dans un futur proche. Lorsque différents génotypes sont présents dans une étude, ils sont stratifiés selon leur séquençage.

L'ensemble des données issues du développement clinique soutient le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de la nouvelle molécule.

La réglementation européenne distingue 4 phases pour les essais cliniques, présentées dans le tableau 18.

**Tableau 18: Description des phases des essais cliniques proposées pour l'alisporivir**

<b>Phase</b>	<b>Caractéristique</b>	<b>Paramètres étudiés</b>
Phase Ib	1 <sup>ère</sup> administration aux malades.	<b>Pharmacologie humaine:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance.</li> <li>- Action pharmacologique et doses.</li> <li>- Paramètres pharmacocinétiques.</li> </ul>
Phase IIb	2 <sup>ème</sup> administration aux malades.	<b>Exploration thérapeutique:</b> études de différentes doses afin de sélectionner la ou les posologies optimales en termes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'efficacité thérapeutique,</li> <li>- de tolérance.</li> </ul>
Phase III	Administration aux malades à grande échelle.	<b>Confirmation thérapeutique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efficacité thérapeutique.</li> <li>- Tolérance.</li> <li>- Modalités d'utilisation.</li> </ul>
Phase IV post-AMM	Administration aux malades à grande échelle.	Etude du médicament dans les <b>conditions réelles d'utilisation</b> pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Détecter les effets indésirables très rares.</li> <li>- Détecter des mésusages, etc.</li> <li>- Etendre (les) l'indication(s).</li> </ul>

Dans le cadre de ce travail, le plan de développement proposé est différent de celui du laboratoire développant l'alisporivir. Les études proposées ci-dessous réalisent un programme de développement possible de l'alisporivir et reposent sur des études déjà réalisées. Lors de ces études, l'alisporivir sera administré par voie orale sous forme d'un comprimé.

La tendance actuelle évolue vers la suppression de l'interféron sous toutes ses formes dans le traitement de l'hépatite C chronique. Cela est notamment dû à ses effets indésirables et à sa voie d'administration sous-cutanée.

Les études cliniques suggérées dans cette partie sont conçues pour proposer le remplacement de l'interféron. Tout au long de ce développement nous utiliserons comme antiviral d'action directe le bocéprévir lorsque ce sera nécessaire, qui est moins cher que le téléprévir.

Les études habituellement entreprises chez les volontaires sains sont effectuées ici directement chez les patients atteints d'hépatite C chronique dont les scores de Métavir vont d'A0F0 à A3F4.

D'après l'analogie de structure entre la ciclosporine A et l'alisporivir, nous émettons l'hypothèse que l'alisporivir est majoritairement métabolisé au niveau hépatique. Or la fonction hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique étant perturbée dans la plupart des cas, le métabolisme est différent de celui d'une personne saine. C'est pourquoi la phase I habituellement mise en place chez le volontaire sain est remplacée par une phase Ib chez des patients souffrant d'hépatite C chronique. Ceci permet d'extrapoler les résultats de sécurité, d'efficacité, de pharmacodynamique et de pharmacocinétique à l'application clinique envisagée. En outre, cela permet un accès direct des patients à la molécule active et accélère le développement de l'alisporivir. Cependant, avant de commencer cette phase Ib, nous devons discuter avec les autorités de santé de la pertinence de cette étude et demander un avis scientifique à l'EMA.

Il semble que ce schéma de développement de l'alisporivir n'ait pas été envisagé par le laboratoire Novartis. En effet, pour le moment il n'existe aucune publication scientifique dans ce sens.

Pour une meilleure compréhension, un numéro est attribué à chaque étude, par exemple, la première étude de la phase I EC1-01, la deuxième étude de la phase II EC2-02, etc. Le tableau 19 récapitule les essais proposés pour le développement clinique de l'alisporivir dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 (score Métavir d'A0F0 à A3F4). Lors des études de phases 4, les différents génotypes du VHC seront confondus. Les résultats obtenus seront ensuite stratifiés selon le génotype du VHC.

**Tableau 19: Récapitulatif des essais cliniques proposés pour le développement de l'alisporivir chez les patients atteints d'hépatite C chronique**

	<b>Dénomination pratique des études</b>	<b>Paramètres étudiés</b>
<b>Etudes de PHASE Ib</b>	EC1-01	L'activité, la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'alisporivir en monothérapie avec des administrations répétées de doses croissantes pendant 7 jours chez des patients naïfs mono-infectés par le VHC de génotype 1 ou co-infectés VIH-VHC de génotype 1.
	EC1-02	L'activité, la pharmacocinétique et la sécurité de l'alisporivir en monothérapie avec des administrations répétées pendant 14 jours chez des patients mono-infectés par le VHC de génotype 1 ou co-infectés VIH-VHC de génotype 1 non répondeurs au traitement de référence.
<b>Etudes complémentaires de phase Ib</b>	EC1-03	Les interactions médicamenteuses entre l'alisporivir, le peginterféron et la rivavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 puis entre l'alisporivir et les antirétroviraux majeurs chez des patients VIH-VHC de génotype 1 et entre l'alisporivir et la méthadone chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 en cure de désintoxication.
	EC1-04	Les effets de l'alimentation et des sels minéraux sur l'absorption et le métabolisme de l'alisporivir chez des patients infectés par le VHC de génotype 1.
	EC1-05	Les ethnies particulières atteintes par le VHC de génotype 1.
	EC1-06	L'impact de l'alisporivir sur l'intervalle QT et l'apparition d'anomalies de l'ECG chez des patients infectés par le VHC de génotype 1.
	EC1-07	L'activité, la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'alisporivir chez les sujets âgés

		et les insuffisants rénaux infectés par le VHC de génotype 1.
<b>Etudes de phases IIb</b>	EC2-01	La contribution de la molécule au schéma thérapeutique de l'hépatite C chronique de génotype 1 en fonction de la dose avec la combinaison alisporivir + ribavirine.
	EC2-02	La durée du traitement en tenant compte de l'efficacité et de la tolérance à l'alisporivir en combinaison avec la ribavirine, comparée au traitement de référence (peginterféron + ribavirine + bocéprévir) dans deux populations : - les patients mono-infectés par le VHC de génotype 1, - les patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1.
	EC2-03	La stratégie thérapeutique en tenant compte de l'efficacité et de la tolérance vis-à-vis de l'alisporivir en combinaison avec : - la ribavirine comparée au traitement de référence du VHC de génotype 1 (peginterféron + ribavirine+ bocéprévir), - la ribavirine et un antiviral d'action direct (bocéprévir) comparés au traitement de référence du VHC de génotype 1 (peginterféron + ribavirine + bocéprévir).
	EC2-04	L'efficacité et tolérance de l'association alisporivir + ribavirine chez des patients ayant un hépatocarcinome et étant en attente de greffe en prévention de la réinfection post transplantation.
<b>Etudes de phase III</b>	EC3-01	La non infériorité de l'association alisporivir + ribavirine comparée au traitement de référence du VHC de génotype 1 (peginterféron + ribavirine+ bocéprévir) chez des patients adultes naïfs ou rechuteurs infectés par le VHC de génotype 1.

	EC3-02	La non infériorité de l'association alisporivir + ribavirine comparée au traitement de référence du VHC de génotype 1 (peginterféron + ribavirine+ bocéprévir) chez un plus grand nombre de patients adultes naïfs ou rechuteurs infectés par le VHC de génotype 1.
	EC3-03	L'efficacité de l'association alisporivir + ribavirine chez les patients VIH-VHC (génotype 1) traités par des antirétroviraux.
<b>Exemple possible d'étude de phase IV (post AMM)</b>	EC4-01	L'efficacité à long terme après l'arrêt de la bithérapie alisporivir + ribavirine chez des patients infectés par le VHC non cirrhotique qui ont une réponse virologique persistante.

*Remarque générale pour l'ensemble de ces études envisagées :*

Les études présentées ici sont conçues dans le respect de la déclaration d'Helsinki, des lignes directrices ICH, des BPF, des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et de l'ensemble des directives et règlements relatives aux essais cliniques et aux antiviraux C de chaque pays ou ensemble de pays où ont lieu ces études. Avant d'être inclus dans les essais cliniques chaque patient a, au préalable, donné son consentement libre, éclairé et écrit.

Selon l'ébauche de ligne directrice de l'EMA sur le développement des nouveaux antiviraux contre l'hépatite C chronique<sup>66, 67</sup>, le succès thérapeutique à la fin de chaque étude sera mesuré par l'obtention d'une charge virale inférieure à celle précédant le traitement pour les premières études, et par une charge virale indétectable 24 semaines après la fin du traitement (réponse virologique soutenue) pour le reste des études. Si les résultats révèlent la présence d'ARN du VHC à la 24<sup>ème</sup> semaine après l'arrêt du traitement ou si à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement ce taux est plus important qu'au début du traitement, le traitement sera considéré comme un échec et compté comme tel. Afin d'éviter l'émergence de résistances, le traitement de référence du génotype 1, peginterféron alpha + ribavirine + antiviral d'action directe de première génération, sera proposé au patient.

En Europe, en Amérique du Nord ainsi que dans la majorité des pays, un rapport annuel de sécurité des essais doit être remis obligatoirement aux autorités compétentes dans chaque pays concerné par l'étude. Par exemple, en Europe, il s'agit du « Development Safety Update

Report » (DSUR). Ce rapport évalue en continu les risques auxquels sont exposés les sujets pendant tout le développement clinique et informe régulièrement les autorités sur le profil de sécurité de la molécule en développement.

Dès le début des essais cliniques la pharmacovigilance doit être mise en place. Tous les événements et effets indésirables attendus ou non attendus graves doivent être notifiés par l'investigateur au promoteur qui doit en référer aux autorités compétentes et aux comités d'éthiques, plus ou moins rapidement selon leur gravité. En Europe, cela porte le nom de « Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction » (SUSAR) et aux Etats-Unis « Serious Adverse Event » (SAEs).

Le document fondamental du laboratoire sur la molécule en développement, le « Company Core Data Sheet » (CCDS), la brochure investigateur ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) font état de l'ensemble des données de sécurité et de pharmacovigilance qui seront rassemblées tout au long de la vie de l'alisporivir.

### **IV.3.1 Proposition d'études de phase Ib : preuve de concept**

Ces études déterminent le profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et de sécurité de l'alisporivir. La formulation, le dosage commercial, le rythme et les modalités d'administration de l'alisporivir seront déterminés en fonction des études de biodisponibilité, de pharmacocinétique et d'une étude sur les effets de l'alimentation. Les études proposées à mener sont décrites ci-dessous et les résultats souhaités sont présentés.

#### **IV.3.1.1 Etude EC1-01**

Ce premier essai permet de vérifier le mécanisme d'action et l'efficacité de l'alisporivir. Il s'agit d'une étude dite «Preuve de concept» mettant en évidence le potentiel thérapeutique de la molécule. Il permet aussi de déterminer une fourchette de doses appropriées dans laquelle la molécule est la plus active tout en étant sûre, et d'identifier les effets secondaires. Cette étude s'inspire d'une étude sur l'alisporivir réalisée chez des patients mono-infectés par le VIH et co-infectés VIH-VHC<sup>76</sup>.

EC1-01 correspond à la première administration de l'alisporivir à l'homme. L'objectif de cet essai est d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de 5 doses répétées d'alisporivir (1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg et 3000 mg) en monothérapie par voie orale, chez un petit groupe de patients mono-infectés par le VHC et co-infectés VIH-VHC, pendant sept jours consécutifs.

Ces deux populations sont stratifiées en raison de leur système immunitaire distinct. L'état du système immunitaire, immuno-déficient ou non, peut entraîner une modification de l'activité et du comportement de l'alisporivir dans l'organisme, et par conséquent un profil pharmacologique différent.

Les doses choisies doivent fournir une exposition plasmatique excédant la valeur de la dose efficace 50 (DE<sub>50</sub>) pour le génotype 1 du VHC. Le choix des doses prend en compte aussi les marges de sécurité identifiées lors des études de toxicité animale.

Selon les critères précédents, la dose de départ est fixée à 1000 mg/jour et la dose maximale est fixée à 3000 mg/jour. Les trois doses intermédiaires sont réparties entre ces deux doses. La conception de l'essai est résumée dans le tableau 20.

**Tableau 20: Doses administrées aux différents groupes de l'étude proposée EC1-01 pour l'alisporivir**

	<b>mg/jour</b>	<b>Nombre de patients inclus mono-infectés par le VHC</b>	<b>Nombre de patients inclus co-infectés VIH-VHC</b>
<b>Dose 1</b>	1000	3	3
<b>Dose 2</b>	1500	3	3
<b>Dose 3</b>	2000	3	3
<b>Dose 4</b>	2500	3	3
<b>Dose 5</b>	3000	3	3
<b>Placebo</b>	-	3	3

Cette monothérapie est de courte durée (7 jours) pour éviter l'apparition de résistances du virus. Cette phase est réalisée chez des patients atteints d'hépatite C chronique, naïfs de tout traitement contre le VHC et qui ont une fibrose compensée sans comorbidité significative. Ainsi, si des résistances se développent, le traitement de référence pourra être utilisé.

Il est estimé que ces sept jours sont suffisants pour établir la preuve de concept et fixer la dose maximale tolérée. Cette durée a été choisie :

- Pour des raisons éthiques.

Il s'agit de la première administration à l'homme et les participants à l'essai ont une virémie stabilisée. L'essai doit donc être le plus court possible et couvrir la première phase de décroissance virale.

- Pour limiter le développement des résistances.

Les études précliniques ont prouvé que le mécanisme d'action de l'alisporivir n'était pas propice à leur développement *in vitro*.

L'étude est résumée dans le tableau 21.

**Tableau 21: Caractéristiques de l'étude EC1-01 proposée pour l'alisporivir**

<b>Etude Phase Ib</b>	<b>Etude en doses répétées</b>
<b>Méthode</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude en double aveugle, randomisée, internationale, en groupes parallèles, en intention de traiter.</li> <li>- Administration de doses répétées pendant 7 jours consécutifs.</li> <li>- Attendre les résultats pour passer à la dose supérieure (règles d'arrêt).</li> <li>- Stratification des patients selon une mono ou une co-infection pour l'analyse des résultats.</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hommes et femmes âgés de 20 à 65 ans.</li> <li>- Mono-infectés par le VHC de génotype 1 (séquençage NS5B) ou co-infectés par le VIH-VHC.</li> <li>- Taux d'ARN viral VHC <math>\geq 2000</math> copies/mL et le cas échéant, taux d'ARN viral de VIH <math>\geq 5000</math> copies/mL et des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> <math>&gt; 250</math> cellules/mm<sup>3</sup>.</li> <li>- Sérologie négative pour l'hépatite B.</li> <li>- Infection du foie (score Métavir de A0F0 à A3F4)</li> <li>- Naïf de traitement contre le VHC.</li> <li>- Les femmes sont recrutées à condition qu'elles ne soient pas en âge de procréer ou qu'elles utilisent une méthode de contraception efficace.</li> <li>- Les hommes sont recrutés à condition que durant l'essai et pendant une période de 12 semaines après l'essai, ils s'engagent à utiliser une méthode de contraception efficace.</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients sous traitement ou ayant reçu récemment (<math>&lt; 1</math> mois) un traitement contre le VHC ou un autre traitement antiviral.</li> <li>- Déficience hépatique majeure.</li> <li>- Hypertension artérielle.</li> <li>- Insuffisance rénale (créatinine sérique 2 fois supérieure à la normale).</li> </ul>
<b>Protocole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilan biologique avant l'étude.</li> <li>- Administration de 5 doses ou du placebo pendant 7 jours à jeun, une dose différente par groupe et observation journalière.</li> <li>- Evaluation des paramètres pharmacocinétiques (ADME) par prélèvement sanguin le jour avant l'administration puis avant chaque administration et 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 12 heures après chaque dose d'alisporivir pendant les 7 jours.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détermination des taux sanguins d'ARN viral de VHC type 1 par RT-PCR.</li> <li>- Détermination de la concentration d'alisporivir par une méthode validée de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse, après une extraction liquide/liquide.</li> <li>- Observation clinique pendant 10 jours (pendant le traitement et 3 jours après la dernière dose) pour surveiller l'apparition éventuelle de réaction d'hypersensibilité et de choc anaphylactique.</li> <li>- <i>L'évaluation des paramètres de tolérance consiste en la surveillance quotidienne :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des modifications des signes vitaux,</li> <li>• de l'électrocardiogramme,</li> <li>• du bilan hématologique,</li> <li>• du bilan biochimique sanguin,</li> <li>• du rapport des événements cliniques indésirables.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Critère de jugement</b>	<p><u>Critère primaire d'évaluation de l'efficacité:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obtention d'une charge virologique inférieure au jour précédent le traitement.</li> </ul> <p><u>Critères secondaires d'évaluation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance.</li> <li>- Relation dose-effet.</li> <li>- Paramètres pharmacocinétiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentration maximale <math>C_{max}</math> (mg/mL).</li> <li>• Concentration minimale <math>C_{min}</math> (mg/mL).</li> <li>• Tmax (temps pour atteindre <math>C_{max}</math> en heures).</li> <li>• Aire sous la courbe ASC 0-24h (h.mg/L).</li> <li>• Clairance (L/h).</li> <li>• Volume apparent de distribution Vz/F.</li> <li>• Temps de demi-vie <math>t_{1/2}</math>.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Nombre de sujets</b>	6 patients par groupe.
<b>Centres</b>	3 centres agréés.
<b>Durée</b>	7 jours + 3 jours d'observation.

Les résultats attendus pour cette étude sont présentés ci-dessous :

- Activité de d'alisporivir<sup>76</sup>

La charge virale des patients co-infectés devraient diminuer :

- pour le VHC significativement par rapport au groupe placebo,
- pour le VIH non significativement par rapport au groupe placebo.

Une rechute est attendue à l'arrêt du traitement.

- Pharmacocinétique<sup>76</sup>

Les données attendues pour l'alisporivir sont:

- une phase d'absorption avec un pic de concentration 1 heure après l'administration,
- une phase d'élimination indiquant une pharmacocinétique multicompartimentale,
- un grand volume de distribution (6000 L en moyenne),
- une clairance plasmatique de 23,9 à 66,2 L/heure.

Si les résultats sont encourageants, des essais seront réalisés chez des patients non répondeurs au traitement de référence.

- Tolérance<sup>76</sup>

L'incidence des effets indésirables devrait être similaire dans les groupes de patients co-infectés et de patients traités par le placebo.

Les effets secondaires les plus fréquents seraient l'apparition d'un ictère, des douleurs abdominales, des bouffées de chaleur, des vomissements, de la fatigue et de la fièvre, tous de sévérité légère à modérée.

Une augmentation de la bilirubine est attendue pour les doses supérieures à 2 400 mg/jour<sup>76</sup>. Elle ne serait pas associée à une modification des ALAT, des ASAT, des phosphatases alcalines ou de  $\gamma$ GT et aucun résultat n'indiquerait une augmentation de l'hémolyse.

Il y aurait, en revanche, une nette augmentation des concentrations plasmatiques d'acides biliaires<sup>76</sup>. L'augmentation de la bilirubine et des acides biliaires seraient due à un blocage de la sécrétion biliaire. En effet, il y aurait une saturation ou une inhibition des transporteurs canaliculaires biliaires comme par exemple le système cMOAT « canalicular Multiple Organic Anion Transporter » qui permet l'excrétion canaliculaire d'anions organiques pour les doses supérieures à 2 400 mg/jour<sup>76</sup>.

De plus, une diminution du nombre des plaquettes est attendue chez un petit nombre de patients (7%)<sup>76</sup>. En conséquence, l'utilisation de l'alisporivir devra être limitée chez les patients présentant une thrombocytopénie.

Ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du traitement.

L'hyper-bilirubinémie étant dose dépendante, la dose maximale tolérée sera la dose en dessous de 2 400 mg/jour, c'est-à-dire 2 000 mg/jour.

Enfin, aucun signe de développement de résistance du VHC ne devrait être observé durant l'essai.

En conclusion, cet essai permettrait de conclure que :

- l'alisporivir réduit significativement la charge virale VHC, mais pas la charge virale du VIH,
- les paramètres pharmacocinétiques ont été établis,
- l'alisporivir a une dose maximale tolérée fixée à 2 000 mg/jour,
- l'alisporivir est bien toléré.

Si les résultats sont aussi encourageants, des essais seront mis en place chez des patients non répondeurs aux traitements de référence du VHC. Ainsi l'essai, EC1-02 a les mêmes objectifs que le précédent et est conçu de la même manière. Cependant la durée sera de 14 jours puisqu'il s'agira de patients non répondeurs au traitement de référence.

#### **IV.3.1.2 Etudes complémentaires de phase Ib proposées**

*Etude d'interaction médicamenteuse de l'alisporivir avec les antirétroviraux chez des patients co-infectés VHC-VIH : EC1-03*

D'après la ligne directrice de l'EMA relative à la recherche d'interactions médicamenteuses<sup>77</sup>, il est indispensable de s'enquérir de l'existence ou non d'interactions médicamenteuses entre l'alisporivir, la ribavirine, le peginterféron et les antirétroviraux classiquement utilisés dans le traitement des infections à VIH, avant d'utiliser ces molécules en association dans les essais cliniques des phases IIb et III.

Ces études ont lieu chez toutes les populations cibles telles que les patients ayant une maladie hépatique décompensée, les patients atteints de cirrhose ou les co-infectés VIH-VHC. Elles étudient les interactions médicamenteuses possibles sur le CYP3A4, en particulier chez les populations polymédiquées.

Il y a une hiérarchisation des essais en fonction de ces interactions. Lors de la conception du programme, la priorité est accordée aux études de co-administration avec d'autres médicaments lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique possible.

Les résultats des études précliniques d'interactions médicamenteuses servent de base à cette étude. Les molécules dont le mécanisme d'action diffère sont moins susceptibles d'interagir entre elles. L'objectif principal d'EC1-03 est d'évaluer les interactions médicamenteuses entre l'alisporivir et les molécules qui pourront être co-administrées. Les interactions médicamenteuses entre l'alisporivir (1 000 mg/j) et les médicaments de références des classes thérapeutiques suivantes doivent être étudiées.

Pour les patients mono-infectés par le VHC :

- le peginterféron,
- la ribavirine, analogue nucléosidique de la guanosine,
- le bocéprévir, antiviral d'action directe.

Pour les patients co-infectés VIH-VHC, en plus des traitements ci-dessus :

- le ténofovir, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse,
- l'atazanavir, inhibiteur de la protéase,
- l'éfavirenz, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse,
- le darunavir, stimulant des inhibiteurs de protéases.

Cette étude évalue la pharmacocinétique de l'alisporivir co-administré avec chacune de ces molécules ainsi que la sécurité et la tolérance de l'alisporivir administré avec ces molécules.

Il est intéressant aussi de rechercher s'il existe une interaction médicamenteuse possible entre l'alisporivir et la méthadone chez des patients infectés par le VHC et en cure de désintoxication. Cet essai étudiera donc la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de l'alisporivir co-administré avec la méthadone.

Toujours selon cette ligne directrice européenne, il est essentiel d'étudier l'effet de l'alimentation sur l'alisporivir et son métabolisme. C'est l'objectif de l'étude EC1-04. En effet, le rôle de la prise alimentaire sur le taux et le degré d'absorption de l'alisporivir administré par voie orale, est exploré en phases I-II afin d'adapter la dose, le rythme d'administration et les recommandations alimentaires lors des études de phase III.

EC1-04 est bâtie sur le même modèle qu'EC1-01 et 02 avec un groupe de patients naïfs et un groupe de patients non répondeurs prenant l'alisporivir à la dose de 1 000 mg/jour lors d'un repas copieux. La pharmacocinétique de l'alisporivir ainsi que ses métabolites principaux seront étudiés dans ces deux groupes et comparés aux études EC1-01 et 02 afin de connaître

l'effet de la nourriture et des sels minéraux sur le taux et l'importance de l'absorption de l'alisporivir.

Si cette étude démontre l'existence de recommandations spécifiques sur la manière de prendre le médicament vis-à-vis de la nourriture, ces informations seront mentionnées dans le RCP.

#### *Etude de l'alisporivir dans des ethnies particulières : EC1-05*

Le processus de métabolisation d'une molécule n'est pas le même dans toutes les ethnies. Il peut par exemple être plus ou moins rapide d'une population à l'autre, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité de la molécule.

En vue d'un enregistrement global dans les régions ICH et dans les régions non ICH, des patients asiatiques, afro-latins, américains et japonais devront participer aux études cliniques globales multinationales des phases I/Ib et III, dans des proportions permettant de démontrer que la pharmacocinétique de l'alisporivir n'est pas modifiée dans ces populations par rapport aux caucasiens.

S'il est trop difficile d'inclure des patients japonais dans ces études multinationales, selon la ligne directrice d'ICH E5<sup>78</sup> et la section 6.4 de la ligne directrice japonaise sur les études cliniques de pharmacocinétique, une étude de pharmacocinétique et de sécurité est localement réalisée chez des patients japonais. Il s'agit d'une étude dose/réponse de phase II dite étude de « bridging strategy ». Ces études peuvent aussi être faites en Corée du Sud.

EC1-05 suit la même méthode qu'EC1-01 et EC2-02. Si une étude locale en Asie est nécessaire, elle peut être réalisée par un sous-traitant local.

Afin de traiter l'ensemble de ces ethnies souffrant d'hépatite C chronique, l'équivalence des profils pharmacocinétiques doit être démontrée.

#### *Etude de l'impact de l'alisporivir sur l'intervalle QT et sur l'apparition d'anomalies de l'ECG : EC1-06*

La ligne directrice ICH E14 recommande d'évaluer le potentiel des médicaments à retarder la repolarisation cardiaque même si le médicament n'est pas un anti-arythmique<sup>79</sup>.

Cet essai permet d'évaluer l'effet de l'alisporivir sur la repolarisation cardiaque, donc sur l'intervalle QT/QTc et de savoir si cette molécule a des effets indésirables cardio-vasculaires, par la réalisation d'études approfondies de l'ECG dans des centres spécialisés.

L'essai est adapté aux résultats obtenus lors des essais de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de tolérance. C'est pourquoi cette étude n'est réalisée qu'en fin de phase I/Ib, juste avant de passer à la phase III.

*Etudes de l'alisporivir chez les patients âgés, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques, l'ensemble de ces études est désigné par EC1-07*

Ces études, comme les précédentes, sont obligatoires, mais en revanche elles ne sont pas requises dès le début du développement, contrairement aux autres. Elles commenceront après l'obtention des premiers résultats de phase III.

Par analogie de structure avec la ciclosporine A, nous émettons l'hypothèse que l'alisporivir a un métabolisme essentiellement hépatique. Les études précédentes étant réalisées chez des patients atteints d'hépatite C chronique, des études supplémentaires chez l'insuffisant hépatique ne sont pas requises. Les adaptations posologiques seront déjà prises en compte en fonction du métabolisme hépatique de cette population particulière.

La ciclosporine A est connue pour sa néphrotoxicité, donc toujours du fait de l'analogie de structure, des études seront réalisées chez l'insuffisant rénal afin d'adapter la posologie à cette population de patients.

Une étude de pharmacocinétique chez le sujet âgé de plus de 70 ans est aussi réalisée en conformité avec la ligne directrice ICH E7<sup>80</sup>.

Cette étude caractérisera la pharmacocinétique, la tolérance et la sécurité de l'alisporivir dans cette population. Avant l'obtention des résultats de cette étude, l'alisporivir sera déconseillée chez l'insuffisant rénal (Débit de Filtration Glomérulaire DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les résultats de ces études indiqueront si une adaptation posologique doit être envisagée chez les patients âgés et chez les insuffisants rénaux.

A l'issue de cette première phase, le laboratoire disposera des données de sécurité, de pharmacodynamie et de pharmacocinétique de l'alisporivir. Si les résultats de ces essais sont concluants, les essais de phase IIb envisagés pourront commencer.

#### **IV.3.2 Proposition d'études de phase IIb : dose et efficacité**

Lors des essais cliniques de phase IIb, l'alisporivir à différentes doses associé à la ribavirine est administré à un groupe de patients ciblés afin d'étudier son efficacité, de déterminer la fourchette de doses optimales qui pourrait être utilisée en pratique courante et d'évaluer sa sécurité avec plus de précision.

Ainsi qu'il l'a été expliqué quelques lignes plus haut, la FDA a suspendu les essais cliniques de l'alisporivir en combinaison avec le peginterféron et la ribavirine à cause de trois cas de pancréatite, dont un mortel, sur 1800 patients traités. Depuis, la pancréatite a été

répertoriée comme un effet indésirable rare de l'interféron. Cependant des études de toxicité doivent être réalisées afin d'innocenter complètement l'alisporivir et son association avec la ribavirine. C'est pourquoi, par précaution, nous n'utiliserons pas l'alisporivir avec l'interféron.

Les modalités d'administration (à jeun ou pendant les repas) de l'alisporivir seront déterminés par les résultats de l'étude complémentaire EC1-04 qui étudie l'effet de l'alimentation sur l'alisporivir et son métabolisme. Actuellement, ces résultats ne sont pas disponibles, mais nous savons que l'alimentation n'a pas d'effet sur le taux d'absorption de la ciclosporine. Par analogie avec la ciclosporine nous pensons que l'alimentation n'influence pas le taux d'absorption de l'alisporivir.

Le rythme d'administration sera déterminé par une étude de cinétique (phase Iib) comparant deux prises d'alisporivir par jour à une prise par jour. Pour le moment ces résultats ne sont pas disponibles, c'est pourquoi dans ce cas et afin de faciliter la compliance des patients la prise d'alisporivir sera calquée sur celle de la ribavirine. L'alisporivir sous forme de comprimé sera pris deux fois par jour lors des repas en même temps que la ribavirine. Selon les résultats d'EC1-04 et de l'étude de cinétique ces modalités seront révisées ou non.

Pour le génotype 1, il est recommandé de faire une étude de 24 à 28 semaines chez les patients naïfs et de 48 semaines chez les patients non répondeurs<sup>66, 67</sup>. Pour les génotypes 2 et 3 les études vont de 12 à 24 semaines<sup>66, 67</sup>. La durée peut être écourtée si :

- la charge virale du VHC est indétectable dès la 4<sup>ème</sup> semaine,
- il n'y a pas d'activité antivirale du traitement,
- le traitement n'est pas toléré.

Lors de la première étude de phase Iib, EC2-01, les participants sont naïfs de tout traitement contre le VHC afin de minimiser le développement de résistances et le risque de réponse virologique incomplète et qui pourraient compromettre les schémas thérapeutiques futurs.

Selon les résultats d'EC2-01, la deuxième étude de phase Iib pourra être réalisée chez des patients non répondeurs au traitement de référence antérieur.

Les groupes de traitement des essais de phase Iib doivent être directement comparables entre eux pour les doses utilisées, la stratégie suivie et la durée de l'étude. Par exemple, lorsque qu'une fourchette de dose sera étudiée dans plusieurs groupe, la stratégie thérapeutique suivie et la durée du traitement devront être les mêmes pour tous les groupes

afin de pouvoir les comparer entre eux. Le traitement contrôle correspond au traitement de référence du VHC de génotype 1 (peginterféron alfa 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale pendant les repas).

Enfin, pour que les essais puissent avoir lieu en double aveugle, il faut que tous les groupes de traitement avec l'alisporivir comprennent un placebo d'interféron et de bocéprévir lorsque cela est nécessaire. Il s'agit d'une injection sous-cutanée d'eau PPI, un des excipients du peginterféron, une fois par semaine pour le placebo d'interféron et d'un comprimé de lactose pour le placebo du bocéprévir.

Pendant les essais des phases IIb et III, pour chaque essai il y aura en parallèle une étude des résistances virologiques aux traitements administrés dans le but d'identifier et de caractériser l'ensemble des résistances émergentes.

Ces études de phase II proposées sont réparties en 4 essais. Les deux premiers évaluent successivement l'efficacité et la tolérance de l'association alisporivir + ribavirine chez les patients mono-infectés par le VHC et chez les patients co-infectés VIH-VHC. Le troisième cherche à améliorer la stratégie thérapeutique vis-à-vis du traitement de référence, en ajoutant à l'association alisporivir + ribavirine un antiviral d'action directe ou en ajoutant seulement à l'alisporivir un antiviral d'action directe chez les patients mono-infectés par le VHC de génotype 1. Enfin, le quatrième correspond à une étude chez des patients en attente de greffe en vue d'empêcher la réinfection après une transplantation hépatique.

#### **IV.3.2.1 Etude EC2-01**

Cet essai a comme objectifs d'évaluer la contribution de l'alisporivir associé à la ribavirine au schéma thérapeutique, selon la dose utilisée et de déterminer la dose thérapeutique optimale sûre qui sera administrée ultérieurement. L'étude EC2-01 est résumée dans le tableau 22.

**Tableau 22: Caractéristiques de l'étude EC2-01 proposée pour l'alisporivir**

<b>Etude de phase IIb</b>	<b>EC2-01</b>
<b>Méthode</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude en double aveugle, randomisée, multicentriques internationale, prospective, en intention de traiter.</li> <li>- Groupes traités en parallèle.</li> <li>- Détermination de la charge virale du VHC, du score de fibrose.</li> <li>- Stratification en fonction de la charge virale, du score de fibrose et du génotype IL-28B (CC ou non CC) porté par le chromosome 19.</li> <li>- Randomisation après l'obtention des données de RT-PCR, de score de fibrose et de l'IL-28B.</li> </ul> <p>5 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe 1</u> : alisporivir 400 mg deux fois par jour par voie orale (800 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine.</li> <li>- <u>Groupe 2</u> : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas+ ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine.</li> <li>- <u>Groupe 3</u> : alisporivir 600 mg deux fois par jour par voie orale (1200 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine).</li> <li>- <u>Groupe 4</u> : alisporivir 700 mg deux fois par jour par voie orale (1400 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous cutanée une fois par semaine.</li> <li>- <u>Groupe 5, le groupe contrôle</u> : peginterféron alfa 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début de la bithérapie (peg-INF + ribavirine).</li> </ul>

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes entre 18 et 70 ans atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 (séquençage NS5B) avec une charge virale ARN-VHC <math>\geq 1\ 000</math> UI/mL.</li> <li>- Disponibilité d'un score de fibrose (Métavir d'A0F0 à A3F4).</li> <li>- Pour les patients ayant une fibrose ou une cirrhose : disponibilité d'un résultat d'ultrasons sans suspicion de carcinome hépatocellulaire.</li> <li>- Sérologie négative pour le VHB</li> <li>- Fonction hépatique normale ou compensée (albuminémie <math>&gt;35</math> g/L, bilirubine totale <math>&lt; 25</math> <math>\mu\text{mol/L}</math>, rapport international normalisé - INR - de prothrombine <math>&lt; 1,5</math> et ASAT et ALAT <math>&lt; 6</math> fois la limite supérieure de la normale.</li> <li>- Nombre de globules blanc <math>&gt; 3,0 \times 10^9/\text{L}</math>, neutrophiles <math>&gt; 1,5 \times 10^9/\text{L}</math>, hémoglobine <math>&gt; 100</math> g/L et les plaquettes <math>&gt; 150 \times 10^9/\text{L}</math>.</li> <li>- Les femmes sont recrutées à condition qu'elles ne soient pas en âge de procréer ou qu'elles utilisent une méthode de contraception efficace</li> <li>- Les hommes sont recrutés à condition que durant l'essai et pendant une période de 12 semaines après l'essai, ils s'engagent à utiliser une méthode de contraception efficace.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Naïf de traitement contre le VHC.</li> <li>- Sérologie négative pour le VIH.</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mauvais état général défini par une échelle OMS standardisée.</li> <li>- Déficience hépatique majeure avec alpha-1-fétoprotéine sanguine <math>&lt; 50</math> <math>\mu\text{g/L}</math>.</li> <li>- Femmes enceintes ou allaitantes.</li> <li>- Hypertension artérielle.</li> <li>- Insuffisance rénale (créatinine sérique 2 fois plus élevée que la LNS).</li> </ul>
<b>Protocole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prélèvement sanguin avant la 1<sup>ère</sup> administration et régulièrement pendant le traitement avant et après l'administration. La tolérance est évaluée aux mêmes moments.</li> <li>- Date de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélection (examen clinique et prélèvement sanguin): Visite 1.</li> <li>• Randomisation et première administration : Visite 2.</li> </ul> </li> </ul> <p>Administration des traitements en cours d'étude: 24 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure de la réponse virale à la 4<sup>ème</sup> et à la 8<sup>ème</sup> semaines : Visites 3 et 4.</li> <li>• Mesure de la réponse virale à la 12<sup>ème</sup> et à la 24<sup>ème</sup> semaines : Visites 5 et 6.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi de la réponse virale à la 12<sup>ème</sup> et à la 24<sup>ème</sup> semaine post-traitement : Visites 7 et 8.</li> </ul>
<b>Critères de jugement</b>	<p><u>Critères primaires d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obtention d'une Réponse Virologique Soutenue (RVS) à la 24<sup>ème</sup> semaine après la fin du traitement dans la population incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement.</li> <li>- La tolérance est évaluée tout au long de l'étude par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• examen physique,</li> <li>• étude des signes vitaux,</li> <li>• ECG à 12 dérivations,</li> <li>• analyses hématologiques, biochimiques et urinaires,</li> <li>• détermination des événements indésirables imputables au traitement étudié,</li> <li>• proportion de patients ayant des effets indésirables graves ou ayant interrompu l'étude à cause d'effets indésirables.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de patients ayant une réponse virologique rapide (RVR) à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement dans la population en intention de traiter incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de l'alisporivir.</li> <li>- Proportion de patients ayant une réponse virologique précoce (RVP) à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement dans la population en intention de traiter incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de l'alisporivir.</li> <li>- Réponse biochimique: ALAT normalisée à la fin du traitement et 6 mois après la fin du traitement.</li> </ul>
<b>Nombre de sujets à inclure</b>	<p>Calcul par un statisticien du nombre de patients à inclure pour avoir un nombre suffisant de patients randomisés</p> <p>20 patients dans chaque groupe = 100 patients randomisés.</p>
<b>Nombre de centres</b>	<p>10 centres en :</p> <p>France, Italie, Pologne, Canada, Etats-Unis.</p>
<b>Durée de la recherche</b>	<p>20 mois (28 semaines de traitement et 52 semaines de suivi).</p>

En conclusion, cet essai devrait permettre de montrer que, pour le critère de jugement principal, l'association alisporivir + ribavirine est aussi efficace que le traitement de référence.

Dans EC2-01 nous nous attendons à ce que toutes les doses évaluées soient bien tolérées et aient une efficacité clinique significative. Ainsi les résultats de cette étude permettraient de déterminer la dose la plus faible qui a une efficacité maximale. Sur la base des résultats d'études cliniques publiées<sup>81-83</sup>, nous estimons cette dose à 500 mg deux fois par jour (1000 mg/jour) pour l'alisporivir et à 500 mg deux fois par jour (1000 mg/jour) pour la ribavirine. Ces doses seront utilisées dans les essais suivants.

#### **IV.3.2.2 Etude EC2-02**

EC2-02 a pour objectifs de vérifier l'efficacité, la tolérance et la sécurité de l'association alisporivir + ribavirine aux doses choisies précédemment chez des patients mono-infectés par le VHC et co-infectés VIH-VHC et d'optimiser la durée du traitement dans ces populations. Ici, les patients seront également stratifiés selon la mono-infection ou la co-infection.

Cette étude suit le même protocole que l'étude précédente à quelques différences près. Il y aura par exemple une double randomisation, la première avant de commencer l'étude et la deuxième à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement selon la réponse virologique précoce (RVP). Cette réponse virologique précoce étendue définit la durée du traitement, 28 ou 48 semaines.

Cette étude n'a que quatre groupes.

Chez les patients mono-infectés par le VHC :

- Groupe 1 : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas+ ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous cutanée une fois par semaine.
- Groupe 2, groupe contrôle : Peg-Interféron alpha 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début de la bithérapie (peg-INF + ribavirine).

Chez les patients co-infectés VIH-VHC :

- Groupe 3 : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas+ ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant

les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine + le traitement antirétroviral de référence.

- Groupe 4, le groupe contrôle : Peg-Interféron alpha 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début de la bithérapie (peg-INF + ribavirine) + le traitement antirétroviral de référence.

Les critères d'inclusion sont les mêmes que pour EC2-01, mais des patients non répondeurs aux traitements de référence du VHC pourront être inclus dans cette étude. Les patients atteints par le VIH inclus dans cette étude auront une charge d'ARN virale de VIH  $\geq$  5000 copies/mL et une concentration de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>  $>$  250 cellules/mm<sup>3</sup>.

Les critères d'exclusion sont identiques à EC2-01.

Cette étude comportant 25 patients dans chaque groupe, elle totalise donc 100 patients randomisés. La mesure de l'efficacité du traitement antirétroviral par le dénombrement des LT CD4<sup>+</sup> rentre dans les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Les visites sont identiques à celles d'EC2-01. Cependant à la semaine 12, il y aura une seconde randomisation expliquée dans la figure 16. En effet pour des raisons éthiques les patients qui n'ont pas de réponse virologique précoce à la semaine 12 seront d'emblée traités pendant 48 semaines, il en est de même pour les patients non répondeurs au traitement de référence afin de donner à ces deux groupes de patients toutes les chances de guérison. Cependant, la RVP chez les patients non répondeurs sera prise en compte dans l'interprétation des résultats. Selon les antécédents des patients, la double randomisation et donc la réponse virologique précoce à la semaine 12, la durée du traitement sera soit de 28 semaines, soit de 48 semaines.

## Semaine 12 de traitement

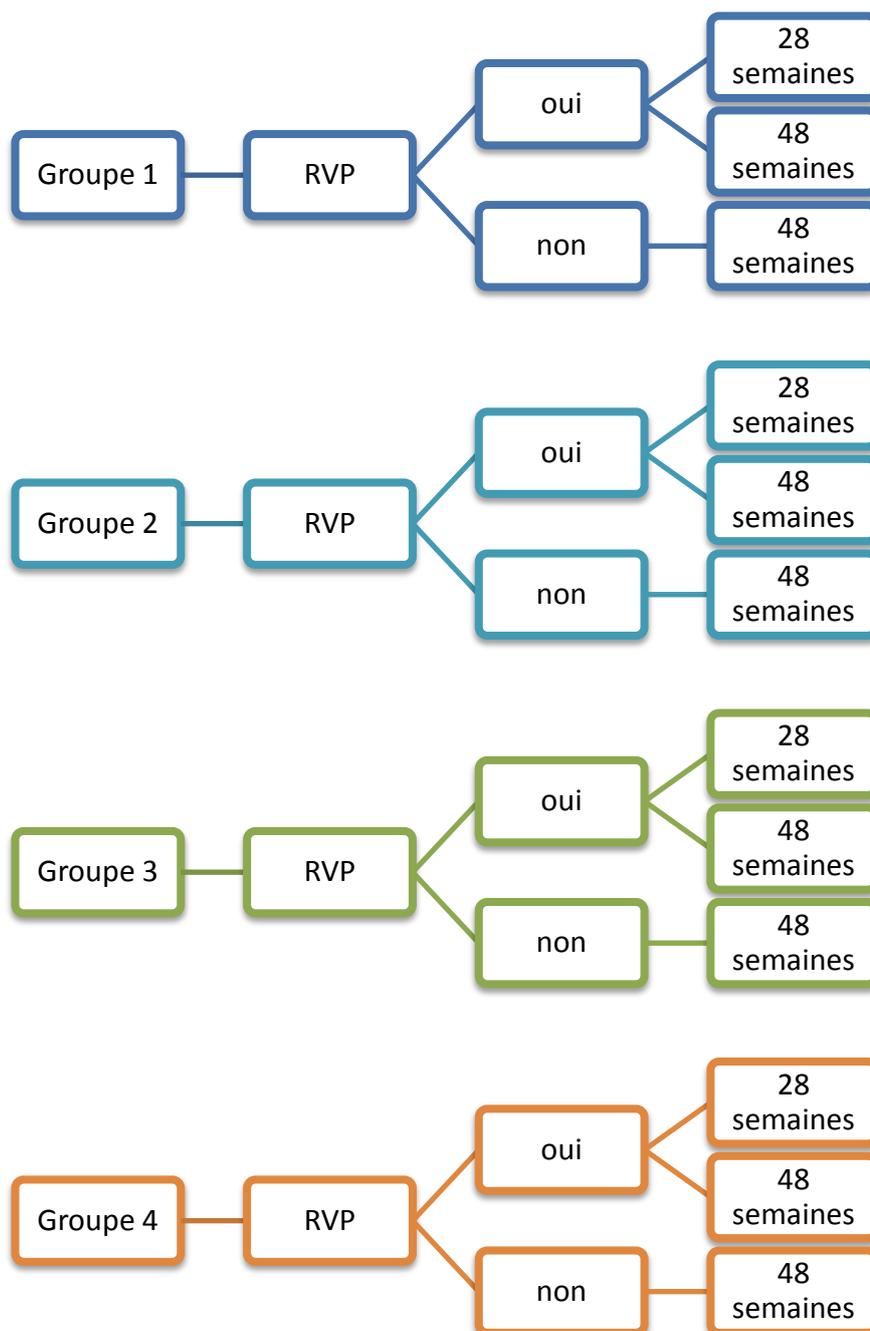


Figure 16: Schéma de la randomisation à la 12<sup>ème</sup> semaine de l'étude EC2-02

En conclusion, cette étude permettrait de confirmer que l'alisporivir en association avec la ribavirine inhibe la réplication du VHC de génotype 1 de façon efficace et sûre chez les patients mono-infectés et co-infectés VIH-VHC à la dose choisie.

Une diminution de la charge virale du VIH n'est pas attendue. Le critère secondaire relatif au dénombrement des LT CD4<sup>+</sup> sera évalué attentivement. L'alisporivir couplé à la ribavirine ne devrait pas entraîner une diminution de ce marqueur de la fonction immunitaire.

En fonction de la réponse virologique précoce obtenue à la semaine 12, EC2-02 permettra de déterminer la durée optimale de traitement des patients par cette association.

#### **IV.3.2.3 Etude EC2-03**

Les objectifs de cet essai sont de vérifier l'efficacité et la sécurité de l'alisporivir à la dose choisie en bithérapie avec la ribavirine et d'optimiser la stratégie thérapeutique, en comparaison avec le traitement de référence, en ajoutant à l'association précédente un antiviral d'action directe chez les patients mono-infectés par le VHC de type 1 ou en ajoutant seulement à l'alisporivir un antiviral d'action directe. En effet, les antiviraux d'action directe ayant un mécanisme d'action différent de l'alisporivir et de la ribavirine, ces trois types de molécules pourraient agir en synergie tout en diminuant les risques de résistance du VHC.

Cette étude a le même protocole qu'EC2-01. Cependant les patients naïfs mono-infectés par le VHC de génotype 1 sont traités pendant 28 à 48 semaine selon la RVP obtenue à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement. De plus dans les groupes traités par le bocéprévir il sera nécessaire de mesurer la virémie du VHC à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement (critère secondaire d'évaluation de l'efficacité du traitement). En effet ces patients selon la détection ou non de l'ARN du VHC à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement recevront du bocéprévir pendant 24 à 44 semaines après le début du traitement.

Cette étude compte 200 patients randomisés et divisés en quatre groupes (50 par groupe). Après randomisation, les traitements sont administrés comme suit :

- Groupe 1 : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine + placebo de bocéprévir par voie orale pendant les repas (à commencer 4 semaines après le début du traitement).
- Groupe 2 : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début du traitement + placebo de peginterféron en sous cutanée une fois par semaine.
- Groupe 3: alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début du traitement + placebo de

peginterféron en sous cutanée une fois par semaine + placebo de ribavirine par voie orale deux fois par jour pendant les repas.

- Groupe 4, le groupe contrôle : Peg-Interféron alpha 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début de la bithérapie (peg-INF + ribavirine) + le placebo de l'alisporivir par voie orale deux fois par jour pendant les repas.

En conclusion, cette étude permettrait de confirmer l'efficacité de l'alisporivir en combinaison avec la ribavirine sur le VHC ainsi que sa sécurité d'emploi.

EC2-03 donnerait des indications sur l'efficacité de l'alisporivir associé à un antiviral d'action directe ou en bithérapie avec la ribavirine combinée à un antiviral d'action directe. Cela permettrait de proposer une autre stratégie thérapeutique possible pour le traitement de l'hépatite C chronique.

EC2-03 fournira des données essentielles pour la détermination du schéma thérapeutique, de la méthodologie et des critères de jugement employés dans les études de confirmation de phase III.

Après cette étude et dans le cadre d'un partenariat avec un laboratoire développant un aussi antiviral contre le VHC, il serait intéressant d'étudier cette nouvelle association à ce stade du développement de l'alisporivir.

Afin de développer l'alisporivir dans d'autres populations spécifiques, telles que les patients en attente de greffes à partir de donneur vivant (foie) pour lesquels existe un réel besoin non couvert pour le moment par les thérapies existantes, des études supplémentaires de phase II sont envisageables.

Ainsi, EC2-04 déterminera si l'administration de l'association alisporivir + ribavirine pendant 28 semaines chez des patients ayant un hépatocarcinome et étant en attente de greffe est efficace et sûre pour empêcher la réinfection après la transplantation hépatique. L'efficacité de cette association est déterminée par l'obtention d'une réponse virologique soutenue 24 semaines après la transplantation hépatique. Cette étude sera multicentrique, se fera en ouvert, sur tous les génotypes du VHC. Elle sera divisée en deux étapes, pré et post transplantation, et comptera une centaine de personnes.

Le protocole sera le suivant :

- alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas pendant 28 semaines.

Avant et après la transplantation, les patients ont une visite de contrôle toutes les 4 semaines et pendant un an.

Ces études supplémentaires de phase IIb pourront avoir lieu pendant la demande d'autorisation de mise sur le marché d'alisporivir. Si leurs résultats sont positifs ainsi que la suite du développement de la molécule dans cette indication, alors il sera possible d'ajouter cette indication à l'alisporivir.

### **IV.3.3 Proposition d'études de phase III : efficacité par rapport au traitement de référence dans l'hépatite chronique à VHC de génotype 1**

Ces essais de plus grande envergure sont menés sur un grand nombre de patients, plusieurs milliers, représentatifs de la population mondiale de patients à laquelle s'adresse le traitement en développement. Lors de cette phase le produit est étudié sous sa forme galénique définitive, ici un comprimé. Pour le développement de l'alisporivir, la stratégie d'études cliniques de phase III envisagée est d'entreprendre d'abord une étude à grande échelle dans le but de démontrer l'intérêt thérapeutique de l'alisporivir et d'évaluer son rapport bénéfice/risque dans l'indication revendiquée: «Traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1, en association avec la ribavirine chez des patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec de traitement de référence précédent ». Ensuite, différentes études seront menées afin de comparer l'efficacité et la tolérance de l'alisporivir au traitement de référence dans diverses populations, telles que les patients co-infectés VIH-VHC en l'absence d'immunodépression.

A l'issue de la phase III, les résultats du développement clinique de l'alisporivir seront soumis aux autorités réglementaires nationales ou régionales pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, l'AMM.

Nous proposons d'effectuer dans un premier temps une étude de non infériorité, puis selon les résultats de cette étude précédente nous ferons une étude de supériorité qui pourra être transformée en une étude de non infériorité. Enfin une troisième étude, de non infériorité dans une population de patients co-infectés VIH-VHC sera mise en place.

### **IV.3.3.1 Etude EC3-01 : Etude de non-infériorité de l'association alisporivir + ribavirine comparée au traitement de référence dans l'indication d'hépatite C chronique revendiquée**

Cette étude a comme objectif principal d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'alisporivir par voie orale associé à la ribavirine en bithérapie ou en trithérapie avec le bocéprévir chez les patients atteints d'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1.

Dans un premier temps, il est nécessaire de prouver la non-infériorité de cette nouvelle association par rapport au traitement de référence qui associe le peginterféron, la ribavirine et le bocéprévir. Le delta de non-infériorité est défini comme la plus grande différence cliniquement acceptable entre le(s) groupe(s) testé(s) et le groupe contrôle. Cette non-infériorité sera analysée avec une marge de 10%.

Dans un deuxième temps, si la non-infériorité de l'association étudiée ici est démontrée dans la première étude de phase III, alors une étude de supériorité de l'association alisporivir-ribavirine par rapport au traitement de référence avec les mêmes critères sera entreprise. Cette dernière sera conçue de manière à ce que, si la supériorité n'est pas confirmée, l'étude pourra être transformée en une seconde étude de non-infériorité. Pour ce faire, une marge d'équivalence ainsi que les critères de validité seront fixés dans le protocole de départ.

Les objectifs secondaires d'EC3-01 sont d'évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients et l'impact économique global, en perspective payeur, de la prise en charge des patients à qui ce nouveau traitement est destiné. L'étude d'EC3-01 est résumée dans le tableau 23 et la figure 17.

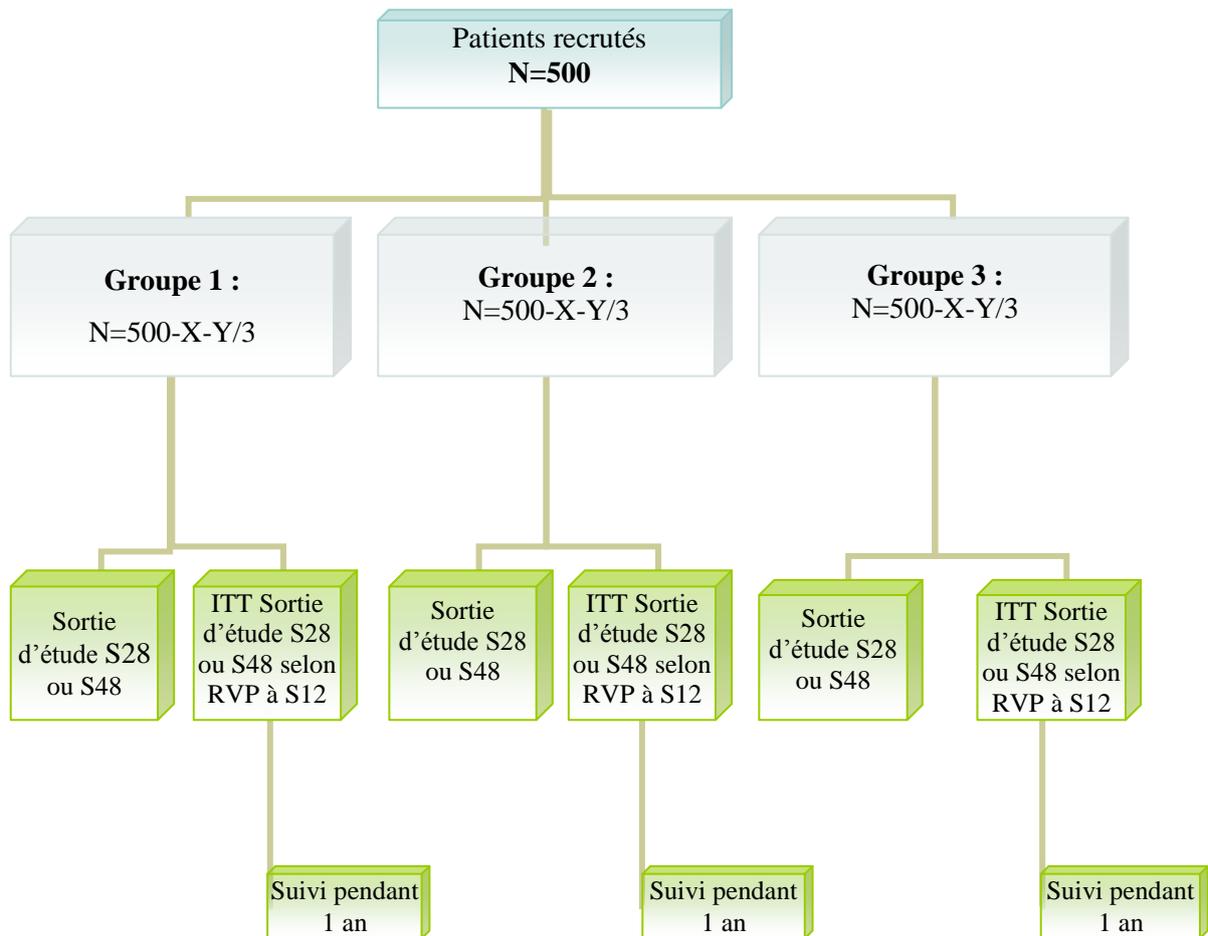
**Tableau 23: Caractéristiques de l'étude EC3-01 proposée**

<b>Phase III</b>	<b>EC3-01</b>
<b>Méthode</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Etude en double aveugle, randomisée, multicentrique internationale, prospective, en intention de traiter, interventionnelles.</li><li>- Groupes traités en parallèle.</li><li>- Détermination de la charge virale du VHC et du score de fibrose.</li><li>- Stratification en fonction de la charge virale, du score de fibrose, du statut du patient et du génotype IL-28B porté par le chromosome 19.</li><li>- Randomisation après l'obtention des données de RT-PCR, du score de fibrose et de l'IL-28B.</li><li>- Contrôlée par le traitement standard : peginterféron + ribavirine + bocéprévir + placebo de l'alisporivir.</li></ul>

	<p>2 études successives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étude de non-infériorité,</li> <li>- étude de non-infériorité ou de supériorité selon les résultats précédents.</li> </ul> <p>3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe 1</u> : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine + placebo de bocéprévir trois fois par jour par voie orale pendant les repas (à commencer 4 semaines après le début du traitement).</li> <li>- <u>Groupe 2</u> : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début du traitement + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine.</li> <li>- <u>Groupe 3, le groupe contrôle</u> : Peg-Interféron alpha 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + bocéprévir 800 mg trois fois par jour par voie orale (2400 mg/jour) pendant les repas à commencer 4 semaines après le début de la bithérapie (peg-INF + ribavirine) + placebo de l'alisporivir deux fois par jour par voie orale pendant les repas.</li> </ul>
<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de 18 à 60 ans atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 (séquençage NS5B) atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec de traitements précédents.</li> <li>- Taux d'ARN VHC <math>\geq</math> 1000 UI / mL évalué par RT-PCR au moment du dépistage, pas de limite supérieure.</li> <li>- Évaluation du foie avant le début de l'étude par une biopsie du foie dans les 3 ans ou par Fibroscan<sup>®</sup> dans les 6 mois.</li> <li>- Les femmes sont recrutées à condition qu'elles ne soient pas en âge de procréer ou qu'elles utilisent une méthode de contraception efficace.</li> <li>- Les hommes sont recrutés à condition que durant l'essai et pendant une période de 12 semaines après l'essai, ils s'engagent à utiliser une</li> </ul>

	méthode de contraception efficace.
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Co-infection par l'hépatite B ou par le VIH, sauf pour l'étude EC3-03.</li> <li>- Toute autre cause d'une maladie du foie que l'infection VHC.</li> <li>- ALT <math>\geq</math> 10 fois la LNS, plus d'un épisode d'élévation de la bilirubine (<math>&gt;</math> LNS) dans les 6 derniers mois.</li> </ul>
<b>Protocole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prélèvements sanguins avant la 1<sup>ère</sup> administration et régulièrement pendant le traitement avant et après l'administration. Evaluation de la tolérance aux mêmes moments.</li> <li>- Date de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélection (examen clinique et prélèvement sanguin): Visite 1.</li> <li>• Randomisation et première administration : Visite 2.</li> </ul> </li> </ul> <p>Administration des traitements en cours d'étude: 28 à 48 semaines selon la réponse virologique précoce à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure de la réponse virale à la 4<sup>ème</sup> et à la 8<sup>ème</sup> semaines : Visites 3 et 4.</li> <li>• Mesure de la réponse virale à la 12<sup>ème</sup> et à la 24<sup>ème</sup> semaines : Visites 5 et 6.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi de la réponse virale à la 12<sup>ème</sup> et à la 24<sup>ème</sup> semaines après la fin du traitement : Visites 7 et 8.</li> </ul>
<b>Critères de jugement</b>	<p><u>Critère primaire d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure de l'incidence du nombre de patients ayant une réponse virologique soutenue (RVS) à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi après la fin du traitement, dans la population incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement, par rapport à la thérapie standard.</li> <li>- Mesure de l'incidence du nombre de patients avec une réponse virologique précoce (RVP) à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement dans la population en intention de traiter incluant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins un traitement, par rapport à la trithérapie standard.</li> <li>- Recueil des effets indésirables afin de documenter le profil de sécurité de l'association.</li> </ul> <p><u>Critère secondaire d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de patients ayant une réponse virologique rapide (RVR)</li> </ul>

	<p>mesurée à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure de l'incidence du nombre de patients dans les groupes traités par le bocéprévir ayant une virémie (ARN du VHC) indétectable à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement afin de décider de la durée de traitement de ces patients (28 ou 48 semaines) en tenant compte aussi de la RVP</li> <li>- Variation des enzymes hépatiques (ALT et de bilirubine) et des profils hématologiques des patients (plaquettes, polynucléaires neutrophiles, hémoglobine) pendant la phase de traitement.</li> <li>- Proportion de patients ayant des mutations entraînant des résistances dans chaque groupe de traitement, mesurée toutes les 4 semaines pendant les 28 ou 48 semaines de traitements.</li> </ul>
<b>Nombre de sujets à inclure</b>	Calcul par un statisticien du nombre de patients à inclure pour avoir un nombre suffisant de patients randomisés.
	500.
<b>Nombre de centres prévu</b>	60 centres. États-Unis, Japon, Australie, Corée du sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam, Brésil, Mexique, Canada, France, Germany, Hongrie, Pologne, Romania, Russie, Royaume Uni, Espagne, Belgique, Hong Kong.
<b>Durée de la recherché</b>	Entre 20 mois (28 semaines de traitement et 52 semaines de suivi) et 25 mois (48 semaines de traitement et 52 semaines de suivi).
<b>Analyse statistique des données</b>	<p>Les analyses statistiques doivent être conçues avant le début de l'essai par un statisticien.</p> <p>Les informations concernant la cause d'un retrait de consentement par un patient ou un perdu de vue doivent être récoltées pour ne pas biaiser les analyses statistiques.</p>



**Légende :**

X : patients exclus car ne présentant pas tous les critères requis  
 Y : patients exclus car présentant une déviation au protocole  
 S : semaine de traitement  
 ITT : « Intention To Treat » ou Intention de Traiter

**Figure 17: Schéma de l'étude EC3-01 proposée**

En conclusion, cet essai permettrait pour les critères de jugement principaux, de démontrer une différence significative de la réponse virologique soutenue entre les groupes traités et le groupe 3 de contrôle, avec  $\alpha$  égale à 0,05. Cet essai permettrait aussi de déterminer si le profil de sécurité identique des trois traitements est identique et ainsi de conclure sur le rapport bénéfice/risque de l'association alisporivir + ribavirine et de l'association alisporivir + ribavirine + bocéprévir. Si l'efficacité de l'une ou de ces deux associations par rapport au traitement de référence associé au placebo est démontrée, les critères secondaires seront analysés.

Une deuxième étude pivot, EC3-02 ayant exactement le même protocole et les mêmes critères sera mise en place. L'unique différence entre EC3-01 et EC3-02 est le nombre de patients, plus important dans la seconde, N=1000.

Nous espérons que ces deux études démontreront, par rapport au traitement de référence :

- la non-infériorité de la bithérapie alisporivir + ribavirine,
- la supériorité de la trithérapie alisporivir + ribavirine + bocéprévir.

#### **IV.3.3.2 Etude EC3-03 : Efficacité de l'association alisporivir + ribavirine remplaçant le traitement de référence chez les patients co-infectés VIH-VHC de type 1 traités par des antirétroviraux**

L'objectif principal de cette troisième étude de phase III de non-infériorité est d'évaluer l'efficacité par la réponse virologique soutenue à la 24<sup>ème</sup> semaine après la fin du traitement, la sécurité et la tolérance de l'association alisporivir + ribavirine chez les patients co-infectés VIH-VHC soumis à une trithérapie antirétrovirale et déjà traités ou non pour leur hépatite C chronique.

Les objectifs secondaires de cette étude sont les mêmes que pour EC3-01 et EC3-02.

Cette étude aura le même protocole que les deux études pivot précédentes, mais elle n'inclura que des patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 non immunodéprimés.

Aux critères d'inclusion de ces deux essais s'ajoutent pour EC3-03 une charge en ARN viral de VIH  $\geq 5000$  copies/mL et des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>  $> 250$  cellules/mm<sup>3</sup>.

Comme précédemment, la durée du traitement, 28 ou 48 semaines, dépendra de la réponse virologique précoce, mesurée à la 12<sup>ème</sup> semaine du traitement.

EC3-03 inclura 400 patients randomisés et divisés en quatre groupes (100 par groupe). Après randomisation, les traitements seront administrés comme suit :

- Groupe 1 : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine + 2 inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de protéase.
- Groupe 2 : Peg-Interféron alpha 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de l'alisporivir deux fois par jour par voie orale pendant les repas + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de protéase.

- Groupe 3 : alisporivir 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de peginterféron en sous-cutanée une fois par semaine + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.
- Groupe 4 : Peg-Interféron alpha 2a 180 µg/semaine en une injection sous-cutanée + ribavirine 500 mg deux fois par jour par voie orale (1000 mg/jour) pendant les repas + placebo de l'alisporivir deux fois par jour par voie orale pendant les repas + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Les patients de cet essai auront une visite de contrôle toutes les 4 semaines après avoir reçu la dernière dose de leur traitement et seront suivis pendant 1 an.

En conclusion, cette étude permettrait de confirmer que l'association alisporivir + ribavirine inhibe la réplication du VHC de type 1 de façon plus efficace et sûre que la bithérapie peginterféron + ribavirine chez les patients co-infectés VIH-VHC après 28 semaines de traitement chez les « bon » répondeurs et après 48 semaines de traitement pour les autres. Une diminution de la charge virale du VIH n'est pas attendue. Le critère secondaire relatif au dénombrement des LT CD4<sup>+</sup> sera évalué attentivement. L'alisporivir couplé à la ribavirine ne devrait pas entraîner une baisse de ce paramètre de la fonction immunitaire.

#### **IV.3.4 Les études de phase IV : études après la mise sur le marché**

Ces études de phase IV se divisent en deux parties, les études cliniques post-AMM et les études observationnelles post-AMM.

Les essais cliniques ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, ils se poursuivent tout au long du cycle de vie du médicament.

Les essais dits de phase IV commenceront lorsque l'alisporivir sera enregistré, commercialisé et prescrit aux patients. Ils seront réalisés dans des conditions reflétant l'utilisation réelle de ce médicament dans l'indication prévue par l'AMM chez un très grand nombre de patients dans différents pays.

Ils ont pour objectifs, d'une part, d'approfondir les connaissances sur l'alisporivir dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer, à grande échelle, sa tolérance et son efficacité.

La surveillance de la pharmacovigilance de l'alisporivir permettra d'observer des effets indésirables rares qui n'avaient pas été détectés lors des phases précédentes.

D'autre part, ces essais permettront d'obtenir des informations pratiques sur l'utilisation, le choix de la dose ou encore l'utilisation hors AMM de l'alisporivir.

Les études observationnelles post-AMM, avec ou sans prescription médicale (enquête pharmaco-économique, épidémiologique, etc.) ont pour but d'observer et de documenter les pratiques médicales ou d'évaluer en pratique courante le rapport efficacité/tolérance.

Les études de phase IV ne sont pas considérées comme nécessaires lors de l'approbation du dossier d'enregistrement par les autorités réglementaires, mais sont importantes pour optimiser l'utilisation du médicament. Elles permettent de :

- mettre en évidence des interactions médicamenteuses et les analyser,
- favoriser, si besoin, la mise au point de nouvelles formulations galéniques plus efficaces et plus sûres,
- envisager des extensions d'indications thérapeutiques possibles,
- documenter l'efficacité, le risque du médicament en pratique courante et ainsi de maintenir positif le rapport bénéfice/risque tout au long de la vie du médicament.

Un rapport bénéfice/risque favorable est essentiel à la pérennité d'un produit sur le marché, en particulier lors des renouvellements de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le rapport bénéfice/risque peut être modifié par :

- de nouveaux effets indésirables graves, non détectés étant donné les effectifs limités et la courte durée des études des phases précédentes,
- le mésusage ou l'usage hors-AMM,
- les interactions médicamenteuses,
- le mode de prescription,
- la prescription aux personnes âgées ou aux enfants, ces indications n'étant pas étudiées ici avant la mise sur le marché.

D'un point de vue éthique et réglementaire, si ce rapport devient défavorable, le médicament devra être réévalué dans les délais les plus brefs.

Afin de compléter ces études de phase IV, en 2006 il a été créé un réseau européen des centres de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie' « European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance » (ENCePP®)<sup>84</sup>. Ce réseau est coordonné par l'EMA en collaboration avec des experts européens en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie. Il s'agit d'un outil clé dans la stratégie de gestion des risques au niveau européen. L'objectif de ce réseau est de renforcer de façon pro-active la surveillance

post-AMM des médicaments et de manière totalement transparente et indépendante, notamment grâce au lancement de sa base de données publique en 2010.

#### **IV.3.4.1 Proposition d'études post-AMM de phase IV**

Les études de phase IV envisageables pour l'alisporivir sont résumées dans le tableau 24. Elles ont pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'alisporivir dans ses conditions réelles d'utilisation et d'en évaluer les pratiques. Cette liste est non exhaustive et les études proposées sont en lien avec les observations déduites des essais précédents et de l'indication prévue pour l'alisporivir.

**Tableau 24: Résumé des études de phase IV envisageables pour l'alisporivir**

<b>Type d'étude</b>	<b>Référence de l'étude</b>	<b>Objectif(s) de l'étude</b>	<b>Protocole</b>	<b>Médicament et dosage étudiés</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Population étudiée</b>
Efficacité	EC4-01	Etude multicentrique, randomisée évaluant le taux de réponse virologique après l'arrêt de la bithérapie alisporivir + ribavirine chez des patients infectés par le VHC non cirrhotiques qui ont une réponse virologique soutenue persistante.	Prospective, ouverte, randomisée, contrôlée.	bithérapie par voie orale alisporivir (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour)) et ribavirine (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour))	144 semaines de suivi	90	Adultes mono-infectés par le VHC de génotype 1 (score Métavir AOF0 à A3F4)

Efficacité et sécurité	EC4-02	Etude de cohorte, multicentrique randomisée évaluant l'état de santé des patients ayant reçu une bithérapie avec l'alisporivir et avec les patients ayant pris une le traitement de référence, rapport bénéfice/risque.	Prospective, ouverte, randomisée, contrôlée.	bithérapie alisporivir par voie orale (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour)) et ribavirine (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour)) contre bi ou trithérapie (selon le génotype du VHC et son traitement de référence).	144 semaines de suivi	150	Adultes mono-infectés par le VHC de génotype 1 à 6 (score Métavir AOF0 à A3F4)
Efficacité	EC4-03	Analyse des quasi-espèces virales afin d'évaluer l'efficacité de la trithérapie pour prévenir les risques de résistance du VHC.	Comparaison de groupe de patients témoins ayant soit VHC $\geq$ 1000 UI/mL soit VHC $\leq$ 1000 UI/mL.	trithérapie par voie orale alisporivir 500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour) + ribavirine (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour)) + bocéprévir (800 mg 3 fois par jour (2400 mg/jour))	168 semaines	105	Adultes avec une hépatite C chronique compensée.

Phase IV	EC4-04	Etude Prospective des pratiques cliniques non interventionnelles.	Un seul groupe en ouvert.	bithérapie par voie orale alisporivir (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour)) et ribavirine (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour))	156 semaines	500	Adultes mono-infectés par VHC, de génotype 1 à 6.
Phase IV	EC4-05	Efficacité et sécurité de la bithérapie alisporivir + ribavirine en pratique clinique chez des patients naïfs.	Un seul groupe en ouvert.	bithérapie par voie orale alisporivir (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour)) et ribavirine (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour))	52 semaines	25	Adultes mono-infectés par VHC de génotype 1, naïfs de tout traitement (score Métavir A0F0 à A3F4)
Phase IV	EC4-06	Utilisation préventive de l'alisporivir chez des patients traités par des immunosuppresseurs (greffe hépatique).	Prospective, randomisée, ouverte.	alisporivir (500 mg 2 fois par jour (1000 mg/jour)) en continu comparé à un traitement en cures courtes pour observer la réactivation du VHC pendant et l'immunosuppression	Environ 15 mois	100	Adultes mono-infectés infectés par VHC de génotype 1 ayant un traitement immunosuppresseur.

Pendant ces études, la pharmacovigilance surveillera et préviendra les risques d'effets indésirables résultant de l'utilisation de l'alisporivir, que ces risques soient potentiels ou avérés.

#### **IV.3.4.2 La pharmacovigilance en Europe appliqué à l'alisporivir**

Le système européen de pharmacovigilance a été réformé en 2010 afin de mieux l'adapter au marché pharmaceutique unique, de renforcer et d'harmoniser le système de notification des effets indésirables en les centralisant, en particulier dans la base Eudravigilance<sup>85</sup>. Cette réévaluation de la pharmacovigilance a renforcé l'importance de l'évaluation médicale du rapport bénéfice/risque tout au long de la vie du médicament.

Dans un souci de transparence, de partage des ressources et de centralisation, les patients ainsi que les associations de patients sont maintenant impliqués dans la pharmacovigilance en plus des professionnels de santé (pharmaciens, médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes). Ils peuvent être notificateurs et avoir accès aux données de pharmacovigilance.

L'EMA a élargi ses missions de pharmacovigilance. Un comité pour l'évaluation des risques de pharmacovigilance, le PRAC, a été formé en 2012. Il est responsable de la sécurité, de l'évaluation et du suivi des médicaments dans leur condition réelle d'utilisation (AMM, hors AMM). Il a aussi un rôle dans l'élaboration et l'évaluation des études post-AMM de sécurité et dans les audits de pharmacovigilance. Il publie les informations de sécurité de façon transparente et pro-active.

Une fois l'alisporivir sur le marché, le laboratoire titulaire de l'AMM suivra son utilisation en permanence et informera les autorités de toute modification de nature à influencer sur son AMM.

Après avoir fourni les informations de sécurité, de tolérance et d'efficacité, le laboratoire actualisera toutes les informations relatives à ce médicament. Par exemple il devra notifier toute utilisation hors AMM connue et tous les effets indésirables. Une attention particulière sera portée aux effets indésirables observés lors des essais cliniques.

L'alisporivir est une nouvelle substance active. A ce titre, elle sera inscrite sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée.

En pratique, cela signifie qu'il y aura un lien électronique vers les informations du produit et le résumé du plan de gestion des risques sur le site de l'EMA.

Un triangle inversé est le symbole spécifique mentionnant sur le RCP et la notice que « l'alisporivir fait l'objet d'une surveillance supplémentaire ». Il sera retiré de cette liste au bout de 5 ans, lors du renouvellement de l'AMM. Cette durée peut être prolongée si trop peu de patients ont été exposés au traitement ou s'il y a eu des signalements d'effets indésirables graves susceptibles de remettre en cause le profil de sécurité de ce médicament.

Le laboratoire titulaire de l'AMM doit mettre à jour le dossier permanent de son système de pharmacovigilance, le « Pharmacovigilance System Master File » (PSMF) concernant l'alisporivir. Il s'agit d'une description détaillée du système de pharmacovigilance qui est mis en place. Ce système doit permettre de détecter les signaux de pharmacovigilance. Les résultats des audits de ce système doivent figurer dans le PSMF. Le laboratoire doit pouvoir fournir ce dossier dans les 7 jours suivant une demande des autorités réglementaires.

Si un effet indésirable présumé en lien avec l'alisporivir survient, il faudra le notifier aux pays de l'Union européenne et aux pays tiers. Les effets indésirables graves devront être enregistrés sur Eudravigilance dans les 15 jours, les effets indésirables non graves dans les 90 jours.

Les effets indésirables graves peuvent conduire à la modification du RCP, un retrait ou une suspension de l'AMM ou de l'utilisation. En cas de risque pour la santé publique, le laboratoire pourra modifier son RCP par une mesure de restriction urgente. Elle peut être appliquée en 24 heures et fera l'objet d'une variation de type II dans les 15 jours.

Une fois l'alisporivir sur le marché, le rapport bénéfice/risque sera revu lors du dépôt électronique du rapport périodique de l'évaluation du bénéfice risque, le « Periodic Benefit Risk Evaluation Report » (PBRER). Il permet d'actualiser les données de sécurité recueillies mondialement et de modifier le RCP s'il y a eu un changement du profil de sécurité. Il sera soumis tous les 6 mois pendant les 2 ans suivant l'AMM, puis une fois par an les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans (immédiatement sur demande).

Le laboratoire fera des études de sécurité post-AMM, les « Post Authorisation Safety Studies » (PASS). Elles permettront d'identifier, de décrire, de quantifier et de confirmer le profil de sécurité du médicament. Elles vérifieront aussi l'efficacité des mesures de gestion prises pour évaluer les risques. Ces études peuvent être réalisées par des essais cliniques ou des études non interventionnelles. Elles n'ont pas de but promotionnel.

Les protocoles et les amendements à ces études de sécurité doivent être soumis au comité européen pour l'évaluation des risques de pharmacovigilance, le « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) ou à l'autorité nationale si l'étude n'est menée que dans un seul pays. Le rapport final doit être soumis avec son résumé dans les 12 mois qui suivent la fin de l'étude. Les résumés du protocole et du rapport final seront rendus publics.

Les études d'efficacité post-AMM, les « Post Autorisation Efficacy Studies » (PAES), peuvent être une condition pour l'obtention de l'AMM, par exemple lorsqu'un sujet ayant traité à l'efficacité du produit a été identifié, mais qu'il ne peut être résolu qu'une fois le produit sur le marché.

Elles mesurent l'efficacité du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et à long terme. Leurs résultats fournissent des informations complémentaires importantes aux autorités compétentes et au laboratoire titulaire de l'AMM qui leur permettent d'évaluer si l'autorisation de mise sur le marché doit être maintenue telle quelle ou modifiée, voire même retirée. Elles ne sont pas promotionnelles.

En conclusion il faut souhaiter que toutes les données issues des études de phase IV permettront au laboratoire et aux autorités réglementaires d'assurer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'alisporivir. Elles permettront de maintenir le produit sur le marché et de prolonger son cycle de vie le plus longtemps possible, notamment en démontrant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'alisporivir dans d'autres indications thérapeutiques. De cette façon, l'alisporivir sera pérennisé et suppléera de réels besoins médicaux.

#### **IV.3.5 Conclusion sur les essais cliniques de l'alisporivir**

La stratégie d'enregistrement décidée en amont du développement conditionne les essais cliniques. Elle anticipe l'indication, les populations visées, mais aussi les pays où auront lieu les essais.

Les essais cliniques, essentiellement, les études pivots de phase III appuient les indications revendiquées par le médicament lors de la demande d'AMM. Les différences significatives qui seraient observées tout au long du développement en faveur de l'association alisporivir + ribavirine permettraient de conclure à un avantage clinique de cette dernière sur le traitement standard en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance.

Au vu des résultats précliniques et des résultats cliniques attendus, l'alisporivir devrait permettre d'obtenir une réponse virologique rapide et soutenue par voie orale en deux prises quotidienne, tout en limitant l'émergence de VHC résistants. De plus, l'ensemble des données de sécurité récoltées tout au long du développement révèlent jusqu'à présent une bonne tolérance de cette molécule<sup>76, 81-83</sup>. Les effets indésirables observés sont des douleurs abdominales, des vomissements, des bouffées de chaleur, de la fatigue, des maux de tête et de la fièvre. Tous seraient de sévérité légère à modérée, non significatifs d'un point de vue statistique et ne remettraient pas en cause le profil de sécurité de l'alisporivir. Seule l'augmentation de la bilirubinémie accompagnée d'un ictère est significativement imputable à l'alisporivir<sup>61, 76</sup>. Cependant cet effet indésirable est réversible et non associé à une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et  $\gamma$ GT). Une fois le produit sur le marché, une attention particulière sera portée sur ces effets indésirables lors des études de phase IV. Le rapport bénéfice/risque étudié tout au long du développement est la clé de voûte de l'alisporivir pour aboutir à son autorisation de mise sur le marché. Il est aussi d'une grande importance pour assurer la longévité de l'alisporivir sur le marché. Tout au long du développement et une fois le médicament commercialisé, ce rapport doit rester positif.

Ainsi cette molécule serait une option efficace, sûre et pratique pour remplacer l'interféron. Compte tenu des données issues des essais précliniques et attendues des études cliniques, un laboratoire désirant commercialiser l'alisporivir, sous forme de comprimés, en association avec la ribavirine pourrait revendiquer l'indication suivante :

Traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1, en association avec la ribavirine chez des patients adultes mono-infectés ou co-infectés par le VIH de type 1 atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou non répondeurs au traitement standard antérieur.

D'autres essais cliniques mis en place après la première vague d'études présentées précédemment permettront d'étendre les indications thérapeutiques de l'alisporivir. Par exemple, le laboratoire pourra étendre l'AMM de l'alisporivir en association avec la ribavirine aux autres génotypes du VHC, notamment au génotype 4 proche du génotype 1 pour ce qui est de la durée de traitement et du risque de rechute. Ainsi, le nombre de patients potentiellement utilisateurs de l'alisporivir sera beaucoup plus vaste.

Grâce au mécanisme d'action original de l'alisporivir, encore pas totalement élucidé, de nouvelles études précliniques ont été mises en place dans le traitement d'autre(s) maladie(s)<sup>63, 86</sup>. Le laboratoire développant l'alisporivir se lancera peut-être sur de nouvelles pistes de développement, assurant ainsi son maintien sur le marché.

L'alisporivir est la dénomination internationale de cet analogue non immunosuppresseur de la ciclosporine A. Afin d'enregistrer cette molécule comme une spécialité pharmaceutique, un nom commercial doit lui être attribuée. Cette nouvelle entité chimique est destinée à inhiber la réplication du VHC. Compte tenu de son indication et de sa DCI, le nom commercial que nous proposons ici choisi Calispo<sup>®</sup>, la première lettre représente le virus de l'hépatite C et le c de chronique, le reste du nom correspond aux premières lettres de la DCI de cette nouvelle entité chimique. Il est important de noter que le nom commercial proposé ici n'est pas le nom donné par le laboratoire développant actuellement l'alisporivir. Dans la suite de ce travail, notamment pour la stratégie d'enregistrement, le nom commercial sera utilisé en parallèle de sa DCI, l'alisporivir.

## V Les documents complémentaires au développement général de l'alisporivir : le PIP et le PGR

Le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) sont des documents complémentaires au développement général de l'alisporivir. Néanmoins, ils sont à prendre en considération pour un laboratoire souhaitant développer l'alisporivir ; ils sont nécessaires à sa stratégie d'enregistrement, à sa mise sur le marché et à son maintien sur le marché.

Le premier est une disposition du règlement pédiatrique du Parlement et du Conseil Européen, en lien avec le développement général de l'alisporivir chez les adultes.

Le second résume l'ensemble des dispositions de pharmacovigilance et les interventions mises en place pour minimiser les risques potentiels de l'alisporivir avant et après sa demande d'enregistrement.

La première partie présente le plan d'investigation pédiatrique et la seconde partie est consacrée au plan de gestion des risques.

### V.1 Le Plan d'investigation Pédiatrique

#### V.1.1 Intérêt du développement pédiatrique

De nos jours, l'hépatite C chronique peut être présente dans la population pédiatrique lorsqu'il y a eu une contamination mère-enfant pendant l'accouchement, soit dans 5 à 10% des cas<sup>11</sup>, ou lors d'une contamination intrafamiliale dans les pays développés. Dans les pays en voie de développement, d'autres voies de contamination sont possibles comme la transfusion sanguine. Cette maladie chronique semble avoir une faible prévalence dans la population pédiatrique, la clairance du virus avant 3 ans étant possible et la progression de l'atteinte hépatique lente. Cependant, le développement de l'alisporivir pour le traitement de l'hépatite C chez les enfants est nécessaire. En effet, comme chez les adultes, l'hépatite C chronique peut avoir de graves conséquences et entraîner des greffes de foie. Cependant les données épidémiologiques dans les populations pédiatriques atteintes d'hépatite C chronique dans le monde sont peu nombreuses.

En Europe, pour répondre aux problèmes de l'utilisation hors AMM de certains médicaments et aux difficultés des essais cliniques chez l'enfant, le Parlement européen et le Conseil ont rédigé un règlement pour encadrer et développer les médicaments chez l'enfant. Ce règlement du Parlement Européen et du Conseil Européen n° 1901/2006, entré en vigueur en janvier 2007, fixe la réglementation relative aux médicaments à usage pédiatrique dans l'Union européenne<sup>87</sup>.

Un laboratoire développant une spécialité dont la substance active est l'alisporivir devra s'engager à fournir au Comité Pédiatrique de l'Agence Européenne (PDCO), en début de phase II, un PIP. C'est un document de base sur lequel reposent le développement et l'autorisation de mise sur le marché des médicaments pédiatriques.

Il contient un calendrier détaillé et décrit les mesures proposées en vue de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique.

Le développement pédiatrique fait partie intégrante du développement du médicament. Ce plan est dynamique, il évolue et se modifie au cours du temps selon l'avancée des connaissances sur le médicament en développement en matière de sécurité et d'efficacité.

Il est indispensable pour toute nouvelle demande d'AMM :

- pour un nouveau produit,
- pour une nouvelle indication,
- pour une nouvelle forme galénique,
- pour une nouvelle voie d'administration.

Il est obligatoire de soumettre les données pédiatriques résultant d'études pédiatriques au moment de la soumission du dossier d'enregistrement ou de soumettre un document attestant de l'obtention d'une dérogation ou d'un report de ces études.

Cependant, la réglementation octroie des facilités et des avantages pour le développement d'un PIP :

- conseils gratuits,
- prolongation du CCP de 6 mois même si l'indication pédiatrique n'est pas accordée, etc.

*Remarque* : La FDA aux Etats-Unis, comme l'EMA en Europe, incite tous les laboratoires souhaitant développer un traitement contre l'hépatite C chronique à entreprendre un développement pédiatrique en parallèle du développement chez l'adulte.

Le « Pediatric Research Equity Act » (PREA) décrit le cadre réglementaire du développement pédiatrique des produits de santé aux Etats-Unis.

### **V.1.2 Le Plan d'investigation Pédiatrique appliqué à l'alisporivir en Europe**

La ligne directrice EMA CPMP/ICH/2711/99 décrit la réglementation relative au plan d'investigation pédiatrique<sup>88</sup>. Elle précise le format et le contenu du PIP à soumettre au PDCO.

Le PIP doit contenir:

- des études évaluant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique susceptibles d'être concernées;
- la description de toutes les mesures qui pourront être prises pour adapter la formulation à l'usage pédiatrique pour la rendre acceptable, plus sûre, plus facile à administrer et plus efficace ;
- le programme et les délais des études par rapport aux essais cliniques entrepris chez l'adulte.

Le PIP est structuré en 6 parties<sup>88</sup> :

- partie A: renseignements administratifs et informations sur le produit;
- partie B: développement du produit et renseignements sur la maladie dans la population adulte et pédiatrique;
- partie C: demande de dérogations spécifiques d'un produit, pour certains groupes de la population pédiatrique dérogation partielle possible ;
- partie D: plan d'investigation pédiatrique (indication, cible, résumé des données non et cliniques, schémas des protocoles d'études dans la population pédiatrique, formulation pédiatrique envisagée, etc.) ;
- partie E: demandes de report qui devront être justifiées ; ils peuvent s'appliquer à un ou plusieurs groupes de la population pédiatrique ;
- partie F: annexes contenant la brochure investigateurs, la bibliographie...

Le plan d'investigation pédiatrique proposé ici détaille seulement les parties principales. Ces sections sont examinées de près par le PDCO et permettent d'envisager la suite du développement de l'alisporivir dans la population pédiatrique. La possibilité de reporter, voire de ne pas réaliser certaines études sera dûment motivée, particulièrement par des études précliniques sur des animaux juvéniles.

*Remarque:* Dans ses recommandations (CHMP/ICH/2711/99)<sup>88</sup>, le CHMP reprend la ligne directrice ICH E11<sup>89</sup> qui définit les tranches d'âge suivantes :

- prématurés,
- nouveau-nés : de 0 à 27 jours,
- nourrissons : de 28 jours à 23 mois,
- enfants : de 2 à 11 ans,
- adolescents : de 12 à 16 - 18 ans (selon le pays).

### V.1.2.1 Partie A: renseignements administratifs et informations sur le produit

#### *AI Détails sur le produit et aperçu de la demande*

Le tableau 25 résume brièvement les informations administratives concernant l'alisporivir.

**Tableau 25: Informations administratives sur l'alisporivir**

<b>Règlementation à laquelle se réfère le PIP</b>	Article 7 de la réglementation pédiatrique (CE) n° 1901/2006
<b>Demandeur</b>	Laboratoire XYZ
<b>Substance active</b>	cyclo[L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)-6-octenoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthyl-D-alanyl-N-éthyl-L-valyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucyl]
<b>DCI</b>	alisporivir
<b>Nom de spécialité</b>	Calispo, XXXX, YYYY, ZZZZ
<b>Type de produit</b>	Nouvelle entité chimique
<b>Code ATC</b>	Pas disponible
<b>Aire thérapeutique</b>	Maladies infectieuses

Le tableau 26 résume en quelques lignes la demande d'autorisation de mise sur le marché de l'alisporivir.

**Tableau 26: Bref résumé de la demande d'AMM européenne de l'alisporivir**

<b>Maladie</b>	Traitement de l'hépatite C chronique
<b>Forme galénique</b>	Comprimé pour les adultes, forme orale liquide (sirop) à développer pour la population pédiatrique
<b>Dosage</b>	500 mg par jour en deux prises journalières mais le dosage sera déterminé chez l'homme en fonction des études de phase Ib et IIb
<b>Voie d'administration</b>	Orale
<b>Indication proposée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'alisporivir est indiqué en association avec la ribavirine pour le traitement des enfants âgés de 3 ans à 11 ans atteints d'hépatite C chronique de type 1, naïfs ou non.</li> <li>- L'alisporivir est indiqué en association avec la ribavirine pour le traitement des adultes atteints d'hépatite C chronique de type 1, co-infectés ou non par le VIH naïfs ou non.</li> </ul>
<b>Indication du PIP</b>	Traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1

*A2 Information réglementaire sur les essais cliniques liés au développement pédiatrique*

Les essais cliniques à réaliser dans la population pédiatrique seront des essais de phase III. Pour ces essais il serait souhaitable de recruter environ une cinquantaine de sujets dans des pays à forte incidence : Egypte, Chine, Pakistan, Etats-Unis d'Amérique, Europe, etc.

*A3 Statut réglementaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit*

A l'heure actuelle, l'alisporivir est enregistré nulle part.

*A4. Conseil formulé par toute autorité réglementaire concernant le développement du produit, pédiatrique ou non*

Le laboratoire pourra solliciter un avis scientifique du CHMP pour le développement de sa spécialité, notamment pour le traitement de la population pédiatrique.

La soumission du PIP a lieu tôt dans le développement du produit. Au plus tard, il doit être soumis après la réalisation des premiers essais de pharmacocinétique et de tolérance chez les adultes. C'est-à-dire pendant les phases I/IIb.

Parallèlement à la demande d'enregistrement, les données relatives au PIP devront être fournies.

### **V.1.2.2 Partie B: développement général du produit incluant les informations sur la maladie**

#### *B1 Discussion des similitudes et des différences de l'hépatite C chronique de type 1 au sein de différentes population*

- Aspects de l'hépatite C et diagnostic de l'hépatite C chronique (voir I.4 et I.5).
- Epidémiologie dans la population pédiatrique (voir II.1.4).
- Exemple de molécules en développement et une réponse possible : l'alisporivir (voir III.2.2 et III.2.3).

#### *B2 Méthodes actuelles de diagnostic, de prévention et de traitement*

La partie diagnostic de l'hépatite C chronique correspond en partie à cette section (voir partie I.5). Cependant, chez les enfants et les adolescents susceptibles d'être infectés par le VHC, il y a tout d'abord une première évaluation de leurs facteurs de risque.

Ont-ils été exposés à des produits sanguins contaminés, leur mère était-elle infectée par le VHC?

Le dépistage de l'hépatite C est recommandé pour les catégories d'enfant suivantes :

- les enfants nés de mères infectées par le VHC,
- les enfants et adolescents adoptés à l'étrangers ou réfugiés,
- les enfants et les adolescents ayant des antécédents de transfusion sanguine dans les régions où le dépistage universel n'est pas une pratique de routine,
- les enfants et adolescents infectés par le VIH,
- les adolescents qui ont utilisé des drogues injectables illicites même une seule fois,
- les adolescents qui ont eu plusieurs partenaires sexuels,
- les enfants et les adolescents qui sont victimes d'agression sexuelle,
- les enfants et les adolescents qui ont subi des blessures non intentionnelles par piqûre d'aiguille non préalablement stérilisée.

Actuellement, aucun vaccin n'est disponible pour protéger contre l'infection par le VHC.

Chez les enfants de 3 à 18 ans, le traitement repose sur le même principe que chez les adultes. La durée du traitement dépend aussi du génotype. Le traitement de l'hépatite C dans la population pédiatrique est controversé, il n'y a pas de consensus universel. De plus, l'administration sous-cutanée de peginterféron et l'ensemble des effets secondaires pouvant être graves, dus à la fois au peginterféron et à la ribavirine, ainsi que le taux de réponse insuffisant au traitement soulignent la nécessité de nouvelles options efficaces de traitement. Ces nouveaux traitements devront améliorer la sécurité, la tolérance, la durée et l'adhésion des patients adultes et pédiatriques.

L'objectif principal du traitement chez les enfants, suggéré par les experts en hépatologie pédiatrique, est l'éradication de l'infection pour empêcher l'apparition de complications. Par conséquent, le but n'est pas le traitement d'une maladie du foie en cours, mais plutôt la prévention d'une pathologie hépatique future.

### *B3 Bénéfice thérapeutique important et réponse à un besoin thérapeutique*

Afin de permettre au comité pédiatrique d'évaluer le PIP, il faut inclure dans le dossier une comparaison entre l'alisporivir et les méthodes actuelles de prévention et de traitement de la maladie faisant l'objet de l'indication prévue dans la population pédiatrique.

La majorité des patients pédiatriques infectés par le VHC présente des séquelles hépatiques minimales malgré une réplication virale active et une inflammation. Néanmoins, chez certains enfants et adolescents, le VHC se réplique activement et provoque une inflammation hépatique chronique. Ce groupe aura besoin d'un traitement. De plus, l'alisporivir est susceptible d'apporter un réel bénéfice thérapeutique chez les enfants pour lesquels de nombreuses difficultés de traitement existent. A cause des risques pour la sécurité et du manque d'efficacité des stratégies actuelles dans la population pédiatrique, comme chez les adultes, tout élargissement de l'arsenal thérapeutique est souhaité par les professionnels de santé et les patients. Grâce à son mécanisme d'action original, l'alisporivir peut être une nouvelle option thérapeutique. En effet, selon les données précliniques actuelles, l'activité d'alisporivir sur les différents mécanismes de la réplication du VHC pourrait se révéler plus efficace et moins toxique que l'association de référence.

Conformément aux alinéas de l'article 2.3.3 B3 de la Directive 2008/C243/01 de la Commission Européenne, le bénéfice thérapeutique de l'alisporivir repose sur les éléments suivants<sup>90</sup>:

- une amélioration de l'efficacité attendue dans la population pédiatrique par rapport à la norme de soins de l'affection concernée,
- une amélioration escomptée de la sécurité en ce qui concerne les effets indésirables ou les erreurs éventuelles de traitement dans la population pédiatrique par rapport à la norme de soins l'affection concernée,
- une amélioration du programme de dosage ou de la méthode d'administration (nombre de prises par jour, administration orale, durée du traitement réduite) se traduisant par l'amélioration de la sécurité, de l'efficacité, de la tolérance ou de la prise du traitement,
- la mise à disposition prévue d'une nouvelle formulation appropriée pour certaines tranches d'âges,
- un mécanisme d'action différent présentant un avantage potentiel pour la population pédiatrique en termes d'amélioration de l'efficacité et de la sécurité,
- une amélioration escomptée de la qualité de vie de l'enfant/adolescent.

### **V.1.2.3 Partie C: demande(s) de dérogation(s) spécifique(s) du produit**

#### *C1 Revue de(s) demande(s) de dérogation(s)*

Le laboratoire souhaitant développer l'alisporivir pour traiter l'hépatite C chronique, pourrait demander une dérogation, justifiée, pour les classes d'âge suivantes selon les recommandations EMA/ICH<sup>88</sup>:

- prématurés et nouveau-nés (0 à 27 jours),
- enfants en-dessous de 3 ans,
- adolescents de 12 à 18 ans.

#### *C2 Motifs d'octroi d'une dérogation spécifique*

Selon le réseau européen contre l'hépatite C pédiatrique<sup>91</sup>, 24% des enfants contaminés par leur mère ont une clairance spontanée du virus dans leurs trois premières années de vie. Néanmoins, le taux de persistance de l'ARN du VHC entre 3 et 5 ans après l'infection reste le même et la clairance spontanée du virus devient rare. Cela suggère que les enfants infectés par leur mère et qui n'ont pas éliminé le virus pendant leurs trois premières années de vie ont très peu

de chance de l'éliminer ensuite. Sur la base de ces données et de l'ébauche de la ligne directrice de l'EMA sur l'hépatite C chronique<sup>66</sup>, une dérogation pour les enfants de moins de 3 ans sera jugée appropriée.

La dérogation pour les adolescents se base sur les effets secondaires observés avec d'autres médicaments de la classe des antiviraux. Les inhibiteurs de protéases sont pourvoyeurs de syndrome métabolique dans cette population pédiatrique en pleine croissance. De plus, l'alisporivir est associé pour le moment à la ribavirine. Or cette molécule est connue aussi pour ralentir la croissance des adolescents. C'est pourquoi une dérogation chez les adolescents est nécessaire.

Selon les recommandations de l'EMA<sup>66</sup>, les adolescents et les enfants de moins de 3 ans sont exclus des essais cliniques des produits utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique. D'autre part la présentation clinique de la maladie peut être différente entre l'enfant et l'adulte, mais, la réponse aux traitements est comparable à partir de 5 ans. Ainsi, l'extrapolation des résultats des études pour les enfants de moins de 5 ans est impossible, mais elle est possible pour les 12-18 ans. Les essais cliniques spécifiques de l'alisporivir dans la population pédiatrique se feront chez les enfants de 3 à 11 ans.

#### **V.1.2.4 Partie D: le plan d'investigation pédiatrique**

##### *D1 Stratégie générale proposée pour le développement pédiatrique*

Voir partie V.1.1 Intérêt du développement pédiatrique

Pour la suite du développement, il sera nécessaire d'adapter la dose à la population pédiatrique, voire la forme galénique. En effet, une forme liquide doit être envisagée chez les enfants. Des essais cliniques de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de tolérance devront être faits en ce sens.

Le développement pédiatrique commencera lorsque les études cliniques chez l'adulte auront montré une réelle efficacité et une innocuité.

- Indication retenue :  
l'alisporivir en combinaison avec la ribavirine est indiqué dans le traitement des enfants de 3 à 11 ans atteints d'hépatite C chronique de type 1, naïfs ou non et ayant une sérologie positive au VHC.
- Tranche d'âge sélectionnée :  
les enfants de 3 à 11 ans (< 12 ans).
- Informations sur la qualité, les données cliniques et non cliniques :  
cette section présente les données du développement pharmaceutique de l'alisporivir et la brochure investigateur contenant les synopsis des essais non cliniques et cliniques envisagés chez l'homme.

### *D2 Stratégie relative aux aspects pharmaceutiques*

Cette partie détaille les aspects chimiques, biologiques et galéniques à considérer pour l'administration de l'alisporivir selon la tranche d'âge concernée. L'évaluation tient compte du développement pharmaceutique de l'alisporivir et aborde les problèmes essentiels comme la nécessité d'adapter la formulation et la dose de l'alisporivir à la classe d'âge choisie. Elle prend aussi en considération les avantages qu'offre la formulation ou la forme pharmaceutique développée pour les enfants.

Pour l'alisporivir chez les enfants de moins de 5 ans, il serait intéressant de développer une forme liquide. Le développement d'un sirop permettrait de s'affranchir de certaines contraintes comme la difficulté des enfants à ingérer un comprimé et le risque de fausse route. Cette forme serait donc bien adaptée aux enfants de moins de 5 ans. Il faudra penser à faire des études de palatibilité sur les formes orales solides et liquides. Ces études pour l'alisporivir se feront chez des enfants de 3 à 11 ans avant les études cliniques de phases IIb. En effet, il est essentiel que le goût du produit et sa consistance soient bons afin de permettre la suite du développement en pédiatrie de l'alisporivir.

### *D3 Stratégie relative aux aspects non cliniques*

Cette section présente la stratégie de développement non clinique qui s'ajoute au développement non clinique classique. Si les données relatives à la sécurité humaine et les études

précédemment effectuées sur les animaux ne sont pas jugées suffisantes pour garantir le profil de sécurité de l'alisporivir chez les enfants, de nouvelles études devront être mises en place sur des animaux juvéniles. Ces études se feront au cas par cas. La pharmacologie, la pharmacocinétique ainsi que la toxicité devront être prises en considération.

#### *D4 Stratégie relative aux aspects cliniques*

Cette partie compare, motive, explique et analyse la stratégie suivie pour le développement de l'alisporivir chez les enfants par rapport au développement standard envisagé chez l'adulte. Les données des études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et d'efficacité/sécurité faites chez l'adulte devront être prises en considération pour le développement pédiatrique.

Elle expose la démarche clinique qui vise à soutenir le développement de l'alisporivir dans l'indication et la tranche d'âge couvertes par le PIP.

Dans le dossier du PIP, les choix de ou des doses, de(s) formulation(s) et de(s) voie(s) d'administration doivent être expliqués et argumentés. Les données nécessaires à la réalisation des études cliniques pédiatriques, obtenues pendant les phases III chez les adultes, doivent être précisées afin d'établir un lien entre les études cliniques pédiatriques et le calendrier des études prévues dans le plan de développement général. Le PIP doit démontrer qu'il existe un réel intérêt à développer l'alisporivir chez les enfants. Il doit prouver que les sujets destinés à être inclus dans les essais sont représentatifs de la population dans laquelle l'alisporivir sera indiqué.

#### *D5 Mesures pour le développement dans la population pédiatrique*

Cette partie joue un rôle clé, dans la détermination de l'avis que rendra le comité pédiatrique et donc dans la décision que prendra l'EMA vis-à-vis du PIP. Elle présente :

- un tableau général récapitulatif de toutes les études non cliniques et cliniques envisagées ou en cours pour l'alisporivir,
- une revue de chacune des études envisagées ou en cours ainsi qu'un aperçu des étapes du développement pharmaceutique de l'alisporivir,
- un synopsis du protocole de chacune des études envisagées ou en cours,
- un résumé du protocole de chacune des études envisagées ou en cours pour l'alisporivir.

Par exemple les éléments suivants devront être détaillés selon l'étude et son état d'avancement :

- le type d'étude,
- le plan de l'étude,
- le type de contrôle de l'étude (placebo ou contrôle actif avec la dose à administrer) et sa justification,
- Les méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes entre eux vis-à-vis du critère ou des critères d'évaluation primaire (s), etc.

#### **V.1.2.5 Partie E : Demande(s) de report**

Les demandes de report d'études cliniques pédiatriques sont présentées au moment de la soumission du PIP. Elles doivent être argumentées et justifiées par des motifs scientifiques ou techniques ou par des raisons liées à la santé publique. Le règlement pédiatrique stipule qu'un report doit être accordé :

- lorsqu'il est approprié de mener des études chez les adultes avant de commencer des études sur la population pédiatrique,
- lorsque la réalisation d'études cliniques dans la population pédiatrique prend plus de temps que chez les adultes.

Tout avis favorable à un report de la part de l'EMA précise les délais à respecter pour le commencement ou l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures concernées.

Pour l'alisporivir, pour des raisons de sécurité, une demande de report sera demandée pour la classe des enfants jusqu'à ce que les premières données d'efficacité et de sécurité des essais de phase III chez les adultes atteints d'hépatite C chronique de type 1 soient connues.

Le laboratoire souhaitant développer l'alisporivir devra soumettre à l'EMA un rapport annuel décrivant l'état d'avancement des études pédiatriques.

## V.2 Le Plan de Gestion des Risques

### V.2.1 Définition du Plan de Gestion des Risques en Europe

En Europe et dans la Communauté européenne, le plan de gestion des risques doit être conforme à la Directive 2010/84/UE<sup>92</sup> qui modifie la Directive 2001/83/UE<sup>93</sup> ainsi qu'à l'article 6 du Règlement (UE) N°726/2004<sup>87</sup> et au Règlement N°1235/2010<sup>94</sup>. Le PGR prend aussi en considération les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPP).

Un laboratoire souhaitant mettre l'alisporivir sur le marché européen demandera une procédure d'enregistrement centralisée et à ce titre, selon les Directives et les Règlements énoncés plus haut, un PGR sera soumis parallèlement du dossier d'AMM. De plus, l'alisporivir est une nouvelle entité chimique destinée à être utilisée dans une population à risque, les patients ayant une pathologie hépatique. Ainsi, l'alisporivir sera inscrit sur la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire dont le PGR tient compte.

Dans la Communauté européenne, le plan de gestion des risques est une description détaillée du système de gestion des risques qui est un ensemble d'activité de pharmacovigilance et d'intervention visant à identifier, décrire, prévenir et minimiser les risques potentiels ou non liés au médicament.

Il décrit le niveau de certitude avec lequel l'efficacité observée dans les essais cliniques sera retrouvée en pratique médicale courante et il décrit s'il est nécessaire de mettre en place d'éventuelles études d'efficacité post-AMM. Le PGR détaille les mesures d'intervention pour identifier, décrire, prévenir et minimiser les risques associés à un produit et comment évaluer l'efficacité de ces mesures. Le PGR présente aussi les obligations post-AMM imposées, qui conditionnent l'AMM du médicament.

Le but du système de gestion des risques est de s'assurer que les avantages du médicament dépassent ses risques avec la plus grande marge possible pour la population ciblée. Il permet de garantir la sécurité d'emploi du médicament et son bon usage tout au long de son cycle de vie, par une surveillance active et orientée des risques dès la mise sur le marché. Il permet également de connaître les conditions réelles d'utilisation en pointant les pratiques dangereuses.

Avant la mise sur le marché, le PGR identifie les risques connus et potentiels ; une fois le médicament sur le marché, il fixe les moyens à mettre en œuvre pour repérer les risques non

prévus. Il est unique et commun à l'ensemble des pays de la Communauté Européenne, spécifique du produit, de la population à traiter, des options thérapeutiques, de la nature et de l'importance du risque.

Le PGR présenté ci-dessous correspond au PGR initial obligatoire lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe. Le PRAC, est chargé de son évaluation, en collaboration avec le (co)-rapporteur du CHMP. Il transmet son avis au CHMP qui pourra le suivre ou non. Les autorités nationales doivent implémenter les mesures écrites dans le PGR au niveau de leur territoire.

*Remarque* : Aux Etats-Unis l'équivalent du PGR est le « Risk Evaluation Mitigation Strategy » (REMS). Il présente la stratégie d'évaluation de la sécurité du produit après sa mise sur le marché américain. Il inclut un guide de prise en charge thérapeutique pour les médecins avec tous les éléments nécessaires pour utiliser en toute sécurité le médicament, une notice patient en particulier.

## **V.2.2 La structure du PGR de l'alisporivir en Europe**

En Europe, le PGR de l'alisporivir sera mis à jour tout au long de la vie du médicament, en particulier lorsque le titulaire de l'AMM a connaissance d'une information pouvant avoir un impact sur son rapport bénéfice/risque. Le PGR mis à jour peut être soumis en même temps que le rapport périodique d'évaluation des bénéfices/risques, PBRER, si les données mises à jour dans le PGR sont dues à des données provenant du PBRER. En cas d'un changement important de l'AMM, comme l'ajout d'une nouvelle indication, le PGR est mis à jour.

Le plan de gestion des risques comporte:

- des informations générales sur le produit, l'alisporivir,
- une description du profil de sécurité d'emploi de l'alisporivir, la « safety specification », qui prend en compte les données précliniques, cliniques et d'expositions,
- un plan de pharmacovigilance adapté pour chaque risque avec des actions spécifiques décrites selon un calendrier bien détaillé,
- un plan pour les études post- AMM d'efficacité,
- une évaluation du besoin ou non d'une activité de minimisation des risques,
- un plan de minimisation des risques si nécessaire et justifié qui vise à réduire ou contrôler l'utilisation du médicament,

- un résumé des activités du PGR.

### **V.2.2.1 Partie I du PGR : Informations générales sur le produit**

Les informations générales sur le produit sont listées ci-dessous.

- nom de spécialité : Calispo<sup>®</sup>, XXXX, YYYY, ZZZZ,
- substance active : alisporivir,
- numéro de code du médicament (base EudraVigilance): à déterminer,
- procédure d'autorisation : procédure centralisée,
- nom du demandeur d'AMM : Laboratoire XYZ,
- date et pays de la première autorisation de mise sur le marché dans le monde : les 28 états membres de l'Union européenne, plus la Norvège, le Lichtenstein et l'Islande, date prévisionnelle proposée, 4<sup>ème</sup> trimestre 2016,
- date de lancement : date prévisionnelle proposée, 1<sup>er</sup> trimestre 2017,
- brève description du produit : analogue non immunosuppresseur de la ciclosporine A, undécapetptide cyclique de synthèse, qui cible et se fixe à la cyclophiline A de la cellule hôte du virus de l'hépatite C (l'hépatocyte) et inhibe son activité enzymatique. Ainsi, il n'y a pas d'isomérisation des prolines de la protéine virale NS5A et donc la réplication du VHC n'a pas lieu ;
- indications :
  - o le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, en association avec la ribavirine chez les patients adultes mono-infectés ou co-infectés par le VIH, atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un traitement précédent ;
  - o le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, en association avec la ribavirine chez les patients pédiatriques (enfants de 3 à 11 ans) atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un traitement précédent.

### **V.2.2.2 Partie II du PGR: la « Safety specification » ou spécification de sécurité<sup>94</sup>**

La « Safety specification » est une description des données de sécurité d'emploi du produit. Cette partie résume les données non-cliniques et cliniques, dans le but d'identifier :

- **Les risques identifiés « importants »** : c'est un problème de sécurité pouvant avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque pour lequel il existe une association avec le médicament, par exemple une relation temporelle et une corrélation biologique.
- **Les risques potentiels « importants »** : c'est un problème de sécurité pouvant jouer sur le rapport bénéfice/risque pour lequel l'association avec le médicament est évoquée, mais doit être confirmée, par exemple une tendance non significative ou sur un organe cible chez l'animal.
- **Les informations manquantes « importantes »** : ce sont des informations non disponibles avant la demande d'autorisation, par exemple dans des populations à risque (enfants), et nécessaires pour appréhender le profil de sécurité d'emploi du produit, après commercialisation.

Le risque potentiel du médicament est déterminé grâce au recueil des données non cliniques (pharmacologie générale, pharmacologie de sécurité, toxicité et interactions médicamenteuses) et cliniques, recueillies tout au long du développement de l'alisporivir.

Les données de sécurité répertoriées lors des études cliniques sont regroupées puis complétées au fur et à mesure de leurs disponibilités. Les données susceptibles d'être recueillies sont décrites ci-dessous:

- Les limites de la base de données de sécurité humaine, de pharmacovigilance :

Une première approche de la sécurité de l'alisporivir a lieu grâce aux essais cliniques; les données ne sont donc pas exhaustives. Les patients ont été exposés à ce médicament pendant une certaine durée, à une certaine dose. Les connaissances sur l'alisporivir et son utilisation sont limitées aux populations exposées à ce traitement. Mais les patients recrutés dans les essais cliniques sont souvent peu représentatifs de la population réellement exposée au produit (population plus variée, doses différentes). Une surveillance post-commercialisation est indispensable en termes de sécurité et d'efficacité.

- Populations non étudiées en pré-AMM, en relation avec les critères d'exclusion :
  - ✓ *La population pédiatrique* : les études pour l'enfant de 3 à 11 ans sont détaillées dans le PIP. Pour les adolescents de 12 à 18 ans, les données seront extrapolées de l'adulte et seront confirmées par des études cliniques ultérieures si aucun problème de tolérance chez l'animal juvénile n'a été détecté ;

- ✓ *Les sujets âgés* : les sujets âgés (> 65 ans) sont exclus des essais cliniques, leur système immunitaire pouvant être affaibli. De plus ils courent des risques d'insuffisances multiples et de co-médications ;
- ✓ *Les femmes enceintes ou allaitantes* : les essais cliniques ont exclu la population enceinte ou allaitante. Les femmes en âge de procréer ont été incluses sous réserve d'une contraception efficace. Cette population fera l'objet d'études ultérieures. Les études de reprotoxicité et de distribution donneront un premier aperçu des résultats attendus.
- ✓ *Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B* : étant exclus des essais cliniques, ils devront faire l'objet d'études ultérieures ;
- ✓ *Les insuffisants rénaux* : étant exclus des essais cliniques, ils devront faire l'objet d'études ultérieures, il en est de même pour les patients insuffisant hépatiques ;
- ✓ *Origines ethniques* : les études cliniques multicentriques doivent être pratiquées chez des patients d'origines ethniques variées, ces patients pouvant présenter un métabolisme variable du produit. Les patients d'origines ethniques représentées en minorité dans les essais cliniques devront être seront davantage ;
- ✓ *Les patients dépendant à l'alcool ou à la drogue.*

➤ **Expérience en post-AMM :**

Elle est obligatoire. L'exposition réelle au médicament est décrite dans cette section et est mise en parallèle des prévisions qui avaient été faites avant l'autorisation de mise sur le marché. Le laboratoire souhaitant développer l'alisporivir devra fournir des informations détaillées sur le(s) modèle(s) d'études prévu(s), une estimation de la population utilisant l'alisporivir au cours du temps et la place de ce traitement sur le marché.

L'indication de l'alisporivir est limitée au traitement de l'hépatite C chronique chez des sujets mono-infectés ou des sujets présentant une immunodéficiences, notamment les personnes atteintes du virus de l'immunodéficiences humaine.

➤ Effets indésirables :

Chaque risque identifié et potentiel important sera identifié et caractérisé par :

- ✓ une terminologie MedDRA,
- ✓ la gravité et les conséquences (% de cas fatals, % de rétablissements, % d'hospitalisations),
- ✓ la sévérité et la nature des risques,
- ✓ la fréquence de l'effet indésirable avec un intervalle de confiance de 95%,
- ✓ l'incidence et la prévalence dans la population cible,
- ✓ les facteurs de risque et les groupes à risques,
- ✓ le mécanisme potentiel de cet effet,
- ✓ la prévention,
- ✓ l'impact en santé publique, etc.

Pour le moment très peu de données sur l'alisporivir sont disponibles. Le laboratoire le développant établira la liste complète des effets indésirables à surveiller. Cette liste sera rédigée selon les données obtenues lors des études de toxicité, de pharmacologie de sécurité et des essais cliniques. Ces effets seront classés comme fréquents, sévères et pouvant avoir un impact ou non sur le rapport bénéfice/risque du produit.

Cependant, nous savons que la FDA a suspendu les essais cliniques de phase III dans lesquels l'alisporivir était associé à la ribavirine et au pegintéféron en raison de trois cas de pancréatite dont un s'est avéré mortel. Bien que l'interféron semble être incriminé, le laboratoire devra surveiller cet effet indésirable de près. De plus, comme c'est un analogue de la ciclosporine, il faudra être vigilant sur ses effets indésirables rénaux en particulier. Enfin, dans des essais cliniques de phase II où l'alisporivir était associé à la ribavirine et au pegintéféron, certains effets indésirables ont été notifiés, comme les troubles psychologiques, des nausées, de la fatigue, des maux de tête et une augmentation de la bilirubinémie. Même si certains de ces effets sont présents avec de nombreux médicaments, le laboratoire les surveillera de près, notamment l'hyperbilirubinémie. L'accumulation de l'alisporivir dans le plasma dépend de la dose de saturation et de la concentration de un ou plusieurs transporteurs canaliculaires biliaires qui se traduit par une diminution réversible de l'excrétion de la bilirubine.

- Interactions identifiées et potentielles avec les médicaments et l'alimentation :

L'alisporivir étant administré par voie orale, il faudra mentionner les différentes interactions médicamenteuses ou alimentaires observées pendant les essais cliniques, notamment en phases I/IIb.

Dans les études précliniques et cliniques, les interactions médicamenteuses avec la ribavirine, les antirétroviraux et d'autres médicaments comme la méthadone auront été étudiées ainsi que des inhibitions ou inductions enzymatiques possibles. Le laboratoire sera particulièrement vigilant en ce qui concerne les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

Une fois le médicament sur le marché, les conditions réelles d'utilisation pourront être différentes de celles des essais cliniques. Il faudra donc récolter d'autres données sur d'autres interactions possibles.

- Epidémiologie dans l'indication et effets indésirables importants :

L'incidence, la prévalence, la mortalité, le profil épidémiologique et les co-morbidités des effets indésirables seront étudiés.

Les études épidémiologiques permettront :

- ✓ une surveillance active: sites sentinelles, registres avec recrutement exhaustif et standardisé des patients,
- ✓ des études observationnelles comparatives,
- ✓ des études cliniques,
- ✓ des études d'utilisation et d'impact de l'alisporivir dans la population générale.

- Effets pharmacologiques de classe :

L'alisporivir est la première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la cyclophiline A, non immunosuppresseurs. Comme il s'agit d'un analogue de la ciclosporine, les effets indésirables analogues à ceux de la ciclosporine seront particulièrement surveillés.

La ciclosporine présente un certain nombre d'effets indésirables :

- ✓ insuffisance rénale aiguë ou chronique,
- ✓ hypertension artérielle ;
- ✓ hypomagnésémie ;
- ✓ élévation légère et réversible des lipides sanguins ;

- ✓ élévation transitoire de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines et de la  $\gamma$ GT ;
- ✓ hyperkaliémie ;
- ✓ hépatotoxicité, pancréatite...

➤ Obligations européennes supplémentaires :

Les risques d'erreur de médication, de mésusage, d'utilisation illicite et d'utilisation hors-AMM seront explorés, surtout en pédiatrie.

### V.2.2.3 Partie III du PGR : le plan de pharmacovigilance

Le deuxième document important du PGR est le plan de pharmacovigilance. Il s'agit d'une revue et d'une description de chaque risque, avec des actions spécifiques à mettre en place selon un calendrier défini en vue de surveiller la sécurité du médicament. La pharmacovigilance améliore la sensibilité pour détecter un nouveau risque ; elle permet de mieux caractériser et évaluer celui-ci.

La pharmacovigilance a un intérêt majeur pour évaluer la sécurité du produit en vie réelle car :

- le nombre de patients inclus dans les essais cliniques est limité ;
- la population des essais cliniques est sélectionnée ;
- les essais cliniques rapportent des incidences précises, mais pour des effets indésirables fréquents.

Le laboratoire développant l'alisporivir doit porter son attention sur une question majeure : les résultats des essais cliniques sont-ils reproduits en situation réelle d'utilisation du médicament ?

La notification spontanée d'effets indésirables est une source de signaux et d'alertes, mais la sous-notification reste importante non seulement dans les pays en voie de développement, mais aussi dans certains pays d'Europe. La mesure de l'incidence des effets indésirables est donc peu fiable. Dans le cas présent, la pharmaco-épidémiologie présente un grand intérêt. Quant aux études de sécurité post-enregistrement, elles ont pour but d'identifier ou d'exclure des risques non connus ou potentiels, de quantifier des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques, d'évaluer l'utilisation hors-AMM du produit.

Le plan de pharmacovigilance comporte deux parties distinctes : la pharmacovigilance de routine et les mesures complémentaires de pharmacovigilance.

### *La pharmacovigilance de routine :*

Elle englobe l'ensemble des déclarations d'effets graves ou inattendus et des autres effets indésirables liés à l'utilisation de l'alisporivir.

En France, ces cas sont déclarés par les professionnels de santé et aussi par les patients ou les associations agréées, auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance, « Periodic Safety Update Reports » (PSUR), qui depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013 sont devenus PBREER sont également une source d'information pour la pharmacovigilance de routine.

Ces PBREER constituent une revue de tous les cas rapportés directement au titulaire de l'AMM, des cas de la littérature et des cas rapportés par les autorités de santé. Toutes ces données permettent de compléter les données de sécurité sur le médicament. Ils contiennent toutes les informations relatives au rapport bénéfice/risque du produit.

En plus du suivi de la tolérance, les PBREER mettent l'accent sur l'analyse en continu des risques et des bénéfices des médicaments par des données cumulées de manière périodique ou si un problème spécifique survient. Enfin ces rapports périodiques contiennent toutes les informations liées au produit étudié et concernant les ventes, les prescriptions et les populations.

### *Les mesures complémentaires de pharmacovigilance*

Pour chaque risque identifié, un plan d'action détaillé est mis en place. Ces mesures viennent compenser la pharmacovigilance de routine quand elle ne suffit plus.

Les mesures additionnelles de pharmacovigilance peuvent être :

- de la pharmaco-épidémiologie ;
- des méthodes de surveillance active ;
- des études observationnelles comparatives ;
- des études cliniques ;
- des études d'utilisation.

Le plan précise l'action proposée, l'objectif et l'intérêt de l'action, les mesures prises, les étapes clés pour l'évaluation et la rédaction des rapports ainsi que les titres des protocoles d'études correspondant.

L'ensemble des protocoles et des dates prévues de soumission devront être fournis.

#### **V.2.2.4 Partie IV du PGR: le plan des études d'efficacité post-AMM ou PAES**

Ces études d'efficacité sont obligatoires depuis juillet 2012. Un laboratoire développant l'alisporivir devra les anticiper et les inclure dans sa stratégie de développement. C'est pourquoi leurs protocoles seront intégrés au PGR.

Il est important de continuer d'étudier l'efficacité du médicament à long terme. Les essais cliniques se faisant dans une population « idéale » pendant un temps donné, il est nécessaire d'obtenir des données sur le bénéfice du médicament en pratique réelle. Ces études devront être faites uniquement dans l'indication revendiquée :

Le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, en association avec ribavirine chez les patients adultes mono-infectés ou co-infectés par le VIH atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou non répondeur à un traitement précédent.

Les données d'efficacité recueillies pendant ces études devront être résumées. Des discussions devront être engagées sur :

- la transposition des données d'efficacité à l'ensemble de la population cible ;
- les facteurs qui pourraient avoir un impact sur l'efficacité du produit en pratique ;
- les variations du bénéfice du traitement dans des sous-populations.

Les études de PAES envisagées pour l'alisporivir ont pour objectifs :

- d'évaluer l'efficacité de l'alisporivir à long terme,
- d'étudier l'alisporivir dans des sous-populations particulières.

#### **V.2.2.5 Partie V du PGR: le Plan de Minimisation des Risques (PMR)**

Pour limiter la survenue de certains risques, il faut les minimiser. Dans certaines situations, les informations présentées dans le RCP ou dans le conditionnement sont suffisantes, ce sont des activités de minimisation des risques de routine. Dans d'autres cas, des activités supplémentaires doivent être mises en place par un plan de minimisation des risques.

Le Plan de Minimisation des Risques (PMR) vise à minimiser les risques identifiés dans le cadre du PGR, liés à l'utilisation de l'alisporivir par la mise en place de mesures de prévention ou de contrôle et par l'évaluation de l'efficacité de ces mesures.

La stratégie de minimisation du risque sera adaptée au produit tout au long de son cycle de vie.

Le PMR ne prend en compte que les risques pour lesquels le laboratoire estime que la minimisation additionnelle peut avoir un impact. Ce sont les risques liés aux conditions d'utilisation et les risques avérés ou potentiels dans certaines populations<sup>94</sup>.

Il complète le RCP, la notice destinée aux patients, les programmes d'éducation des médecins et l'« European Public Assessment Report » (EPAR). Les outils de minimisation du risque sont revus lors des études post-AMM PASS et PAES, discutés au moment de l'octroi de l'AMM, et mis en place après commercialisation.

Les activités de minimisation du risque pour l'alisporivir comportent entre autres:

- des programmes d'éducation et d'information à destination des médecins (ne pas mélanger la combinaison alisporivir + ribavirine avec certains antirétroviraux comme la didanosine, la zidovudine, l'abacavir, la stavudine et le rintonavir et faire attention à la demi-vie longue de la ribavirine) ;
- un programme d'éducation thérapeutique des patients ;
- un test de lisibilité de la notice patient pour s'assurer de sa bonne compréhension et validé par chaque autorité compétente ;
- une évaluation du bon usage de l'alisporivir dans les conditions réelles de prescription ;
- des mesures de prévention des erreurs médicamenteuses ;
- une évaluation du mésusage ;
- la mention « ne pas laisser à la portée des enfants et des adolescents », la tolérance au produit n'ayant pas été évaluée, chez ces derniers.

Afin de mesurer l'efficacité des mesures pour la minimisation du risque, leur impact sera évalué. En plus de ces mesures, les résultats des études de phase IV ou de post-commercialisation permettront de compléter et de mettre à jour régulièrement cette partie du PGR en fonction des nouvelles données de sécurité

#### **V.2.2.6 Partie VI du PGR: le résumé des activités du PGR**

Dans un souci de transparence, un résumé du PGR est rendu public. Il contient les éléments clés du PGR. Cette synthèse est rédigée dans un langage clair par le titulaire de l'AMM et évalué en même temps que le PGR par les autorités compétentes. Pour les médicaments enregistrés par la procédure centralisée, ce résumé est mis en ligne sur le site de l'EMA. Le rapport bénéfice/risque ainsi que les mesures du PGR sont réévalués pendant toute la durée de vie du médicament.

### **V.2.3 Proposition d'un résumé de PGR possible pour l'alisporivir**

La gestion des risques est multidisciplinaire et transversale, elle nécessite un échange permanent et une collaboration entre les différents services du laboratoire développeur (les départements cliniques, non cliniques, la publicité, le commercial, la pharmacovigilance, les inspections, etc.).

Les études à long terme et post-commercialisation cibleront les événements indésirables et les populations d'intérêt.

Les études complémentaires permettront une évaluation de la sécurité d'emploi et du bon usage de l'alisporivir à long terme, en routine et dans les conditions réelles de prescription grâce à une collaboration entre le laboratoire, les associations de patients et les médecins. Ces études permettront de vérifier si les pratiques de prescription sont bien conformes au résumé des caractéristiques du produit.

Des études prospectives seront mises en place chez des patients pour lesquels l'indication de l'association alisporivir + ribavirine est requise, pour évaluer l'adhésion des médecins prescripteurs à ce nouveau traitement.

Le tableau 27 est un résumé non exhaustif du PGR proposé pour l'alisporivir. Ce PGR est complété tout au long de la vie du produit, du début des essais cliniques à la fin de sa vie.

Tableau 27: Résumé d'un PGR proposé pour l'alisporivir

<b>Problème de sécurité</b>	<b>Plan de pharmacovigilance (routine et activités additionnelles)</b>	<b>Plan de minimisation des risques (routine et activités additionnelles)</b>
<p><b>Effets indésirables</b> nécessitant des investigations supplémentaires (selon les résultats non-cliniques et cliniques)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Répertoire de tous les effets indésirables observés pendant les essais non et cliniques.</li> <li>- Etudes de post-commercialisation sur l'utilisation de l'alisporivir en routine.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Information dans les sections 4.4, 4.8 du RCP et dans la notice patient.</li> </ul> </li> <li>▪ <i>Activités additionnelles de minimisation des risques :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programme d'éducation des professionnels de santé expliquant le profil de sécurité de l'alisporivir.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Survenue de résistances virales en clinique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi à long terme, pendant 3 à 5 ans après la fin du traitement, des patients ayant participé aux études cliniques. Ces études donneront des informations sur la réponse virologique prolongée, les variants de VHC et permettront de caractériser à long terme la sécurité d'utilisation ou non de l'alisporivir.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Information dans la section 4.4 du RCP.</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Toxicité hépatique en clinique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Enquête observationnelle ou/et surveillance active en post-commercialisation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans les sections 4.4, 4.8 du RCP et dans la notice patient.</li> <li>▪ <i>Activités additionnelles de minimisation des risques :</i></li> <li>- Programme d'éducation des professionnels de santé expliquant le profil de sécurité de l'alisporivir.</li> <li>- Suivi de la bilirubinémie avec un carnet retraçant l'ensemble des résultats biologiques des patients.</li> </ul>
<p><b>Toxicité pancréatique en clinique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Enquête observationnelle ou/et surveillance active en post-commercialisation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans les sections 4.4, 4.8 du RCP et dans la notice patient.</li> <li>▪ <i>Activités additionnelles de minimisation des risques :</i></li> <li>- Programme d'éducation des professionnels de santé expliquant le profil de sécurité de l'alisporivir.</li> </ul>

<b>Toxicité rénale supposée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Enquête observationnelle ou/et surveillance active en post-commercialisation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans les sections 4.4, 4.8 du RCP et dans la notice patient.</li> <li>▪ <i>Activités additionnelles de minimisation des risques :</i></li> <li>- Programme d'éducation des professionnels de santé expliquant le profil de sécurité de l'alisporivir.</li> <li>- Suivi de la clairance de la créatinine avec un carnet retraçant l'ensemble des résultats biologiques des patients.</li> </ul>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Surveillance des interactions dans les études cliniques en cours et futures.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans les sections, 4.4 et 4.5 du RCP.</li> </ul> <p><i>Remarque : Le patient devra discuter avec son médecin des interactions possibles avec ses autres médicaments.</i></p>
<b>Erreurs médicamenteuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.2 du RCP.</li> </ul>
<b>Augmentation de l'intervalle QT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans les sections 4.4 et 5.3 du RCP.</li> </ul>

<p><b>Population pédiatrique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Report des études dans la population pédiatrique de 3 à 11 ans avec le génotype 1 demandé. Ces études seront mises en place une fois que toutes les données de sécurité et de tolérance chez l'adulte seront recueillies, lors des phases III.</li> <li>- Dérogation pour les moins de trois ans et les adolescents.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Information dans les sections 4.2, 4.4, 4.8, 5.2 du RCP et dans la section 2 de la notice patient.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Exposition pendant la grossesse</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance active du registre des grossesses afin d'appréhender la sécurité de la ribavirine (effet tératogène) chez la femme enceinte.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Information dans les sections 4.4 et 5.3 du RCP et dans la section 2 de la notice patient.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Remarque :</i> un moyen de contraception efficace doit être discuté entre le médecin et son patient quand l'alisporivir est utilisé en combinaison avec la ribavirine, que les patients soient de sexe féminin ou masculin.</p>

<b>Exposition pendant l'allaitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.6 du RCP et section 2 de la notice patient.</li> </ul>
<b>Co-infection VIH-VHC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Surveillance en post-commercialisation des risques d'interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.4 du RCP.</li> </ul>
<b>Co-infection VHC-VHB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.4 du RCP.</li> </ul>
<b>VHC géotype 2, 3, 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Surveillance en post-commercialisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.4 du RCP.</li> </ul>
<b>Patients précédemment traités par d'autres antiviraux et en échec de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.2 du RCP.</li> </ul>

<b>Exposition chez des patients ayant une cirrhose sévère</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.2 du RCP.</li> </ul>
<b>Exposition chez des patients transplantés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance.</i></li> <li>- Mise en place de protocoles d'études cliniques dans cette population en lien avec des médecins spécialistes, des associations ou des groupes de travail.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.4 du RCP.</li> </ul>
<b>Exposition chez des patients insuffisants rénaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activités additionnelles d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Proposer une étude de phase I dans cette population pour évaluer la pharmacocinétique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.2, 4.4 et 5.2 du RCP.</li> </ul>
<b>Exposition chez des patients âgés de plus de 70 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> <li>▪ <i>Activité additionnelle d'évaluation de pharmacovigilance :</i></li> <li>- Proposer une étude de phase I dans cette population pour évaluer la pharmacocinétique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 5.2 du RCP.</li> </ul>

<b>Exposition chez des patients ayant des troubles psychiatriques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.8 du RCP.</li> </ul>
<b>Traitement au long cours</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Pharmacovigilance de routine.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Activités de routine :</i></li> <li>- Information dans la section 4.2 du RCP.</li> </ul>

Au moment de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, le rapport bénéfice/risque est jugé positif pour la population cible et l'indication revendiquée. Ce n'est qu'un aperçu de l'utilisation du médicament et cela ne correspond pas à la vraie vie du médicament une fois sur le marché. Le PGR de l'alisporivir permettra d'identifier, de prévenir et de minimiser les risques liés au médicament avant et après son AMM. C'est un document vivant qui évolue tout au long de la vie du produit.

Grâce en partie au PGR, le laboratoire souhaitant développer l'alisporivir aura une connaissance précise du rapport bénéfice/risque. Ce rapport est le gage de la pérennité du produit sur le marché, par exemple lors du renouvellement de l'AMM.

Le PIP et le PGR sont des documents complémentaires, mais néanmoins nécessaires pour enregistrer l'alisporivir. La construction de ces documents est transversale au sein du laboratoire et doit être planifiée en amont du développement clinique. Ces dossiers devront être intégrés à la stratégie globale d'enregistrement et de commercialisation de l'alisporivir mise en place par le laboratoire développant cette molécule.

## **VI Proposition d'une stratégie d'enregistrement de l'alisporivir dans le traitement de l'hépatite C de génotype1**

Lors des étapes qui permettent au laboratoire de développer un médicament, de l'enregistrer, d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché et de le rendre disponible pour les patients, différentes options sont possibles. C'est pourquoi, dès les premiers stades du développement de la molécule, le laboratoire définit une stratégie. Cette stratégie requiert l'action de tous les services de l'entreprise, aussi bien en transversal qu'en vertical, et conditionne la stratégie de développement non-clinique, clinique et post-AMM, ainsi que la stratégie d'enregistrement et la stratégie commerciale. Nous avons proposé le nom de spécialité Calispo<sup>®</sup>, nom qui sera utilisé par la suite.

Les objectifs de cette stratégie sont en priorité de protéger la molécule, définir une procédure d'enregistrement adaptée à la stratégie commerciale envisagée par le laboratoire et aux exigences des agences de santé, mais aussi de mettre en évidence l'ensemble des caractéristiques de Calispo<sup>®</sup>.

La première partie décrit succinctement comment protéger l'alisporivir des laboratoires concurrents mais aussi des laboratoires génériqueurs. La deuxième partie détaille la stratégie envisagée pour enregistrer l'alisporivir dans les pays de la zone ICH, notamment en Europe, et dans d'autres pays du monde, développés ou en voie de développement.

### **VI.1 Comment protéger l'alisporivir: le Brevet et la Protection des Données**

Deux systèmes existent pour lutter contre les copies : le brevet, qui est un cadre juridique, et la protection des données, qui est un cadre réglementaire.

Dans un premier temps, afin de protéger l'alisporivir des laboratoires concurrents dès le début de son développement, des brevets seront déposés à chaque nouvelle étape importante de son évolution.

Le brevet est un titre de propriété industrielle reconnu à son titulaire par la collectivité en contrepartie d'une divulgation de l'invention. C'est une arme essentielle dans la stratégie de développement et de commercialisation d'un futur médicament. Le brevet est le premier actif des industries pharmaceutiques, avant l'autorisation de mise sur le marché.

Le brevet est valable pendant vingt ans à partir de sa date de dépôt, mais dans l'industrie pharmaceutique avant qu'un médicament ne procure un réel retour sur investissement, il faut attendre une dizaine d'années de commercialisation. C'est pourquoi, le Certificat Complémentaire de Protection, CCP, a été institué dans certaines parties du monde. Ce certificat permet d'étendre le brevet de 5 ans au maximum après sa date d'expiration et ainsi d'obtenir un meilleur retour sur investissement, nécessaire au laboratoire. La durée du CCP est calculée en fonction de la date de dépôt du brevet et de la date d'obtention de l'AMM. Cette extension doit être demandée dans les 6 mois après l'obtention de la demande d'AMM ou dans les 6 mois après que le brevet a été accepté. Le CCP est demandé auprès des offices de dépôt des brevets nationaux. Enfin, au CCP peuvent s'ajouter six mois supplémentaires de protection si le produit suit la réglementation européenne pédiatrique. Ces 6 mois d'extension sont possibles si :

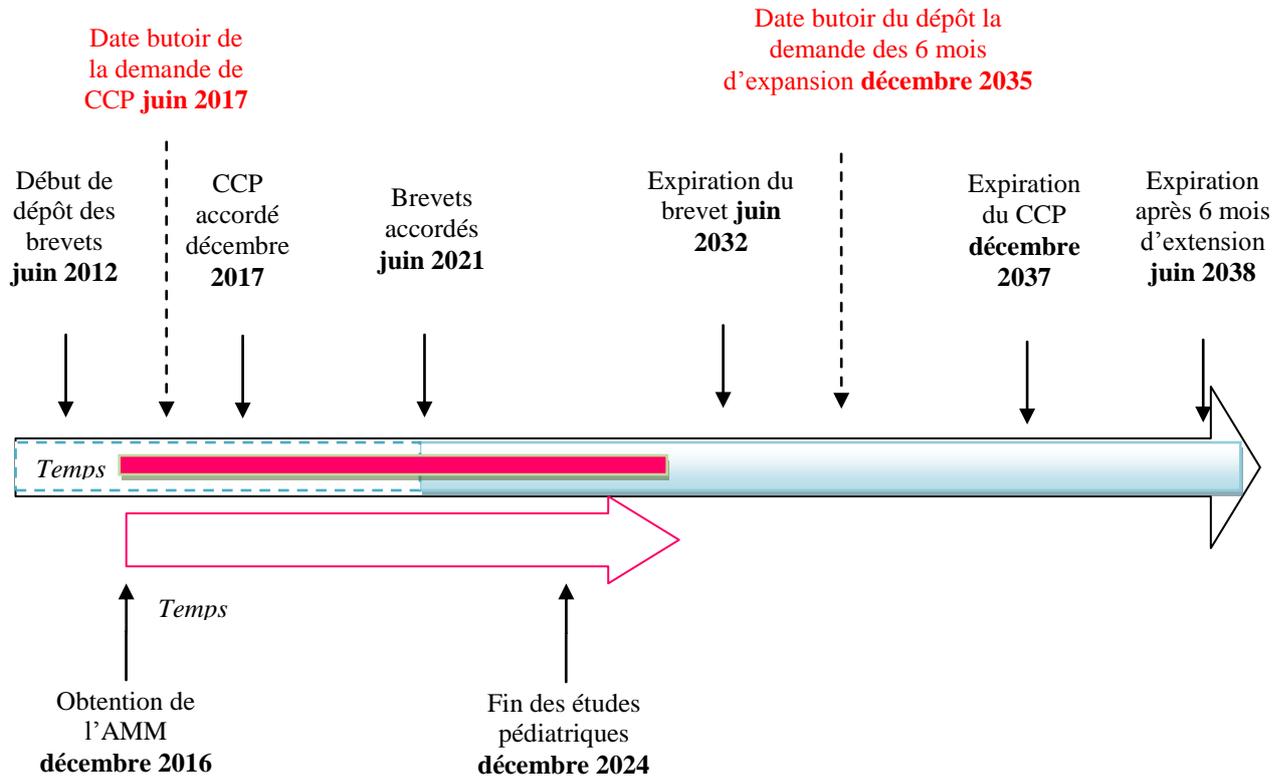
- le produit a déjà un CCP,
- les études cliniques ont été réalisées en conformité avec le plan d'investigation pédiatrique,
- cette demande est soumise auprès des bureaux de dépôt des brevets nationaux 2 ans avant la date d'expiration du CCP.

Cette prolongation peut être demandée même si le médicament n'a pas obtenu d'indication pédiatrique.

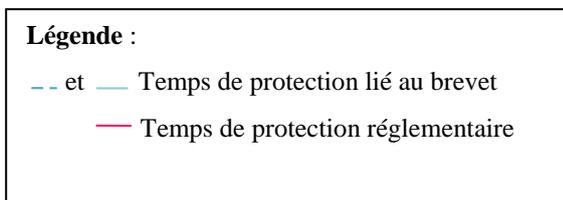
Selon la stratégie adoptée par l'entreprise, les pays et les communautés de pays ciblés pour l'enregistrement, les brevets seront déposés auprès de l'Organisation Mondiale de la Protection Intellectuelle, l'OMPI sous le nom de traités de coopération en matière de brevets, (PCT pour « Patent Cooperation Treaty »), ou sous la forme de brevets nationaux, par le service juridique du laboratoire pharmaceutique. Des brevets ont été déposés pour protéger entre autre l'alisporivir, son ou ses indication(s) et ses procédés de fabrication<sup>95</sup>.

La protection des données de Calispo<sup>®</sup>, quant à elle, est un droit d'exclusivité au marché; son point de départ correspond à la date d'obtention de l'AMM. Ce droit est simultané ou non au brevet. Il permet d'apporter un juste équilibre entre l'innovation apportée par la nouvelle molécule et la standardisation des génériques. A titre d'exemple, cette exclusivité est de 5 ans aux Etats-Unis et de 10 ans en Europe. Si une nouvelle indication est autorisée durant cette période, une année supplémentaire de protection est octroyée au médicament princeps. La figure 18 illustre le calendrier entre le dépôt du brevet de l'alisporivir et la fin de sa protection.

## Activités liées aux brevets



## Activités réglementaires en Europe



**Figure 18: Frise proposée pour le calendrier entre le dépôt du brevet de l'alisporivir et la fin de sa protection**

## **VI.2 Dialogue avec les autorités réglementaires et importance du contexte international**

### **VI.2.1 Les relations avec les autorités réglementaires**

La stratégie d'enregistrement proposée pour Calispo<sup>®</sup> dans ce travail doit être établie très en amont pendant son développement. Le dialogue avec les autorités réglementaires est une étape extrêmement importante dans le processus d'enregistrement d'un futur médicament. Il est établi le plus tôt possible, dès le développement préclinique, par le laboratoire mais aussi par ses représentants locaux : ses filiales ou ses distributeurs. Ces échanges précoces orientent le développement préclinique et clinique du médicament candidat selon les exigences des agences. A titre d'exemple, les réunions avec la FDA sont très profitables, elles sont moins formelles que les réunions avec l'EMA et ont lieu à chaque étape clé du développement du produit. Des questions scientifiques et réglementaires pourront être abordées.

Ce dialogue constant entre les autorités réglementaires et le laboratoire permet de construire des protocoles d'essais cliniques et un dossier d'enregistrement complets. Cela maximise les chances de Calispo<sup>®</sup> d'arriver rapidement sur le marché, en particulier avant ses concurrents directs tel que la molécule SCY-635 actuellement en phase II, développée par le laboratoire SCYNEXIS<sup>96</sup>.

Le CCDS dont la rédaction commence dès le début du développement et qui recense toutes les données relatives au développement de Calispo<sup>®</sup> avant puis après son AMM est le document support de la compagnie pour ces échanges avec les agences. En parallèle de ce document utile à tous les services du laboratoire, un rapport réglementaire stratégique est rédigé et mis à jour. Il organise et retrace toutes les étapes réglementaires et planifie toutes les échéances réglementaires du produit partout dans le monde.

### **VI.2.2 L'enregistrement et le contexte international**

La spécialité Calispo<sup>®</sup> sera enregistrée dans les pays ou ensemble de pays pour lesquels l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 représente une réelle préoccupation de santé publique, où l'épidémiologie et la morbi-mortalité sont importantes et où la co-infection VIH-VHC est notoire. La stratégie thérapeutique actuelle contre cette maladie est responsable d'effets indésirables importants, de résistances et d'une diminution de la qualité de vie globale des patients. Il existe donc un intérêt stratégique à mettre à la disposition des patients des traitements efficaces, comme l'association alisporivir + ribavirine, en relais des traitements

standards. C'est pourquoi les autorités nationales faciliteront l'enregistrement de Calispo<sup>®</sup> par exemple en utilisant une procédure d'enregistrement accélérée ou en diminuant les taxes d'enregistrement.

Avant d'enregistrer Calispo<sup>®</sup> il conviendra d'étudier la concurrence (prix, stratégie d'enregistrement) afin de le positionner sur le marché mondial par rapport aux médicaments existants et ceux en cours de développement. L'évaluation du retour sur investissement à court, moyen et long termes par des études de pharmaco-économies permettra d'étudier les différents marchés et d'orienter la commercialisation de Calispo<sup>®</sup>. Actuellement, le prix demandé par les laboratoires ayant développé des nouveaux antiviraux d'action directe est élevé, par exemple le prix de vente toutes taxes comprises du télaprévir est de 2295,83 euros en France<sup>39</sup>, ce qui peut limiter l'accès des patients à ces nouveaux traitements. En effet les autorités de santé de certains pays même après négociations peuvent ne pas accepter de rembourser ces médicaments. C'est pourquoi il serait intéressant pour Calispo<sup>®</sup> de choisir un prix attractif afin d'être compétitif et d'avoir une large distribution mondiale.

Le laboratoire devra tenir compte du contexte géopolitique des pays où il veut enregistrer Calispo<sup>®</sup>. Le pays est-il stable politiquement et économiquement ? Il sera important aussi de se renseigner sur les accords de coopération commerciale (importation/exportation) qui existent entre certains pays. Ces accords illustrés par la figure 19 pourront faciliter la commercialisation de Calispo<sup>®</sup> dans certaines parties du monde. Le laboratoire doit aussi tenir compte des politiques de Santé et des systèmes de soins des pays où il souhaite enregistrer le médicament. Par exemple en Egypte où la prévalence du VHC est l'une des plus importantes du monde, le ministère de la Santé utilisera une procédure d'enregistrement accélérée pour Calispo<sup>®</sup> et sera plus conciliant dans son évaluation du dossier.

L'enregistrement de Calispo<sup>®</sup> aura lieu dans les pays où les tests de diagnostic direct et indirect ainsi que les tests de génotypage sont standardisés et pratiqués avec un haut niveau d'expertise afin d'éviter tous les risques de mauvaise prise en charge. Par ailleurs, cet enregistrement sera mis en place là où les pouvoirs publics et les systèmes de santé sont capables de supporter le coût lié à ce nouveau traitement et au suivi des patients.

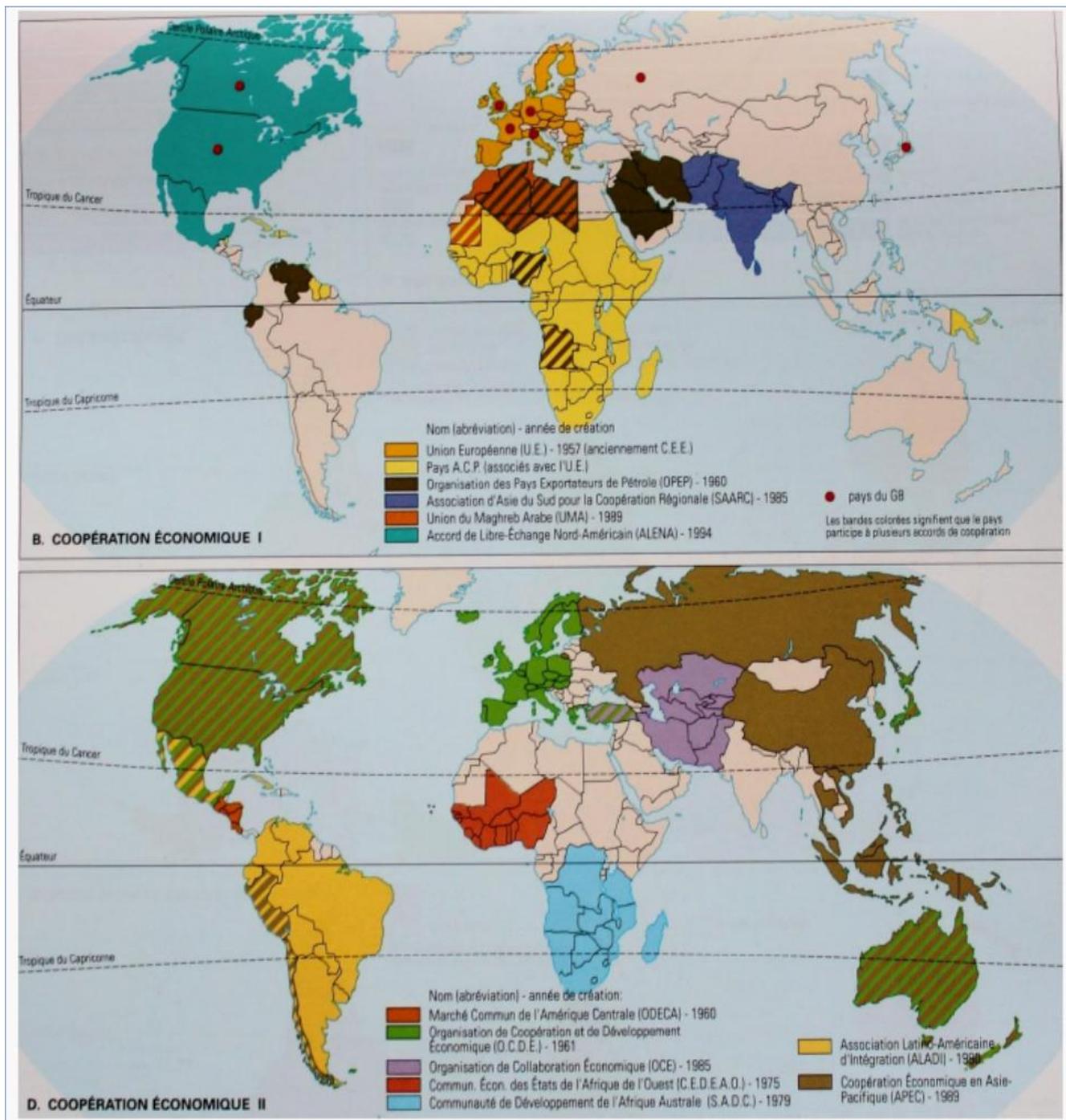


Figure 19: Coopération économique mondiale en 2012<sup>97</sup>

Dans un premier temps, nous proposons d'enregistrer Calispo<sup>®</sup> dans les pays industrialisés de la zone ICH, c'est à dire en Europe, aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada et au Japon.

Un développement conjoint entre l'Europe, les Etats-Unis et le Canada sera mis en place. Ce développement permettra de bénéficier des différentes réunions possibles avec les agences réglementaires et d'améliorer l'accès des patients aux médicaments innovants. Il sera possible d'organiser une réunion commune pour le conseil scientifique avec la FDA et l'EMA. La

FDA et l'EMA, l'EMA et Santé Canada ont passé des accords de confidentialité entre elles, facilitant les échanges d'informations, notamment pour les avis scientifiques. Enfin, l'influence de l'expertise de ces agences réglementaires à travers le monde permet d'avoir une reconnaissance de la valeur et de l'intérêt du médicament auprès de nombreuses autres agences de santé et de faciliter ainsi l'accès du médicament au marché.

Dans un deuxième temps, l'enregistrement aura lieu dans des pays autres que ceux de la zone ICH, émergents ou non, mais surtout moteurs d'un point de vue réglementaire et économique dans leur région et où l'hépatite C chronique de génotype 1 représente un véritable fléau.

La plupart de ces pays utiliseront en partie, des données venant des enregistrements ayant eu lieu dans la « zone ICH » pour enregistrer Calispo<sup>®</sup> sur leur marché. Les agences réglementaires de ces régions sont très au fait des informations provenant des agences réglementaires européenne, américaine et japonaise, d'où l'importance de fournir à ces agences un dossier d'AMM mis à jour.

Dans ces parties du monde, d'un point de vue stratégique, il est extrêmement important de considérer la stratégie du développement clinique avant la fin des études de phase I qui ont lieu dans la « zone ICH » afin de ne pas retarder la stratégie globale mondiale de développement et de commercialisation du laboratoire.

Enfin, pour gagner du temps et mettre Calispo<sup>®</sup> le plus rapidement possible sur le marché, l'une des stratégies d'enregistrement envisagée dans les pays ou ensembles de pays où cela est possible, en Europe, aux Etats-Unis et dans quelques autres pays, est l'utilisation de la procédure d'évaluation accélérée du dossier d'enregistrement.

En effet, Calispo<sup>®</sup> devrait avoir un intérêt majeur pour la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. Aussi, selon le règlement n°726/2004<sup>87</sup> du Parlement et du Conseil européen Calispo<sup>®</sup> peut prétendre à cette procédure.

## VI.3 Première vague d'enregistrement, exemple du dossier d'AMM européen

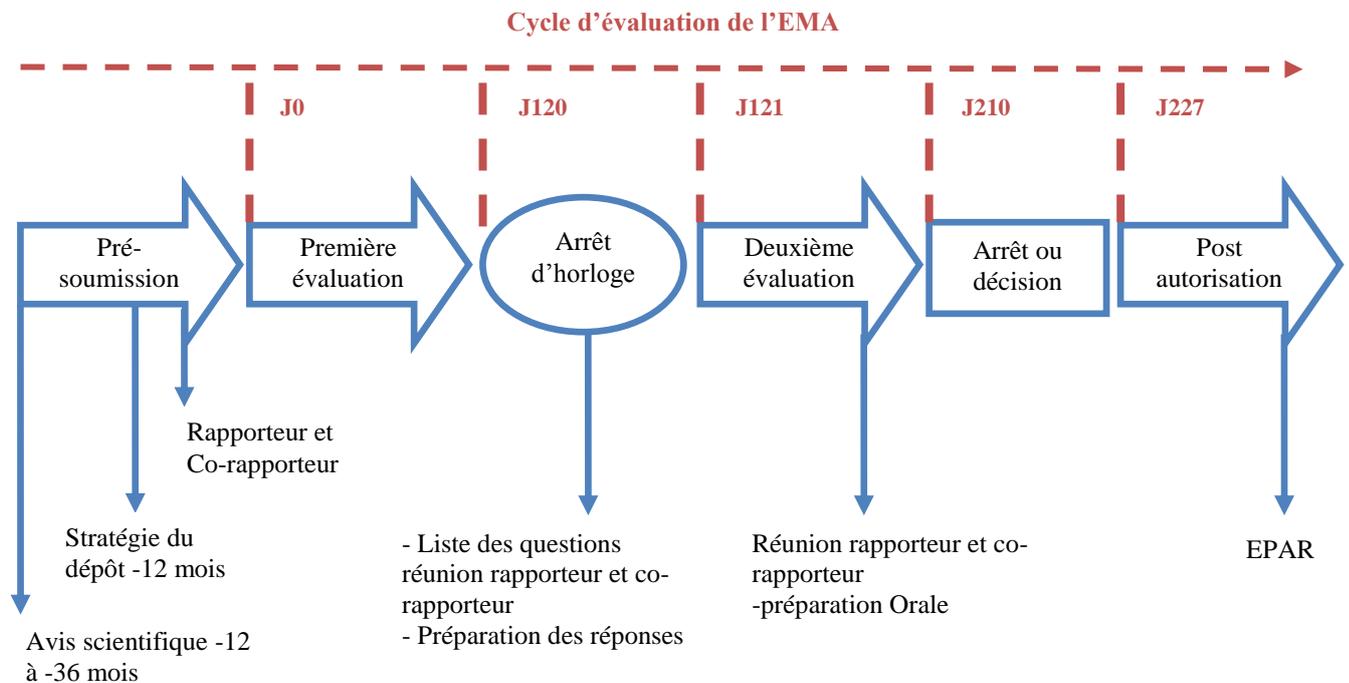
### VI.3.1 La procédure centralisée

L'EMA, créée en 1995 sous le nom EMEA, est un organe décentralisé de l'Union européenne dont le siège est à Londres. Il s'agit d'une interface de coopération et de coordination de l'ensemble des activités relatives aux médicaments entre les états membres. Son rôle est de protéger et de promouvoir la santé publique par l'évaluation et la surveillance des médicaments. Elle a pour mission principale l'évaluation scientifique des demandes européennes d'AMM.

La procédure dite « centralisée » est clairement définie et permet de demander une AMM européenne qui sera valable dans les 28 états membres plus la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein, sous la forme d'un seul dossier d'évaluation.

Calispo<sup>®</sup> est une nouvelle entité chimique appartenant à une nouvelle classe thérapeutique dont l'indication thérapeutique est le traitement de l'hépatite C chronique. D'après le règlement n°726/2004<sup>87</sup> du Parlement et du Conseil européen, l'utilisation de la procédure centralisée pour enregistrer cette molécule au sein de l'Union européenne est justifiée.

Afin de maîtriser les délais imposés par la procédure centralisée, un calendrier précis est mis en place. Il répertorie les interactions avec le CHMP chargé de l'évaluation du dossier d'enregistrement. Ce calendrier permet d'anticiper les différentes étapes et de planifier l'organisation réglementaire interne du laboratoire. Par exemple, les réunions du CHMP étant connues tous les ans, il faudra les préparer et aussi envoyer les documents au moins 10 jours avant pour que les demandes soient discutées lors de la prochaine réunion. Pendant toutes les étapes d'enregistrement, le laboratoire est en contact avec le chef de projet de Calispo<sup>®</sup> de l'EMA qui est chargé du suivi du dossier de Calispo<sup>®</sup> au sein de l'agence européenne du médicament. A la fin du processus d'évaluation d'une demande d'AMM, par la procédure centralisée, un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est publié même si l'AMM a été refusée. Ce rapport fournit au public des informations sur le produit, comment le dossier a été évalué et les conclusions scientifiques de l'évaluation du dossier d'AMM. La figure 20 résume les dates et les étapes importantes de la soumission et de l'évaluation du dossier d'AMM par l'EMA.



**Figure 20: Etapes clés de la soumission et de l'évaluation du dossier d'AMM**

### **VI.3.1.1 Les activités de pré-soumission incombant à un laboratoire pharmaceutique souhaitant développer l'alisporivir :**

- La validation du nom de marque par le « Name Review Group » (NRG), a lieu 6 à 12 mois avant la date de soumission du dossier d'AMM, le plus souvent entre 6 et 4 mois avant.
- Conformément à la procédure, quatre noms de marque peuvent être proposés à l'appréciation de l'Agence, en indiquant l'ordre de préférence du laboratoire : Calispo, XXXX, YYYY, ZZZZ. Cette étape peut s'avérer compliquée puisque le nom sera repris dans tous les pays européens.
- La confirmation de l'éligibilité du dossier à la procédure centralisée par le secrétariat de l'EMA a lieu 7 à 14 mois avant la date de soumission du dossier d'AMM.
  - La lettre de demande de soumission du dossier d'AMM est envoyée 6 à 7 mois avant la soumission. Cette lettre doit être envoyée 2 semaines avant la réunion du CHMP. Une fois cette lettre reçue, le rapporteur et le co-rapporteur sont désignés par le CHMP selon leurs domaines de compétences. Leur nomination est importante car ils suivront le produit tout au long de son cycle de vie.
  - Une réunion de pré-soumission du dossier sera demandée, cette réunion est optionnelle mais vivement recommandée. Elle permet de finaliser le dossier de

demande d'autorisation de mise sur le marché et d'obtenir des informations légales et des conseils réglementaires. Cette rencontre est organisée 6 à 7 mois avant la soumission. La demande doit être faite 6 semaines avant la date souhaitée par le laboratoire. Le chef de projet de l'EMA aide à la préparation de cette réunion.

Les documents nécessaires pour cette réunion sont :

- la présentation du produit,
- la présentation de son programme de développement,
- une ébauche de la table des matières du dossier d'enregistrement,
- une ébauche du RCP, de la notice, de l'étiquetage,
- les modules 1 et 2 sans les annexes,
- et une copie du conseil scientifique donné par le CHMP.

Une bonne revue des documents et le choix des éléments à discuter sont donc indispensables, ce qui souligne une fois de plus l'importance d'une bonne organisation interne de l'ensemble des services du laboratoire.

- Quatre à 6 mois avant la soumission du dossier d'AMM, le laboratoire prend rendez-vous avec le rapporteur et le co-rapporteur désignés par le CHMP pour leur présenter le dossier d'enregistrement.
- Dix jours avant le début de l'évaluation du dossier, le laboratoire soumet le dossier d'AMM sous forme électronique (electronic-Common Technical Dossier ou e-CTD). Celui-ci subit une validation administrative par le secrétariat de l'EMA.
- Le laboratoire devra s'acquitter du paiement de la taxe inhérente au dépôt du dossier de demande d'AMM. Au premier avril 2014 cette taxe est de 278 500 euros à la soumission et de 99 900 euros par an pour maintenir l'AMM<sup>98</sup>. Cette dernière étape s'effectuera dans les 45 jours après que la validité du dossier a été notifiée au laboratoire.

Cette somme doit être prévue dans le budget, étant donné son importance. Le dossier de Calispo<sup>®</sup> devra être le plus complet possible et de bonne qualité lors de la soumission. Ceci explique en partie l'intérêt que le laboratoire porte à la réunion de pré-soumission et aux avis scientifiques qui se tiennent en amont de la soumission.

Le laboratoire pharmaceutique développant l'alisporivir peut demander à l'EMA des avis scientifiques à n'importe quel stade du développement du produit. Ces avis scientifiques sont donnés par le CHMP ; ils suivent les recommandations des groupes de travail généraux

comme le « Scientific Advice Working Party » (SAWP) ou plus particulier comme le groupe de travail sur les anti-infectieux le « Scientific Advisory Group on Anti-infectives ». L'agence conseille le laboratoire en répondant à ses questions, à la lumière des connaissances scientifiques actuelles et des données apportées par le laboratoire.

Les discussions portent sur la validité du plan de développement du laboratoire en vue de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité de l'alisporivir pour la demande d'AMM.

Ces avis permettent au laboratoire de s'assurer qu'il effectue les études appropriées afin de ne pas avoir d'objection majeure de la part du CHMP lors de l'évaluation du dossier d'AMM. En effet, les objections majeures peuvent retarder considérablement la commercialisation d'un médicament et même parfois entraîner un refus d'AMM.

Un conseil scientifique est prospectif, il se concentre d'avantage sur les stratégies de développement que sur l'évaluation préalable des données qui supporteront le dossier d'AMM.

Dans le cas de l'alisporivir, dès les phases précoces du développement un avis scientifique est sollicité pour discuter du bénéfice attendu par les autorités et le laboratoire. Lors de ce conseil, les éléments abordés peuvent être relatifs :

- à la qualité : la fabrication, la qualité chimique et pharmaceutique de la substance active et des excipients,
- au développement non clinique : les études de pharmacologie complémentaire et de toxicologie,
- au développement clinique : les protocoles utilisés pour étudier l'alisporivir chez des patients (phase I/II), dans des populations spéciales (co-infectés VIH-VHC) et la méthodologie utilisée pour analyser les résultats des essais. Le développement pédiatrique est aussi discuté.

Puis, lorsque le développement sera plus avancé, il sera nécessaire de rencontrer une seconde fois l'EMA afin de discuter des essais pivots multinationaux de phase III à mener, selon les résultats obtenus dans les études précédentes.

Les critères d'évaluation primaire et secondaire seront discutés aussi lors de ces conseils.

Les redevances du conseil scientifique pour les laboratoires s'élèvent à 83 600 euros<sup>98</sup>.

### **VI.3.1.2 La procédure**

#### *Première évaluation : J1 à J120*

- *J0* : c'est le démarrage de la procédure au cours d'une réunion du CHMP
- *J 8* : le rapporteur et/ou le co-rapporteur fait (font) parvenir leur rapport d'évaluation aux membres du CHMP
- *J 120* : c'est la réception de la liste consolidée de questions (LoQ) et des conclusions générales du rapporteur. Si des questions nécessitent des clarifications, le laboratoire réalise une téléconférence avec le rapporteur. En cas d'objections majeures, le CHMP mentionne que la procédure accélérée ne peut être maintenue et démarre une procédure « normale » en 210 jours.

#### *Arrêt d'horloge : J 120 à J 121*

L'arrêt d'horloge permet de répondre de manière précise aux questions posées par le rapporteur. Ces réponses sont fournies en 1 mois, sans prolongation possible, contrairement à la procédure non accélérée. Les réponses doivent être soumises au plus tard 7 jours avant la réunion du CHMP suivant. L'horloge reprend à J 121 lors d'une réunion mensuelle du CHMP.

#### *Deuxième évaluation : J 121 à J 150*

A la suite des réponses apportées, le rapporteur émet un second rapport d'évaluation.

#### *Avis / Décision : J 150*

Dans la procédure centralisée « normale » le CHMP rend son avis en 210 jours, alors que dans la procédure « accélérée » le délai est réduit à 150 jours. Cet avis est communiqué au laboratoire qui dispose de 15 jours pour s'opposer à l'avis du CHMP.

Si l'opinion du CHMP est positive, il dispose de 5 jours pour envoyer la traduction du RCP, de la notice et du conditionnement dans les différentes langues de l'UE et de 6 jours pour implémenter les commentaires. Un travail préparatoire en amont au sein des différents départements du laboratoire et une bonne coordination avec les filiales et les distributeurs sont indispensables à ce stade.

L'avis est ensuite transmis à la Commission Européenne qui est libre de le reprendre pour le modifier, l'annuler ou le suivre puis le transformer en décision pour l'ensemble des 28 états membres. Le laboratoire est informé de cette décision par courrier environ 67 jours après la

transmission de l'avis. L'EMA publiera sur son site internet l'EPAR de Calispo® 4 semaines après la décision de la Commission Européenne.

## **VI.4 Deuxième vague, l'enregistrement dans des pays n'appartenant pas à la zone ICH**

Dans les pays autres que ceux de la zone ICH, c'est-à-dire autres que l'Amérique du Nord, l'Europe et le Japon, l'environnement réglementaire est complexe, à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle Zélande. Beaucoup de facteurs, comme les données cliniques dans les populations locales ou les documents spécifiques aux pays, ont un impact sur l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique et sur sa mise sur le marché. Afin d'enregistrer un médicament dans ces pays il est important de très bien connaître la réglementation locale. Souvent les autorités réglementaires ou les gouvernements de ces pays suivent ce qui a été fait par les autorités réglementaires considérées comme des références, l'EMA, la FDA, l'agence australienne ou « Therapeutic Goods Administration » (TGA) et leurs avis. Pour les autorités réglementaires compétentes de ces pays, c'est un gage de qualité, mais aussi de sécurité, d'efficacité du produit et de l'ensemble des données, cliniques et non cliniques qui s'y rapportent. C'est pourquoi une grande partie des dossiers d'enregistrement dans ces pays ressemble au dossier d'enregistrement américain, japonais ou européen. L'approbation de l'AMM et le lancement du médicament dans un pays de référence ou d'origine est une des clés de l'enregistrement dans les pays autres que ceux de la zone ICH. Cependant il est important de noter que la définition du pays de référence varie d'un pays à l'autre. Le pays de référence peut être celui:

- où le produit est fabriqué,
- où le conditionnement primaire est effectué,
- d'où le produit est importé,
- où le conditionnement secondaire et la libération des lots se déroulent.

Contrairement aux autorités réglementaires des pays de la zone ICH, la plupart des autres pays n'ont pas de lignes directrices définissant les exigences cliniques requises et les critères d'évaluation des données obtenues lors des essais cliniques. Ils basent leur évaluation clinique généralement sur les essais de phase III, souvent multinationaux, mis en place pour appuyer l'enregistrement dans la zone ICH. Néanmoins, un certain nombre de ces pays exigent des données provenant d'essais cliniques réalisés localement ou régionalement pour procéder à l'enregistrement du médicament. Afin d'éviter tout retard dans la stratégie d'enregistrement

de Calispo® dans ces pays, il est important de tenir compte de ces exigences cliniques avant la fin des essais des phases I/II. Les données obtenues lors d'essais régionaux ou locaux sont nécessaires pour confirmer que les facteurs ethniques n'influencent pas la sécurité ou l'efficacité du médicament. Le nombre de patients doit être suffisant pour identifier les tendances en matière de sécurité et d'efficacité.

Dans la plupart de ces pays, on ne peut enregistrer qu'un seul site de fabrication et de conditionnement pour les substances actives et le produit fini par AMM. Cela peut entraîner une diminution de la flexibilité de la chaîne d'approvisionnement du laboratoire qui souhaite enregistrer dans ces pays. En effet, si jamais un problème survient dans ce site de fabrication et qu'il doit être fermé, le laboratoire ne peut plus fournir les pays où ce seul site de fabrication est enregistré. Cependant dans certains pays, comme au Costa Rica, plusieurs sites peuvent être enregistrés, mais cela exige l'obtention d'une licence pour chaque site de fabrication.

C'est pourquoi, les données du module 3, c'est-à-dire les données relatives à la synthèse, à la fabrication et aux contrôles des substances actives et du produit fini, sont extrêmement importantes dans ces pays. Par exemple, les données de stabilité du produit doivent être fournies à partir de produits fabriqués par le site de fabrication enregistré, de même que les échantillons qui seront envoyés pour analyse. D'ailleurs ces analyses devront être anticipées dans le processus d'enregistrement et de lancement du produit. Le module 3 est très étudié dans ces pays ; cependant un laboratoire souhaitant y enregistrer l'alisporivir ne devra rapporter que le minimum technique requis pour l'évaluation du dossier pour éviter par exemple toute copie ou pour éviter de soumettre une nouvelle variation à chaque changement mineur d'une méthode de fabrication ou d'analyse.

Dans l'ensemble des 150 pays, chacun ayant sa propre législation, il y a une vaste gamme d'exigences pour le dossier d'enregistrement. Dans la plupart d'entre eux il devra être traduit dans la langue nationale. Le format du « Common Technical Document » de la zone ICH est requis par les pays les plus avancés d'un point de vue réglementaire. Comme vu précédemment, pour la plupart de ces pays, les données techniques sont considérablement réduites afin d'éviter la copie ou de soumettre des variations dont l'évaluation peut être longue et qui alourdissent le dossier d'enregistrement. Bien que la disponibilité des données techniques soit essentielle, la stratégie d'enregistrement est conditionnée en particulier par la disponibilité :

- des données des essais cliniques dans les populations locales,
- de l'ensemble des certificats clés,
- des échantillons du produit fini à enregistrer.

La disponibilité des échantillons du produit fini à enregistrer, fabriqués sur le site enregistré et ayant une durée de vie suffisante pour couvrir la période de soumission et d'évaluation du dossier, est l'un des défis les plus importants pour l'enregistrement d'un médicament dans ces pays.

Dans ces pays le document clé de l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique est le Certificat du Produit Pharmaceutique (CPP). Il est émis par une ou des autorités réglementaires du ou des pays considérés comme le pays d'origine ou de référence. Il prouve que le médicament et l'ensemble des documents du dossier d'enregistrement s'y rapportant sont approuvés et enregistrés dans le pays d'origine. Ce document atteste que le produit y est aussi commercialisé. Le format du CPP peut varier, cependant il inclut toujours le certificat de Bonne Pratiques de Fabrication du produit et la notice destinée aux patients du pays voulu. Il peut être soumis, selon les pays, à différents moments du processus d'enregistrement. Par exemple, pour Hong Kong il faut fournir deux CPP venant de deux autorités réglementaires de référence, lors de la soumission du dossier d'enregistrement, alors que pour Israël il est possible de fournir un seul CPP lors de la revue du dossier d'enregistrement par l'autorité réglementaire compétente.

A n'importe quelle étape du processus d'évaluation du dossier d'enregistrement, les agences réglementaires de ces pays peuvent poser des questions. Dans la plupart des cas, ces questions sont d'ordre administratif ou relatives aux procédés de fabrication, d'analyse et de contrôle du produit fini ou non. La durée d'évaluation d'un dossier d'enregistrement pour une nouvelle entité varie énormément, de 6 mois à plus de 4 ans parfois.

Le laboratoire développant Calispo<sup>®</sup> enregistrera ce nouveau médicament par l'intermédiaire d'entités légales, soit des filiales ou des distributeurs. La maison mère sera le support de ces enregistrements et les filiales ou les distributeurs seront les interfaces locales du laboratoire avec les autorités réglementaires locales. Le laboratoire devra s'assurer de la bonne interaction de ses distributeurs ou de ses filiales avec les autorités réglementaires locales.

## **VI.4.1 Les stratégies réglementaires en Asie**

L'Asie couvre un territoire vaste et diversifié tant d'un point de vue culturel que réglementaire avec un peu moins de 4,3 milliards d'habitants dispersés sur 51 pays. Il y aurait sur ce continent environ 30 millions de personnes infectées par le VHC. Il existe un besoin réel de développer un antiviral contre le VHC.

Afin d'enregistrer un produit en Asie, en particulier à Taiwan, en Corée du Sud, en Inde, en Chine et au Vietnam, il est obligatoire de fournir des données cliniques obtenues dans les populations locales ou régionales.

L'obtention de données cliniques locales ou régionales est la clé de l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique en Asie.

L'approbation d'un essai clinique, notamment en Chine, peut prendre beaucoup de temps. C'est pourquoi, pour un laboratoire souhaitant développer l'alisporivir, il est essentiel de considérer la stratégie clinique et réglementaire très tôt, dès la fin des études des phases I/II.

Dans le cas de l'alisporivir, ces populations seront incluses dans des essais cliniques de phase III multinationaux. Mais si cela n'est pas possible le laboratoire peut mettre en place un essai clinique local ou régional dont le protocole est le même que celui d'un essai multinational. En Chine, dans le pire des cas, si aucun essai clinique n'a été réalisé dans la population chinoise étudié, le laboratoire devra demander un CPP à la FDA ou à l'EMA qui soutiendra la demande d'essai clinique. Or, ce CPP est généralement émis 3 mois après l'approbation de l'AMM en Europe ou aux Etats-Unis. D'un point de vue stratégique, cela retarde l'enregistrement et donc le lancement du médicament en Chine, ce qui est une perte de temps et donc de revenus pour laboratoire. C'est une erreur stratégique!

### **VI.4.1.1 Stratégie d'enregistrement en Corée du Sud**

L'autorité réglementaire coréenne, la « Korean Food and Drug Safety » (KFDA), est l'une des autorités réglementaires asiatiques les plus exigeantes. Elle effectue un examen approfondi des données de CMC, cliniques et non cliniques. Cette agence demande un CPP qui peut être fourni au plus tard six mois après la soumission du dossier à l'agence, pendant l'évaluation du dossier d'AMM par l'agence coréenne. Ainsi le laboratoire souhaitant enregistrer Calispo<sup>®</sup> en Corée pourra déposer le dossier d'enregistrement en même temps en Corée, en Europe et aux Etats-Unis. Il est obligatoire de soumettre des données relatives à l'étude de la molécule dans la population coréenne. Il est possible de soumettre ce que l'on appelle des « bridging data » ; il s'agit d'une analyse statistique comparant les données de sécurité et d'efficacité de phase II de la molécule dans la population coréenne par rapport aux

données obtenues lors de phases III multinationales. Si ces données cliniques ne sont pas acceptées par l'agence, la nouvelle entité ne pourra pas être enregistrée. Ici le meilleur scénario pour un laboratoire souhaitant enregistrer Calispo<sup>®</sup> en Corée du Sud est d'inclure 10 à 15% de patients coréens dans les études de phase III multinationales ; ceci facilite la comparaison des données cliniques obtenues chez les occidentaux et les coréens.

#### **VI.4.1.2 Stratégie d'enregistrement à Taiwan**

Comme en Corée du Sud, pour enregistrer un médicament à Taiwan il faut fournir des études de « bridging data ». Cependant l'analyse statistique dans ce cas peut se faire sur l'ensemble des individus asiatiques et pas seulement sur les Taïwanais. Ces données doivent être fournies 6 mois avant la soumission du dossier d'enregistrement. L'agence taïwanaise, la « Food and Drug Administration » (FDA) évalue ces données cliniques en 6 à 9 mois puis donne ses recommandations, à savoir si selon elle, les facteurs ethniques ont une influence ou non sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance du produit et s'il faut mettre en place des essais cliniques spécialement dans la population taïwanaise.

L'idéal ici aussi est d'intégrer des patients taïwanais aux essais multinationaux des phases III. Le dossier d'enregistrement de Calispo<sup>®</sup> peut être soumis avant que les données cliniques relatives aux études de « bridging » ne soient totalement revues.

Deux CPP doivent être fournis lors de la soumission du dossier d'enregistrement, cependant ils ne sont pas obligatoires s'il y a plus de 80 patients taïwanais dans les études multinationales de phase III. De cette façon, le dossier d'enregistrement peut être soumis en parallèle à l'agence réglementaire taïwanaise, en Europe et aux Etats-Unis.

#### **VI.4.1.3 Stratégie d'enregistrement en Chine**

La Chine est le troisième marché pharmaceutique mondial. C'est pourquoi elle est souvent considérée comme prioritaire dans l'enregistrement d'une nouvelle spécialité pharmaceutique. La Chine occupe une place importante dans l'enregistrement d'un nouvel antiviral contre le VHC puisque c'est l'un des trois pays où la prévalence de ce virus est la plus importante. Cependant, l'obtention de données cliniques peut être une barrière à l'enregistrement dans ce pays. De plus la réglementation sur les essais cliniques et les demandes de dérogation d'essais cliniques ne sont pas claires.

Afin de supporter l'enregistrement d'une nouvelle entité, le laboratoire doit fournir :

- des données pharmacocinétiques obtenues chez 12 à 20 sujets chinois,

- des données d'efficacité et de sécurité cliniques obtenues chez au moins 200 patients chinois.

Le comparateur utilisé dans les essais cliniques doit être commercialisé en Chine et l'ensemble des données obtenues lors de ces essais doit être consignés.

En raison de ces exigences et de la durée d'évaluation du dossier d'essai clinique par l'agence réglementaire chinoise, la « State Food and Drug Administration » (SFDA), la soumission du dossier d'enregistrement et donc l'enregistrement en Chine peuvent prendre du retard par rapport à l'enregistrement dans les autres pays asiatiques. Afin d'éviter cela, différentes options sont possibles.

Tout d'abord, si le développement clinique complet se fait en Chine, c'est-à-dire si les phases I à III ont lieu en Chine et que le produit est fabriqué localement, la soumission du dossier d'enregistrement peut se faire sans CPP.

Pour des produits importés, le mieux est d'inclure la Chine dans les programmes d'essais cliniques multinationaux de phase III. L'évaluation par la SFDA des données cliniques issues de ces essais est plus flexible que l'évaluation des données cliniques issues d'essais locaux. D'un point de vue stratégique pour un laboratoire développant Calispo<sup>®</sup>, cela est plus intéressant. En effet les données des études multinationales de phase III obtenues chez des patients chinois sont compilées et traduites en chinois avant l'approbation de l'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis, pays de référence pour la Chine. Une fois que l'approbation de l'autorisation de mise sur le marché dans les pays de référence est obtenue, un CPP venant d'autorités réglementaires de référence pourra être émis dans les trois mois suivants ; la soumission du dossier d'enregistrement à l'agence réglementaire chinoise est alors possible. Inclure la Chine dans des essais multinationaux de phase III peut réduire le temps de mise sur le marché de 2 ans, voire plus.

Cela étant dit, il y a plusieurs défis à l'inclusion de la Chine dans les essais multinationaux de phase III.

Par exemple, l'absence de réglementation claire sur le contenu et l'évaluation du dossier d'essais cliniques est un problème important en Chine. Ainsi les exigences et l'évaluation de ce dossier sont différentes d'un produit à l'autre et d'une compagnie à l'autre. Un autre défi réside en ce que la section fabrication, analyse et contrôle du dossier d'essais cliniques doit être identique à celle qui est soumise dans le dossier d'enregistrement, ce qui nécessite que les procédés de fabrication, de distribution et la forme commerciale du produit soient définis très tôt dans la stratégie de développement du produit, à la fin des études des phases I/II de l'alisporivir. La revue du dossier d'essai clinique dure de 10 à 12 mois, ce qui peut poser des

problèmes car le laboratoire recevra l'autorisation de l'agence chinoise après les autres pays inclus dans les essais cliniques multinationaux de phase III. Dans ce cas, le laboratoire développant l'alisporivir peut proposer que le nombre de patients exigé pour la Chine soit défini et que le recrutement de patients en Chine puisse continuer, bien qu'il soit clos dans les autres pays où ces essais de phase III se déroulent. Dans ce cas, un rapport provisoire, sans les données cliniques de phase III de la Chine, est produit afin de supporter la soumission du dossier d'enregistrement en Europe et aux Etats-Unis, puis dès que les données cliniques chinoises sont disponibles un second rapport les incluant est préparé.

#### **VI.4.2 La stratégie réglementaire en Amérique latine**

L'Amérique Latine est composée de 24 pays divisés en 3 zones : Mexique, Amérique Centrale et Amérique du Sud. Cela représente environ 580 millions de personnes. De plus, 7 à 9 millions d'adultes en Amérique latine ont des anticorps anti-VHC. Ils ont donc été exposés au VHC et peuvent développer une infection chronique. Le développement et la commercialisation d'un nouvel antiviral pour le traitement de l'hépatite C chronique seraient salvateurs pour ces pays. Au sein de cet impressionnant ensemble, il n'y a pas d'uniformité réglementaire, certains pays peuvent être très réglementés comme le Brésil et d'autres beaucoup moins comme le Venezuela. Enfin les dossiers devront être traduits en espagnol ou en portugais selon les pays.

L'ensemble des pays d'Amérique latine demande la soumission d'un CPP venant d'une autorité réglementaire de référence lors de la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Il y a quelques exceptions, comme la Colombie, le Brésil et le Mexique. Dans ces pays, il est possible de fournir un CPP lors de la revue et de l'évaluation du dossier d'AMM par les autorités compétentes. Cependant la réglementation tend à changer, notamment au Brésil où il semblerait qu'il ne soit plus nécessaire de fournir un CPP, d'où l'importance de la veille réglementaire à ce niveau.

Le Brésil et le Mexique demandent des rapports d'analyses de lots faites au niveau local et venant du site de fabrication. Il faudra donc anticiper le transfert analytique local pour ces deux pays.

En général, dans cette partie du monde, des données cliniques obtenues dans les populations locales ou régionales ne sont pas nécessaires pour l'enregistrement d'un nouveau médicament. Néanmoins, au Mexique, même s'il n'existe aucune ligne directrice à ce sujet, il est obligatoire d'effectuer des essais cliniques dans la population ou du moins d'inclure des

patients hispaniques dans les essais multinationaux de phase III et d'effectuer une analyse en sous-groupes dans cette population, condition pour soumettre un dossier d'enregistrement. Quant au Brésil, il n'est pas obligatoire d'effectuer des essais cliniques dans la population locale pour enregistrer un produit, mais ils peuvent s'avérer utiles notamment en facilitant l'évaluation du dossier d'AMM par l'agence réglementaire brésilienne, l'« Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria » (ANVISA) et en diminuant la durée de l'évaluation. En conclusion, pour enregistrer un médicament dans cette partie du monde, d'un point de vue stratégique il est nécessaire de penser à inclure des patients hispaniques dans des essais cliniques de phase III, dès la fin des études des phases I/II.

#### **VI.4.2.1 Stratégie d'enregistrement au Brésil**

Le Brésil est un des marchés clés de l'Amérique latine, mais d'un point de vue réglementaire il est extrêmement complexe, très réglementé et les décisions d'autorisation de mise sur le marché sont souvent politiques. Au Brésil il n'y a pas de période d'exclusivité des données et le gouvernement brésilien peut annuler un brevet. La préparation, l'évaluation et l'approbation d'un dossier d'AMM peuvent prendre beaucoup de temps. L'évaluation par l'ANVISA est très détaillée et il y a souvent plusieurs salves de questions. Cette agence réglementaire inspecte les fabricants étrangers et demande à ce que le certificat de Bonne Pratique de Fabrication, émanant d'elle ou d'une agence considérée comme de référence si elle n'a pas pu inspecter le site, soit soumis lors de la demande d'AMM.

D'un point de vue stratégique il serait intéressant pour un laboratoire développant l'alisporivir de soumettre simultanément le dossier d'enregistrement au Brésil et dans la zone ICH sous le format CTD. Afin de faciliter l'évaluation du dossier par l'agence réglementaire brésilienne, le laboratoire développant l'alisporivir devra penser à inclure des patients brésiliens dans les essais multinationaux de phase III. Cela sera envisagé dès la fin des phases I/II. Le laboratoire devra anticiper le transfert analytique ; cependant ce transfert pourra avoir lieu pendant les 18 mois d'évaluation du dossier. Afin d'établir de bonnes relations avec les autorités brésiliennes et bien que cela ne soit pas obligatoire, le laboratoire demandera une réunion de pré-soumission du dossier.

#### **VI.4.2.2 Stratégie d'enregistrement au Mexique**

Le Mexique est le second marché clé de cette région. Pour enregistrer un médicament au Mexique, des données cliniques dans la population locale ou une analyse en sous-groupes de patients hispaniques ayant participé à des essais multinationaux de phase III sont obligatoires.

Avant la soumission du dossier d'enregistrement, une réunion de pré-soumission avec le comité des nouvelles molécules de l'agence réglementaire mexicaine, le « Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Sanitarios » (COFEPRIS), est obligatoire. Cette réunion doit être demandée par le laboratoire 4 à 6 mois avant. Pendant cette réunion, le laboratoire a 40 minutes pour exposer au comité et à ses experts l'ensemble des données, cliniques ou non, d'efficacité et de sécurité, mais aussi sur la fabrication de produit, le PGR, l'étiquetage et l'intérêt du produit pour le Mexique et sa population.

Un mois après cette réunion le comité rend son avis sur la possibilité de soumettre ou non le dossier d'enregistrement. Lors de la soumission, le laboratoire doit tenir compte des instructions émises par ce comité. Par exemple, l'AMM peut être conditionnée par des mesures de renforcement de la pharmacovigilance et la mise en place d'études de phase IV. Le laboratoire a ensuite également un mois pour soumettre le dossier d'enregistrement. D'un point de vue stratégique, comme pour le Brésil, il serait intéressant de soumettre le dossier d'enregistrement en parallèle au Mexique et dans les pays industrialisés de la zone ICH. En effet les requis du Mexique sont proches de ceux du dossier de la zone ICH mais la durée d'évaluation est relativement longue, d'environ 18 mois. Le CPP peut être fourni pendant l'évaluation du dossier.

Ici aussi le transfert analytique doit être anticipé 12 à 18 mois avant la soumission du dossier d'enregistrement.

### **VI.4.3 La stratégie réglementaire en Russie**

La Russie comme la Chine et le Brésil fait partie des pays BRIC qui sont des marchés clés pour un laboratoire souhaitant développer un nouvel antiviral dans l'hépatite C. C'est un marché très important. En effet 2 % de la population sont infectés par le VHC<sup>24</sup>.

En Russie comme au Mexique, il est obligatoire de fournir un CPP venant d'une autorité de référence. Toutefois, il est possible de le soumettre pendant la revue du dossier, voire juste avant l'approbation.

Il est difficile d'enregistrer un médicament en Russie d'une part, parce que la réglementation reste opaque et que les lignes directrices ne sont pas claires et, d'autre part, parce qu'il est nécessaire de fournir des données cliniques locales. La réglementation russe ne précise pas le nombre de sujets à inclure dans les essais cliniques locaux. Cependant, par expérience nous savons que 25 à 50 patients doivent être inclus dans des essais cliniques pivot. D'un point de vue stratégique pour un laboratoire souhaitant enregistrer Calispo<sup>®</sup> en

Russie, il est recommandé d'inclure 25 à 50 patients russes dans les essais multinationaux de phase III. Cela devra être anticipé dès la fin des études des phases I/II.

Le dossier d'enregistrement de l'alisporivir sera soumis au ministère de la Santé russe 3 à 6 mois après la soumission du dossier d'enregistrement dans la zone ICH. Ainsi, le laboratoire peut espérer obtenir, 2 à 3 mois en amont, un CPP venant de l'une ou l'autre de ces agences avant la fin du processus d'évaluation du dossier en Russie. Avant le lancement de Calispo<sup>®</sup> sur le marché, le laboratoire devra anticiper l'analyse locale des trois premiers lots d'importation et les questions des autorités compétentes relatives à ces analyses. En effet, cette dernière étape peut être une source de retard pour le lancement de Calispo<sup>®</sup> sur le marché russe et doit être maîtrisée.

#### **VI.4.4 La stratégie réglementaire en Afrique**

L'Afrique est souvent le parent pauvre de l'industrie pharmaceutique. L'ensemble des pays de ce continent considère l'hépatite C chronique comme un problème de santé publique urgent. Dans certaines zones, comme par exemple en Egypte, la prévalence du VHC avoisine les 10%. Le laboratoire développant l'alisporivir devra donc penser à développer et à enregistrer le médicament sur ce continent.

Chaque pays a ses propres exigences en matière de contenu et de niveau des données exigées pour enregistrer un médicament sur son territoire. La transparence au sein des autorités réglementaires est limitée, en particulier pour les délais d'examen des dossiers d'enregistrement qui peuvent s'étaler sur une période de 6 mois à 4 ans, les exigences réelles des autorités pour enregistrer une nouvelle entité et le processus de soumission du dossier d'AMM. Pour l'ensemble des pays d'Afrique, un CPP émanant d'une autorité réglementaire de référence est nécessaire à l'enregistrement d'un médicament. Cependant il peut être soumis à des moments différents selon les pays, ce qui est d'une grande importance d'un point de vue stratégique. En général l'obtention de données cliniques locales n'est pas obligatoire pour l'enregistrement d'un médicament, sauf au Nigeria. En pratique, une analyse statistique comparant la sécurité et l'efficacité du produit dans les populations locales aux données mondiales est soumise dans le dossier d'enregistrement. Par exemple il est possible de fournir l'analyse des données comparant 100 à 200 patients noirs américains, inclus dans les essais multinationaux de phase III, aux patients caucasiens. Le Nigeria accepte ces données d'analyse en sous-groupes.

L'Afrique du Sud est souvent considérée par les laboratoires pharmaceutiques comme le pays de référence pour l'approbation du dossier d'enregistrement par d'autres pays africains. Il est possible de soumettre le dossier d'enregistrement dans ce pays en même temps qu'en Europe ou aux Etats-Unis. Le niveau d'exigence du dossier d'enregistrement est proche de celui qui est exigé par les pays de la zone ICH. Un CPP venant par exemple de l'EMA devra être fourni avant l'approbation finale. Le délai d'examen par l'agence réglementaire sud-africaine, la « South Africa Health Products Regulatory Authority » (SAHPRA), est long et l'examen du dossier est fastidieux. Par exemple la validation du dossier peut prendre 8 mois, des questions peuvent être adressées au laboratoire entre 9 et 12 mois après la soumission du dossier. De plus chaque partie du dossier est revue séparément par différents comités d'experts qui ne se rencontrent que 6 fois par an. Un laboratoire développant l'alisporivir et voulant l'enregistrer en Afrique pourra d'un point de vue stratégique commencer par l'enregistrer en Afrique du Sud, mais devra prendre en compte le délai d'évaluation du dossier dans sa stratégie globale mondiale.

Dans la plupart de ces pays, l'environnement réglementaire est dynamique, en perpétuelle évolution. Une grande partie de ces marchés, en raison de leur économie fleurissante, de l'évolution globale de leur infrastructure et de leur système de santé, est considérée comme des marchés développés. Le succès de la stratégie globale du laboratoire dans ces pays repose :

- sur une communication efficace, précoce, continue et transversale au sein du laboratoire et de ses différents départements,
- sur la compréhension et le respect de la culture locale, d'où l'importance des distributeurs ou des filiales pour un laboratoire. Par exemple, dans les pays ayant une culture musulmane, il faudra veiller à ce que le médicament ne comporte aucune trace d'alcool ou de porc et fournir les documents l'attestant dans le dossier d'enregistrement.

L'enregistrement dans la plupart de ces pays est suspendu aux données cliniques locales ou régionales. Il est nécessaire de planifier, très tôt, les stratégies de développement et d'enregistrement dans ces parties du monde afin de pouvoir les mettre en place dès la fin d'études des phases I/II.

Les exigences locales notamment cliniques, analytiques et commerciales de ces marchés doivent être prises en considération par les départements réglementaire, clinique et commercial mais aussi par les décideurs. La communication est la clé de la réussite de la stratégie de l'entreprise. Très tôt, par exemple, dès le début des études phase I, le laboratoire

développant l'alisporivir devra penser à communiquer auprès de ses collaborateurs sur le développement et l'enregistrement envisagé, par un document réglementaire stratégique afin d'être prêt dès la fin des études des phases I/II. Ce document stratégique prendra en compte notamment le besoin de données cliniques locales pour enregistrer et commercialiser une nouvelle entité chimique dans certains pays. Il est co-écrit par les départements réglementaire, clinique, commercial et le conseil décisionnel du laboratoire. La communication grâce à cet outil permettra d'anticiper au mieux les différents besoins, de préparer au mieux les dossiers d'enregistrement, conformément aux exigences réglementaires. Cela fera gagner du temps pour l'enregistrement et donc pour le lancement de Calispo<sup>®</sup>. De cette manière, un retour sur bénéfice plus rapide sera possible pour le laboratoire car il ne faut pas oublier qu'un laboratoire pharmaceutique est une entreprise au service des patients.

La figure 21 résume la chronologie de soumission des dossiers d'AMM pour les pays cités précédemment et la figure 21 récapitule les étapes importantes du développement, de l'enregistrement et de l'accès au marché de Calispo<sup>®</sup>.

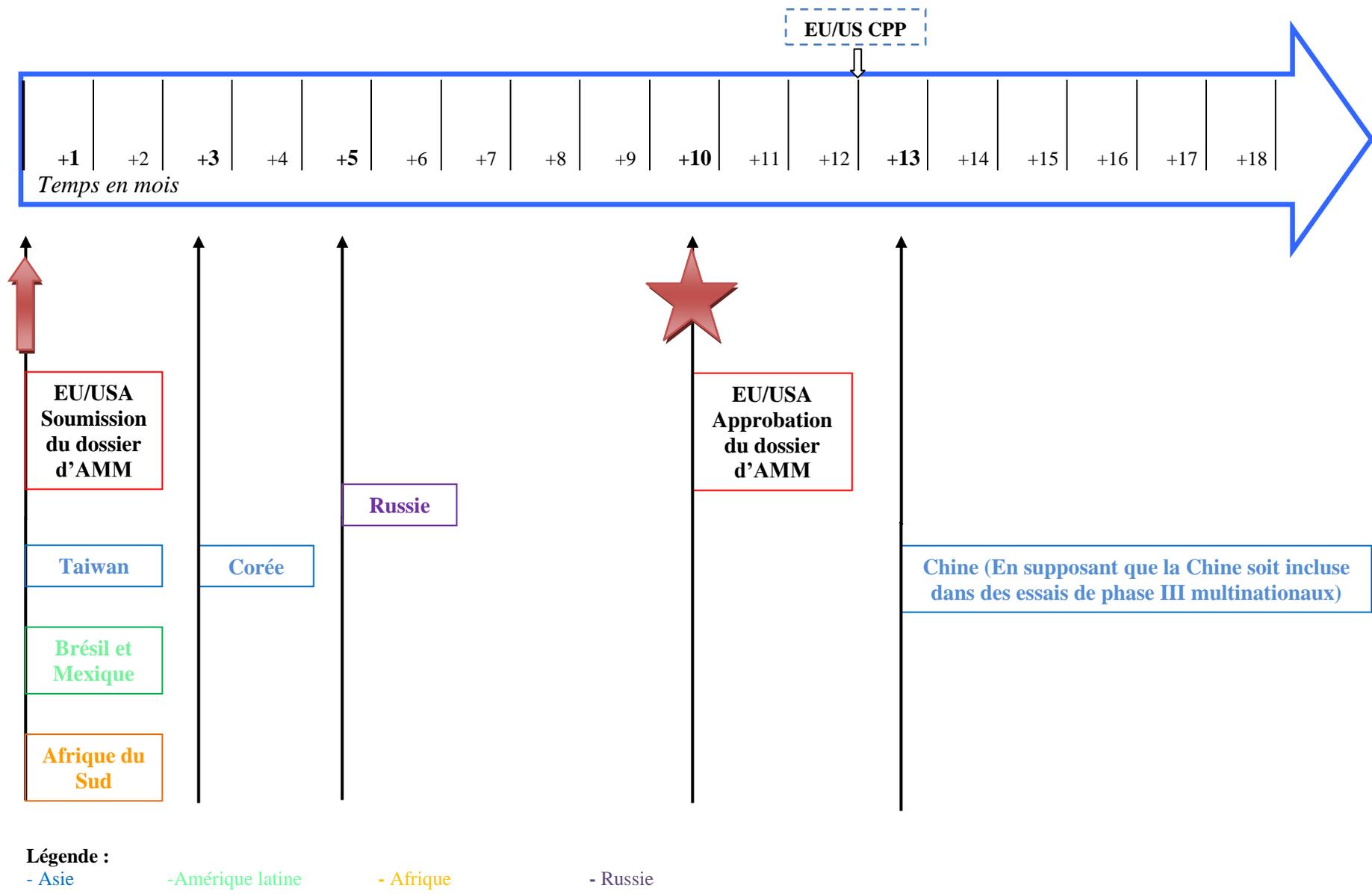


Figure 21: Schéma représentant la chronologie de soumission des dossiers d'AMM proposés pour Calispo® dans différents pays

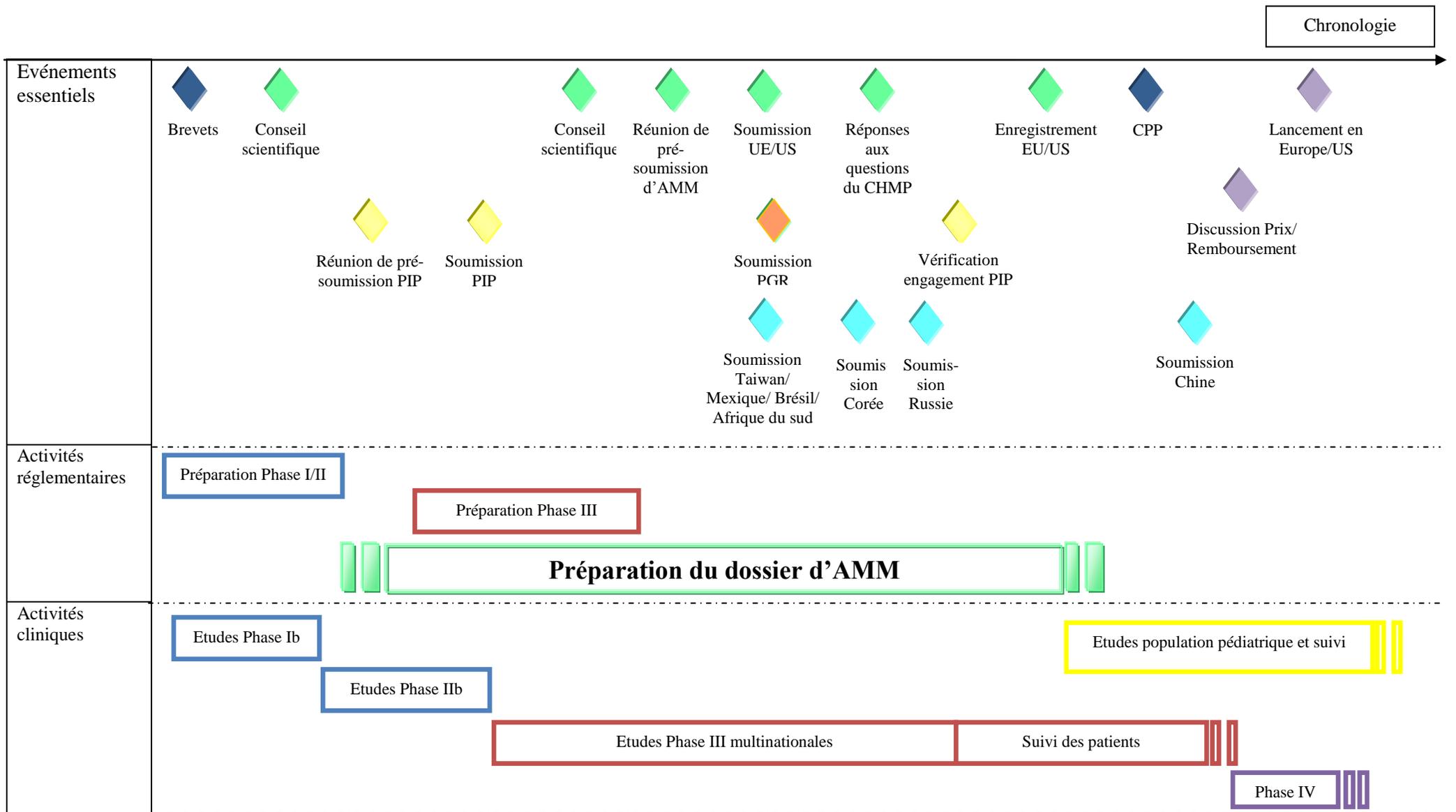


Figure 22: Les étapes importantes du développement, de l'enregistrement et de l'accès au marché proposés pour Calispo®

## Légende



Activités juridiques



Activités réglementaires en Europe par exemple



Activités réglementaires internationales



Activités pédiatriques



Activités post-AMM



PGR



Activités liées aux études cliniques de phase Ib et IIb



Activités liées aux études cliniques de phase III



Activités liées aux études cliniques pédiatriques



Activités liées aux études post-AMM

## Conclusion

Depuis une décennie, malgré des mesures de prévention mises en place et la diminution de la transmission du VHC par les produits sanguins, l'hépatite C reste la première infection transmise par le sang. La prévalence et l'incidence varient beaucoup d'une région à l'autre et sont largement déterminées par les risques de transmission et l'accès aux systèmes de soins. Quelle que soit la partie du monde, il existe des situations cliniques sans réponse thérapeutique adaptée, soit par manque de tolérance au traitement standard actuel, soit parce que le besoin médical n'est pas couvert. Il est donc important de développer de nouveaux antiviraux contre le VHC.

L'alisporivir est un nouvel antiviral, par voie orale, en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique. Il cible la poche enzymatique de la cyclophiline A et inhibe son activité peptidyl-propyl isomérase. Il empêche ainsi l'isomérisation des prolines de la protéine NS5A du VHC et donc la réplication du virus. L'alisporivir a un mécanisme d'action original, pangénotypique et complémentaire de celui des antiviraux d'action directe actuellement commercialisés. Les études précliniques ont montré un amoindrissement et un retard de l'apparition de résistances contrairement aux inhibiteurs de protéases du VHC actuellement commercialisés.

Le laboratoire pharmaceutique qui développe l'alisporivir doit optimiser l'accès au marché de cette molécule afin que tous les patients en bénéficient le plus rapidement possible. Une stratégie réglementaire globale doit donc être établie afin d'enregistrer l'alisporivir là où il y a un réel besoin comme en Europe, en Chine, en Afrique et etc. La recevabilité des données d'enregistrement dépendra de la stratégie clinique mise en place, de l'anticipation des besoins des différentes agences réglementaires, notamment les données cliniques locales, et de l'efficacité de la communication entre les différents services au sein du laboratoire. De plus, tout au long du développement, une interaction constante avec les différentes agences réglementaires, permettra de construire un dossier d'enregistrement complet.

Enfin pour prolonger le cycle de vie de son médicament, le laboratoire pourra ajouter d'autres indications à l'alisporivir, comme les hépatites C chroniques dues aux génotypes 2, 3 et 4 du VHC, ou le traitement des patients en attente de greffe infectés par le VHC. De plus, grâce à son action sur la cyclophiline D, l'alisporivir pourrait être indiqué dans le traitement des myopathies dystrophiques génétiques. Cette indication est en cours de développement dans un modèle animal.

## Bibliographie

- [1] Payan C. Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. *Hépato-Gastro.*, 2012, 19, (8) : 641-8.
- [2] Huraux JM, Agut H, Nicolas JC *et al.* *Traité de virologie Médicale : Flaviridae Virus de l'Hépatite C et Virus GB-C (GVB-C)*. Paris : ESTEM, 2003. 699 p.
- [3] Trépo C, Merle P, Zoulim F. *Hépatites Virale B et C*. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : John Libbey Eurotext, 2006. 245 p.
- [4] Pineiro D, Martinez-Salas E. RNA Structural element of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis. *Viruses*, 2012, 4, (10) : 2233-50.
- [5] Kohler J, Nettles J, Amblard F *et al.* Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist.*, 2014, 7 : 41-56.
- [6] Pawlotsky JM, Dhumeaux D. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004. 479 p.
- [7] Gaudy C, Goudeau A. La diversité du virus de l'hépatite C : méthode d'étude, implication dans la pathogénèse et la résistance. *Virolog.*, 2005, 9, (5) : 343-55.
- [8] Laperche S, Saune K, Deny P *et al.* Unique NS5b hepatitis C virus gene sequence consensus database is essential for standardization of genotype determinations in multicenter epidemiological studies. *J Clin Microbiol.*, 2006, 44, (2) : 614-6.
- [9] Vallet S, Viron F, Henquell C *et al.* NS3 protease polymorphism and natural resistance to protease inhibitors in French patients infected with HCV genotype 1-5. *Antivir Ther.*, 2011, 16, (7) : 1093-102.
- [10] Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB). Data relating to plasma for fractionation - Documents internes.
- [11] Decoded Science. An infection with hepatitis C may eventually lead to liver cancer [en ligne] <http://www.decodedscience.com/an-infection-with-hepatitis-c-may-eventually-lead-to-liver-cancer/26717> consulté le 7 avril 2013.
- [12] Ahmed S. Manifestations hépatiques et extra-hépatique liées au VHC. *Hépato-Gastro.*, 2012, 19, (8) : 649-60.

- [13] Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique diagnostic de la cirrhose non compliquée [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200905/argumentaire\\_fibrose\\_cirrhose\\_dec\\_2008.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200905/argumentaire_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf) consulté le 27 décembre 2012.
- [14] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Co-infections par le VIH et les virus des hépatites [en ligne] [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/14\\_Co\\_infections\\_par\\_le\\_VIH\\_et\\_les\\_virus\\_des\\_hepatites.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/14_Co_infections_par_le_VIH_et_les_virus_des_hepatites.pdf) consulté le 16 janvier 2013.
- [15] Rotman Y, Liang TJ. Coinfection with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus: Virological, Immunological, and Clinical Outcomes. *J Virol.*, 2009, 83, (15) : 7366-74.
- [16] Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T *et al.* Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2010, 50, (2) : 123-31.
- [17] Eugène C, Constantin L, Beaulieu S. Les hépatites virales. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2004. 199 p.
- [18] Payan C, Raimbert A, Fouchard-Hubert I *et al.* Analyse quantitative des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite (VHC) : application au diagnostic d'infection chronique par le VHC. *Ann Biol Clin.*, 2003, 61, (3) : 311-17.
- [19] Caulin C. Vidal Recos : Recommandations pratiques 2014 175 stratégies thérapeutiques. 5<sup>ème</sup> édition. Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2012. 2220 p.
- [20] American Association for the Study of Liver Diseases. Viral hepatitis: five decades of progress and promises for the future. Boston : AASDL, 2010. 199 p.
- [21] Organisation Mondiale de la santé. Centre des médias : hépatite C [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/> consulté le 10 mai 2013.
- [22] Organisation Mondiale de la santé. Prevention & control of viral hepatitis infection: framework for global action [en ligne] [http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP\\_framework.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf) consulté le 13 mai 2013.
- [23] Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis C information for health professionals [en ligne] <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm> consulté le 26 décembre 2012.

[24] Gilead. Data relating to the HCV prevalence and its genotype in the world – Documents internes.

[25] HCV Advocate. HCV genotype and quasispecies [en ligne] [http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets\\_pdf/genotype.pdf](http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype.pdf) consulté le 13 mai 2013.

[26] Fontaine H. Organisation du traitement antiviral C et effets secondaires. Hépatogastro., 2012, 19, (8) : 661-7.

[27] Lasfar A, Abushahba W, Balan M *et al.* Interferon lambda: a new sword in cancer immunotherapy. Clin Dev Immunol., 2011, 2011 : 1-11.

[28] Cacoub P, Pol S. Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC): épidémiologie, gravité, nouveaux aspects thérapeutiques. Rev Med Int., 2005, 26, (4) : 267-70.

[29] Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J. Hepatol., 2006, 44, (1) : 6-9.

[30] Haute Autorité de Santé. Contribuer à la régulation par la qualité et l'efficacité [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_407729/fr/lois-et-decrets-relatifs-a-la-has](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_407729/fr/lois-et-decrets-relatifs-a-la-has) consulté le 2 juin 2013.

[31] Institut National de la Statistique et des études économiques. Affections à longue durée/ALD [en ligne] <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/affections-de-longue-duree.htm> consulté le 22 mai 2013.

[32] Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Répartition et taux de personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2012 pour le régime général, caractéristiques d'âge et de sexe [en ligne] <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php> consulté le 12 janvier 2014.

[33] Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Répartition et taux de personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2011 pour le régime général, caractéristiques d'âge et de sexe [en ligne] <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2011.php> consulté le 12 janvier 2014.

[34] Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Répartition et taux de personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2009 pour le régime général, caractéristiques d'âge et de sexe [en ligne] <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2009.php> consulté le 22 mai 2013.

[35] Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Répartition et taux de personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2010 pour le régime général, caractéristiques d'âge et de sexe [en ligne] <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2010.php> consulté le 22 mai 2013.

[36] Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Coût des ALD en 2009 dans la population du régime général [en ligne] <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2009.php> consulté le 22 mai 2013.

[37] Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Coût des ALD en 2007 dans la population du régime général [en ligne] <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2007.php> consulté le 22 mai 2013.

[38] Linas BP, Wang B, Smurzynski M *et al.* The impact of HIV/HCV co-infection on health care utilization and disability: results of the ACTG Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) Cohort. *J Viral Hepat.*, 2011, 18, (7) : 506-12.

[39] VIDAL. Vidal 2013 le dictionnaire. 88<sup>ème</sup> édition. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. 3024 p.

[40] Jafferbhoy H, Gashau W, Dillon JF. Cost effectiveness and quality of life considerations in the treatment of hepatitis C infection. *Clinicoecon Outcomes Res.*, 2010, 2 : 87-96.

[41] European Medicines Agency. Regulatory paper on the regulatory guidance on the use of health-related quality of life (HRQL), measures in the evaluation of medicinal products [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003637.pdf) consulté le 18 janvier 2013.

[42] Food and Drug Administration. Guidance for industry patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf> consulté le 18 janvier 2013.

[43] Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD *et al.* Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*, 2005, 41, (4) : 790-800.

[44] Hartwell D, Jones J, Baxte L *et al.* Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.*, 2011, 15, (17) : 1-210.

[45] Messori A, Fadda V, Maratea D *et al.* Effect of discounting on estimation of benefits determined by hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol.*, 2012, 18, (23) : 3032-4.

[46] El Khoury AC, Wallace C, Klimack WK *et al.* Economic burden of hepatitis C-associated diseases: Europe, Asia Pacific, and the Americas. *J Med Econ.*, 2012, 15, (5) : 887-96.

[47] Rue 89. Hépatite C: Un pas vers l'éradication? [en ligne] <http://www.rue89.com/2013/04/26/hepatite-c-vers-leradication-241842> consulté le 13 juin 2013.

[48] Payen JL, Perrin H, Lavaissière de Veduzan M. Prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C de génotype 1. *Hépatogastro.*, 2012, 19, (8) : 668-81.

[49] Yang PL, Gao M, Lin K *et al.* Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Virol.*, 2011, 1, (6) : 607-16.

[50] Soriano V, Vispo E, Poveda E *et al.* Directly acting antivirals against hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother.*, 2011, 66, (8) : 1673-86.

[51] European Medicines Agency. EMA, Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Victrelis® [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf) consulté le 15 juin 2013.

[52] European Medicines Agency. EMA, Annexe I Résumé des caractéristiques du produit Incivo® [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf) consulté le 15 juin 2013.

- [53] Wohnsland A, Hofmann WP, Sarrazin C. Viral determinants of Resistance to Treatment in Patients with Hepatitis C. *Clin Microbiol Rev.*, 2007, 20, (1) : 23-28.
- [54] Hépatobase. Qualité de vie des personnes malades atteintes d'hépatite chronique C-Effet des traitements [en ligne] <http://hepatoweb.com/hepatobase/B257.html> consulté le 27 juin 2013.
- [55] Razavi H, Elkhoury A, Elbasha E *et al.* Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*, 2013, 57, (6) : 2164-70.
- [56] Gilead. Data relating to the HCV pipeline in 2013 - Documents internes.
- [57] Galloway P, Lin K. Profile of alisporivir and its potential in the treatment of hepatitis C. *Drug Des Devel Ther.*, 2013, 7 : 105-15.
- [58] Landrieu I, Hanouille X, Bonachera F. Structural Basis for the Non-Immunosuppressive Character of the Cyclosporin A Analogue Debio 025. *Biochemistry*, 2010, 49, (22) : 4679–86.
- [59] Chatterji U, Bobardt M, Selvarajah S *et al.* The isomerase active site of cyclophilin A is critical for hepatitis C virus replication. *J Biol Chem.*, 2009, 284, (25) : 16998–7005.
- [60] Anca A, Pache I, Leung KI E *et al.* Actualités en hépatologie. *Rev Med Suisse*, 2009, (5) : 195-202.
- [61] Hopkins S, Galloway P. Cyclophilin inhibitors: an emerging class of therapeutics for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Viruses*, 2012, 4 : 2558-2577.
- [62] Grisé H, Frausto S, Logan T *et al.* A conserved tandem cyclophilin-binding site in hepatitis C virus nonstructural protein 5A regulates alisporivir susceptibility. *J Virol.*, 2012, 86, (9) : 4811-22.
- [63] Quarato G, D'Aprile A, Gavillet B *et al.* The cyclophilin inhibitor alisporivir prevents hepatitis C virus-mediated mitochondrial dysfunction. *Hepatology*, 2012, 55, (5) : 1333-43.
- [64] Puyang X, Poulin DL, Mathy JE *et al.* Mechanism of resistance of hepatitis C virus replicons to structurally distinct cyclophilin inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2010, 54, (5) : 1981-7.
- [65] Chatterji U, Bobardt MD, Stanfield R *et al.* Naturally occurring capsid substitutions render HIV-1 cyclophilin A independent in human cells and TRIM-cyclophilin-resistant in Owl monkey cells. *J Biol Chem.*, 2005, 280, (48) : 40293-300.

- [66] European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/02/WC500102109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf) consulté le 26 décembre 2012.
- [67] European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003461.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003461.pdf) consulté le 26 décembre 2012
- [68] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical trials E9 [en ligne] [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf) consulté le 15 janvier 2013.
- [69] Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [en ligne] <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/> consulté le 10 janvier 2013.
- [70] Paeshuyse J, Kaul A, De Clercq E *et al.* The non-immunosuppressive cyclosporin DEBIO-025 is a potent inhibitor of hepatitis C virus replication in vitro. *Hepatology*, 2006, 43, (4) : 761-70.
- [71] Inoue K, Umehara T, Ruegg UT *et al.* Evaluation of a cyclophilin inhibitor in hepatitis C virus–infected chimeric mice in Vivo. *Hepatology*, 2007, 45, (4) : 921-8.
- [72] Medscape Multispecialty. Pancreatitis events halt development of alisporivir for HCV [en ligne] <http://www.medscape.com/viewarticle/762399> consulté le 2 aout 2013.
- [73] Novartis. Pharmaceuticals [en ligne] [http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-fact-sheet/2a\\_Pharmaceuticals\\_FR.pdf](http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-fact-sheet/2a_Pharmaceuticals_FR.pdf) consulté le 2 aout 2013.
- [74] ClinicalTrials.gov. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of DEB025 Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 2 and 3 Treatment naïve Patients [en ligne] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970904?term=alisporivir&rank=6> consulté le 10 février 2014.

[75] Head of Medicines Agencies. Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications [en ligne] [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/CTFG/2013\\_04\\_CTFG\\_VHP\\_v3.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2013_04_CTFG_VHP_v3.pdf) consulté le 15 août 2013.

[76] Flisiak R, Horban A, Gallay P *et al.* The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-Hepatitis C effect in patients coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology*, 2008, 47, (3) : 817-26.

[77] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf) consulté le 15 août 2013.

[78] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data E5 (R1) [en ligne] [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E5\\_R1/Step4/E5\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Step4/E5_R1_Guideline.pdf) consulté le 15 août 2013.

[79] ICH Harmonized Tripartite Guideline. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non antiarrhythmic drugs E14 [en ligne] [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Guideline.pdf) consulté le 15 août 2013.

[80] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Studies in support of special populations: Geriatrics E7 [en ligne] [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf) consulté le 15 août 2013.

[81] Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M *et al.* The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG-IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. *Hepatology*, 2009, 49, (5) : 1460-8.

[82] ClinicalTrials.gov. Alisporivir [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=alisporivir> consulté le 25 juillet 2013.

[83] ClinicalTrials.gov. Debio-025 [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=debio-025> consulté le 25 juillet 2013.

[84] ENCePP®. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [en ligne] <http://www.encepp.eu/index.shtml> consulté le 17 août 2013.

[85] European Medicines Agency. Implementation plan for the “Note for guidance– EudraVigilance Human Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)” (EMA/H/20665/04/Final Rev. 2) [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500015698.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500015698.pdf) consulté le 20 août 2013.

[86] Millay D, Sargent M, Osinska H *et al.* Genetic and pharmacologic inhibition of mitochondrial-dependent necrosis attenuates muscular dystrophy. *Nat Med.*, 2008, 14, (4) : 442-47.

[87] Journal officiel de l’Union Européenne. Règlement (CE) N°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaire pour l’autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humains et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [ en ligne], <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:fr:PDF>, consulté le 17 septembre 2013.

[88] European Medicines Agency. ICH Topic E 11. Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population 2001 [en ligne] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50002926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002926.pdf) consulté le 30 janvier 2013.

[89] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Clinical investigation of Medicinal products in the paediatric population E11 [en ligne] [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf) consulté le 30 janvier 2013.

[90] Official Journal of the European Union, Information from European Union. Communication from Commission - Guideline on the format of applications for agreement or modifications of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant

studies [en ligne] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/com\\_2008\\_jo243/com\\_2008\\_243\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/com_2008_jo243/com_2008_243_en.pdf) consulté le 30 janvier 2013.

[91] Istworld. The European network for vertically acquired hepatitis C virus infection (EPHN) [en ligne] <http://www.ist-world.org/ProjectDetails.aspx?ProjectId=7e5603a11a984be6a63d572cae1838da&SourceDataBaseId=9cd97ac2e51045e39c2ad6b86dce1ac2> consulté le 5 septembre 2013.

[92] Official Journal of the European Union. Directives 2010/84/UE of the European Parliament and of Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directives 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use [en ligne] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf) consulté le 17 septembre 2013.

[93] Official Journal of the European Union. Directive 2001/83/UE of the European Parliament and of Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [en ligne] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_cons/dir2001\\_83\\_cons\\_20081230\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_en.pdf) consulté le 17 septembre 2013

[94] Journal officiel de l'Union Européenne. Règlement (UE) N° 1235/2010 du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante [en ligne] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2010\\_1235/reg\\_2010\\_1235\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_fr.pdf) consulté le 17 septembre 2013.

[95] WIPO patents scope. Search international and national patent collections [en ligne] <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf> consulté le 30 septembre 2013

[96] ClinicalTrials.gov. Study of SCY-635, Pegasys and Copegus in Hepatitis C [en ligne] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01265511?term=SCY-635&rank=1> consulté le 1 octobre 2013

[97] Charlier J. ATLAS du 21<sup>ème</sup> siècle. Nouvelle édition. Paris : Nathan, 2012. 232 p.

[98] European Medicines Agency. Explanatory note on fees payable to the European  
Medicine Agency [en ligne]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/04/WC500164415.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500164415.pdf)  
consulté le 4 avril 2014.