

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : HEPCLUDEX® (bulévirtide)

Indication(s) du médicament concernées : Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma.

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Nom et adresse de l'association : Collectif interassociatif TRT-5-CHV
6 rue du Chemin Vert
75011 PARIS

Objet social : lutte contre VIH et les hépatites virales

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

Des membres du TRT-5-CHV siègent dans les conseils scientifiques de nombreuses études et cohortes de l'ANRS, dont la cohorte BuleDelta, ainsi que dans des commissions ANSM étudiant le rapport bénéfice/risque des médicaments. Pour répondre à ce questionnaire nous avons colligé les informations en notre possession afin de mettre en exergue les aspects qui nous semblent essentiels à prendre en compte pour l'évaluation du médicament.

Le TRT-5-CHV suit de près l'actualité de la recherche et les publications des résultats d'essais, qui nous sont parfois présentés par les firmes. .

Nous avons utilisé les informations recueillies lors de réunions à l'ANRS, à l'ANSM, ainsi qu'avec le Laboratoire MYR Pharma en 2019 et janvier 2020. Nous avons utilisé, également, les dossiers disponibles sur le site de l'EMA pour avoir la synthèse des résultats des études européennes.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

*Marianne L'Hénaff (TRT-5-CHV)
Relecture par les membres du TRT-5-CHV*

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Non

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

La co-infection par les virus des hépatites B et D est la plus sévère des hépatites chroniques en raison du pourcentage élevé d'évolution vers la cirrhose (4 à 7 % par année d'évolution) et de sa survenue plus précoce (10 ans environ) comparativement aux patients mono-infectés VHB, ce qui explique une morbi-mortalité élevée (incluant celle liée au carcinome hépatocellulaire).

Elle concerne environ 70 millions de personnes, soit presque 1 % de la population mondiale. Selon des données épidémiologiques actualisées cette infection touche majoritairement des régions dans lesquelles l'accès aux soins est difficile, voire inexistant pour cette pathologie, comme le bassin amazonien. Certains pays ont mis en place des procédures de dépistage et de traitement en population générale (Mongolie) mais cela reste exceptionnel.

Lorsque l'hépatite est diagnostiquée et prise en charge, le seul traitement avec AMM actuellement disponible est l'interféron pégylé alpha avec une réponse virologique soutenue insuffisante : le contrôle virologique prolongé n'est obtenu qu'au maximum chez 25 % des patients, et des rechutes parfois tardives surviennent chez plus de la moitié des patients ayant obtenu la viro-suppression delta.

En outre, la tolérance de l'interféron est plus que médiocre et les contre-indications fréquentes surtout s'il existe des lésions hépatiques sévères.

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

L'hépatite virale delta est forcément associée à l'hépatite B. Lors des doubles infections VHB-VHD, le pronostic d'une hépatite B est aggravé par le VHD, avec davantage de complications et une évolution accélérée de la maladie. Les hépatites chroniques D évoluent vers la cirrhose dans plus de 70% des cas. Elles sont associées à une progression plus rapide de la fibrose hépatique, de la cirrhose, de la décompensation de la cirrhose et à un risque accru de cancer du foie (carcinome hépato-cellulaire) et d'insuffisance hépatique.

Le VHD, depuis longtemps sans traitement spécifique, ne suscitait pas ou peu de recherches fondamentales, de protocoles de recherche clinique, pas de cohorte « delta » ni de réponse thérapeutique satisfaisante.

Le fait que des recherches de nouveaux traitements se fassent est une très bonne nouvelle pour des personnes et leurs proches, qui se sont sentis longtemps mis à l'écart.

Le bulévirtide est injecté en sous cutané dans la partie supérieure du bras, de la cuisse ou au niveau de l'abdomen . Il doit être reconstitué avant administration.

Il est destiné à être administré par le patient ou un aidant. Une formation appropriée est recommandée si la personne qui administre ce médicament n'est pas un professionnel de santé. Le prescripteur formera la personne ou ses proches à la reconstitution et à l'injection du produit et lui fournira « un guide d'utilisation destiné au patient ».

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

Pour le VHD, seul l'interféron pégylé alpha dispose de l'AMM, mais ce n'est pas une thérapie spécifique.

Plusieurs molécules avec différents modes d'action sont actuellement en cours d'évaluation et ont fait l'objet d'essais thérapeutiques de phase II : des inhibiteurs d'entrée (dont le bulévirtide), des inhibiteurs de prénylation, des polymères d'acides nucléiques et l'interféron lambda.

*Le bulévirtide (ex-Myrcludex®), est un lipopeptide, avec une terminaison N-terminale myristoylée qui bloque de façon compétitive la liaison entre le virus et les hépatocytes en bloquant son interaction avec le récepteur d'entrée polypeptide des virus des hépatites B et D. **Il inhibe donc l'infection des hépatocytes non infectés**, permettant, au cours d'un traitement prolongé, de diminuer la quantité des cellules infectées, en fonction de leur vitesse de renouvellement (dépendant lui-même de la demi-vie des hépatocytes, et de l'activité immunitaire T cytotoxique) et de la cinétique de multiplication des 2 virus. **Son mode d'administration consiste en 1 à 2 injections sous-cutanées quotidiennes, selon la réponse au traitement, auto-administrées à domicile, si cela est possible, ou par un proche, ou par une infirmière libérale. Ce mode d'administration est contraignant.***

Cette molécule a été testée dans des études de phase II.

- Dans une étude de preuve de concept de phase II, 21 patients (3 groupes de 7, cirrhotiques ou non, sans décompensation) ont été traités pendant 6 mois par 2 mg/j de Hepcludex® ou 2 mg/j de Hepcludex® associé à de l'interféron- α ou de l'interféron- α seul (¹). L'objectif principal de cet essai, défini par une diminution de l'antigène quantitatif HBs de plus de 0,5 log à la 12^{ème} semaine de traitement, n'a été atteint chez aucun patient. Cependant la diminution de la virémie D était significativement de 1,67 log et de 2,59 log (en médiane) respectivement, en fin de la monothérapie par Hepcludex® et en fin de bithérapie, , donc en faveur d'une action synergique de ces 2 traitements.

- Dans une autre étude, 20 patients, répartis en 4 groupes de 5, ont été traités pendant 6 mois en escalade de dose d'Hepcludex® (2, 5 et 10 mg/j) en combinaison avec le ténofovir ou par le ténofovir seul (²). Une diminution d'au moins 2 log en fin de traitement était observée chez 46%, 47% et 78% et 3% des patients, respectivement et une normalisation des transaminases chez 43%, 50% et 40% des groupes recevant du Hepcludex®, sans modification du dosage quantitatif de l'Ag HBs.

- Dans l'étude MYR203 présentée à l'EASL en 2019, 60 patients (15 par bras) ont été traités pendant 48 semaines par interféron- α ou interféron- α et Hepcludex® 2 mg/j ou interféron- α et Hepcludex® 5 mg/j ou Hepcludex® 2 mg/j seul. Le schéma optimal était la bithérapie par interféron- α et Hepcludex® 2 mg/j avec une diminution de l'ARN VHD de 4,81 log en fin de traitement et de 4,04 log 24 semaines après son arrêt, associé à une indétectabilité de l'ARN VHD

¹ Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016; 65:490-98).

² Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, Allweiss L, Dandri-Petersen M, Bremer B et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV coinfection. J Hepatol 2018; 68:S3.)

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

et une normalisation des ALAT dans 50 et 47 % des cas et à une diminution de l'Ag HBs quantitatif d'au moins un log chez 40 % des patients, respectivement (3).

- En novembre 2019, une étude (4) a montré que :

- > le bulévirtide à forte dose (10 mg/j) est bien toléré ;*
- > le bulévirtide en monothérapie induit une diminution linéaire de l'ARN VHD dans le temps et 40 % des patients ont un ARN VHD indétectable en fin de traitement ;*
- > le bulévirtide en association avec le PEG-IFN induit un ARN VHD indétectable chez 87 % des patients en fin de traitement ; 1 patient a présenté une négativation de l'AgHBs.*

- Une petite étude a montré que pour le bulévirtide en monothérapie, des doses plus fortes et des durées prolongées de traitement semblent nécessaires.

L'administration, au long cours, de fortes doses de bulévirtide (10 mg en injection SC) en association avec du TDF est rapportée dans cet abstract (5). 3 patients (2 femmes, 1 homme) avec cirrhose compensée, non répondeurs ou intolérants à l'interféron, ont été traités 48 ou 72 semaines. Le traitement était bien toléré sur le plan local et général. L'ARN VHD a diminué sous traitement et est devenu indétectable à 28, 36 et 76 semaines avec une normalisation plus rapide des ALAT à 8, 20 et 28 sem. Une augmentation asymptomatique des sels biliaires a été observée chez tous les patients. Aucune modification de l'AgHBs et de la réponse immunitaire cellulaire spécifique B/Delta n'a été observée. Ceci pose le problème de la durée nécessaire de traitement pour obtenir une réponse durable après arrêt du traitement.

> Le traitement de l'hépatite D par bulévirtide, s'il permet d'inhiber la réplication virale D, pourrait être à l'origine de réactivations virales B qu'il faudra dépister et prévenir par un traitement par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques chez les patients qui ne reçoivent pas ce traitement.

Enfin, la tolérance d'Hepcludex® paraît relativement bonne, en dehors de l'augmentation des acides biliaires, non accompagnée de signes cliniques, expliquée par le fait que le récepteur ciblé par cette molécule est aussi un transporteur hépatocytaire des sels biliaires.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

L'efficacité d'un nouveau traitement est la principale attente.

Devoir faire des injections sous-cutanées tous les jours avec, pour une partie des personnes, une injection sous cutanée d'interféron pégylé hebdomadaire pendant un an (voire deux ans) est acceptable si le traitement donne des résultats (charge VHD abaissée voire indétectable, diminution voire perte Ag HBs), arrêt de la progression de la fibrose et s'il est bien toléré.

D'après les études et l'ATUc, les effets indésirables (EI) « fréquents » sont

- Zone de rougeur au niveau de l'injection.

- Élévation des sels biliaires ou acides biliaires sanguins. Une augmentation des sels biliaires dans le sang entraîne normalement un prurit cutané mais ici, cette élévation des sels biliaires est asymptomatique (aucun prurit noté) et réversible dès l'arrêt du traitement.

-D'autres EI moins fréquents ont été notés au cours des études : céphalées, vertiges, tachycardie, nausées, asthénie, fatigue, syndromes grippaux.

³ . Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolv PO, Voronkova W, Chulanov V, Stepanova T et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex with PEG-interféron alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection. J Hepatol 2019; 70: e80.)

⁴ Wedemeyer H, AASLD 2019, Abs. 85

⁵ Loglio A, AASLD 2019, Abs. 1045

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

L'expérience de ce traitement est limitée actuellement aux études cliniques de la firme, aux ATU délivrées par l'ANSM, ATUn, puis ATU de cohorte (ATUc) mise en place le 09/09/2019 et arrêtée le 14/09/2020, et à l'observatoire BuleDelta de l'ANRS.

Décision ANSM 20 juin 2019 de l'ATUc, mise en place le 14 septembre 2019

Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte – MYRCLUDEX® (bulévirtide) 2 mg, poudre pour solution injectable La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'est prononcée à la majorité des voix en faveur de la demande d'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de MYRCLUDEX® (bulévirtide) 2 mg, poudre pour solution injectable utilisé dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes :

1) présentant une cirrhose hépatique compensée ou une fibrose hépatique sévère (fibrose de grade 3 évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan),
ou 2) présentant une fibrose hépatique de grade 2 (évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan) avec cytolyse hépatique persistante (ALT>2N depuis au moins 6 mois) à la dose de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée. La Commission souhaite que la prise en charge thérapeutique des patients soit discutée de manière collégiale, si possible au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Par ailleurs, la Commission insiste sur le fait que la prise en charge d'un patient dans le cadre de cette ATU de cohorte ne doit pas aller à l'encontre de son inclusion dans un essai clinique, ce qui devra également faire l'objet d'une collégialité. Les avis rendus par les Commissions consultatives de l'ANSM constituent un des éléments pris en compte

Enfin, en l'absence d'efficacité virologique, la décision d'une augmentation de la posologie du bulévirtide à 10 mg/j (en 2 injections) pouvait être discutée au cas par cas et faire l'objet d'une demande d'autorisation d'utilisation nominative. La question pouvait être soulevée en cas de diminution de l'ARN VHD de moins 1 log à la 12ème semaine ou de moins de 2 log à la fin de la 24ème semaine de traitement. La durée du traitement n'est pas clairement définie (en dehors d'un protocole thérapeutique comme MYR. Le traitement est actuellement envisagé comme traitement virosuppresseur administré en monothérapie au long cours, ou comme traitement d'éradication en combinaison avec l'interféron.

En raison des nombreuses questions non résolues du traitement de la co-infection VHB/VHD par bulévirtide, l'Agence Nationale pour la Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS), en collaboration avec l'Agence Nationale sur la Sécurité du Médicament (ANSM), analyse, dans un observatoire accolé à l'ATU (« BuleDelta »), l'efficacité virologique et la tolérance de ce traitement dans la vraie vie. Si la définition actuelle de l'efficacité virologique au cours du traitement de l'hépatite D est une diminution d'au moins 2 log plus ou moins associée à une normalisation des ALAT à la 12° semaine de traitement, cet objectif à court terme est insuffisant et l'observatoire sera poursuivi au moins 12 mois après l'arrêt du traitement afin de détecter des rechutes tardives.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Réponse ci-dessus

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

> La firme MYRPharma affirme être consciente de la difficulté de prise à ce jour (injection sous cutanée quotidienne) et travaille à améliorer la présentation galénique, en tentant de mettre au point une forme orale.

> Fin mai 2020, la firme MYR Pharmaceuticals a reçu un avis positif du CHMP pour HEPCLUDEX® (bulévirtide), le premier inhibiteur d'entrée de sa classe pour le traitement des infections chroniques de l'hépatite D

« Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adopté un avis positif, recommandant l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (CMA) pour le médicament HEPCLUDEX® (bulévirtide). HEPCLUDEX® est destiné au traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (HDV) chez les patients adultes positifs à l'ARN-HDV atteints d'une maladie hépatique compensée.

L'avantage d'HEPCLUDEX® est démontré par une réduction efficace des taux d'ARN HDV et une amélioration de l'inflammation hépatique. »

Lors du congrès de l'AFEF 2020, le 9 octobre, les résultats des premières analyses de l'ATUc du bulévirtide sur les 60 premiers patients, après 3 mois de traitement ont été dévoilés. La moitié de ces patients étaient au stade de cirrhose. Le traitement a été efficace chez 50% d'entre eux (réduction d'au moins 2 log de la virémie VHD après seulement 3 mois de traitement). La tolérance est bonne, il y a une élévation des acides biliaires, mais asymptomatique, pas d'EI grave et pas d'arrêt de traitement pour EI.

6. Synthèse de votre contribution

>Les résultats de l'étude en cours MYR 204 ne seront connus qu'en 2023.

>L'ATU de cohorte du bulévirtide est arrêtée.

>Les personnes co-infectées VHB-VHD ont besoin de nouveaux traitements et le bulévirtide est le plus avancé ; ses résultats sont prometteurs, sa tolérance est bonne.

>La possibilité d'augmenter la dose de bulévirtide en cas de réponse insuffisante est à souligner, les derniers résultats montrant que la forte dose de 10 mg associée au peg interféron donne les meilleurs résultats.

> En cas d'intolérance ou de contre-indications à l'interféron, la monothérapie de bulévirtide est possible, avec semble-t-il des durées prolongées de traitement.

> Le traitement par bulévirtide, s'il permet d'inhiber la réplication virale D, pourrait être à l'origine de réactivations virales B, ce qui peut être prévenu par un traitement par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques concomitant.

>Nous attendons les résultats de l'observatoire BuleDelta, qui comporte également des questionnaires « qualité de vie », toutes les personnes incluses n'associant pas d'interféron.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

>Le bulévirtide est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique décompensée.

> A notre connaissance, le bulévirtide n'a pas été étudié chez des patients co-infectés par les virus VIH/VHB/VHD. Une utilisation pourrait être envisagée chez les patients présentant une infection VIH contrôlée sous multithérapie.

> Pour conclure le TRT-5-CHV souhaite que le bulévirtide soit pris en charge par la solidarité nationale et soit accessible à tous les patients VHB/VHD dont l'état de santé nécessite ce traitement « contraignant ».

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.