

MEDICAMENT NON FACTURABLE EN SUS DES GHS

L'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une RCP autorisée et formalisée

Janvier 2016/ Création du document JP //lettre aux professionnels de santé ANSM : **En cas d'insuffisance hépatique modérée**, Viekirax (avec ou sans Exviera) n'est pas recommandé (*Contre-indication si IH sévère*)

Historique des modifications

Mai 2016/ EMA – MAJ EPAR : mention des informations en lien avec le signalement, post-commercialisation, de cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique, pouvant aboutir à une transplantation hépatique voire au décès, et survenant chez des patients dont la fonction hépatique était altérée.

Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)

•Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;

•Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;

•Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)

INDICATIONS AMM

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR - Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf)

Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes en association avec d'autres médicaments.

Indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie (arrêté du 12 juin 2015/ JO du 17/06/2015)

HCC, en association avec d'autres médicaments, chez l'adulte de **génotype 1 ou 4** :

- présentant un stade de fibrose hépatique **F4, F3 ou F2 sévère** ;
- infecté concomitamment par le **VIH**, quel que soit le stade de fibrose hépatique ;
- atteint de **cryoglobulinémie mixte (II et III)** systémique et symptomatique, quel que soit le stade de fibrose hépatique ;
- atteint de **lymphome B associé au VHC**, quel que soit le stade de fibrose hépatique.

AMM

■ 15/01/2015

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion - Initial_authorisation/human/003839/WC500177626.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003839/WC500177626.pdf)

Avis de la CT

■ 01/04/2015

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14069_VIEKIRAX_EXVIERA_PIC_INS_Avis3_CT14068_CT14069.pdf

SMR important / ASMR mineure IV

La Commission souhaite **réévaluer ce médicament à court terme** selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'HCC.

Pertinence scientifique

7 études cliniques de phase III, chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec une maladie hépatique compensée :

- 3 études chez des patients naïfs de traitement, non cirrhotiques : études **SAPPHIRE I** (Feld et al. 2014) ayant inclus 631 patients infectés par un VHC de génotype 1 (G1a et G1b), **PEARL III** (Ferenci et al. 2014) ayant inclus 419 patients de génotype 1b (G1b) et **PEARL IV** (Ferenci et al. 2014) ayant inclus 305 patients de génotype 1a (G1a) ;

- 2 études chez des patients en échec d'un précédent traitement non cirrhotiques étude **SAPPHIRE II** (Zeuzem et al. 2014) ayant inclus 394 patients G1 en échec d'un précédent traitement à base de peginterféron + ribavirine et **PEARL II** (Andreone et al. 2014) ayant inclus 179 patients G1b ;

- **deux études** chez des patients naïfs ou prétraités cirrhotiques compensés: étude **TURQUOISE II** (Poordad et al. 2014) ayant inclus 380 patients G1 et étude **TURQUOISE III** (Feld et al. 2015) ayant inclus **60 patients G1b**.

Étude (Effectif)	Schéma	Population	Randomisation	
			Groupes de traitement	Durée
Naïfs, non cirrhotiques				
SAPPHIRE I N = 631	Phase III, contrôlée, double aveugle, randomisée	Génotype 1	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 473 Placebo, n = 158	12 semaines 12 semaines
PEARL III N = 419	Phase III, non contrôlée, double aveugle, randomisée	Génotype 1b	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 210 OBV/PTV/r + DSV, n = 209	12 semaines 12 semaines
PEARL IV N = 305	Phase III, non contrôlée, double aveugle, randomisée	Génotype 1a	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 100 OBV/PTV/r + DSV, n = 205	12 semaines 12 semaines
Pré-traités par PR, non cirrhotiques				
SAPPHIRE II N = 394	Phase III, contrôlée, double aveugle, randomisée	Génotype 1	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 297 Placebo, n = 97	12 semaines 12 semaines
PEARL II N = 186	Phase III, non contrôlée, ouverte, randomisée	Génotype 1b	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 91 OBV/PTV/r + DSV, n = 95	12 semaines 12 semaines
Naïfs et pré-traités par PR, avec cirrhose compensée				
TURQUOISE II N = 380	Phase III, non contrôlée, ouverte, randomisée	Génotype 1	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 208 OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 172	12 semaines 24 semaines

TURQUOISE-III est une étude de phase 3b, menée en ouvert, à un bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité de EXVIERA® (dasabuvir) avec VIEKIRAX® (sans ribavirine) administrés pendant 12 semaines chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 1b, naïfs ou précédemment traités par PegIFN/RBV et ayant une cirrhose compensée.

Principal critère de jugement : réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN du VHC < 25 UI/mL (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Dans ces études, la dose de VIEKIRAX® était de 25 mg/150 mg/100 mg une fois par jour. Pour les patients ayant reçu de la ribavirine, la dose de ribavirine était de 1 000 mg par jour pour les patients pesant moins de 75 kg ou de 1 200 mg par jour pour les patients pesant 75 kg ou plus.

• **Populations particulières**

3 études cliniques de phase II, évaluant l'efficacité de l'association VIEKIRAX® + EXVIERA® dans des populations particulières :

- **PEARL I** (Hézode et al. 2015) chez les patients de génotype 4,
- **TURQUOISE I** (Sulkowski et al. 2015) chez les patients co-infectés par le VIH,
- **CORAL I** (Kwo et al. 2014) chez les patients transplantés hépatiques.

Étude (Effectif)	Schéma	Population	Randomisation	
			Groupes de traitement	Durée
Particulières				
PEARL I N = 135	Phase II, non contrôlée, ouverte, randomisée	Génotype 4	Naïfs : OBV + PTV + r + RBV, n = 42 Naïfs : OBV + PTV + r, n = 44 Pré-traités : OBV + PTV + r + RBV, n = 49	12 semaines 12 semaines 12 semaines
TURQUOISE I N = 63	Phase II, non contrôlée, ouverte, randomisée	Co-infectés VIH	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 31 OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 32	12 semaines 24 semaines
CORAL I	Phase II, non contrôlée, ouverte, non randomisée	Transplantés	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 34	24 semaines

VHC : Virus de l'Hépatite C, OBV : Ombitasvir, PTV : Paritaprevir, r : ritonavir, DSV : Dasabuvir, RBV : Ribavirine, RVS : Réponse Virologique Soutenue.

Références bibliographiques

Andreone, Pietro, Massimo G. Colombo, Jeffrey V. Enejosa, Ifthihar Koxsal, Peter Ferenci, Andreas Maieron, Beat Müllhaupt, et al. 2014. « ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response with or without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients with HCV Genotype 1b Infection ». *Gastroenterology* 147 (2): 359-65.e1.

Feld, Jordan J., Kris V. Kowdley, Eoin Coakley, Samuel Sigal, David R. Nelson, Darrell Crawford, Ola Weiland, et al. 2014. « Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin ». *The New England Journal of Medicine* 370 (17): 1594-1603.

- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhashab M, Bernstein DE et al. 2015. «Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. » *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):301-7. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.005. Epub 2015 Oct 22.
- Ferenci, Peter, David Bernstein, Jacob Lalezari, Daniel Cohen, Yan Luo, Curtis Cooper, Edward Tam, et al. 2014. « ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV ». *The New England Journal of Medicine* 370 (21): 1983-1992.
- Hézode, Christophe, Tarik Asselah, K. Rajender Reddy, Tarek Hassanein, Marina Berenguer, Katarzyna Fleischer-Stepniewska, Patrick Marcellin, et al. 2015. « Ombitasvir plus Paritaprevir plus Ritonavir with or without Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I): A Randomised, Open-Label Trial ». *Lancet (London, England)* 385 (9986): 2502-2510.
- Kwo, Paul Y., Parvez S. Mantry, Eoin Coakley, Helen S. Te, Hugo E. Vargas, Robert Brown, Fredric Gordon, et al. 2014. « An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation ». *New England Journal of Medicine* 371 (25): 2375-2382.
- Poordad, Fred, Christophe Hezode, Roger Trinh, Kris V. Kowdley, Stefan Zeuzem, Kosh Agarwal, Mitchell L. Shiffman, et al. 2014. «ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis ». *The New England Journal of Medicine* 370 (21): 1973-1982.
- Sulkowski, Mark S., Joseph J. Eron, David Wyles, Roger Trinh, Jay Lalezari, Chia Wang, Jihad Slim, et al. 2015. « Ombitasvir, Paritaprevir Co-Dosed with Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-Infected with HIV-1: A Randomized Trial ». *JAMA* 313 (12): 1223-1231.
- Zeuzem, Stefan, Ira M. Jacobson, Tolga Baykal, Rui T. Marinho, Fred Poordad, Marc Bourlière, Mark S. Sulkowski, et al. 2014. «Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin ». *The New England Journal of Medicine* 370 (17): 1604-1614.