

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
1<sup>er</sup> avril 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2015  
a fait l'objet d'une audition le 1 avril 2015*

### VIEKIRAX 12,5 mg / 75 mg / 50 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 300 078 0 8)

### EXVIERA 250 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 300 077 8 5)

Laboratoire ABBVIE

DCI	VIEKIRAX : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (association fixe) EXVIERA : dasabuvir
Code ATC (2015)	J05A (Antiviraux d'action directe)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <b>VIEKIRAX est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes</b> » « <b>EXVIERA est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes</b> »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son efficacité virologique importante, similaire à celle observée avec les associations à base de sofosbuvir disponibles (sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir + siméprévir et sofosbuvir/lédipasvir) avec un bon niveau de preuve,</li> <li>- de son profil de tolérance satisfaisant,</li> <li>- du risque important de développement de résistances croisées en cas d'échec du traitement,</li> <li>- du potentiel d'interactions médicamenteuses,</li> <li>- de la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend majoritairement une association au sofosbuvir, sans interféron,</li> </ul> <p>la Commission considère que, comme les spécialités DAKLINZA et OLYSIO, les spécialités VIEKIRAX et EXVIERA apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	VIEKIRAX et EXVIERA font partie des options thérapeutiques de choix pour le traitement des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.
Recommandations	<p>VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir) font partie des nouveaux médicaments qui pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement avec des évolutions attendues portant sur les durées de traitement et l'arrivée de nouvelles molécules.</p> <p>La Commission souhaite donc réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique.</p> <p>Actuellement, il est recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les patients co-infectés par le VIH ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. Une mention particulière concerne les patients infectés par un virus de génotype 3, dont le traitement précoce est souhaitable.</p> <p>Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1, le traitement pourrait être différé en fonction de l'évolution de la maladie. L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique.</p> <p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b> La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 15 janvier 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie ATU cohorte : octroyée en décembre 2014, débutée en janvier 2015

Classification ATC	2015 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

VIEKIRAX et EXVIERA sont deux médicaments composés de nouveaux antiviraux directs :

- VIEKIRAX est une association fixe de deux antiviraux d'action directe (ombitasvir/paritaprévir) boostée par du ritonavir : l'ombitasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A et le paritaprévir est un inhibiteur de protéase NS3/4A ;
- EXVIERA contient du dasabuvir, 1<sup>er</sup> inhibiteur non nucléosidique de la protéine NS5B, actif sur la réplication du virus de génotype 1 mais pas sur celle du virus de génotype 4.

Ils sont indiqués, en association, dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte infecté par un virus de génotype 1 (2 cp de VIEKIRAX et 1 cp d'EXVIERA le matin et 1 cp d'EXVIERA le soir/jour), pendant 12 à 24 semaines. Une co-administration avec la ribavirine est recommandée chez tous les patients à l'exception des patients non cirrhotiques infectés par un virus de génotype 1b.

VIEKIRAX est également indiqué dans le traitement des patients infectés par un virus de génotype 4, en une prise journalière (2 cp le matin) en association à la ribavirine, pendant 12 à 24 semaines.

Il est à noter que VIEKIRAX n'a pas été étudié chez les patients ayant un VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6 et ne doit donc pas être utilisé chez ces patients.

EXVIERA a été étudié uniquement chez les patients ayant un VHC de génotype 1 et ne doit pas être utilisé pour traiter les autres génotypes (cf. RCP rubriques Posologie, Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Sur le plan pharmacodynamique, ces trois antiviraux possèdent une faible barrière génétique. Il existe donc un risque important de développement de résistance en cas d'échec du traitement et de résistance croisée avec les antiviraux appartenant aux mêmes classes thérapeutiques : inhibiteurs de la protéine NS5A, inhibiteurs de protéase NS3/4A et inhibiteurs non nucléosidiques de NS5B.

Par ailleurs, cette association (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ± dasabuvir) possède un potentiel d'interactions médicamenteuses important, notamment avec les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A4), limitant ainsi son utilisation concomitante à de nombreux médicaments, en particulier avec certains médicaments du VIH (cf. RCP). Aucun ajustement posologique n'est cependant nécessaire lorsqu'elle est associée à la méthadone ou à la buprénorphine. Il est à noter le ritonavir, qui fait partie de l'association fixe VIEKIRAX, peut entraîner des résistances aux inhibiteurs de protéase (IP) chez les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral en cours. Les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral suppressif ne doivent pas être traités par VIEKIRAX.

VIEKIRAX et EXVIERA ont fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis janvier 2015 dans les indications suivantes :

- « Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec dasabuvir avec ou sans ribavirine, utilisé dans le cadre de l'ATU de cohorte, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 chez des patients adultes présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC).
- Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir AbbVie avec ribavirine, utilisé dans le cadre de l'ATU de cohorte, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 4 chez des patients adultes présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC). »

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

VIEKIRAX et EXVIERA sont indiqués « en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes ».

## 04 POSOLOGIE

---

Selon les RCP de VIEKIRAX et EXVIERA (cf. RCP des différents produits pour plus de précisions)

Le traitement par VIEKIRAX et EXVIERA doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

### Posologie

La dose orale recommandée de VIEKIRAX est de deux comprimés de 12,5 mg/75 mg/50 mg une fois par jour avec de la nourriture (voir Tableau 1).

La dose recommandée d'EXVIERA est de 250 mg (un comprimé) deux fois par jour (matin et soir) (voir Tableau 2).

EXVIERA ne doit pas être administré en monothérapie. EXVIERA doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (voir rubrique 5.1). Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments utilisés en association avec EXVIERA.

**Tableau 1 :** Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour VIEKIRAX en fonction de la population de patients

Population de patients	Traitement*	Durée
<b>Génotype 1b, sans cirrhose</b>	VIEKIRAX + dasabuvir	12 semaines
<b>Génotype 1b, avec cirrhose compensée</b>	VIEKIRAX + dasabuvir + ribavirine	12 semaines
<b>Génotype 1a, sans cirrhose</b>	VIEKIRAX + dasabuvir + ribavirine*	12 semaines
<b>Génotype 1a, avec cirrhose compensée</b>	VIEKIRAX + dasabuvir + ribavirine*	24 semaines (voir rubrique 5.1)
<b>Génotype 4, sans cirrhose</b>	VIEKIRAX + ribavirine	12 semaines
<b>Génotype 4, avec cirrhose compensée</b>	VIEKIRAX + ribavirine	24 semaines

\*Remarque : suivre les recommandations posologiques pour le génotype 1a pour les patients infectés par un sous-type inconnu du génotype 1 ou par différents sous-type du génotype 1.

**Tableau 2 :** Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour EXVIERA en fonction de la population de patients

Population de patients	Traitement*	Durée
<b>Génotype 1b, sans cirrhose</b>	EXVIERA + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	12 semaines
<b>Génotype 1b, avec cirrhose compensée</b>	EXVIERA + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine	12 semaines
<b>Génotype 1a, sans cirrhose</b>	EXVIERA + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine*	12 semaines
<b>Génotype 1a, avec cirrhose compensée</b>	EXVIERA + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine*	24 semaines (voir rubrique 5.1)

\* Remarque : suivre les recommandations posologiques pour le génotype 1a pour les patients infectés par un sous-type inconnu du génotype 1 ou par différents sous-type du génotype 1.

#### *Oubli de doses*

En cas d'oubli d'une dose de VIEKIRAX, la dose prescrite peut être prise dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de VIEKIRAX, la dose oubliée NE DOIT PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

En cas d'oubli d'une dose d'EXVIERA, la dose prescrite peut être prise dans les 6 heures. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise d'EXVIERA, la dose oubliée NE DOIT PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

#### Populations particulières

##### *Co-infection par le VIH-1*

Suivre les recommandations posologiques présentées dans le Tableau 1. Pour les recommandations posologiques concernant les agents antiviraux contre le VIH, se référer à la rubrique 4.4 (Traitement des patients co-infectés par le VIH) et à la rubrique 4.5. Pour des informations supplémentaires, voir la rubrique 5.1.

##### *Patients transplantés hépatiques*

Un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA en association avec la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les patients transplantés hépatiques infectés par un VHC de génotype 1. VIEKIRAX en association avec la ribavirine est recommandée dans l'infection par le génotype 4. Une dose plus faible de ribavirine à l'instauration du traitement peut être appropriée. Dans l'étude menée chez des patients transplantés hépatiques, la posologie de la ribavirine était individualisée et la plupart des patients recevaient 600 à 800 mg par jour (voir rubrique 5.1). Pour les recommandations posologiques concernant les inhibiteurs de la calcineurine, voir rubrique 4.5.

### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique de VIEKIRAX et EXVIERA n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique de VIEKIRAX et EXVIERA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique de VIEKIRAX et EXVIERA n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité de VIEKIRAX n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ; cependant, aucun ajustement posologique ne devrait être requis d'après les études pharmacocinétiques. VIEKIRAX est contre-indiqué et EXVIERA ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler le comprimé entier (c.-à-d. les patients ne doivent pas mâcher, casser ou dissoudre le comprimé). Afin d'optimiser leur absorption, les comprimés de VIEKIRAX doivent être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en matière grasse et en calories (voir rubrique 5.2 du RCP).

## **05 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

---

Les mises en gardes et précaution d'emploi de VIEKIRAX et EXVIERA sont similaires (cf. RCP des différents produits pour plus de précisions). Selon le RCP de VIEKIRAX :

### Activité spécifique au génotype

L'efficacité de VIEKIRAX n'a pas été établie chez les patients infectés par un VHC de génotypes 2, 3, 5 et 6 ; par conséquent VIEKIRAX ne devrait pas être utilisé pour traiter les patients infectés par ces génotypes viraux.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de VIEKIRAX et de la ribavirine chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 avec une cirrhose compensée et par conséquent la durée de traitement optimale n'a pas été établie. Sur la base de l'activité antivirale *in vitro* et des données cliniques disponibles dans l'infection par VHC de génotype 1, une durée traitement de 24 semaines est recommandée pour les patients infectés par un VHC de génotype 4 et ayant cirrhose décompensée.

### Co-administration avec d'autres antiviraux anti-VHC à action directe

La sécurité et l'efficacité de VIEKIRAX ont été établies en association avec le dasabuvir (EXVIERA) et/ou la ribavirine. La co-administration de VIEKIRAX avec d'autres antiviraux n'a pas été étudiée et ne peut donc pas être recommandée.

### Retraitement

L'efficacité de VIEKIRAX chez les patients préalablement traités par VIEKIRAX ou par des médicaments des mêmes classes que VIEKIRAX (inhibiteurs de NS3-4A ou de NS5A) n'a pas été établie.

### Grossesse et utilisation concomitante de ribavirine

Lorsque VIEKIRAX est utilisé en association avec la ribavirine, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après le traitement tel que recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine. Pour des informations supplémentaires, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

### Élévation des ALAT

Pendant les études cliniques menées avec VIEKIRAX et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, une élévation transitoire des ALAT, supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 1 % des patients (35 sur 3 039). L'élévation des ALAT était asymptomatique et est généralement survenue au cours des 4 premières semaines de traitement, sans élévation concomitante de la bilirubine. Les valeurs ont diminué en deux semaines environ tout en poursuivant le traitement par VIEKIRAX et le dasabuvir avec ou sans ribavirine.

Les élévations des ALAT ont été significativement plus fréquentes dans le sous-groupe de patientes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs oraux combinés ou les anneaux vaginaux contraceptifs (6 sur 25 patients) ; (voir rubrique 4.3 du RCP). En revanche, le taux d'élévation des ALAT chez les patientes recevant d'autres types d'œstrogènes tels que ceux généralement utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple l'œstrogène oral et topique et les œstrogènes conjugués) était comparable à celui observé chez les patients n'utilisant pas de médicaments contenant des œstrogènes (environ 1 % dans chaque groupe).

Les patientes qui prennent des médicaments contenant de l'éthinylestradiol (la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs) doivent changer de méthode contraceptive (par exemple la contraception progestative seule ou les méthodes non hormonales) avant l'instauration du traitement par VIEKIRAX et le dasabuvir (voir rubriques 4.3 et 4.5 du RCP).

Bien que les élévations des ALAT associées à VIEKIRAX et au dasabuvir aient été asymptomatiques, les patients doivent être informés de surveiller l'apparition de signes précoces d'atteinte hépatique tels que fatigue, faiblesse, manque d'appétit, nausées et vomissements, et de signes plus tardifs tels qu'ictère et selles décolorées. Ils doivent consulter un médecin sans délai en cas d'apparition de ces symptômes. La surveillance de routine des enzymes hépatiques n'est pas nécessaire. Un arrêt prématuré du traitement peut entraîner une résistance, mais les conséquences sur un traitement ultérieur ne sont pas connues.

### Utilisation avec des glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A (par exemple la fluticasone)

L'administration de VIEKIRAX en association avec de la fluticasone ou avec d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 doit se faire avec précaution. L'utilisation concomitante de glucocorticoïdes inhalés métabolisés par le CYP3A peut augmenter l'exposition systémique aux glucocorticoïdes et des cas de syndrome de Cushing avec une inhibition consécutive de la fonction surrénalienne ont été rapportés avec les traitements contenant du ritonavir. L'utilisation concomitante de VIEKIRAX et des glucocorticoïdes, en particulier à long terme, doit être initiée uniquement si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques des corticostéroïdes (voir rubrique 4.5 du RCP).

### Utilisation avec la colchicine

L'interaction entre VIEKIRAX avec ou sans dasabuvir et la colchicine n'a pas été évaluée. Si un traitement par VIEKIRAX avec ou sans dasabuvir est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients ayant une fonction hépatique ou rénale normale (voir rubrique 4.5 du RCP). Chez les patients

ayant une insuffisance hépatique ou rénale, l'utilisation de la colchicine en association avec VIEKIRAX avec ou sans dasabuvir est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5 du RCP).

#### Utilisation avec des statines

La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3 et 4.5 du RCP).

#### *Rosuvastatine*

Il est attendu que VIEKIRAX, avec le dasabuvir, augmente plus de 3 fois l'exposition à la rosuvastatine.

Si un traitement par la rosuvastatine est nécessaire pendant la durée du traitement, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 5 mg (voir rubrique 4.5 du RCP). L'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine lorsqu'elle est utilisée en association avec VIEKIRAX sans dasabuvir est moins prononcée. Si cette association est prescrite, la dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être de 10 mg (voir rubrique 4.5 du RCP).

#### *Pitavastatine et fluvastatine*

L'interaction entre la pivastatine et la fluvastatine et VIEKIRAX n'a pas été étudiée. Théoriquement, il est attendu que VIEKIRAX avec et sans dasabuvir augmente l'exposition à la pivastatine et à la fluvastatine. Une suspension temporaire du traitement par pivastatine/fluvastatine est recommandée pendant la durée de traitement par VIEKIRAX. Si un traitement par statine est nécessaire pendant la durée du traitement, le passage à une dose réduite de pravastatine/rosuvastatine est possible (voir rubrique 4.5 du RCP).

#### Traitement des patients co-infectés par le VIH

Une faible dose de ritonavir, qui fait partie de l'association fixe VIEKIRAX, peut entraîner des résistances aux inhibiteurs de protéase (IP) chez les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral en cours. Les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral suppressif ne doivent pas être traités par VIEKIRAX.

Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte attentivement dans le cadre de la co-infection par le VIH (pour plus de détails voir la rubrique 4.5 du RCP).

L'atazanavir peut être utilisée en association avec VIEKIRAX et le dasabuvir, s'ils sont administrés en même temps. Noter que l'atazanavir doit être prise sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par VIEKIRAX. L'association comporte une augmentation des risques d'hyperbilirubinémie (incluant des risques d'ictères oculaires), en particulier lorsque la ribavirine fait partie du traitement pour l'hépatite C.

Le darunavir, dosé à 800 mg une fois par jour, peut être utilisé en l'absence de résistance étendue aux IP (exposition au darunavir diminuée), s'il est administré en même temps que VIEKIRAX et dasabuvir. Noter que le darunavir doit être pris sans ritonavir, car 100 mg de ritonavir sont apportés quotidiennement par VIEKIRAX.

Les inhibiteurs de protéase du VIH autres que l'atazanavir et le darunavir (par exemple l'indinavir, le saquinavir, le tipranavir, le lopinavir/ritonavir) sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3 du RCP).

L'exposition au raltégravir augmente de façon importante (2 fois). L'association n'a été reliée à aucun problème de sécurité particulier chez un nombre limité de patients traités pendant 12 à 24 semaines.

L'exposition à la rilpivirine augmente de façon importante (3 fois) lorsque la rilpivirine est donnée en association avec VIEKIRAX et le dasabuvir, avec un potentiel important d'allongement du QT. Si un inhibiteur de protéase du VIH est ajouté (atazanavir, darunavir), l'exposition à la rilpivirine peut augmenter davantage et cette association n'est par conséquent pas recommandée. La rilpivirine doit être utilisée avec précaution, dans le cadre d'une surveillance répétée de l'ECG.

Les INNTI autres que la rilpivirine (éfavirenz, étravirine et névirapine) sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3 du RCP).

#### Insuffisance hépatique



Aucun ajustement posologique de VIEKIRAX n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité de VIEKIRAX n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC et ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ; cependant, d'après les études pharmacocinétiques aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire.

VIEKIRAX est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

La sécurité et l'efficacité de VIEKIRAX n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB.

#### Population pédiatrique

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

## 06 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner une cirrhose (dans 10 à 20% des cas) dans un délai médian de 10 à 30 ans selon la présence ou non de différents cofacteurs aggravants (sexe masculin, alcool, co-infection VIH et niveau d'immunodépression et de réplication du VIH, stéatose-hépatique, âge au moment de la contamination...) voire un carcinome hépatocellulaire (1 à 5% des cirrhoses par an).

Il existe 7 génotypes du VHC et les sujets sont généralement infectés par un seul génotype. En France, le génotype 1 (1a et surtout 1b) est le plus fréquent (61%), suivi du génotype 3 (19%) ; les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (< 1%) sont plus rares<sup>1</sup>. Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique et le 3 à un risque plus élevé de stéatose hépatique.

Lors du diagnostic, le bilan initial comprend notamment un bilan virologique (génotypage du VHC) et un bilan recherchant des signes de sévérité (bilan clinique, biologique, morphologique et radiologique). Le génotype du VHC influence la prise en charge thérapeutique et la réponse au traitement. L'histologie hépatique permet de différencier les hépatites peu actives, des hépatites chroniques actives et de faire le diagnostic histologique de cirrhose.

L'objectif thérapeutique est la guérison de l'infection, définie par la réponse virologique soutenue (RVS) c'est-à-dire une charge virale (ARN du VHC) indétectable 24 semaines (ou 12 semaines)<sup>2</sup> après la fin du traitement. La guérison virologique est associée à un risque très faible de réactivation du VHC ainsi qu'à un risque réduit de progression de la cirrhose et de développement de carcinome hépatocellulaire (CHC), bien que le risque de CHC reste élevé (mais à un niveau inférieur) chez les personnes atteintes de cirrhose.

Jusqu'en 2011, la bithérapie interféron alpha pégylé/ribavirine (PEG-INF/RBV ou PR) pendant 24 à 48 semaines était le traitement de référence de l'hépatite C. Ce traitement entraîne en moyenne 65% de RVS, en fonction du génotype viral (les patients de génotype 1 ou 4 étant les plus difficiles à traiter : environ 45 à 50% de RVS versus 80 à 85% pour les génotypes 2-3). Les facteurs associés à une mauvaise réponse à la bithérapie sont une charge virale élevée, le génotype 1 ou 4 et une co-infection par le VIH. Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression, neutropénie...) et la tolérance diminue avec l'âge et en cas de fibrose avancée. L'intolérance conduit à l'arrêt du traitement dans 10 à 30% des cas dans les 6 premiers

---

<sup>1</sup> Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire 2007. Disponible sur : [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)

<sup>2</sup> ARN du VHC indétectable à 12 semaines après la fin du traitement semble être hautement prédictive d'une réponse virologique soutenue à 24 semaines et est maintenant acceptée comme critère principal de guérison virologique dans les études cliniques.

mois. Le principal effet indésirable de la ribavirine, quasi constant, est une baisse de l'hémoglobine (d'environ 13% durant les deux premiers mois), due à une hémolyse.

A partir de 2011, le traitement de l'hépatite C chronique a connu un nouveau progrès avec l'arrivée des premières molécules d'action directe inhibant spécifiquement la protéine virale (inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC (IP) : bocéprévir et télaprévir)<sup>3,4</sup> ayant modifié la stratégie de prise en charge de l'hépatite C chronique. Ces premières molécules ont été développées en association à l'interféron alfa pégylé et la ribavirine uniquement chez les patients de génotype 1. Cette trithérapie accroît l'efficacité (30 à 40%) du traitement antiviral de l'hépatite C de génotype 1 par rapport à la bithérapie interféron alfa pégylé et ribavirine, parfois avec un traitement court de 24 semaines au lieu de 48 semaines (notamment chez les patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement). Cependant, la tolérance est marquée par la potentialisation des effets indésirables liés à l'interféron et à la ribavirine (notamment la toxicité hématologique) et l'apparition d'effets indésirables spécifiques (complications dermatologiques, dysgueusie...) entraînant des arrêts de traitement plus fréquents. Par ailleurs, l'utilisation de ces anti-protéases est complexe (nombre important de comprimés à prendre, durée de traitement guidée par la réponse...) et la gestion des effets indésirables et des nombreuses interactions médicamenteuses nécessite une surveillance rapprochée du patient par le médecin et les différents acteurs impliqués dans le parcours de soins.

Il est à noter que l'interféron alfa est contre-indiqué dans les situations suivantes : hépatites auto-immunes, patients transplantés traités par immunosuppresseurs, maladies psychiatriques ou thyroïdiennes décompensées, insuffisance rénale sévère, cirrhose décompensée.

Depuis 2014, de nouveaux antiviraux d'action directe (inhibant spécifiquement la protéase NS3/4A, la polymérase NS5A ou la polymérase NS5B) arrivent sur le marché. Il s'agit de médicaments qui ont, pour certains, une activité pan-génotypique avec un meilleur profil de tolérance et de résistance que les thérapies précédentes.

Le sofosbuvir (SOVALDI), analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B, est la première molécule de cette nouvelle vague d'antiviraux ayant récemment obtenu une AMM pour la prise en charge du VHC de génotype 1 à 6 (avis CT de mai 2014)<sup>5</sup>. Cette première molécule a été développée en association à la ribavirine avec ou sans interféron pégylé selon le génotype viral. Le siméprévir (OLYSIO), inhibiteur de la protéase NS3/A4 et le daclatasvir (DAKLINZA), inhibiteur de la protéine NS5A, arrivent en deuxième position (avis CT de décembre 2014)<sup>6,7</sup>. Ces deux molécules ont principalement été développées en association à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Quelques études préliminaires (phase II) ont montré une puissante activité anti-VHC lorsque ces médicaments sont utilisés en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine), soulignant le potentiel des associations sans interféron et possiblement sans ribavirine, en cours de validation dans des études de phases III.

En 2015, les premières associations d'antiviraux directs sans interféron, voire sans ribavirine, sont disponibles dans différentes populations cibles :

- le lédirasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A, disponible en association fixe avec le sofosbuvir (HARVONI),
- l'ombitasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A et le paritaprévir, inhibiteur de la protéase NS3/4A, disponibles en association fixe (VIEKIRAX : ombitasvir/paritaprévir boosté par le ritonavir),
- le dasabuvir, inhibiteur de la polymérase NS5B (EXVIERA).

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

<sup>4</sup> Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

<sup>5</sup> Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à SOVALDI (sofosbuvir). Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

<sup>6</sup> Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 relatif à OLYSIO (siméprévir). Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

<sup>7</sup> Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 relatif à DAKLINZA (daclatasvir). Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

En France, ces spécialités sont actuellement disponibles dans le cadre d'ATU de cohorte.

Associés entre eux, ces médicaments peuvent être utilisés sans interféron voire, pour certains d'entre eux, sans ribavirine. Ces nouvelles associations d'antiviraux, permettraient d'obtenir une efficacité importante (> 90%), y compris chez les patients qui étaient auparavant difficiles à traiter (notamment ceux atteints de cirrhose, co-infectés par le VIH, ayant subi une transplantation hépatique), avec des durées de traitement réduites (variant de 8 à 24 semaines selon les médicaments et les populations de patients).

Ces médicaments devraient être suivis par d'autres molécules.

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

VIEKIRAX contient une association fixe d'ombitasvir, paritaprévir et ritonavir et EXVIERA contient du dasabuvir.

Les médicaments de comparaison de VIEKIRAX et EXVIERA sont les autres antiviraux d'action directe actuellement recommandés pour le traitement des patients infectés par le VHC de génotype 1 et 4.

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication (Génotypes)	SMR / ASMR (Libellé)
SOVALDI (sofosbuvir) Gilead Sciences	En association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte.  (Tous génotypes)	Date de l'avis de la CT : 14/05/2014 SMR : important ASMR : « Compte tenu : - de son efficacité élevée chez les patients les plus difficiles à traiter, en particulier les patients de génotype 1, 4, 5 et 6, les patients cirrhotiques, les patients en prétransplantation et les patients co-infectés par le VIH et le VHC, - de son efficacité chez les patients de génotype 2 et 3, y compris chez les patients en échec d'un précédent traitement, mais avec une réponse plus élevée pour les patients de génotype 2 (en traitement court de 12 semaines en bithérapie avec la ribavirine, sans interféron) que pour les patients de génotype 3 (nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 24 semaines en bithérapie avec la ribavirine, ou alors un traitement court de 12 semaines en trithérapie avec l'interféron), - de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse satisfaisant observé au cours des essais cliniques, la Commission considère que la spécialité SOVALDI, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, apporte : - une ASMR II dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral, - une ASMR III dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral. »
OLYSIO (siméprévir) Janssen- Cilag	En association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte.  (Génotypes 1 et 4)	Date de l'avis de la CT : 17/12/2014 SMR : important ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique de la trithérapie siméprévir + peg-interféron/ribavirine, supérieur à celui de la bithérapie peg-interféron/ribavirine chez les patients infectés par VHC de génotype 1 et 4, - d'une quantité d'effets équivalente à celle décrite avec les premiers inhibiteurs de protéase (télaprévir et bocéprévir) chez les patients de génotype 1, mais moins élevée que celle décrite avec la trithérapie sofosbuvir + peg-interféron/ribavirine, - d'un profil de tolérance comparable à celui du télaprévir mais avec une fréquence moindre des éruptions cutanées, de l'anémie, des événements indésirables graves et des arrêts de traitement pour événement indésirable, une fréquence plus élevée des réactions de photosensibilité. - d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement, similaire à celui des premiers inhibiteurs de la protéase, - du potentiel d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A4), limitant son utilisation, en particulier avec certains médicaments du VIH (cf. RCP), - d'une utilisation possible sans interféron en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine), sur la base de données cliniques ayant un niveau de preuve non optimal (étude de phase II), la Commission considère que la spécialité OLYSIO (siméprévir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4. »

<p>DAKLINZA (daclatasvir) <i>Bristol-Myers Squibb</i></p>	<p>En association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte.  (Génotypes 1, 3 et 4)</p>	<p>Date de l'avis de la CT : 17/12/2014 SMR : important ASMR : « Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du niveau d'efficacité virologique de la trithérapie daclatasvir + peg-interféron/ribavirine, supérieur à celui de la bithérapie peg-interféron/ribavirine chez les patients infectés par VHC de génotype 4, mais élevé que celui décrit avec la trithérapie sofosbuvir + peg-interféron/ribavirine,</li> <li>- d'un profil de tolérance satisfaisant,</li> <li>- d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement,</li> <li>- d'une utilisation possible sans interféron en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) chez les patients de génotype 1, 3 et 4, sur la base de données cliniques ayant un niveau de preuve non optimal (étude de phase II et résultats préliminaires des données de l'ATU),</li> </ul> <p>la Commission considère que DAKLINZA (daclatasvir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4. »</p>
<p>HARVONI (sofosbuvir/lé dipasvir) <i>Gilead Sciences</i></p>	<p>Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes</p>	<p>En cours d'évaluation par la CT</p>

## 07.2 Autres médicaments

A titre d'information, les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite chronique C sont :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR	Taux de remboursement
VICTRELIS (bocéprévir) <i>MSD</i>	« VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement »	important	65%
INCIVO (télaprévir) <i>Janssen-Cilag</i>	« INCIVO, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) : - soit naïfs de traitement - soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls. »	important	65%
PEGASYS (interféron pégylé alfa 2a) <i>Roche</i>	« PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable) »	important	65%
VIRAFERONPEG (interféron pégylé alfa 2b) <i>MSD</i>	« VIRAFERONPEG est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN-VHC positif, y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable. »	important	65%
COPEGUS (ribavirine) <i>Roche</i>	« COPEGUS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisé uniquement en association avec l'IFN-peg alfa-2a (PEGASYS) ou avec l'IFN alfa-2a. »	important	65%
REBETOL (ribavirine) <i>MSD</i>	« REBETOL est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, et doit être utilisé uniquement en association avec le peginterféron alfa-2b (chez les adultes) ou l'interféron alfa-2b »	important	65%

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de VIEKIRAX et EXVIERA, sont les autres médicaments disponibles, utilisés en association sans interféron pour le traitement des patients infectés par le VHC de génotype 1 et 4.**

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats de 6 études cliniques de phase III, réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec une maladie hépatique compensée :

- trois études chez des patients naïfs de traitement, non cirrhotiques : études SAPPHIRE I<sup>8</sup> ayant inclus 631 patients infectés par un VHC de génotype 1 (G1a et G1b), PEARL III<sup>9</sup> ayant inclus 419 patients de génotype 1b (G1b) et PEARL IV<sup>10</sup> ayant inclus 305 patients de génotype 1a (G1a) ;
- deux études chez des patients en échec d'un précédent traitement non cirrhotiques : étude SAPPHIRE II<sup>11</sup> ayant inclus 394 patients G1 en échec d'un précédent traitement à base de peginterféron + ribavirine et PEARL II<sup>12</sup> ayant inclus 179 patients G1b ;
- une étude chez des patients naïfs ou prétraités cirrhotiques compensés : étude TURQUOISE II<sup>13</sup> ayant inclus 380 patients G1.

Le dossier comporte également les résultats de 3 études cliniques de phase II, évaluant l'efficacité de l'association VIEKIRAX + EXVIERA (ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir + dasabuvir) dans des populations particulières :

- PEARL I chez les patients de génotype 4,
- TURQUOISE I chez les patients co-infectés par le VIH,
- CORAL I<sup>14</sup> chez les patients transplantés hépatiques.

Tableau 2 : Caractéristiques des études cliniques

Étude (Effectif)	Schéma	Population	Randomisation	
			Groupes de traitement	Durée
<b>Naïfs, non cirrhotiques</b>				
<b>SAPPHIRE I</b> N = 631	Phase III, contrôlée, double aveugle, randomisée	Génotype 1	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 473 Placebo, n = 158	12 semaines 12 semaines
<b>PEARL III</b> 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
<b>PEARL IV</b> 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
<b>Pré-traités par PR, non cirrhotiques</b>				
<b>SAPPHIRE II</b> N = 394	Phase III, contrôlée, double aveugle, randomisée	Génotype 1	OBV/PTV/r + DSV + RBV, n = 297 Placebo, n = 97	12 semaines 12 semaines
<b>PEARL II</b> 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
<b>Naïfs et pré-traités par PR, avec cirrhose compensée</b>				
<b>TURQUOISE II</b> 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

<sup>8</sup> Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1594-603.

<sup>9</sup> Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-92.

<sup>10</sup> Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-92.

<sup>11</sup> Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14.

<sup>12</sup> Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV et al. 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. 2014 Aug;147(2):359-365.e1.

<sup>13</sup> Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.

<sup>14</sup> Kwo PY, Mantry PS, Coakley E et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. N Engl J Med. 2014 Nov 11.

Étude (Effectif)	Schéma	Population	Randomisation	
			Groupes de traitement	Durée
		<b>Particulières</b>		
<b>PEARL I</b> 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
<b>TURQUOISE I</b> 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
<b>CORAL I</b>	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 : Paritaprévir, r : ritonavir, DSV : Dasabuvir, RBV : Ribavirine, RVS : Réponse Virologique Soutenue.

## 08.1 Efficacité

Le critère principal de jugement des études de phase III était la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC < 25 UI/mL (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Dans les études de phase III, la dose de VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) était de 25 mg/150 mg/100 mg une fois par jour et celle d'EXVIERA (dasabuvir) était de 250 mg deux 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.

### 8.1.1 Etudes cliniques SAPPHERE I, PEARL III et PEARL IV : OBV/PTV/r + DSV ± RBV chez les génotypes 1, naïfs, non cirrhotiques

**SAPPHERE I** est une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1, naïfs de traitement, non cirrhotiques**.

Dans cette étude, 631 patients ont été randomisés selon un ratio 3 :1 pour recevoir l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines ou un placebo pendant 12 semaines puis l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines en ouvert.

L'âge médian des patients traités (N = 631) était de 52 ans (18 à 70 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (55%) et de race blanche (environ 91%) ; 69% étaient de génotype IL28B non-CC ; 79% avaient des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 76% avaient un score de fibrose F0-F1, 15% un score F2 et 9% un score F3 ; 68% étaient infectés par un VHC de génotype 1a et 32% de génotype 1b.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement a été très faible (1,5%). Les pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS12) ont été importants (> 90%) dans cette étude. Le pourcentage de rechute a été très faible (tableau 3).



Tableau 3 : Etude SAPPHERE I - RVS12 chez les patients génotype 1 naïfs, non cirrhotiques

Résultat du traitement	OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	455/473	96,2	[94,5 ; 97,9]
Génotype 1a	307/322	95,3	[93,0 ; 97,6]
Génotype 1b	148/151	98,0	[95,8 à 100,0]
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>			
Échappement virologique	1/473	0,2	
Rechute	7*/463	1,5	
Arrêt de traitement	7/473	1,5	
Données de RVS12 manquantes	3/473	0,6	

\*6 patients G1a et 1 patient G1b

**PEARL III** est une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV **avec ou sans RBV** pendant 12 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1b, naïfs de traitement, non cirrhotiques**.

Dans cette étude, 419 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV ou OBV/PTV/r + DSV + placebo pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 419) était de 50 ans (19 à 70 ans) ; 46% étaient des hommes ; 94% étaient blancs ; 79% étaient de génotype IL28B non-CC ; 73% avaient un taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 70% avaient un score de fibrose F0-F1, 20% un score F2 et 10% un score F3.

Les pourcentages de RVS12 ont été du même ordre dans les deux groupes de traitement (avec ou sans ribavirine) : 99,5% (209/210) avec RBV et 99,0% (207/209) sans RBV.

Tableau 4 : Etude PEARL III - RVS12 chez les patients génotype 1b naïfs, non cirrhotiques

Résultat du traitement	OBV/PTV/r + DSV pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	209/210	99,5	[98,6 ; 100,0]	207/209	99,0	[97,7 ; 100,0]
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
Échappement virologique	1/210	0,5		0/209		
Données de RVS12 manquantes	0/210	0		2/209	1,0	

**PEARL IV** est une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV avec ou sans RBV pendant 12 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1a, naïfs de traitement, non cirrhotiques**.

Dans cette étude, 305 patients ont été randomisés selon un ratio 1:2 pour recevoir l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV ou OBV/PTV/r + DSV + placebo pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 305) était de 54 ans (19 à 70 ans) ; 65% étaient des hommes ; 84% étaient blancs ; 69% étaient de génotype IL28B non-CC ; 87% avaient un taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 64% avaient un score de fibrose F0-F1, 18% un score F2 et 18% un score F3.

Le pourcentage de RVS12 a été plus élevé dans le groupe traité avec RBV (97% ; 87/100) que dans le groupe traité sans RBV (90% ; 185/205), les rechutes ayant été plus fréquentes en l'absence de ribavirine (Tableau 5).

**Tableau 5** : Etude PEARL IV - RVS12 chez les patients génotype 1a naïfs, non cirrhotiques

Résultat du traitement	OBV/PTV/r + DSV pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	97/100	97,0	[93,7 ; 100,0]	185/205	90,2	[86,2 ; 94,3]
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
Échappement virologique	1/100	1,0		6/205	2,9	
Rechute	1/98	1,0		<b>10/194</b>	<b>5,2</b>	
Arrêt de traitement	0			3/205	1,5	
Données de RVS12 manquantes	1/100	1,0		1/205	0,5	

### 8.1.2 Etudes cliniques SAPPHIRE II, PEARL II : OBV/PTV/r + DSV ± RBV chez les génotypes 1, pré-traités par peg-interféron/ribavirine, non cirrhotiques

**SAPPHIRE II** est une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1, en échec de traitement par PR, non cirrhotiques**.

Dans cette étude, 187 patients ont été randomisés selon un ratio 3 :1 pour recevoir l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines ou un placebo pendant 12 semaines puis l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines en ouvert.

L'âge médian des patients traités (N = 394) était de 54 ans (19 à 71 ans) ; 49% avaient été répondeurs nuls, 22% répondeurs partiels et 29% avaient rechuté après un précédent traitement par PR. La majorité des patients (58%) était des hommes ; 90% étaient blancs ; 90% étaient de génotype IL28B non-CC ; 87% avaient des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 68% avaient un score de fibrose F0-F1, 18% un score F2 et 14% un score F3 ; 58% étaient infectés par le génotype 1a du VHC et 41% par le génotype 1b.

**Tableau 6** : Etude SAPPHIRE II - RVS12 chez les patients génotype 1 pré-traités par PR, non cirrhotiques

Résultat du traitement	OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	286/297	96,3	[94,1 ; 98,4]
Génotype 1a	166/173	96,0	[93,0 ; 98,9]
Répondeurs nuls au PR	83/87	95,4	[91,3 ; 99,8]
Répondeurs partiels au PR	36/36	100	[100,0 ; 100,0]
Rechuteurs au PR	47/50	94,0	[87,4 ; 100,0]
Génotype 1b	119/123	96,7	[93,6 à 99,9]
Répondeurs nuls au PR	56/59	94,9	[89,3 ; 100,0]
Répondeurs partiels au PR	28/28	100	[100,0 ; 100,0]
Rechuteurs au PR	35/36	97,2	[91,9 ; 100,0]
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>			
Échappement virologique	0		
Rechute	7/293	2,4	
Arrêt de traitement	4/297	1,3	

La proportion de patients ayant interrompu le traitement a été très faible (1,3%). Les pourcentages de réponse virologique soutenue ont été importants (>90%). Les rechutes ont été faibles dans cette étude (2,4%).

**PEARL II** est une étude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV avec ou sans RBV pendant 12 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1b, en échec de traitement par PR, non cirrhotiques**.

Dans cette étude, 187 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV ou OBV/PTV/r + DSV + placebo pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 186) était de 57 ans (26 à 70) ; 35% avaient été répondeurs nuls, 29% répondeurs partiels et 37% avaient rechuté après un précédent traitement par PR. La majorité des patients (55%) étaient des hommes ; 91% étaient blancs ; 91% étaient de génotype IL28B non-CC ; 88% avaient un taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 67% avaient un score de fibrose F0-F1, 18% un score F2 et 15% un score F3.

Les pourcentages de RVS12 ont été du même ordre dans les deux groupes de traitement (avec ou sans ribavirine) : 100% (91/91) avec RBV et 97% (85/88) sans RBV (Tableau 7).

**Tableau 7** : Etude PEARL II - RVS12 chez les patients génotype 1b pré-traités par PR, non cirrhotiques

Résultat du traitement	OBV/PTV/r + DSV pendant 12 semaines					
	Avec RBV			Sans RBV		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	85/88	96,6	[92,8 ; 100,0]	91/91	100	[95,9 ; 100,0]
Répondeurs nuls au PR	29/31	93,5	[84,9 ; 100,0]	32/32	100	[89,3 ; 100,0]
Répondeurs partiels au PR	24/25	96,0	[88,3 ; 100,0]	26/26	100	[87,1 ; 100,0]
Rechuteurs au PR	32/32	100	[89,3 ; 100,0]	33/33	100	[89,6 ; 100,0]
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
Arrêt de traitement	2/88	2,3		0		
Données de RVS12 manquantes	1/88	1,1		0		

### 8.1.3 Etude clinique TURQUOISE II : OBV/PTV/r + DSV + RBV chez les génotypes 1, naïfs ou pré-traités par PR, avec cirrhose compensée

**TURQUOISE II** est une étude de phase III, non contrôlée, randomisée, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 ou 24 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1, naïfs ou pré-traités par PR, atteints de cirrhose compensée**.

Dans cette étude, 381 patients ont été randomisés pour recevoir l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines ou 24 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 380) était de 58 ans (21 à 71 ans) ; 42% étaient naïfs de traitement, 36% répondeurs nuls, 8% répondeurs partiels et 14% avaient rechuté après un précédent traitement par PEG-IFN/RBV. La majorité des patients (70%) était des hommes ; 95% étaient blancs ; 82% étaient de génotype IL28B non-CC ; 86% avaient des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 69% étaient infectés par le génotype 1a du VHC et 31% par le génotype 1b.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement a été de 1,9% dans le groupe traité pendant 12 semaines versus 5,2% chez ceux traités pendant 24 semaines.

Les pourcentages de réponse virologique soutenue ont été importants (>90%) dans les deux groupes de traitement (tableau 8). Cependant les rechutes ont été plus fréquentes dans les

groupes traités pendant 12 semaines (5,6%) comparés à ceux traités pendant 24 semaines (0,6%). Par ailleurs, les pourcentages de réponse sont moins élevés chez patients de génotype 1a que chez ceux de génotype 1 b.

**Tableau 8** : Etude TURQUOISE II - RVS12 chez les patients génotype 1 avec cirrhose compensée

Résultat du traitement	OBV/PTV/r + DSV + RBV					
	12 semaines			24 semaines		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	191/208	91,8	[87,6 ; 96,1]	165/172	95,9	[92,6 ; 99,3]
Génotype 1a	124/140	88,6	[83,3 ; 93,8]	114/121	94,2	
Naïfs	59/64	92,2		52/56	92,8	
Répondeurs nuls au PR	40/50	80,0		39/42	92,9	
Répondeurs partiels au PR	11/11			10/10		
Rechuteurs au PR	14/15			13/13		
Génotype 1b	67/68	98,5	[95,7 ; 100]	51/51	100	[93,0 ; 100]
Naïfs	22/22			18/18		
Répondeurs nul au PR	25/25			20/20		
Répondeurs partiel au PR	6/7			3/3		
Rechuteurs au PR	14/14			10/10		
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
Échappement virologique	1/208	0,5		3/172	1,7	
Rechute	<b>12/203</b>	<b>5,9</b>		1/164	0,6	
Arrêt de traitement	4/208	1,9		3/172	1,7	

#### 8.1.4 Populations particulières

**PEARL I** est une étude de phase II, non contrôlée, randomisée, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement par OBV + PTV + ritonavir ± RBV pendant 12 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 4, naïfs ou pré-traités par PR, non cirrhotiques**.

Au total, 135 patients ont été randomisés. Les patients naïfs ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir OBV + PTV + ritonavir ± RBV pendant 12 semaines. Les patients préalablement traités ont reçu l'association OBV + PTV + ritonavir + RBV pendant 12 semaines.

L'âge médian des patients traités (N = 135) était de 51 ans [19 à 70] ; 64% étaient naïfs de traitement, 17% répondeurs nuls, 7% répondeurs partiels et 13% avaient rechuté après un précédent traitement par PEG-IFN/RBV. La majorité des patients (66%) était des hommes ; 89% étaient blancs ; 70% avaient des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 7% avaient un score de fibrose F3.

Les résultats de l'analyse intermédiaire réalisée au 10 juin 2014 sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9** : Etude PEARL I - RVS12 chez les patients génotype 4 non cirrhotiques

Résultat du traitement	OBV + PTV + ritonavir* pendant 12 semaines					
	Naïfs			Pré-traités par PR		
	Sans RBV		Avec RBV		Avec RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>RVS12 globale</b>	40/44	90,9	42/42	100,0	49/49	100,0
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
Échappement virologique	1/44		0		0	
Rechute	2/44		0		0	
Arrêt de traitement	1/44		0		0	

\* Comprimés d'ombitasvir, comprimés de paritaprévir et gélules de ritonavir administrés séparément

**TURQUOISE I** est une étude de phase II, non contrôlée, randomisée, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 ou 24 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1, co-infectés par le VIH-1**, naïfs ou pré-traités par PR, pouvant être atteints de cirrhose compensée.

Dans cette étude, 63 patients ont été randomisés pour recevoir l'association OBV/PTV/r + DSV + RBV pendant 12 semaines ou 24 semaines. Les patients ont également reçu des antirétroviraux : atazanavir ou raltégravir, associés à ténofovir et emtricitabine ou lamivudine.

L'âge médian des patients traités (N = 63) était de 51 ans [31 à 69] ; 67% étaient naïfs de traitement, 16% répondeurs nuls, 11% répondeurs partiels et 6% avaient rechuté après un précédent traitement par PEG-IFN/RBV. La majorité des patients (92%) était des hommes ; 76% étaient blancs ; 87% avaient des taux d'ARN-VHC d'au moins 800 000 UI/ml ; 89% étaient infectés par le génotype 1a du VHC et 11% par le génotype 1b. Très peu de patients cirrhotiques étaient inclus dans l'étude (12 patients : 6 dans chaque groupe).

Les pourcentages de RVS12 ont été du même ordre que ceux observés dans les études de phase III chez les patients mono-infectés par le VHC (Tableau 10).

**Tableau 10** : Etude TURQUOISE I - RVS12 chez les patients génotype 1 co-infectés par le VIH-1

Résultat du traitement	OBV/PTV/r + DSV + RBV					
	12 semaines			24 semaines		
	n/N	%	IC <sub>95</sub> %	n/N	%	IC <sub>95</sub> %
<b>RVS12 globale</b>	29/31	93,5	[79,3 ; 98,2]	29/32	90,6	[75,8 ; 96,8]
Génotype						
1a	25/27	93		26/29	90,0	
1b	4/4			3/3		
Traitement antérieur						
Naïfs	19/20	95		20/22	91	
Répondeurs nuls au PR	4/5			4/5		
Répondeurs partiel au PR	5/5			2/2		
Rechuteurs au PR	1/1			3/3		
Cirrhose						
Absence	24/25			24/26		
Compensée	5/6			5/6		
<b>Résultat pour les patients sans RVS12</b>						
Échappement virologique	0			1/32	3,1	
Rechute	1/31	3,2		2/32	6,3	
Arrêt de traitement	1/31	3,2		0		

**CORAL I** est une étude de phase II, non contrôlée, non randomisée, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association OBV/PTV/r + DSV ± RBV pendant 24 semaines chez des patients atteints d'HCC de **génotype 1, transplantés hépatiques**.

L'inclusion n'était pas terminée lors de l'analyse intermédiaire réalisée au 1<sup>er</sup> mai 2014. A cette date, 34 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique au moins 12 mois avant l'inclusion ont été traités. La dose de ribavirine a été laissée à l'appréciation de l'investigateur ; la plupart des patients ont reçu 600 à 800 mg par jour.

Parmi eux, 29 étaient infectés par le génotype 1a du VHC et 5 par le génotype 1b ; aucun n'avait reçu de traitement de l'hépatite C après la transplantation et tous avaient un score de fibrose METAVIR ≤ F2.

Lors de l'analyse intermédiaire, 33 des 34 patients (97%) ont atteint une RVS12 (28/29 patients de génotype 1a et 5/5 patients de génotype 1b). Un patient infecté par un VHC de génotype 1a a rechuté après le traitement.

## 08.2 Résistances

Selon le RCP en vigueur :

### « **Résistance**

*En culture cellulaire*

#### Génotype 1

La résistance au paritaprévir et à l'ombitasvir conférée par des variants au niveau de NS3 et NS5A, respectivement, sélectionnés par culture cellulaire ou identifiés lors d'études cliniques de phases 2b et 3 ont fait l'objet d'une caractérisation phénotypique au sein des réplicons de génotype 1a ou 1b appropriés.

Pour le génotype 1a, les substitutions F43L, R155K, A156T, et D168A/F/H/V/Y de NS3 du VHC ont réduit la sensibilité au paritaprévir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité du paritaprévir a été réduite 20, 37, et 17 fois par les substitutions F43L, R155K et A156T, respectivement. L'activité du paritaprévir a été réduite 96 fois par D168V, et 50 à 219 fois par chacune des autres substitutions de D168. L'activité du paritaprévir n'a pas été significativement affectée pour le génotype 1a (inférieure ou égale à 3 fois) par les substitutions uniques V36A/M, V551, Y56H, Q80K ou E357K. Des doubles variants incluant des combinaisons de V36LM, F43L, Y56H, Q80K ou E357K avec R155K ou une substitution de D168 ont réduit 2 à 3 fois plus l'activité du paritaprévir que la substitution unique de R155K ou D168. Pour le réplicon de génotype 1b, l'activité du paritaprévir a été réduite 76 159 et 337 fois par D168A, D168H, D168V et D168Y respectivement. Y56H seule n'a pas pu être évaluée en raison d'une faible capacité de réplication, l'association de Y56H et D168A/V/Y a cependant réduit 700 à 4 118 fois l'activité du paritaprévir.

Pour le génotype 1a, les substitutions M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N et M28V + Q30R de la NS5A du VHC ont diminué la sensibilité à l'ombitasvir. Pour le réplicon de génotype 1a, l'activité de l'ombitasvir a été réduite 896, 58 et 243 fois contre les substitutions M28T/V et H58D, respectivement, et 1 326, 800, 155 fois et 1 675 à 66 740 fois par les substitutions Q30E/R, L31V et Y93C/H/N, respectivement. Les combinaisons de Y93H, Y93N ou M28V avec Q30R ont réduit l'activité de l'ombitasvir plus de 42 802 fois. Pour le génotype 1b, les substitutions L28T, L31F/V, de même que Y93H seules ou associées à L28M, R30Q, L31F/M/V ou P58S de la NS5A du VHC ont diminué la sensibilité à l'ombitasvir. Pour le réplicon de génotype 1b, l'activité de l'ombitasvir a été réduite moins de 10 fois par des variants au niveau des positions 30 et 31 d'acides aminés. L'activité de l'ombitasvir a été réduite 661, 77, 284 et 142 fois contre les substitutions L28T, Y93H, R30Q en combinaison avec Y93H, et L31M en combinaison avec Y93H, respectivement. Toutes les autres doubles substitutions de Y93H associées à des substitutions aux positions 28, 31 ou 58 ont réduit plus de 400 fois l'activité de l'ombitasvir.

#### Génotype 4

Pour le génotype 4a, la résistance au paritaprévir ou à l'ombitasvir de variants au niveau de NS3 ou NS5A, respectivement, sélectionnés à partir de culture cellulaire ont fait l'objet d'une caractérisation phénotypique. Les substitutions R155C, A156T/V, et D168H/V de NS3 du VHC ont réduit 40 à 323 fois la sensibilité au paritaprévir. La sensibilité à l'ombitasvir a été réduite 21 fois par la substitution L28V de NS5A du VHC.

#### *Effet des substitutions/polymorphismes du VHC présents à l'inclusion sur le résultat du traitement*

Une analyse groupée de patients infectés par un VHC de génotype 1, qui étaient traités par l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir (un inhibiteur non nucléosidique de NS5B) avec ou sans ribavirine lors d'études cliniques de phases 2b et 3 a été menée afin d'explorer l'association entre la présence de substitutions/polymorphismes de NS3-4A, NS5A ou NS5B à l'inclusion et le résultat du traitement aux schémas recommandés.

Sur plus de 500 échantillons de génotype 1a prélevés à l'inclusion dans cette analyse, les variants associés à la résistance les plus fréquemment observés étaient M28V (7,4 %) de NS5A et S556G (2,9 %) de NS5B. Le polymorphisme Q80K, bien que hautement prévalent au niveau de NS3 (41,2

% des échantillons), ne confère qu'une résistance minimale au paritaprévir. Les variants associés à la résistance aux positions R155 et D168 des acides aminés de NS3 ont rarement été observés (moins de 1 %) à l'inclusion. Dans cette analyse, sur plus de 200 échantillons de génotype 1b prélevés à l'inclusion, les variants associés à la résistance les plus fréquemment observés étaient Y93H (7,5 %) de NS5A, et C316N (17,0 %) et S556G (15 %) de NS5B. Étant donné les faibles taux d'échec virologique observés aux schémas de traitement recommandés pour les patients infectés par un VHC de génotype 1a et 1b, la présence de variants à l'inclusion ne semble avoir qu'un faible impact sur la probabilité d'atteindre une RVS.

#### Dans les études cliniques

Parmi les 2 510 patients infectés par un VHC de génotype 1 qui étaient traités par des schémas comportant l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine (pendant 8, 12 ou 24 semaines) dans les études cliniques de phases 2b et 3, 74 patients au total (3 %) ont présenté un échec virologique (essentiellement une rechute post-traitement). Les variants émergeant pendant le traitement et leur prévalence au niveau de ces populations en échec virologique sont présentés dans le Tableau 11. Chez les 67 patients infectés par un VHC de génotype 1a, des variants de NS3 ont été observés chez 50 patients, des variants de NS5A chez 46 patients, des variants de NS5B chez 37 patients, et des variants émergeant pendant le traitement ont été observés pour les 3 cibles des médicaments chez 30 patients. Chez les 7 patients infectés par un VHC de génotype 1b, des variants émergeant pendant le traitement ont été observés au niveau de NS3 pour 4 patients, de NS5A pour 2 patients, et au niveau de NS3 et NS5A pour 1 patient. Aucun patient infecté par un VHC génotype 1b n'a présenté de variants émergeant pendant le traitement pour l'ensemble des 3 cibles des médicaments.

**Tableau 11 :** Substitutions d'acides aminés émergeant pendant le traitement dans l'analyse groupée de schémas de traitement par VIEKIRAX et dasabuvir, avec ou sans RBV, au cours d'études cliniques de phases IIb et III (N = 2 510)

Cible	Substitution d'acides aminés émergente <sup>a</sup>	Génotype 1a N = 67 <sup>b</sup> % (n)	Génotype 1b N = 7 % (n)
NS3	V551c	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>e</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>e</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	--

a. Observé chez au moins 2 patients du même sous-type.

b. N = 66 pour la cible NS5B.

c. Des substitutions ont été observées en combinaison à d'autres substitutions émergentes en position R155 ou D168 de NS3.

d. Observé en association chez des patients infectés par un VHC de génotype 1b.

e. Observé en association chez 6 % (4/67) des patients.

Remarque : Les variants suivants ont été sélectionnés à partir de culture cellulaire mais n'étaient pas émergents pendant le traitement : variants de NS3 A156T pour le génotype 1a, et R155Q et D168H pour le génotype 1b ; variants de NS5A Y93C/H pour le génotype 1a, et L31F/V ou Y93H associé à L28M, L31F/V ou P58S pour le génotype 1b ; et variants de NS5B Y448H pour le génotype 1a, et M414T et Y448H pour le génotype 1b

## **Persistance de substitutions associées à la résistance**

La persistance de substitutions d'acides aminés de NS3, NS5A, et NS5B associées à la résistance au paritaprévir, à l'ombitasvir, et au dasabuvir, respectivement a été évaluée lors d'études cliniques de phase 2b menées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1a. Les variants émergeant pendant le traitement par paritaprévir V36A/M, R155K ou D168V ont été observés au niveau de NS3 chez 47 patients. Les variants émergeant pendant le traitement par ombitasvir M28T, M28V ou Q30R de NS5A ont été observés chez 32 patients. Les variants émergeant pendant le traitement par dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N de NS5B ont été observés chez 34 patients.

Les variants V36A/M et R155K de NS3 et les variants M414T et S556G de NS5B pouvaient toujours être détectés à la semaine 48 en post-traitement, alors que le variant D168V de NS3 et tous les autres variants de NS5B n'étaient pas observés à la semaine 48 en post-traitement. Tous les variants émergeant pendant le traitement de NS5A restaient détectables à la semaine 48 en post-traitement. En raison de taux élevés de RVS pour le génotype 1b, les tendances relatives à la persistance de variants émergeant pendant le traitement n'ont pu être définies pour ce génotype.

L'absence de détection de virus comportant une substitution associée à la résistance n'indique pas que le virus résistant n'est plus présent à des niveaux cliniquement significatifs. On ignore l'impact clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance de virus comportant des substitutions associées à la résistance à VIEKIRAX et dasabuvir sur un traitement ultérieur.

## **Résistance croisée**

On s'attend à une résistance croisée au niveau des inhibiteurs de NS5A, des inhibiteurs de la protéase NS3-4A, et des inhibiteurs non nucléosidiques de NS5B (résistance de classe). L'impact de l'existence de traitements antérieurs par ombitasvir, paritaprévir ou dasabuvir sur l'efficacité d'autres inhibiteurs de NS5A, inhibiteurs de la protéase NS3-4A, ou inhibiteurs de NS5B n'a pas été étudié. »

## **08.3 Tolérance**

### **8.3.1 Profil général de tolérance**

Les données de tolérance reposent principalement sur les études de phase III réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, non cirrhotiques, naïfs (études SAPPHERE I, PEARL III et PEARL IV) et pré-traités (études SAPPHERE II et PEARL II) ou cirrhotiques compensés naïfs et prétraités (TURQUOISE II).

**Chez les patients G1 non cirrhotiques n'ayant pas reçu de ribavirine,** les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : céphalées, asthénie (>20%), troubles gastro-intestinaux de type diarrhée et nausées, manifestations cutanées sous forme de prurit (>10%). Dans l'étude SAPPHERE I, les effets indésirables significativement plus fréquents dans le groupe traité par OBV/PTV/r + DSV + RBV versus placebo ont été : nausées (24% vs 13%), prurit (17% vs 4%), insomnie (14% vs 8%), diarrhées (14% vs 7%), asthénie (12% vs 4%), dyspnée (8% vs 2%), sécheresse cutanée (6% vs 1%) et anémie (5% vs 0%). Un effet indésirable grave a été observé chez 7 patients. Seul 1 patient a dû arrêter le traitement pour cause d'effets indésirables. Aucun décès n'est survenu au cours des études cliniques chez ces patients.

**Chez les patients G1 non cirrhotiques ayant reçu de la ribavirine,** les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les mêmes qu'en l'absence de ribavirine : céphalées et asthénie (>20%), troubles gastro-intestinaux de type diarrhée et nausées, manifestations cutanées de type prurit et éruptions (>10%), douleurs abdominales et dyspepsie (>5 %). Une anémie a été observée chez 5 à 10% des patients traités par ribavirine avec une fréquence plus importante chez les patients traités pendant 24 semaines. La prise en charge de l'anémie n'a pas nécessité de transfusion sanguine mais a conduit à une réduction de la dose de RBV chez 8% des patients.



Une augmentation de la fréquence de l'hyperbilirubinémie totale de grade 3 (2,5% avec RBV vs 0,4% sans RBV) et une élévation des transaminases (0,8% vs 0,2%) ont été observées. Un effet indésirable grave a été signalé chez 2 à 3% des patients et 5 patients ont dû arrêter le traitement pour cause d'effets indésirables. Un décès du à un cancer pulmonaire est survenu chez un patient naïf au cours des études cliniques.

**Chez les patients G1 cirrhotiques,** les effets indésirables les plus fréquents ont été : asthénie, céphalées et nausées (>20%), troubles gastro-intestinaux, manifestations cutanées, toux, insomnie et troubles psychiatriques de type irritabilité (>10%). Une anémie a été observée chez 8% des patients traités par ribavirine pendant 12 semaines et chez 10% de ceux traités 24 semaines. Un effet indésirable grave a été signalé chez 5 à 6% des patients et 8 patients (2%) ont dû arrêter le traitement pour cause d'effets indésirables. Un décès est survenu après l'arrêt du traitement à la suite d'une acidose lactique et d'une hypotension sévère.

**Chez les patients G4,** (traités par OBV/PTV/r ± RBV sans DSV), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, asthénie, irritabilité, troubles gastro-intestinaux, manifestations cutanées, fatigue et insomnie (>10%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Tableau 12 : Etudes cliniques - Principaux EI observés chez les G1 naïfs, non-cirrhotiques

	G1 non-cirrhotiques, naïfs de traitement				
	SAPPHIRE I	PEARL III		PEARL IV	
	Avec RBV	Avec RBV	Sans RBV	Avec RBV	Sans RBV
N	473	210	209	100	205
<b>Tolérance générale au cours du traitement ; n (%)</b>					
Au moins 1 EI	414 (87,5)	168 (80,0)	140 (67,0)	92 (92,0)	169 (82,4)
Au moins 1 EIG	10 (2,1)	4 (1,9)	4 (1,9)	3 (3,0)	1 (0,5)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	3 (0,6)	0	0	0	2 (1,0)
Décès	1* (0,2)	0	0	0	0
<b>EI les plus fréquents (&gt;5%) au cours du traitement ; n (%)</b>					
Affections gastro-intestinales					
<i>Diarrhée</i>	65 (13,7)	9 (4,3)	13 (6,2)	14 (14,0)	33 (16,1)
<i>Douleur abdominale</i>	29 (6,1)	11 (5,2)	6 (2,9)	-	-
<i>Dyspepsie</i>	26 (5,5)	14 (6,7)	9 (4,3)	5 (5,0)	5 (2,4)
<i>Nausée</i>	112 (23,7)	23 (11,0)	9 (4,3)	21 (21,0)	28 (13,7)
<i>Sécheresse buccale</i>	18 (3,8)	-	-	-	-
<i>Vomissements</i>	24 (5,1)	-	-	-	-
Affections hématologiques					
<i>Anémie</i>	25 (5,3)	14 (6,7)	1 (0,5)	6 (6,0)	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
<i>Arthralgie</i>	23 (4,9)	-	-	9 (9,0)	5 (2,4)
<i>Lombalgie</i>	-	-	-	5 (5,0)	12 (5,9)
<i>Myalgie</i>	21 (4,4)	-	-	-	-
Affections de la peau					
<i>Eruption cutanée</i>	51 (10,8)	12 (5,7)	8 (3,8)	5 (5,0)	10 (4,9)
<i>Peau sèche</i>	27 (5,7)	-	-	6 (6,0)	2 (1,0)
<i>Prurit</i>	80 (16,9)	25 (11,9)	11 (5,3)	10 (10,0)	12 (5,9)
Affections psychiatriques					
<i>Anxiété</i>	-	-	-	-	-
<i>Insomnie</i>	66 (14,0)	19 (9,0)	7 (3,3)	17 (17,0)	16 (7,8)
<i>Troubles du sommeil</i>	24 (5,1)	-	-	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
<i>Dyspnée</i>	38 (8,0)	-	-	-	-
<i>Dyspnée d'effort</i>	24 (5,1)	19 (9,0)	5 (2,4)	7 (7,0)	1 (0,5)
<i>Toux</i>	35 (7,4)	-	-	5 (5,0)	12 (5,9)
Affections du système nerveux					
<i>Céphalée</i>	156 (33,0)	51 (24,3)	49 (23,4)	25 (25,0)	58 (28,3)
<i>Trouble de la mémoire</i>	-	-	-	1 (1,0)	14 (6,8)
<i>Vertige</i>	38 (8,0)	-	-	8 (8,0)	13 (6,3)
Infections et infestations					

<i>Infection respiratoire haute</i>	22 (4,7)	-	-	6 (6,0)	8 (3,9)
<i>Rhinopharyngite</i>	33(7,0)	-	-	-	-
Investigations <i>Hyper bilirubinémie</i>	-	-	-	7 (7,0)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Asthénie</i>	57 (12,1)	22 (10,5)	11 (5,3)	-	-
<i>Fatigue</i>	164 (34,7)	45 (21,4)	48 (23,0)	46 (6,0)	72 (35,1)
<i>Irritabilité</i>	25 (5,3)	-	-	8 (8,0)	14 (6,8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Diminution de l'appétit</i>	36 (7,6)	-	-	-	-

\* Un décès au cours du traitement suite à un cancer pulmonaire non à petite cellule jugé non relié au traitement

**Tableau 13** : Etudes cliniques - Principaux EI observés chez les G1 pré-traités, non-cirrhotiques et chez les G1 cirrhotiques compensés, naïfs ou pré-traités

	G1 non-cirrhotiques, pré-traités			G1 cirrhotiques compensés, naïfs ou pré-traités	
	SAPPHIRE II	PEARL II		TURQUOISE II	
	Avec RBV	Avec RBV	Sans RBV	Avec RBV 12 sem	Avec RBV 24 sem
N	297	91	95	208	172
<b>Tolérance générale au cours du traitement ; n (%)</b>					
Au moins 1 EI	271 (91,2)	72 (79,1)	74 (77,9)	191 (91,8)	156 (90,7)
Au moins 1 EIG	6 (2,0)	2 (2,2)	2 (2,1)	13 (6,3)	8 (4,7)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	3 (1,0)	2 (2,2)	0	4 (1,9)	4 (2,3)
Décès	0	0	0	1* (0,5)	0
<b>EI les plus fréquents (&gt;5%) au cours du traitement ; n (%)</b>					
Affections cardiaques <i>Palpitations</i>	-	5 (5,5)	2 (2,1)	-	-
Affections gastro-intestinales <i>Constipation</i>	4 (1,3)	5 (5,5)	1 (1,1)	-	-
<i>Diarrhée</i>	39 (13,1)	12 (13,2)	12 (12,6)	30 (14,4)	29 (16,9)
<i>Distension abdominale</i>	-	-	-	6 (2,9)	9 (5,2)
<i>Douleur abdominale</i>	16 (5,4)	-	-	11 (5,3)	16 (9,3)
<i>Dyspepsie</i>	17 (5,7)	-	-	-	-
<i>Nausée</i>	60 (20,2)	19 (20,9)	6 (6,3)	37 (17,8)	35 (20,3)
<i>Vomissements</i>	20 (6,7)	-	-	7 (3,4)	14 (8,1)
Affections hématologiques <i>Anémie</i>	16 (5,4)	10 (11,0)	0	16 (7,7)	18 (10,5)
Affections hépatobiliaires <i>Hyperbilirubinémie</i>	-	5 (5,5)	2 (2,1)	15 (7,2)	2 (1,2)
Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Arthralgie</i>	19 (6,4)	6 (6,6)	6 (6,3)	10 (4,8)	14 (8,1)
<i>Lombalgie</i>	15 (5,1)	-	-	4 (1,9)	13 (7,6)
<i>Myalgie</i>	23 (7,7)	6 (6,6)	4 (4,2)	-	-
<i>Spasmes musculaires</i>	-	-	-	14 (6,7)	14 (8,1)
Affections de la peau <i>Eruption cutanée</i>	26 (8,8)	8 (8,8)	1 (1,1)	23 (11,1)	25 (14,5)
<i>Peau sèche</i>	22 (7,4)	-	-	18 (8,7)	11 (6,4)
<i>Prurit</i>	41 (13,8)	13 (14,3)	8 (8,4)	38 (18,3)	33 (19,2)
<i>Prurit généralisé</i>	11 (3,7)	-	-	10 (4,8)	12 (7,0)
Affections psychiatriques <i>Anxiété</i>	-	-	-	15 (7,2)	14 (8,1)
<i>Dépression</i>	-	-	-	8 (3,8)	12 (7,0)
<i>Humeur dépressive</i>	5 (1,7)	-	-	-	-
<i>Insomnie</i>	42 (14,1)	13 (14,3)	3 (3,2)	32 (15,4)	31 (18,0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Dyspnée</i>	37 (12,5)	8 (8,8)	2 (2,1)	12 (5,8)	21 (12,2)
<i>Dyspnée d'effort</i>	12 (4,0)	5 (5,5)	1 (1,1)	13 (6,3)	11 (6,4)
<i>Toux</i>	32 (10,8)	3 (3,3)	7 (7,4)	24 (11,5)	19 (11,0)
Affections du système nerveux <i>Céphalée</i>	108 (36,4)	22 (24,2)	22 (23,2)	58 (27,9)	53 (30,8)

<i>Dysgueusie</i>	10 (3,4)	-	-	-	-
<i>Trouble de la mémoire</i>	-	-	-	5 (2,4)	12 (7,0)
<i>Vertige</i>	26 (8,8)	8 (8,8)	3 (3,2)	18 (8,7)	10 (5,8)
Affections vasculaires					
<i>Hypertension</i>	-	5 (5,5)	4 (4,2)	-	-
Infections et infestations					
<i>Grippe</i>	-	2 (2,2)	6 (6,3)	-	-
<i>Infection respiratoire haute</i>	-	-	-	5 (2,4)	13 (7,6)
<i>Rhinopharyngite</i>	21 (7,1)	6 (6,6)	6 (6,3)	13 (6,3)	13 (7,6)
Investigations					
<i>Hyperbilirubinémie</i>	-	8 (8,8)	0	12 (5,8)	9 (5,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
<i>Asthénie</i>	47 (15,8)	11 (12,1)	7 (7,4)	29 (13,9)	22 (12,8)
<i>Fatigue</i>	99 (33,3)	29 (31,9)	15 (15,8)	68 (32,7)	80 (46,5)
<i>Fièvre</i>	-	6 (6,6)	8 (8,4)	-	-
<i>Irritabilité</i>	16 (5,4)	5 (5,5)	1 (1,1)	15 (7,2)	21 (12,2)
<i>Cedème périphérique</i>	-	-	-	13 (6,3)	10 (5,8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
<i>Diminution de l'appétit</i>	20 (6,7)	8 (8,8)	2 (2,1)	12 (5,8)	14 (8,1)

\* Un décès durant la phase post-traitement suite à une acidose lactique et une hypotension sévère conduisant à une défaillance d'organe multiple et un choc septique.

### 8.3.2 Plan de Gestion des Risques

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé aux AMM de VIEKIRAX et EXVIERA sont :

Risques Importants Identifiés	Interactions médicamenteuses : - Administration concomitante avec des médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A puissants ou modérés (ex : carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, efavirenz, rifampicine et millepertuis) - Administration concomitante avec des médicaments qui sont des inducteurs du CYP2C8 puissants ou modérés (ex : rifampicine) lorsque la combinaison de VIEKIRAX et EXVIERA est le traitement administré. - Administration concomitante avec des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A (ergotamine, lovastatine et salmeterol) - Administration concomitante avec des molécules qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 - Administration concomitante avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C8 (ex: gemfibrozil) lorsque la combinaison de VIEKIRAX et EXVIERA est le
	Hépatotoxicité en cas de co-administration avec des médicaments contenant de l'éthinylestradiol
Risques Importants Potentiels	Interactions médicamenteuses : - Administration concomitante avec des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et le CYP2C19 ; les médicaments qui sont des substrats de l'UGT1A1 ; les médicaments qui sont métabolisés par BCRP, OCT1, OATP1B1/1B3, ou la P-glycoprotéine, incluant les traitements antirétroviraux qui contiennent du ritonavir ; ou des traitements immunosuppresseurs
	Hépatotoxicité indépendamment de traitements contenant de l'éthinyl estradiol
	Utilisations potentielles hors AMM : - Utilisation du traitement chez des patients atteints par un autre génotype le G1 ou G4 - Utilisation du traitement en combinaison avec d'autres agents antiviraux directs qu'EXVIERA et VIEKIRAX - Utilisation chez l'enfant
	Erreur de prises médicamenteuses
	Risque de développement de résistance
Manque d'information	Toxicité fœtale
	Tolérance chez les patients insuffisants hépatiques (Child-Pugh B)
	Tolérance chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 mL/min)
	Tolérance chez les patients transplantés hépatiques
	Tolérance chez les patients co-infectés par le VIH-1
	Tolérance chez les femmes enceintes traitées par la combinaison VIEKIRAX + EXVIERA sans RBV
	Tolérance chez les patients co-infectés par le VHB
	Tolérance chez la personne âgée
Tolérance chez les patients en échec de traitement antérieur par agent antiviral direct	
Tolérance chez les patients cirrhotiques infectés par le VHC G4	

### 8.3.3 Synthèse des effets indésirables

Selon le RCP en vigueur, le profil de sécurité d'emploi repose sur les données cumulées à partir des études cliniques de phases 2 et 3 chez plus de 2 600 patients ayant reçu VIEKIRAX et EXVIERA avec ou sans ribavirine.

Les principaux effets indésirables (hors anomalies biologiques) pour lesquels un lien de causalité avec le traitement est discuté sont présentés dans le tableau 14. La plupart de ces effets ont été de sévérité de grade 1. Il est à noter qu'une élévation des taux sériques d'ALAT et de bilirubine a également été observée au cours des études cliniques.

Tableau 14 : Etudes cliniques – Principaux effets indésirables

Fréquence	VIEKIRAX + EXVIERA + ribavirine* N = 2 044	VIEKIRAX + EXVIERA N = 588
<b>Manifestations hématologiques et du système lymphatique</b>		
1 à 10 %	Anémie	
<b>Manifestations psychiatriques</b>		
≥ 10 %	Insomnie	
<b>Manifestations gastro-intestinales</b>		
≥ 10 %	Nausées	
<b>Manifestations de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
≥ 10 %	Prurit	
1 à 10 %		Prurit
<b>Signes généraux et anomalies au site d'administration</b>		
≥ 10 %	Asthénie	

## 08.4 Données d'utilisation

VIEKIRAX et EXVIERA ont fait l'objet d'une ATU depuis janvier 2015. A ce stade de l'évaluation, le rapport portant sur les patients bénéficiant de l'ATU n'est pas encore disponible.

## 08.5 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'association VIEKIRAX + EXVIERA (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir), avec ou sans ribavirine, pendant 12 ou 24 semaines, a été évaluée dans 6 études de phase III, réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 (G1) avec une maladie hépatique compensée :

- trois études chez des patients naïfs de traitement, non cirrhotiques : études SAPPHIRE I ayant inclus 631 patients G1, PEARL III ayant inclus 419 patients G1b et PEARL IV ayant inclus 305 patients G1a ;
- deux études chez des patients en échec d'un précédent traitement, non cirrhotiques : étude SAPPHIRE II ayant inclus 394 patients G1 en échec d'un précédent traitement à base de peginterféron + ribavirine et PEARL II ayant inclus 179 patients G1b ;
- une étude chez des patients naïfs ou prétraités cirrhotiques compensés : étude TURQUOISE II ayant inclus 380 patients G1.

La durée du traitement évaluée dans les études était de 12 semaines (avec ou sans ribavirine) chez les patients non cirrhotiques et 12 ou 24 semaines chez les patients cirrhotiques.

Le critère principal de jugement était dans toutes les études la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC < 25 UI/mL (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

La proportion de patients ayant interrompu prématurément le traitement a été faible. Les pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS12) ont été importants (> 90%) dans toutes les études dans les différents groupes de traitement selon le schéma retenu par l'AMM.

### Patients de génotype 1 non cirrhotiques

*Pour les patients de génotype 1 naïfs et non cirrhotiques* : dans une étude de phase III (SAPPHIRE-I), le traitement par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir + ribavirine, pendant 12 semaines, a été associé à une réponse virologique soutenue (RVS12) de 96,2%. La réponse a été du même ordre selon le sous-type du VHC (95,3% pour le génotype 1a et 98,0% pour le génotype 1b), mais les échecs virologiques sont survenus plus fréquemment chez les patients de génotype 1a (7/8) que chez les patients de génotype 1b (1/8).

Deux études de phase III (études PEARL III et IV) ont évalué spécifiquement l'intérêt de l'adjonction de ribavirine selon le sous-type du VHC (1a/1b) :

- Pour les patients de génotype 1b (PEARL III), l'utilisation de la ribavirine n'a pas eu d'impact sur l'efficacité du traitement (99% sans ribavirine versus 99,5% avec ribavirine).
- En revanche pour les patients de génotype 1a (PEARL IV), le pourcentage de RVS12 a été plus élevé dans le groupe traité avec ribavirine (97%) que dans le groupe traité sans ribavirine (90%), démontrant l'intérêt de l'adjonction de ribavirine dans ce sous-groupe de patients.

*Pour les patients de génotype 1 en échec d'un précédent traitement par la bithérapie Peg-interféron + ribavirine et non cirrhotiques* : dans une étude de phase III (SAPPHIRE-II), le traitement par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines a été associé à une réponse virologique soutenue (RVS12) de 96,3%. La réponse a été du même ordre selon le sous-type du VHC (96% pour le génotype 1a et 96,7% pour le génotype 1b). Pour les patients de génotype 1b (étude PEARL II), l'utilisation de la ribavirine n'a pas eu d'impact sur l'efficacité du traitement (100% sans ribavirine versus 96,6% avec ribavirine).

Aussi, pour les patients de génotype 1 non cirrhotiques (naïfs ou en échec d'un précédent traitement par la bithérapie peg-interféron et ribavirine), la durée optimale de traitement retenue dans le RCP est de 12 semaines, sans ribavirine pour les patients de génotype 1b et en association à la ribavirine pour les patients de génotype 1a.

### Patients de génotype 1 ayant une cirrhose compensée

Dans une étude de phase III (TURQUOISE II), ayant évalué un traitement de 12 semaines versus 24 semaines par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir + ribavirine, chez des patients naïfs ou en échec d'un précédent traitement par la bithérapie peg-interferon et ribavirine, le pourcentage de réponse a été de 91,8% avec 12 semaines de traitement versus 95,9% pour 24 semaines de traitement. Les échecs ont été essentiellement des rechutes plus fréquentes dans les groupes traités pendant 12 semaines (5,6%) comparés à ceux traités pendant 24 semaines (0,6%). Par ailleurs, les pourcentages de réponse ont été moins élevés chez patients de génotype 1a (89% avec 12 semaines et 94% avec 24 semaines) que chez ceux de génotype 1 b (99% et 100%).

Aussi, pour les patients de génotype 1 avec cirrhose compensée (naïfs ou en échec d'un précédent traitement par la bithérapie peg-interferon et ribavirine), la durée optimale de traitement retenue dans le RCP est de 12 semaines en association à la ribavirine pour les patients de génotype 1b et 24 semaines en association à la ribavirine pour les patients de génotype 1a.

### Efficacité dans des populations particulières

L'efficacité de l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir + ribavirine a été également observée dans des populations particulières de patients, mais ces données sont encore très limitées et des études complémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats préliminaires :

#### - Patients de génotype 4

Une étude de phase IIb (PEARL I), non contrôlée, a évalué l'efficacité de l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (VIEKIRAX), pendant 12 semaines, chez 135 patients naïfs ou en échec d'un précédent traitement par la bithérapie Peg-interféron + ribavirine. Les patients naïfs ont reçu un traitement avec ou sans ribavirine, tandis que les patients préalablement traités ont reçu le traitement en association à la ribavirine. Chez les patients naïfs, une RVS12 a été observée chez 40/44 (90%) patients dans le groupe sans ribavirine et 42/42 (100%) patients dans le groupe avec ribavirine. Pour les patients prétraités, une RVS12 a été observée sur l'ensemble des patients (49/49 ; 100%).

- Patients co-infectés VHC/VIH : une étude de phase II/III (TURQUOISE I), non contrôlée, a évalué l'efficacité d'un traitement de 12 semaines versus 24 semaines par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir + ribavirine, chez 63 patients infectés par un VHC de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Les pourcentages de RVS12 ont été de 93,5% (29/31) après 12 semaines et 90,6% (29/32) après 24 semaines de traitement. Les résultats de cette étude suggèrent une réponse similaire entre les patients co-infectés par le VIH/VHC et ceux mono-infectés par le VHC.

- Patients transplantés hépatiques : une étude de phase II (CORAL I), non contrôlée, a évalué un traitement de 24 semaines par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirine chez des patients infectés par VHC de génotype 1, ayant reçu une transplantation hépatique.

Les résultats préliminaires comprennent des données intermédiaires sur la RVS pour un total de 34 patients porteurs du génotype 1 traités pendant 24 semaines en association à la ribavirine. Le pourcentage de réponse virologique a été 97,1% (33/34).

### Résistance

Les données issues des études *in vitro* et des études cliniques montrent que les barrières génétiques des trois antiviraux de l'association (ombitasvir/paritaprévir/dasabuvir) sont faibles.

Dans les études cliniques de phase II et III, parmi les patients en échec thérapeutique (74 patients, soit 3% des patients traités) la majorité (75%) avait des mutations conférant une résistance à au moins un antiviral de l'association, dont 58% avec des substitutions d'acides aminés dans les 3 régions (protéase NS5A, NS3/4A, NS5B) associées à une résistance aux 3 antiviraux, 22% avec des substitutions dans 2 régions conférant une résistance à deux antiviraux et 5% avec des substitutions dans 1 région conférant une résistance à 1 antiviral de l'association. Ces résistances semblent persister après l'arrêt du traitement, et il existe une résistance croisée avec les autres antiviraux d'action directe disponibles (inhibiteurs du NS5A, NS3/4A, NS5B), limitant ainsi les

possibilités de retraitement en cas d'échec virologique. Aussi, une observance parfaite du traitement est nécessaire pour réduire au maximum les échecs virologiques avec ce traitement.

### Tolérance

Le profil de tolérance est globalement satisfaisant. Les données disponibles n'ont pas révélé de préoccupations majeures.

Dans les études de phase III, environ 70 à 90% des patients, ont rapporté au moins un événement indésirable, avec une fréquence moins élevée chez les patients traités pendant 12 semaines que chez ceux traités pendant 24 semaines ; ainsi que chez les patients recevant un traitement sans ribavirine que chez ceux recevant la ribavirine. La majorité de ces EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI graves ont été peu fréquents (1 à 3% chez les patients non cirrhotiques et 5 à 6% chez les patients cirrhotiques), ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (< 3%). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études ont été la fatigue, les céphalées, l'anémie, les insomnies, les nausées et le prurit et l'asthénie. Il est à noter que des élévations des taux sériques d'ALAT et de bilirubine ont également été observés au cours des études cliniques.

### **Tableau de synthèse des données d'efficacité avec VIEKIRAX et EXVIERA selon le schéma thérapeutique recommandé par l'AMM :**

Caractéristiques des patients		Schéma	Durée (semaines)	% de RVS12
Génotype 1 sans cirrhose	G1a	VIEKIRAX+EXVIERA + RBV*	12	94 à 100%
	G1b	VIEKIRAX+EXVIERA	12	99%
Génotype 1 avec cirrhose compensée	G1a	VIEKIRAX+EXVIERA + RBV*	24	93%
	G1b	VIEKIRAX+EXVIERA + RBV*	12	100%
Génotype 4 (Phase II)		VIEKIRAX+ RBV*	12-24	100%
Co-infection VIH (Phase II)		Idem mono-infectés		
Post-transplantation hépatique (G1 ou 4) (Phase II)		VIEKIRAX+EXVIERA + RBV*	24	97%

\*Ribavirine

## 08.6 Programme d'études

Étude	Titre étude	Avancement
<b>M14-226</b> (Ruby-I)	Phase III en ouvert évaluant la tolérance et l'efficacité d'un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA +/- RBV chez des patients VHC de type 1, adultes, naïfs de traitement, et présentant une insuffisance rénale sévère ou une pathologie rénale en phase terminale	Débuté
<b>M14-227</b> (TURQUOISE-CPB)	Phase III en ouvert évaluant la tolérance et l'efficacité d'un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA associés à la RBV chez des patients adultes VHC de type I avec une cirrhose décompensée	Débuté
<b>M14-490</b> (TURQUOISE III)	Phase III simple bras, en ouvert, évaluant la tolérance et l'efficacité d'un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA chez des patients adultes VHC de type 1b avec une cirrhose compensée	Débuté
<b>M13-102</b>	Phase III de suivi sur le long terme pour préciser la survenue de résistances et la durée de la réponse au traitement à action anti-virale directe d'Abbvie chez les patients VHC ayant été inclus dans des études cliniques de phase II et III	Recrutement terminé
<b>M14-423</b> (TOPAZ-1)	Phase III en ouvert, multicentrique évaluant les résultats à long terme d'un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA +/- RBV chez des patients adultes VHC de type 1	Recrutement non débuté
<b>M13-774</b> (MALACHITE-1)	Phase III en ouvert, randomisée comparant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA +/- RBV à un traitement par Telaprevir + Interferon Pégylé $\alpha$ -2a + RBV chez des patients VHC de type 1, adultes, naïfs de traitement	Recrutement terminé
<b>M13-862</b> (MALACHITE-2)	Phase III en ouvert, randomisée comparant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA + RBV à un traitement par Telaprevir + Interferon Pégylé $\alpha$ -2a + RBV chez des patients VHC de type 1, adultes, en échec de traitement antérieur	Recrutement terminé

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

**Les traitements de l'hépatite C chronique recommandés depuis la mise sur le marché du sofosbuvir sont synthétisés ci-dessous.**

Un rapport de recommandations de la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C a été publié en mai 2014 sous la Direction du Pr Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. L'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'American Association for the study of Liver Diseases (AASLD) ont également publié des recommandations pour la prise en charge de l'hépatite C. Les recommandations américaines sont plus récentes (janvier 2015) et intègrent les associations sofosbuvir/lédipasvir (HARVONI) et Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (VIEKIRAX) + dasabuvir (EXVIERA), non disponibles au moment de l'élaboration du rapport Dhumeaux et de la recommandation EASL.



	Rapport Dhumeaux Mai 2014	European Association for the Study of the Liver (EASL) Avril 2014	American Association for the study of Liver Diseases (AASLD) janvier 2015 (Daclatasvir non disponible aux USA)
<b>Génotype 1a</b>			
<b>Naïfs</b>	SOF + PR (12 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) <sup>2</sup> SOF + DCV (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) <sup>3</sup>	SOF + LED (12 semaines)  Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir + dasabuvir + RBV (12 semaines pour les non cirrhotiques et 24 semaines pour les cirrhotiques)  SOF + SMV ± RBV (12 semaines pour les non cirrhotiques et 24 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Rechuteurs</b>	-	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) <sup>2</sup> SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) <sup>3</sup>	<u>Echec PR</u> SOF + LED (12 semaines pour les non cirrhotiques, 24 semaines pour les cirrhotiques)  SOF + LED + RBV (12 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Non répondeurs</b>	-	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) <sup>2</sup> SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) <sup>3</sup>	Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir + dasabuvir (12 semaines pour les non cirrhotiques) + RBV (24 semaines pour cirrhotiques)  SOF + SMV ± RBV (12 semaines pour les non cirrhotiques, 24 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Non répondeurs Bocéprévir ou Télaprévir</b>	-	SOF + DCV (24 semaines)	SOF + LED (12 semaines pour les non cirrhotiques, 24 semaines pour les cirrhotiques)  SOF + LED + RBV (12 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Non répondeur Sofosbuvir</b>			Différer le traitement  SOF + LED ± RBV (24 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Génotype 1b</b>			
<b>Naïfs</b>	SOF + PR (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) <sup>2</sup> DCV + PR (24 semaines) <sup>1</sup> SOF + DCV (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) <sup>3</sup>	SOF + LED (12 semaines)  Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir + dasabuvir (12 semaines pour les non cirrhotiques) + RBV (24 semaines pour les cirrhotiques)  SOF + SMV ± RBV (12 semaines pour les non cirrhotiques et 24 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Rechuteurs</b>	-	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) <sup>2</sup> DCV + PR (24 semaines) <sup>1</sup> SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) <sup>3</sup>	<u>Echec PR</u> SOF + LED (12 semaines pour les non cirrhotiques, 24 semaines pour les cirrhotiques) SOF + LED + RBV (12 semaines pour les cirrhotiques) Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir + dasabuvir (12 semaines pour les non cirrhotiques) + RBV (12 semaines pour cirrhotiques)
<b>Non répondeurs</b>	-	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) <sup>2</sup> DCV + PR (24 semaines) <sup>1</sup> SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) <sup>3</sup>	SOF + SMV ± RBV (12 semaines pour les non cirrhotiques, 24 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Non répondeurs Bocéprévir ou Télaprévir</b>	-	Idem génotype 1a	SOF + LED (12 semaines pour les non cirrhotiques, 24 semaines pour les cirrhotiques)

			SOF + LED + RBV (12 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Non répondeur Sofosbuvir</b>			Différer le traitement ou SOF + LED ± RBV (24 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Génotype 2</b>			
<b>Naïfs</b>	SOF + RBV (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines non cirrhotiques et 16 semaines pour les cirrhotiques)
<b>Rechuteurs</b>	-	SOF + RBV (16 ou 20 semaines) SOF + PR (12 semaines)	<u>Echec PR</u> SOF + RBV (12 à 16 semaines) SOF + PR (12 semaines)
<b>Non répondeurs</b>	-	Idem rechuteurs	SOF + PR (12 semaines)
<b>Génotype 3</b>			
<b>Naïfs</b>	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) SOF + DCV (24 semaines)	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + RBV (24 semaines) SOF + PR (12 semaines)
<b>Rechuteurs</b>	-	SOF + PR (12 semaines) SOF + DCV ± RBV (24 semaines)	<u>Echec PR</u> SOF + RBV (24 semaines) SOF + PR (12 semaines)
<b>Non répondeurs</b>	-	Idem rechuteurs	SOF + PR (12 semaines)
<b>Génotype 4</b>			
<b>Naïfs</b>	SOF + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) SOF + RBV (24 semaines) SMV + PR (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) <sup>2</sup> DCV + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)	SOF + LED (12 semaines) Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir + RBV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) Alternatives SOF + PR (12 semaines) SOF + SMV ± RBV (12 semaines)
<b>Rechuteurs</b>	-	Idem naïfs	SOF + LED (12 semaines) Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir + RBV (12 semaines) SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)
<b>Non répondeurs</b>	-	SOF + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) <sup>2</sup> DCV + PR (12 semaines) <sup>1</sup> SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)	SOF + LED (12 semaines) Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir + RBV (12 semaines) SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)
<b>Génotypes 5 et 6</b>			
<b>Naïfs</b>	SOF + PR (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) <sup>3</sup>	<u>Génotype 5</u> SOF + PR (12 semaines) PR (48 semaines)  <u>Génotype 6</u> SOF + LED (12 semaines) SOF + PR (12 semaines)
<b>Rechuteurs</b>	-	Idem naïfs	<u>Génotype 5</u> SOF + PR (12 semaines) PR (48 semaines)
<b>Non répondeurs</b>	-	Idem naïfs	<u>Génotype 6</u> SOF + LED (12 semaines) SOF + PR (12 semaines)

PR : bithérapie peg-interféron + ribavirine ; IFN : interféron ; RBV : ribavirine ; SOF : sofosbuvir ; SMV : siméprévir ; DCV : daclatasvir ; LDP : lédipasvir

<sup>1</sup> La durée de traitement peut être prolongée chez les patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (ex: cirrhotiques non répondeurs à un précédent traitement par PR)

<sup>2</sup> 12 semaines de peg-interféron + ribavirine + siméprévir suivi de 12 semaines peg-interféron + ribavirine pour les patients naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement y compris cirrhotique et suivi de 36 semaines de peg-interféron + ribavirine pour les n'ayant pas répondu à un précédent traitement (répondeurs partiels et nuls)

<sup>3</sup> En l'absence d'autre alternative thérapeutique

En attendant les recommandations françaises dans la prise en charge des malades infectés par le virus de l'hépatite C prévues en 2015, l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) a proposé des avis d'experts quant aux choix des traitements de l'hépatite C (publié en janvier 2015, cf. annexe 1)<sup>15</sup>. Ces avis d'expert présentent, les schémas thérapeutiques recommandés, en tenant compte des antiviraux alors disponibles (y compris dans le cadre d'utilisation en ATU).

### **Place de VIEKIRAX et EXVIERA dans la stratégie thérapeutique :**

Actuellement la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur des associations d'antiviraux d'action directe avec ou sans ribavirine permettant d'obtenir une efficacité importante (> 90%), y compris chez les patients qui étaient auparavant difficiles à traiter (notamment ceux atteints de cirrhose, co-infectés par le VIH, ayant subi une transplantation hépatique). La place de l'interféron est devenue très restreinte voire nulle chez la majorité des patients.

Le choix du traitement doit prendre en compte :

- le niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité selon le génotype viral et la sévérité de l'infection ;
- les comorbidités du patient ;
- les interactions médicamenteuses éventuelles ;
- la facilité de prise en fonction des conditions de vie du patient ;
- la tolérance attendue du traitement ;
- la durée optimale de traitement ;
- les conséquences d'un échec du traitement sur les options thérapeutiques ultérieures (risque de développement de résistance).

### **Pour les patients de génotype 1 :**

Les options thérapeutiques disponibles sont :

- les associations à base de sofosbuvir (sofosbuvir + siméprévir, sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir/lédipasvir) ou
- la combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir.

La combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir est une option thérapeutique de choix en raison d'un bon niveau de preuve d'efficacité et de tolérance. Cependant il est à noter que cette association combine des molécules de faible barrière génétique (risque important de résistances croisées en cas d'échec au traitement), présente un potentiel d'interactions médicamenteuses et nécessite la prise de 4 comprimés par jour (en 2 prises) ainsi que l'adjonction de ribavirine chez la plupart des patients. Cette association est contre-indiquée chez les patients ayant une cirrhose décompensée ainsi que chez les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral en cours.

Parmi les associations à base de sofosbuvir, la combinaison sofosbuvir/lédipasvir est actuellement l'association disposant des données cliniques les plus satisfaisantes en termes de niveau de preuve et représente de ce fait l'option thérapeutique de choix. Par ailleurs, cette combinaison possède une barrière génétique importante (pour le sofosbuvir), peu d'interactions médicamenteuses et nécessite la prise d'un comprimé par jour sans adjonction de ribavirine pour la plupart des patients. Les associations sofosbuvir + siméprévir et sofosbuvir + daclatasvir sont des alternatives thérapeutiques mais disposent de données cliniques encore limitées (études de phase II).

---

<sup>15</sup> Cf. Avis d'experts de l'AFEF. Disponibles sur :

<http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/Avis%20expert%20Traitement%20janvier%202015+.pdf> (consulté de 30 janvier 2015).

**Pour les patients de génotype 2 :**

La combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir n'a pas été étudiée. Chez ces patients, l'association sofosbuvir + ribavirine représente le traitement de référence.

**Pour les patients de génotype 3 :**

La combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir n'a pas été étudiée. Les associations sofosbuvir/lédipasvir + ribavirine et sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine sont des options thérapeutiques mais disposent de données cliniques encore limitées (études de phase II).

Chez ces patients, l'association sofosbuvir + ribavirine est la combinaison disposant des données cliniques les plus satisfaisantes en termes de niveau de preuve et représente de ce fait une option thérapeutique de choix. L'adjonction d'interféron à cette association permet de raccourcir la durée de traitement. Cependant la réponse virologique n'est pas optimale avec l'association sofosbuvir + ribavirine ± peginterféron chez les patients ayant une cirrhose et/ou en échec d'un précédent traitement. Ces résultats justifient de proposer le traitement précoce des patients infectés par le génotype 3.

**Pour les patients de génotype 4 :**

Chez ces patients, les données disponibles pour les différentes associations d'antiviraux d'action directe reposent essentiellement sur des études cliniques de phase II. Actuellement, ces données ne permettent pas de différencier ces associations.

**Pour les patients de génotypes 5 et 6 :**

La combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir n'a pas été étudiée. L'association sofosbuvir + peginterféron + ribavirine représente l'option thérapeutique la mieux documentée.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose, une insuffisance hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire. Parmi les 6 génotypes du virus de l'hépatite C, le génotype 1 est prédominant.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention chez les patients de génotype 1 et 4.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### ► Intérêt de santé publique

L'hépatite C représente un poids de santé publique modéré. En Europe, le nombre de DALYs attribuable à l'hépatite C a été estimé en 2010 à 518 milliers (378 ; 713) pour l'hépatite C aiguë, 4 141 (3 542 ; 4 859) pour le cancer secondaire à une hépatite C et 8 575 (6 840 ; 10 177) pour la cirrhose secondaire à une hépatite C. Le poids représenté par la population des patients susceptibles d'être traités à l'heure actuelle par VIEKIRAX ± EXVIERA, c'est à dire les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 et 4, reste modéré.

La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques C correspond à un besoin de santé publique s'inscrivant dans la cadre d'une priorité établie (GTNDO\*, Plan national de lutte contre les hépatites B et C, 2009-2012).

Les données des essais cliniques ont montré un impact important du traitement par VIEKIRAX et EXVIERA sur le taux de réponse virologique soutenue à 12 semaines, suggérant un impact potentiel sur la morbi-mortalité des patients traités. Cependant, en l'absence de données de morbi-mortalité, cet impact ne peut être quantifié. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré. La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante est discutable, en raison notamment des données limitées dans certaines populations particulières (cirrhose compliquée, comorbidités, échec à un précédent traitement...) et des phénomènes de résistance qui pourraient affecter l'efficacité de VIEKIRAX et EXVIERA voire d'autres antiviraux (par résistance croisée).

Le traitement par VIEKIRAX et EXVIERA, semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié, en tant qu'alternative possible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour VIEKIRAX et EXVIERA dans cette indication.

\*GTNDO : Groupe technique national de définition des objectifs (DGS-2003)

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VIEKIRAX et EXVIERA est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son efficacité virologique importante, similaire à celle observée avec les associations à base de sofosbuvir disponibles (sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir + siméprévir et sofosbuvir/lédipasvir) avec un bon niveau de preuve,
- de son profil de tolérance satisfaisant,
- du risque important de développement de résistances croisées en cas d'échec du traitement,
- du potentiel d'interactions médicamenteuses,
- de la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend majoritairement une association au sofosbuvir, sans interféron,

la Commission considère que, comme les spécialités DAKLINZA et OLYSIO, les spécialités VIEKIRAX et EXVIERA apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.

## 010.3 Population cible

VIEKIRAX et EXVIERA sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique, chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1 et VIEKIRAX chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 4. Les données épidémiologiques disponibles concernant l'hépatite C sont issues principalement de l'enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2004<sup>16</sup>.

- la prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France à environ 0,84% (IC 95% : 0,65-1,10) soit 367 055 personnes (IC 95% : 269 361 - 464 750),
- chez les personnes ayant des anticorps anti-VHC, la prévalence de l'infection chronique (ARN positif) a été estimée à 65% (IC 95% : 50 - 78), ce qui correspond à une prévalence globale dans la population à 0,53% (IC 95% : 0,40 - 0,70) soit 232 196 personnes (IC 95% : 167 869 – 296 523) âgées de 18 à 80 ans,
- environ 59% de ces personnes sont diagnostiquées, soit 137 228 (IC 95% : 99 210-175 245) dont 23 000 sont co-infectés par le VIH<sup>17</sup>.

Sur ces bases, la population susceptible de recevoir un traitement, tous génotypes confondus, serait en moyenne de 130 000 patients (99 210 - 175 245).

Environ 60% des cas d'hépatite C en France sont de génotype 1 (dont 30% [28 à 31%] de génotype 1b et 21% [17 à 25%] de génotype 1a) et 9% de génotype 4.

**En conséquence, la population cible de VIEKIRAX serait d'environ 78 000 patients de génotype 1 et 12 000 patients de génotype 4, soit environ 90 000 patients.**

**Et la population cible d'EXVIERA serait d'environ 78 000 patients de génotype 1.**

Ces chiffres sont probablement surestimés car, ils s'appuient sur des données anciennes (InVs 2004) et ne prennent pas en compte l'évolution de la prise en charge, avec notamment l'arrivée des bithérapies peg-interféron + ribavirine en 2004, puis des trithérapies peg-interférons + ribavirine + IP à partir de 2011, qui ont permis d'améliorer les pourcentages de guérison. Cependant, en l'absence de données épidémiologiques plus récentes il n'est pas possible de préciser ces populations.

<sup>16</sup> Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 - Institut de veille sanitaire, InVS, Saint-Maurice, mars 2007.

[http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)

<sup>17</sup> Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatitis.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf)

*A titre purement indicatif, selon une modélisation épidémiologique (rapport Dhumeaux 2014), environ 200 000 personnes étaient porteuses chroniques du VHC fin 2013, dont 43% au stade de fibrose F0-F1, 49% au stade F2-F4 et 8% au stade de complications (cirrhose décompensée et/ou CHC). Il a aussi été estimé que si 64% des sujets ayant des anticorps anti-VHC positifs avaient jusqu'ici été dépistés, moins de 50% des sujets ayant un ARN du VHC positif l'avaient été, compte tenu de la guérison de patients grâce à un traitement. Parmi les 95 000 personnes ayant un ARN du VHC positif dépistées, environ 55 000 n'auraient jamais été traités (dont 34 000 seraient en théorie candidats à un traitement) et environ 40 000 seraient en échec de traitement (dont 29 000 seraient en théorie candidats à un retraitement).*

Aussi, par extrapolation à partir de cette approche, on peut estimer à titre indicatif qu'environ 70 000 personnes, tous génotypes confondus, seraient en théorie candidats à un traitement de l'hépatite C. Si on applique à ce chiffre la prévalence des patients infectés par un VHC de génotype 1 et 4, environ 43 000 patients de génotype 1 seraient en théorie candidats à un traitement par VIEKIRAX et EXVIERA (dont environ 21 000 au stade F2-F4, hors cirrhose décompensée) et environ 6 000 patients de génotypes 4 seraient candidats à un traitement par VIEKIRAX (dont environ 3 000 au stage F2-F4, hors cirrhose décompensée).

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

VIEKIRAX sera disponible en boîte de 56 comprimés pelliculés contenant 12,5 mg d'ombitasvir, 75 mg de paritaprévir et 50 mg de ritonavir et EXVIERA en boîte de 56 comprimés pelliculés contenant 250 mg de dasabuvir.

Compte-tenu des :

- doses quotidiennes recommandées de 2 comprimés par jour
- durées de traitement recommandées de 12 semaines (soit 3 fois 56 comprimés) ou de 24 semaines (soit 6 fois 56 comprimés),

Les conditionnements proposés sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Autres recommandations

VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir) font partie des nouveaux médicaments qui pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement avec des évolutions attendues portant sur les durées de traitement et l'arrivée de nouvelles molécules.

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

Actuellement, il est recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à certaines populations particulières indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les patients co-infectés par le VIH ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. Une mention particulière concerne les patients infectés par un virus de génotype 3, dont le traitement précoce est souhaitable. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1, le traitement pourrait être différé en fonction de l'évolution de la maladie<sup>18</sup>.

L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

---

<sup>18</sup> Cf. HAS : Recommandation du collège : Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Juin 2014. <http://www.has-sante.fr>