

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 juin 2017

ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ± dasabuvir

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

Code ATC	J05AX (Antiviraux d'action directe)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP : ajout de la durée de traitement de 8 semaines pour les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1b avec une fibrose légère ou modérée
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 janvier 2015 Dernier rectificatif d'AMM : 23 février 2017
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
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Collectivités

02 CONTEXTE

VIEKIRAX et EXVIERA ont l'AMM dans le « traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes ».

Le RCP a été actualisé pour intégrer de nouvelles recommandations posologiques chez les patients de génotype 1, sur la base des données de l'étude GARNET (cf. annexe).

Cette modification est cohérente avec les recommandations actuelles^{1,2} d'utilisation de ces spécialités chez les patients de génotype 1b naïfs et sans fibrose sévère.

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les modifications de RCP intègrent :

- L'actualisation du tableau posologie (rubrique 4.2) avec l'ajout de la durée de traitement de 8 semaines pour les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1b avec une fibrose légère ou modérée contre 12 semaines auparavant ;
- L'ajout des données de l'étude GARNET (rubrique 5.1).

Cf. tableaux face-face en annexe.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

¹ Société Française d'Hépatologie. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Paris: AFEF; 2017.

² European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 - Summary. Geneva: EASL; 2016.

05 ANNEXE 1 : TABLEAUX FACE A FACE DES MODIFICATIONS DE RCP

05.1 Tableau des modifications apportées au RCP de VIEKIRAX

Rubriques du RCP	Résumé des caractéristiques du produit : Version précédente	Résumé des caractéristiques du produit : Version actuelle (Rectificatif du 23 février 2017)								
4.2. Posologie et mode d'administration Tableau 1 p.3 Génotype 1b, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Durée 12 semaines	Durée 12 semaines Un traitement de 8 semaines peut être envisagé chez les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1b avec une fibrose légère ou modérée** (voir l'étude GARNET en rubrique 5.1) ** Lors de l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique par des méthodes non invasives, une combinaison de biomarqueurs sanguins ou la combinaison de la mesure de la dureté du foie et d'un test sanguin améliorent la précision et devraient être entrepris avant le traitement de 8 semaines chez tous les patients atteints de fibrose modérée.								
5.1. Propriétés pharmacodynamiques p.40	<u>Efficacité et sécurité clinique</u> Études cliniques menées chez des patients infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C L'efficacité et la sécurité de Viekirax associé au dasabuvir avec et sans ribavirine ont été évaluées lors de sept études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose (Child-Pugh A), menées chez plus de 2 360 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1.	<u>Efficacité et sécurité clinique</u> Études cliniques menées chez des patients infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C L'efficacité et la sécurité de Viekirax associé au dasabuvir avec et sans ribavirine ont été évaluées lors de huit études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose (Child-Pugh A), menées chez plus de 2 360 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1.								
5.1. Propriétés pharmacodynamiques Tableau 6 p.41		Ajout de la ligne : <table><tr><th>Etude</th><th>Nombre de patients traités</th><th>Génotype du VHC (G)</th><th colspan="2">Résumé du plan de l'étude</th></tr></table>				Etude	Nombre de patients traités	Génotype du VHC (G)	Résumé du plan de l'étude	
Etude	Nombre de patients traités	Génotype du VHC (G)	Résumé du plan de l'étude							

		GARNET (en ouvert)	166	G1b	Viekirax et dasabuvir (8 semaines)												
5.1. Propriétés pharmacodynamiques p.41	Les valeurs plasmatiques de l'ARN-VHC étaient mesurées au cours des études cliniques par le test VHC COBAS TaqMan (version 2.0), à utiliser avec le High Pure System. La limite inférieure de quantification (LLOQ) était de de 25 UI par ml.	Les taux plasmatiques de l'ARN-VHC étaient mesurées au cours des études cliniques par le test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), à utiliser avec le High Pure System (excepté l'étude GARNET pour laquelle le test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV v2.0 a été utilisé). Le test High Pure System avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI par ml et le test AmpliPrep avait une LIQ de 15 UI par ml.															
5.1. Propriétés pharmacodynamiques p.43-44		<u>GARNET – génotype 1b, naïfs de traitement, sans cirrhose</u> Méthodologie : en ouvert, simple bras, multicentrique internationale Traitement : Viekirax et dasabuvir pendant 8 semaines L'âge médian des patients traités (N= 166) était de 53 ans (intervalle : 22 à 82) ; 56,6% étaient des femmes, 3,0% étaient asiatiques ; 0,6% étaient noirs ; 14,5% avaient un indice de masse corporel d'au moins à 30 kg par m² ; 68,5% avaient un génotype IL28B non CC ; 7,2% avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 6 000 000 UI par ml ; 9,0% avaient une fibrose avancée (F3) and 98,2% étaient infectés par un VHC de génotype 1b (les 3 autres patients étaient infectés par un VHC de génotype 1a, 1d, ou 6). Tableau 10. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b, naïfs de traitement et non cirrhotiques <table><tr><td></td><td>Viekirax et dasabuvir pour 8 semaines n/N (%)</td></tr><tr><td>RVS₁₂</td><td>160/163 (98,2)</td></tr><tr><td>95% IC^a</td><td>96,1 à 100.0</td></tr><tr><td>F0-F1</td><td>138/139 (99,3)^b</td></tr><tr><td>F2</td><td>9/9 (100)</td></tr><tr><td>F3</td><td>13/15 (86,7)^c</td></tr></table> a. Calculé en utilisant l'approximation normale de la distribution binominale b. 1 patient a arrêté le traitement en raison d'une non compliance au traitement c. Rechute chez 2/15 patients (confirmée par un taux d'ARN-VHC ≥ 15 UI/ml après traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients avec un taux d'ARN-VHC<15 UI/ml lors de la dernière observation avec au moins 51 jours de traitement).					Viekirax et dasabuvir pour 8 semaines n/N (%)	RVS ₁₂	160/163 (98,2)	95% IC ^a	96,1 à 100.0	F0-F1	138/139 (99,3) ^b	F2	9/9 (100)	F3	13/15 (86,7) ^c
	Viekirax et dasabuvir pour 8 semaines n/N (%)																
RVS ₁₂	160/163 (98,2)																
95% IC ^a	96,1 à 100.0																
F0-F1	138/139 (99,3) ^b																
F2	9/9 (100)																
F3	13/15 (86,7) ^c																

05.2 Tableau des modifications apportées au RCP d'EXVIERA

Rubriques du RCP	Résumé des caractéristiques du produit : Version précédente	Résumé des caractéristiques du produit : Version actuelle (Rectificatif du 23 février 2017)											
4.2. Posologie et mode d'administration Tableau 1 p.3 Génotype 1b, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée	Durée 12 semaines	Durée 12 semaines Un traitement de 8 semaines peut être envisagé chez les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1b avec une fibrose légère ou modérée** (voir l'étude GARNET en rubrique 5.1) ** Lors de l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique par des méthodes non invasives, une combinaison de biomarqueurs sanguins ou la combinaison de la mesure de la dureté du foie et d'un test sanguin améliorent la précision et devraient être entrepris avant le traitement de 8 semaines chez tous les patients atteints de fibrose modérée.											
5.1. Propriétés pharmacodynamiques p.32	<u>Efficacité et sécurité clinique</u> L'efficacité et la sécurité d'Exviera associé à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans ribavirine a été évaluée lors de sept études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A), menées chez plus de 2 360 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1. Le tableau 6 en présente la synthèse.	<u>Efficacité et sécurité clinique</u> L'efficacité et la sécurité d'Exviera associé à l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans ribavirine a été évaluée lors de huit études cliniques de phase 3, incluant deux études portant exclusivement sur des patients atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A), menées chez plus de 2 360 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1. Le tableau 6 en présente la synthèse.											
5.1. Propriétés pharmacodynamiques Tableau 6 p.33		Ajout de la ligne : <table><tr><th>Etude</th><th>Nombre de patients traités</th><th>Génotype du VHC (G)</th><th>Résumé du plan de l'étude</th></tr><tr><td>GARNET (en ouvert)</td><td>166</td><td>G1b</td><td>Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (8 semaines)</td></tr></table>				Etude	Nombre de patients traités	Génotype du VHC (G)	Résumé du plan de l'étude	GARNET (en ouvert)	166	G1b	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (8 semaines)
Etude	Nombre de patients traités	Génotype du VHC (G)	Résumé du plan de l'étude										
GARNET (en ouvert)	166	G1b	Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (8 semaines)										
5.1. Propriétés pharmacodynamiques p.33	Les valeurs plasmatiques de l'ARN-VHC étaient mesurées au cours des études cliniques par le test VHC COBAS TaqMan (version 2.0), à utiliser avec le High Pure	Les taux plasmatiques de l'ARN-VHC étaient mesurées au cours des études cliniques par le test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), à utiliser avec le High Pure System (excepté l'étude GARNET pour laquelle le test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV v2.0 a été utilisé). Le test High Pure System											

	System. La limite inférieure de quantification (LLOQ) était de de 25 UI par ml.	avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI par ml et le test AmpliPrep avait une LIQ de 15 UI par ml.														
5.1. Propriétés pharmacodynamiques p.36		GARNET – génotype 1b, naïfs de traitement, sans cirrhose Méthodologie : en ouvert, simple bras, multicentrique internationale Traitement : Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant 8 semaines L'âge médian des patients traités (N= 166) était de 53 ans (intervalle : 22 à 82) ; 56,6% étaient des femmes, 3,0% étaient asiatiques ; 0,6% étaient noirs ; 14,5% avaient un indice de masse corporel d'au moins à 30 kg par m² ; 68,5% avaient un génotype IL28B non CC ; 7,2% avaient à l'inclusion des taux d'ARN-VHC d'au moins 6 000 000 UI par ml ; 9,0% avaient une fibrose avancée (F3) and 98,2% étaient infectés par un VHC de génotype 1b (les 3 autres patients étaient infectés par un VHC de génotype 1a, 1d, ou 6). Tableau 10. RVS12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b, naïfs de traitement et non cirrhotiques <table><tr><td></td><td>Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour 8 semaines</td></tr><tr><td></td><td>n/N (%)</td></tr><tr><td>RVS₁₂</td><td>160/163 (98,2)</td></tr><tr><td>95% IC^a</td><td>96,1 à 100.0</td></tr><tr><td>F0-F1</td><td>138/139 (99,3)^b</td></tr><tr><td>F2</td><td>9/9 (100)</td></tr><tr><td>F3</td><td>13/15 (86,7)^c</td></tr></table> a. Calculé en utilisant l'approximation normale de la distribution binominale b. 1 patient a arrêté le traitement en raison de non-conformité d'une non compliance au traitement c. Rechute chez 2/15 patients (confirmée par un taux d'ARN-VHC ≥ 15 UI/ml après traitement avant ou pendant la fenêtre de RVS12 parmi les patients avec un taux d'ARN-VHC<15 UI/ml lors de la dernière observation avec au moins 51 jours de traitement) chez 2/15 patients		Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour 8 semaines		n/N (%)	RVS₁₂	160/163 (98,2)	95% IC^a	96,1 à 100.0	F0-F1	138/139 (99,3)^b	F2	9/9 (100)	F3	13/15 (86,7)^c
		Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pour 8 semaines														
		n/N (%)														
	RVS₁₂	160/163 (98,2)														
	95% IC^a	96,1 à 100.0														
F0-F1	138/139 (99,3)^b															
F2	9/9 (100)															
F3	13/15 (86,7)^c															