

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 mai 2014

SOVALDI 400 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 (CIP : 34009 277 070 7 0)

Laboratoire Gilead Sciences

DCI	Sofosbuvir
Code ATC (année)	J05A (antiviraux à action directe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Sofosbuvir est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte ».

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 pré-transplantation 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, <p>la Commission considère que la spécialité SOVALDI, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, apporte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une amélioration du service médical rendu importante (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 amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des niveaux d'efficacité virologique quel que soit le génotype du VHC ou la sévérité de l'atteinte hépatique et de son profil de tolérance satisfaisant, le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique.</p> <p>Selon le rapport DHUMEAUX¹, il est recommandé de proposer le traitement par sofosbuvir en priorité à tous les patients ayant un score de fibrose \geq F2 ainsi qu'à certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose : « <i>patients ayant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C, patients en attente de transplantation d'organe, femmes ayant un désir de grossesse, usagers de drogues et personnes détenues.</i> ».</p>
Recommandations	<p>SOVALDI est la première des molécules nouvelles qui, en association à d'autres antiviraux spécifiques ou non, 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 et de nouvelles molécules, qui seraient prescrites en association au sofosbuvir ou à d'autres molécules, sont attendues dans les mois qui viennent.</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>Selon le rapport DHUMEAUX, il est d'ores et déjà souhaitable de proposer le traitement par sofosbuvir en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1 en fonction de l'évolution de la maladie, souvent très lente durant de nombreuses années, autorisant le clinicien à surseoir à la prescription dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques, le traitement pourrait être différé.</p> <p>Il est aussi recommandé de traiter certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse, les usagers de drogues, les patients co-infectés par le VIH et les personnes détenues ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C.</p>

¹ Rapport sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Consulté le 5 mai 2014 (publication prévue le 19 mai 2014).

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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 16 janvier 2014 (procédure centralisée)
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 de cohorte depuis le 30 septembre 2013. Médicament d'exception
Classification ATC	2013 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe

02 CONTEXTE

Le sofosbuvir (SOVALDI) est un médicament antiviral, actif contre le virus de l'hépatite C (VHC), appartenant à une nouvelle classe thérapeutique (analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C, inhibiteur de la polymérase NS5B), ayant une action directe pan-génotypique (actif sur tous les génotypes du VHC : 1, 2, 3, 4, 5 et 6).

Le sofosbuvir s'administre par voie orale, en prise unique journalière, en association à la ribavirine, seule en cas de virus de génotype 2 ou 3 ou en association à l'interféron pégylé (PEG) + ribavirine (RBV) pour les virus de génotype 1, 3, 4, 5 ou 6.

Il s'agit d'un traitement de l'hépatite C permettant chez certains patients une prise en charge sans interféron et avec une durée de traitement réduite (12 à 24 semaines versus 24 à 48 semaines avec les traitements actuels). Il présente peu d'interactions médicamenteuses, et en particulier aucune avec les traitements contre l'infection par le VIH, ni avec les traitements immunosuppresseurs, ce qui a un intérêt majeur chez les patients transplantés. Il n'a pas d'interaction avec la méthadone, ce qui est important chez les patients toxicomanes prenant de la méthadone.

Le sofosbuvir a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 30 septembre 2013, pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique :

- présentant une maladie à un stade avancé pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées,

ou

- sur liste d'attente pour une transplantation hépatique,

ou

- ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C agressive.

Les principales informations relatives à l'ATU de cohorte (au 07/01/2014) sont présentées au chapitre 8.3.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SOVALDI est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) ».

04 POSOLOGIE

« Le traitement par SOVALDI doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé dosé à 400 mg une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

SOVALDI doit être utilisé en association avec d'autres médicaments. SOVALDI n'est pas recommandé en monothérapie (voir rubrique 5.1). Consulter également le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments utilisés en association avec SOVALDI. Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec SOVALDI sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec SOVALDI

Population de patients*	Traitement	Durée
Patients atteints d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	sofosbuvir + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines ^{a, b}
	sofosbuvir + ribavirine Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa (voir rubrique 4.4 du RCP)	24 semaines
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	sofosbuvir + ribavirine	12 semaines ^b
Patients atteints d'une HCC de génotype 3	sofosbuvir + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines ^b
	sofosbuvir + ribavirine	24 semaines
Patients atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	sofosbuvir + ribavirine	Jusqu'à la transplantation hépatique ^c

* Comprend les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

a. L'association de SOVALDI, de la ribavirine et du peginterféron alfa n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités (voir rubrique 4.4).

b. Une prolongation de la durée du traitement au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (par exemple fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine).

c. Voir le paragraphe « Populations particulières de patients – Patients en attente d'une transplantation hépatique » ci-dessous.

Lorsque la ribavirine est utilisée en association avec SOVALDI, sa dose est calculée en fonction du poids (< 75 kg = 1 000 mg et ≥ 75 kg = 1 200 mg) et est administrée par voie orale en deux doses fractionnées, avec de la nourriture.

Pour la co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC, voir rubrique 4.4 du RCP.

Modification de la dose

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de SOVALDI.

Si le sofosbuvir est utilisé en association avec le peginterféron alfa et si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à ce médicament, il convient de réduire la dose de peginterféron alfa, voire d'arrêter le traitement. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit du peginterféron alfa pour plus d'informations sur la réduction de la dose de peginterféron alfa, et/ou l'arrêt de ce traitement.

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à la ribavirine, il convient de modifier la dose de ribavirine ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou que sa gravité diminue. Le tableau 2 donne les recommandations relatives à la modification de la dose et à l'arrêt du traitement en fonction de la concentration en hémoglobine et de l'état cardiaque du patient.

Tableau 2 : Recommandations sur la modification de la dose de ribavirine co-administrée avec SOVALDI

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les sujets sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les sujets avec des antécédents de cardiopathie stable	Diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL au cours d'une période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré la prise d'une dose réduite pendant 4 semaines

Lorsque la prise de la ribavirine a été interrompue en raison de la survenue d'une anomalie biologique ou d'une manifestation clinique, il est possible d'essayer de ré-initier la ribavirine à la dose de 600 mg par jour, puis d'augmenter encore la dose jusqu'à 800 mg par jour. Cependant, il n'est pas recommandé d'augmenter la ribavirine à la dose prescrite initialement (1 000 mg à 1 200 mg par jour).

Arrêt de l'administration

En cas d'arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec SOVALDI, SOVALDI doit également être arrêté (voir rubrique 4.4).

Populations particulières de patients

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de SOVALDI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi et la dose appropriée de SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de SOVALDI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (score de Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B ou C) (voir rubrique 5.2 du RCP). La sécurité et l'efficacité de SOVALDI n'ont pas été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée.

Patients en attente de transplantation hépatique

La durée d'administration de SOVALDI chez les patients en attente d'une transplantation hépatique doit être définie sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le patient concerné (voir rubrique 5.1 du RCP).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Le comprimé pelliculé est à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé en raison du goût amer du principe actif. Le comprimé doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 2 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 2 heures après la prise du médicament, il n'est pas nécessaire de prendre un autre comprimé. Ces recommandations reposent sur la cinétique d'absorption du sofosbuvir et du GS-331007 qui tend à indiquer que la majorité de la dose est absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5,6,7}

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose (dans 10 à 20% des cas), après 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-hépatite, âge au moment de la contamination...) voire un carcinome hépatocellulaire (1 à 5 % des cirrhoses par an).

Il existe 6 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 (61,1%), suivi par le génotype 3 (18,6%) ; les génotypes 2 (8,7%), 4 (9,1%), 5 (1,9%) et 6 (0,6%) sont plus rares. Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique, le génotype 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. Le score METAVIR⁸ évalue séparément l'activité inflammatoire (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4).

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) après la fin du traitement. Schématiquement, le traitement de l'hépatite C est proposé dans les situations suivantes :

- En cas de génotype du VHC, prédictif d'une bonne réponse thérapeutique (2 ou 3) quel que soit le niveau de fibrose hépatique ;
- En cas de génotype 1 ou 4, lorsqu'il existe une fibrose septale ($F \geq 2$) ou portale (F1) associés à des signes d'activité importante (A2 ou A3) ;
- En cas d'hépatite aiguë ;
- En cas de cirrhose compensée ;
- En cas de co-infection VIH-VHC avec les mêmes indications que chez les personnes mono-infectées ;
- En cas de manifestations extra-hépatiques sévères, notamment une cryoglobulinémie ;
- Lorsqu'il existe un projet d'éradication virale, notamment à la demande du patient ou dans le cadre d'une procréation médicalement assistée ou d'une grossesse ;
- Chez le patient transplanté. A noter que la récurrence du VHC est quasi constante chez ces patients, et que le traitement VHC peut être proposé dans ce cadre.

Le traitement de l'hépatite C chronique repose actuellement sur l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine prescrits conjointement, en association ou non aux inhibiteurs de protéases (bocéprévir

² Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. 27 et 28 février 2002. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Vhc-2002.pdf.

³ 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

⁴ Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. <http://www.afef.asso.fr/>

⁵ Prise de position de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS), et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VHC de première génération chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, de génotype 1. Mars 2013. Disponible sur :

<http://vih.org/sites/default/files/RecommandationsIPantiVHC%20coinfection%20VIHVHC220313.pdf>

⁶ CMIT. Hépatites virales C. IN E.PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2012 : pp376-379

⁷ EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B virus infection.

Journal of Hepatology 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

⁸ Le score METAVIR mesure l'état histologique du foie. La classification en F (F0 à F4) mesure la fibrose. Les stades F3-F4 désignent un stade précirrhotique à cirrhotique.

et télaprévir chez les patients de génotype 1). Il n'existe pas actuellement de stratégie sans interféron.

Jusqu'en 2011, la bithérapie interféron alpha pégylé/ribavirine (PEG-INF/RBV) 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 étant les plus difficiles à traiter : environ 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...) 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 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.

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, l'arrivée des nouvelles molécules à action directe (inhibiteurs de protéase du VHC : bocéprévir et télaprévir)^{9,10} a modifié la stratégie de prise en charge depuis 2011. Dans cette population, une trithérapie (peginterféron + ribavirine + inhibiteur de protéase) constitue une modalité thérapeutique adaptée à certains profils de patients non préalablement traités (notamment les patients n'ayant pas de facteurs prédictifs de bonne réponse à la bithérapie peginterféron + ribavirine) et représente le traitement de référence chez certains patients en échec à la bithérapie (peginterféron + ribavirine). La trithérapie (peginterféron + ribavirine + inhibiteur de protéase) accroît l'efficacité du traitement antiviral de l'hépatite C de génotype 1, permettant d'obtenir une guérison (RVS) chez 65 à 75 % des patients, parfois avec un traitement de 24 semaines (notamment chez les patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement). Même en présence de facteurs prédictifs de mauvaise réponse (génotype de l'IL28B non-CC, fibrose F3-F4), les chances de guérison sous trithérapie restent élevées et supérieures à 50 %, avec un bénéfice important pour les patients par rapport à la bithérapie. Cependant, les effets indésirables liés à l'interféron et à la ribavirine sont potentialisés dans le cadre de cette trithérapie (notamment toxicité hématologique accrue), avec des arrêts de traitement plus fréquents. La gestion des effets indésirables et des éventuelles 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 alpha est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hépatites auto-immunes,
- patients transplantés traités par immunosuppresseurs,
- pathologies psychiatriques ou thyroïdienne décompensée,
- insuffisance rénale sévère,
- cirrhose décompensée.

Compte tenu de ces limites, il y a un besoin thérapeutique à disposer de médicaments au moins aussi efficaces que ceux participant aux stratégies actuelles (fondées sur l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine), avec un meilleur profil de tolérance et de résistance, permettant d'élaborer des stratégies sans interféron (voire sans ribavirine) et d'élargir la couverture aux patients à plus haut besoin médical (notamment les patients inéligibles ou non répondeurs à l'interféron).

⁹ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

¹⁰ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement actuel de l'hépatite C, quel que soit le génotype considéré, repose sur l'utilisation de l'association interféron pégylé + ribavirine (PEG-INF + RBV).

Depuis 2011, pour les patients ayant un virus de génotype 1, les traitements de la classe des inhibiteurs de protéase (bocéprévir et télaprévir) sont utilisés en association au PEG-INF+RBV.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis/SMR/ASMR (Libellé)
VICTRELIS (bocéprévir) MSD	« 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 »	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : IMPORTANT ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique obtenue avec la trithérapie, en particulier chez les patients en échec à une bithérapie chez lesquels on ne dispose pas d'alternative thérapeutique, - de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 28 semaines (trithérapie) chez certains patients non préalablement traités (patients non cirrhotiques obtenant une réponse rapide durant le traitement) mais considérant, - la toxicité accrue, en particulier l'anémie nécessitant plus fréquemment une réduction de dose de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine, - le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les répondeurs nuls qui ont été exclus de l'étude RESPOND2, la Commission considère que l'adjonction du bocéprévir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie : - une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités, - une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. »
INCIVO (télaprévir) Janssen	« 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.»	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : Important ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique obtenue par l'adjonction du télaprévir à la bithérapie peginterféron alpha/ribavirine, - de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 24 semaines (trithérapie) chez certains patients (patients non cirrhotiques non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement) mais considérant, - la toxicité cutanée accrue, en particulier celle de toxidermies graves dont le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et le syndrome de Stevens-Johnson, - le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les patients non cirrhotiques et rechuteurs au traitement antérieur obtenant une réponse rapide durant le traitement, la Commission considère que l'adjonction du télaprévir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie : - une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités, - une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. »

<p>PEGASYS (interféron pégylé alfa 2a) Roche</p>	<p>« 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) »</p>	<p><u>Avis de la CT du 20/11/2002</u> SMR : important ASMR : « Le peginterféron alpha 2a (PEGASYS) partage l'amélioration du service médical rendu du peginterféron alpha 2b par rapport à l'interféron standard (non pégylé). »</p> <p><u>Avis de la CT du 6/07/2005</u> SMR : important ASMR : « Chez les patients porteurs du génotype 1 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle » « Chez les patients porteurs du génotype 2-3 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle »</p> <p><u>Avis de la CT du 10/03/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »</p>
<p>VIRAFERON PEG (interféron pégylé alfa 2b) MSD</p>	<p>« 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. »</p>	<p><u>Avis de la CT du 10/10/2001</u> SMR : important ASMR : En bithérapie « Pour tous les patients : la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine » « Pour les patients de génotype 1 à faible charge virale, la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine »</p> <p><u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients atteints d'hépatite chronique, en échec à un traitement par interféron alfa + ribavirine »</p>
<p>COPEGUS (ribavirine) Roche</p>	<p>« 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. »</p>	<p><u>Avis de la CT du 02/07/2003</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la ribavirine (REBETOL) »</p> <p><u>Avis de la CT du 20/10/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »</p>
<p>REBETOL (ribavirine) MSD</p>	<p>« 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 »</p>	<p><u>Avis de la CT du 11/07/2001</u> SMR : important ASMR : ND</p> <p><u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients non répondeurs à une bithérapie ou rechuteurs à une bithérapie »</p>

06.2 Autres informations

Deux médicaments sont actuellement en ATU de cohorte pour le traitement de l'hépatite C chronique :

- siméprévir¹¹, en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1 ou 4, chez les patients adultes ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extrahépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées;
- daclastavir¹² en association au sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite C chronique due au virus de **génotypes 1, 2, 3, 4** :
 - o pour les patients ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées,
 - o ou sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale,
 - o ou ayant subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Les comparateurs cités sont fonction de la situation thérapeutique rencontrée et dépendent notamment du génotype viral.

Génotypes	Schéma de traitement disposant d'une AMM	Durée
1	Inhibiteur de protéase (bocéprévir ou télaprévir) + Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	24 à 48 semaines
2, 3, 4, 5, 6	Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	24 à 48 semaines

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En Europe :

SOVALDI est commercialisé et remboursé dans les pays suivants :

- Allemagne
- Royaume-Uni
- Autriche
- Suède
- Finlande

Aux USA :

SOVALDI dispose d'une AMM depuis le 6 décembre 2013.

Autres informations :

SOVALDI est actuellement intégré dans les recommandations américaines (disponibles en ligne : <http://www.hcvguidelines.org/>) :

- sofosbuvir est désormais recommandé en 1^{ère} intention, en association à la ribavirine (RBV) avec ou sans peginterféron (PEG-INF), pour l'ensemble des patients, tous génotypes, pour les patients mono-infectés par le VHC et co-infectés VIH-VHC,
- pour les patients de génotype 1 prétraités, sofosbuvir est recommandé en association au siméprévir (disponible aux Etats-Unis mais en cours d'évaluation en Europe) sur la base de résultats d'une étude de phase 2 (non publiée).
- le traitement par PEG-INF+RBV+IP (bocéprévir ou télaprévir) n'est plus recommandé,

¹¹ ANSM. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3d90458534c4c3c236c3bce9c9a98cbc.pdf

¹² ANSM. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9dc54d141586170d08b13eaff20f05a.pdf

Concernant les recommandations allemandes (disponibles en ligne : <http://www.leberhilfe.org/allgemeines-ausgabe/items/Therapieempfehlung.html>), elles sont globalement très proches des recommandations américaines. Pour les patients de génotype 1 prétraités, le traitement par SOF+PEG-INF+RBV est recommandé (en considérant l'efficacité attendue, malgré l'absence de donnée).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats de 7 études cliniques :

- 5 études de phase III réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 : NEUTRINO (GS-US-334-0110), FISSION (P7977-1231), FUSION (GS-US-334-0108), POSITRON (GS-US-334-0107), VALENCE ;
- 2 études réalisées dans des populations particulières (co-infection VHC/VIH et patients en attente d'une transplantation hépatique) : PHOTON 1 (GS-US-334-0123) et TRANSPLANT 2 (P7977-2025).

08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6

➤ Caractéristiques des différentes études

L'efficacité du sofosbuvir a été évaluée dans cinq études cliniques de phase III, chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 :

- une étude a été conduite chez des sujets naïfs de tout traitement, infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, en association au peginterféron alfa 2a et à la ribavirine (étude NEUTRINO),
- quatre études ont été conduites chez des sujets infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en association à la ribavirine, dont :
 - o une chez des sujets naïfs de tout traitement (étude FISSION),
 - o une chez des sujets intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (étude POSITRON),
 - o une chez des sujets ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron (étude FUSION),
 - o une chez tous type de sujets, indépendamment de leurs antécédents thérapeutiques ou de leur aptitude à recevoir le traitement par interféron (étude VALENCE).

Dans ces études, les sujets avaient une **maladie hépatique compensée**, notamment une cirrhose compensée. Le sofosbuvir était administré à la dose de 400 mg une fois par jour. La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids, soit 1 000-1 200 mg/jour en deux doses fractionnées et la dose de peginterféron alfa 2a, le cas échéant, était de 180 µg par semaine. La durée du traitement était fixée dans chaque étude et n'était pas guidée par les taux plasmatiques d'ARN du VHC des sujets (pas d'algorithme guidé par la réponse).

Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL.

Le critère principal de jugement était dans toutes les études la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12)¹³.

¹³ La concordance entre la RVS12 et la RVS24 (RVS à 24 semaines après la fin du traitement) après traitement par le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou la ribavirine plus l'interféron pégylé démontre une valeur prédictive positive de 99 % et une valeur prédictive négative de 99 %.

Le tableau 3 résume les caractéristiques des différentes études.

Tableau 3 : Caractéristiques des différentes études

Etudes	Méthodologie	Population de patients adultes avec une HCV	Traitements ; durée ; nombre de patients	Critère principal d'efficacité
NEUTRINO	Phase III, non contrôlée, randomisée	Génotype 1, 4, 5 ou 6 Naïfs	SOF + PEG + RBV ; 12 semaines; n = 327	RVS à 12 semaines
FISSION	Phase III, contrôlée, randomisée, ouverte,	Génotype 2 ou 3 Naïfs	SOF + RBV ; 12 semaines ; n= 253 PEG + RBV ; 24 semaines ; n= 243	RVS à 12 semaines
FUSION	Phase III, contrôlée, randomisée, double aveugle,	Génotype 2 ou 3 prétraités	SOF + RBV ; 12 semaines ; n= 100 SOF + RBV ; 16 semaines ; n= 95	RVS à 12 semaines
POSITRON	Phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle,	Génotype 2 ou 3 Intolérant ou inéligible ou refus de l'interféron.	SOF + RBV ; 12 semaines ; n = 207 PLACEBO ; 12 semaines ; n= 71	RVS à 12 semaines
VALENCE	Phase III, contrôlée, randomisée, double aveugle,	Génotype 2 ou 3 Naïf, prétraités ou intolérant inéligible à l'interféron	Génotype 2 : SOF + RBV ; 12 semaines ; n=84 Génotype 3 : SOF + RBV ; 24 semaines ; n=250	RVS à 12 semaines

VHC : Virus de l'Hépatite C, SOF : Sofosbuvir, PEG : Interféron Pégylé, RBV : Ribavirine, RVS : Réponse Virologique soutenue, VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

➤ Résultats

Études cliniques chez des sujets ayant une hépatite C chronique de génotype 1, 4, 5 ou 6

Sujets naïfs de traitement - NEUTRINO (étude 110)

NEUTRINO était une étude non comparative, évaluant un traitement de 12 semaines par le sofosbuvir en association au peginterféron alfa 2a + ribavirine (SOF + PEG+ RBV) chez des sujets infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, naïfs de tout traitement.

L'âge médian des sujets traités (n = 327) était de 54 ans (19-70 ans) ; 64 % étaient de sexe masculin ; 79% étaient blancs, 17% noirs, 14% hispaniques ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m² (18-56 kg/m²) ; 78% avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 17% avaient une cirrhose ; 89 % étaient infectés par un VHC de génotype 1 (génotype 1a : 69% ; génotype 1b : 20% ; génotype 1a/1b : 0,3%) et 11% par un VHC de génotype 4, 5 ou 6 ; 71% n'étaient pas porteurs de l'allèle C/C du gène IL28B (facteur prédictif de réponse).

Parmi les 327 sujets inclus et traités, seuls 7 ont arrêté prématurément le traitement (dont 5 en raison d'une survenue d'événement indésirable).

Le pourcentage de réponse virologique soutenue (RVS12) a été de 90,5% (IC 95% [86,6 - 93,5]).

Le tableau 4 présente les pourcentages de réponse.

Tableau 4 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) : Etude NEUTRINO (analyse ITT)

Résultats d'efficacité	SOF + PEG + RBV 12 semaines N = 327
Critère principal	
RVS12, [IC 95%]	90,5% [86,6% - 93,5%]
Critères secondaires	
RVS 24	90,5%

Echecs virologiques à 12 semaines post traitement	
En cours de traitement	0% (0/327)
Rechutes après traitement	9% (28/326)
Autres	1% (4/327)

Génotype (RVS 12)	
Génotype 1 (1a, 1b, 1a/1b)	89,7% (262/292)
Génotype 1a	91,6% (206/225)
Génotype 1b	83,3% (55/66)
Génotype 4	27/28
Génotype 5	1/1
Génotype 6	6/6

Cirrhotiques (RVS 12)	
Non	92,7% (253/273)
Oui	79,6% (43/54)

Charge virale	
< 6 log ₁₀ UI/ml	95,8% (68/71)
≥ 6 log ₁₀ UI/ml	88,7% (227/256)

IL 28B	
C/C	99% (94/95)
Non C/C (C/T ou T/T)	87% (202/232)

Les pourcentages de RVS12 ont été élevés, aussi bien chez les sujets porteurs de l'allèle C/C IL28B et les sujets non-C/C (C/T ou T/T). Malgré le faible nombre de patients avec un VHC de génotype 4, 5 ou 6 inclus dans cette étude (n = 35), les résultats suggèrent une efficacité élevée pour ces génotypes moins fréquents.

Le nombre de patients cirrhotiques était également faible, mais les résultats suggèrent une efficacité élevée proche de celle observée chez les non cirrhotiques.

Aucun échec virologique n'a été rapporté pendant le traitement (les échecs ont été tous des rechutes post-traitement) et aucune résistance au sofosbuvir n'a été observée dans cette étude.

Études cliniques chez des sujets ayant une hépatite C chronique de génotype 2 ou 3

Adultes naïfs de traitement – étude FISSION (étude 1231)

FISSION était une étude contrôlée, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine (SOF + RBV) *versus* un traitement de 24 semaines par peginterféron alfa 2a plus ribavirine (PEG-INF + RBV) chez des sujets infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 naïfs de tout traitement. La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence de réponse entre les deux groupes (sofosbuvir/ribavirine - peginterféron alfa 2a/ribavirine) était supérieure à -15%. Une analyse de supériorité était prévue, si la non-infériorité était démontrée.

La dose de ribavirine utilisée dans le groupe sofosbuvir + ribavirine était calculée en fonction du poids (1 000-1 200 mg/jour), alors que dans le groupe peginterféron alfa 2a + ribavirine elle était de 800 mg/jour quel que soit le poids. Les sujets ont été randomisés en deux groupes (1:1), avec stratification par critère de cirrhose (présence *versus* absence), génotype du VHC (2 *versus* 3) et taux d'ARN du VHC à l'inclusion (< 6 log₁₀ UI/mL *versus* ≥ 6 log₁₀ UI/mL). Les sujets avec une infection à VHC de génotype 2 ou 3 étaient recrutés dans un rapport de 1/3 environ.

Un total de 527 sujets a été randomisé dans cette étude (263 dans le groupe SOF + RBV versus 264 dans le groupe PEG-INF + RBV) ; 499 ont reçu au moins une dose de traitement (256 versus 243) et 477 ont été inclus dans l'analyse population PP (246 versus 231).

L'âge médian des sujets traités (n = 499) était de 50 ans (limites : 19-77 ans) ; 66% des sujets étaient de sexe masculin ; 87% étaient blancs, 3% noirs, 14 % hispaniques ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (17-52 kg/m²) ; 57% avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 20% avaient une cirrhose compensée ; 72% étaient infectés par un VHC de génotype 3.

Dans l'analyse PP, la réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) a été de 69,1% (170/246) dans le groupe sofosbuvir + ribavirine versus 70,1% (162/231) dans le groupe peginterféron alfa + ribavirine. La différence de pourcentages de RVS12 entre les groupes sofosbuvir + ribavirine et peginterféron alfa + ribavirine a été de -1 % (IC 95% [-8,7% ; 6,7%]), ce qui correspond au critère de non-infériorité prédéfini (borne inférieure de l'IC95% de la différence > - 15%). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec une RVS12 de 66,8% (IC 95% [60,7% ; 72,5%]) dans le groupe sofosbuvir + ribavirine versus 66,7% (IC 95% [60,4% ; 72,6%]) dans le groupe peginterféron alfa + ribavirine (différence 0,3% [-7,5% ; 8,0%]). L'analyse ITT, ne démontre pas de supériorité de la bithérapie sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines sur la bithérapie peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines (Tableau 5).

Tableau 5 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) : étude FISSION (analyse ITT)

Résultats d'efficacité	SOF+RBV 12 semaines (n = 256) ^a	PEG-INF+RBV 24 semaines (n = 243)
Critère principal		
RVS 12	66,8% (171/256)	66,7% (162/243)
	Différence, [IC 95%] 0,3% [-7,5% ; 8,0%]	
Critères secondaires		
Echecs virologiques à 12 semaines post traitement		
En cours de traitement	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Rechutes après traitement ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Autres ^c	3% (8/256)	7% (17/243)
Génotype (RVS 12)		
Génotype 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Génotype 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Cirrhotiques (RVS 12)		
Non	71,8% (148/206)	74,1% (143/193)
Oui	46,0% (23/50)	38,0 % (19/50)

a. L'analyse d'efficacité inclut 3 sujets infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (par exemple perdus de vue).

Les pourcentages de RVS12 ont été plus élevés chez les sujets infectés par un VHC de génotype 2 que chez ceux infectés par un VHC de génotype 3.

Les pourcentages de réponse en fonction du génotype et la présence de cirrhose à l'inclusion sont présentés, dans le tableau 6.

Tableau 6 : Réponse virologique par classification de cirrhose et de génotype : étude FISSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 73) ^a	PEG+RBV 24 semaines (n = 67)	SOF+RBV 12 semaines (n = 183)	PEG+RBV 24 semaines (n = 176)
Cirrhose				
Non	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Oui	10/12	8/13	34% (13/38)	30% (11/37)

a. L'analyse d'efficacité inclut 3 sujets infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

Remarque : cette étude a été initialement réalisée auprès de patients ayant un VHC de génotype 2 et 3, car une réponse comparable était attendue pour ces 2 génotypes. Cependant, en raison d'une réponse plus faible pour les génotype 3 par rapport aux génotype 2, le sofosbuvir a été développé par la suite avec une durée de traitement de 24 semaines en association à la RBV (étude VALENCE) et de 12 semaines en association à la bithérapie PEG+RBV chez les patients génotype 3 (étude LONESTAR 2). La durée de traitement chez les patients génotype 3 recommandée dans le RCP est donc de 24 semaines en association à la RBV ou 12 semaines en association à PEG+RBV.

Seuls les résultats de l'étude FISSION auprès des patients génotype 2 correspondent donc au schéma d'administration recommandé du sofosbuvir.

Adultes intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron - POSITRON (étude 107)

POSITRON était une étude contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine (SOF + RBV, n = 207) *versus* placebo (n = 71) chez des sujets intolérants (9%), inéligibles (44%) à l'interféron ou refusant l'interféron (47%).

Les sujets étaient randomisés dans un rapport de 3:1, avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence).

L'âge médian des sujets traités (N = 278) était de 54 ans (limites : 21-75 ans) ; 54% étaient de sexe masculin ; 91% blancs, 5% noirs, 11% hispaniques ; l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m² (limites : 18-53 kg/m²) ; 70% avaient un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 16% avaient une cirrhose ; 49% étaient infectés par un VHC de génotype 3. La plupart des sujets n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHC (81,3%).

Le tableau 7 présente les pourcentages de réponse pour les groupes sofosbuvir + ribavirine et placebo.

Tableau 7 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) : étude POSITRON (analyse ITT)

	SOF+RBV (n = 207)	Placebo (n = 71)
RVS12 globale	78% (161/207)	0/71
Génotype 2	93% (101/109)	0/34
Génotype 3	61% (60/98)	0/37
Sujets sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/207	97% (69/71)
Rechute ^a	20% (42/205)	0/0
Autres ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (par exemple perdus de vue).

Le tableau 8 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du statut par rapport à l'interféron.

Tableau 8 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude POSITRON

	SOF+RBV 12 semaines	
	Génotype 2 (n = 109)	Génotype 3 (n = 98)
Cirrhose		
Non	92% (85/92)	68% (57/84)
Oui	16/17	3/14
Classification interféron		
Inéligible	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolérant	9/9	4/8
Refusant l'interféron	95% (56/59)	53% (23/43)

Adultes préalablement traités – étude FUSION (étude 108)

FUSION était une étude randomisée, double aveugle, évaluant un traitement de 12 ou 16 semaines par sofosbuvir + ribavirine chez des sujets qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron (non-réponse ou rechute). Les sujets étaient randomisés selon un ratio 1:1, avec pour facteur de stratification la cirrhose (présence *versus* absence) et le génotype du VHC (2 *versus* 3).

L'âge médian des sujets traités (N = 201) était de 56 ans (limites : 24-70 ans) ; 70% étaient de sexe masculin ; 87% blancs, 3% noirs, 9 % hispaniques ; l'indice de masse corporelle moyen était de 29 kg/m² (19-44 kg/m²) ; 73% avait un taux d'ARN du VHC > 6 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 34% avaient une cirrhose ; 63% étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 75% avaient rechuté.

Le pourcentage de réponse virologique (RVS12) a été de 50% avec 12 semaines de traitement *versus* 71% avec 16 semaines de traitement (différence 23%, IC 95% [11% – 35%]).

Le tableau 9 présente les pourcentages de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 16 semaines.

Tableau 9 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) : étude FUSION (analyse ITT)

	SOF+RBV 12 semaines (n = 103)^a	SOF+RBV 16 semaines (n = 98)^a
RVS12 globale	50% (51/103)	71% (70/98)
Génotype 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Génotype 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Sujets sans RVS12		
Échec virologique sous traitement	0/103	0/98
Rechute ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Autres ^c	3% (3/103)	0/98

a. L'analyse d'efficacité inclut 6 sujets infectés par un VHC de génotype recombinant 2/1.

b. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. « Autres » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (par exemple perdus de vue).

Le tableau 10 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et du type de réponse à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 10 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude FUSION

	Génotype 2		Génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines (n = 39)	SOF+RBV 16 semaines (n = 35)	SOF+RBV 12 semaines (n = 64)	SOF+RBV 16 semaines (n = 63)
Cirrhose				
Non	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Oui	6/10	7/9	5/26	14/23
Réponse à un précédent traitement du VHC				
Rechute	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Non-réponse	7/10	7/8	4/15	9/17

Adultes naïfs de traitement ou préalablement traités - étude VALENCE (étude 133)

VALENCE était une étude de phase III qui a évalué le sofosbuvir en association à la ribavirine, pour le traitement d'une infection à VHC de génotype 2 ou 3 chez des sujets naïfs de tout traitement ou qui n'avaient pas obtenu de RVS avec un précédent traitement à base d'interféron, y compris des sujets présentant une cirrhose compensée. L'étude était conçue pour comparer le sofosbuvir plus la ribavirine au placebo pendant 12 semaines. Cependant, sur la base des données des études décrites ci-dessus, l'aveugle de l'étude a été levé et tous les sujets infectés par un VHC de génotype 2 ont continué à recevoir le sofosbuvir plus la ribavirine pendant 12 semaines, alors que le traitement des sujets infectés par un VHC de génotype 3 a été prolongé

à 24 semaines. Onze sujets infectés par un VHC de génotype 3 avaient déjà reçu le traitement par sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines au moment de la modification.

L'âge médian des sujets traités (n = 419) était de 51 ans (limites : 19-74 ans) ; 60% étaient de sexe masculin ; l'indice de masse corporelle médian était de 25 kg/m² (limites : 17-44 kg/m²) ; le taux moyen d'ARN du VHC était de 6,4 log₁₀ UI/mL à l'inclusion ; 21% avaient une cirrhose ; 78% étaient infectés par un VHC de génotype 3 ; 65% avaient rechuté.

Le tableau 11 présente les pourcentages de réponse pour les groupes traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et 24 semaines.

Les sujets ayant reçu le placebo ne sont pas inclus dans les tableaux étant donné qu'aucun n'a obtenu une RVS12.

Tableau 11 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) : étude VALENCE (analyse ITT)

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 12 semaines (n = 11)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
RVS12 globale	93% (68/73)	3/11	84% (210/250)
Sujets sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	0% (0/73)	0/11	0,4% (1/250)
Rechute ^a	7% (5/73)	6/11	14% (34/249)
Autres ^b	0% (0/73)	2/11	2% (5/250)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (par exemple perdus de vue).

Le tableau 12 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique et d'une exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 12 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude VALENCE

	Génotype 2 SOF+RBV 12 semaines (n = 73)	Génotype 3 SOF+RBV 24 semaines (n = 250)
Sujets naïfs de tout traitement	97% (31/32)	93% (98/105)
Non cirrhotiques	97% (29/30)	94% (86/92)
Cirrhotiques	2/2	12/13
Sujets préalablement traités	90% (37/41)	77% (112/145)
Non cirrhotiques	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrhotiques	7/8	60% (27/45)

Efficacité dans les populations particulières

Patients co-infectés VHC/VIH – étude PHOTON-1 (étude 123)

PHOTON est étude clinique, ouverte, ayant évalué l'efficacité de 12 ou 24 semaines de traitement par sofosbuvir et ribavirine chez des sujets atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1, 2 ou 3 et co-infectés par le VIH-1. Les sujets infectés par le génotype 2 ou 3 du VHC étaient naïfs de tout traitement ou avaient déjà été traités, tandis que les sujets infectés par le génotype 1 étaient naïfs de tout traitement préalable.

La durée du traitement était de :

- 12 semaines chez les sujets de génotype 2 ou 3 naïfs de tout traitement,
- 24 semaines chez les sujets de génotype 2 ou 3 prétraités,
- 24 semaines chez les sujets de génotype 1.

Les sujets ont reçu 400 mg de sofosbuvir et une dose de ribavirine en fonction de leur poids (1 000 mg pour les sujets pesant < 75 kg ou 1 200 mg pour ceux pesant ≥ 75 kg). Soit les sujets n'étaient pas sous traitement antirétroviral et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 500 cellules/mm³, soit ils étaient sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH-1 indétectable, et avaient un taux de lymphocytes CD4+ > 200 cellules/mm³. Quarante-vingt-quinze pour cent des patients recevaient un traitement antirétroviral au moment de leur recrutement. Des données de RVS12 préliminaires sont disponibles pour 210 sujets.

La majorité des patients avait une infection chronique à VHC de génotype 3 (61,3%), n'avaient pas de cirrhose hépatique (90,3%) et avaient un niveau d'ARN VHC élevé (≥ 6 log₁₀ UI/mL) (74,2%).

Tableau 13 : Caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude PHOTON-1 (Co-infectés VIH-1)

	SOF+RBV (12S) GT 2/3 naïfs N=68	SOF+RBV (24S) GT 2/3 pré-traités N=41	SOF+RBV (24S) GT 1 naïfs N=114
Age médian	50	54	49
Sexe (% hommes)	80,9%	90,2%	81,6%
IMC (Kg/m²) médian	27,3	26	26,2
Cirrhose, %	7 (10,3%)	10 (24,4%)	5 (4,4%)
Génotype du VHC			
1	0	0	114 (100%)
2	26 (38,2%)	24 (58,5%)	0
3	42 (61,8%)	17 (41,5%)	0
Génotype IL28B			
CC, %	25 (36,8%)	20 (48,8%)	30 (26,5%)
CT, %	37 (54,4%)	17 (41,5%)	57 (50,4%)
TT, %	6 (8,8%)	4 (9,8%)	26 (23%)
ARN VHC sanguin			
< 6 log ₁₀ IU/mL, n (%)	21 (30,9%)	7 (17,1%)	22 (19,3%)
≥ 6 log ₁₀ IU/mL, n (%)	47 (69,1%)	34 (82,9%)	92 (80,7%)

Le tableau 14 présente les pourcentages de réponse par génotype et exposition à un précédent traitement anti-VHC.

Tableau 14 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) : étude PHOTON-1 (analyse ITT)

	Génotype 2/3 Naïfs de traitement SOF+RBV 12 semaines (n = 68)	Génotype 2/3 Pré-traités SOF+RBV 24 semaines (n = 28)	Génotype 1 Naïfs de traitement SOF+RBV 24 semaines (n = 114)
RVS12 globale	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Sujets sans RVS12			
Échec virologique sous traitement	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Rechute ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Autres ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Pour les rechutes, le dénominateur est le nombre de sujets avec un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les sujets qui n'ont pas obtenu de RVS12 et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (par exemple perdus de vue).

Le tableau 15 présente l'analyse en sous-groupes par génotype en fonction du statut cirrhotique.

Tableau 15 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) pour une sélection de sous-groupes, par génotype : étude PHOTON-1

	VHC de génotype 2		VHC de génotype 3	
	SOF+RBV 12 semaines NT (n = 26)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 15)	SOF+RBV 12 semaines NT (n = 42)	SOF+RBV 24 semaines PT (n = 13)
Global	23/26	14/15	28/42	12/13
Absence de cirrhose	22/25	12/13	24/36	8/8
Cirrhose	1/1	2/2	4/6	4/5

NT = naïfs de tout traitement ; PT = pré-traités.

Patients en attente de transplantation hépatique – étude TRANSPLANT 2 (P7977-2025)

TRANSPLANT est étude clinique, ouverte, ayant évalué la sécurité et l'efficacité du sofosbuvir et de la ribavirine administrés chez des sujets infectés par le VHC avant qu'ils ne reçoivent une transplantation hépatique, pour prévenir une réinfection par le VHC après la transplantation.

Les sujets infectés par le VHC, quel que soit le génotype, avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) ont reçu 400 mg de sofosbuvir et 1 000-1 200 mg de ribavirine par jour pendant un maximum de 24 semaines, une durée qui a été portée jusqu'à 48 semaines par la suite, ou jusqu'à la transplantation hépatique, selon l'événement qui s'est produit en premier.

Le critère principal de jugement était la réponse virologique post-transplantation (RVpT, définie par un taux d'ARN du VHC < LIQ 12 semaines après la transplantation).

Une analyse intermédiaire a été effectuée sur 61 sujets qui ont reçu le sofosbuvir et la ribavirine ; la majorité des sujets étaient porteurs d'un VHC de génotype 1, 44 avaient un score de CPT A et 17 avaient un score de CPT B¹⁴. Parmi ces 61 sujets, 44 ont reçu la transplantation hépatique après un traitement par sofosbuvir et ribavirine d'une durée allant 24 à 48 semaines ; 41 avaient un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation.

Les pourcentages de réponse virologique des 41 sujets transplantés, ayant eu un taux d'ARN du VHC < LIQ, sont indiqués dans le tableau 16. La durée de la suppression virale avant la transplantation était le facteur le plus prédictif de la RVpT chez les sujets dont le taux d'ARN du VHC était < LIQ au moment de la transplantation.

Tableau 16 : Réponse virologique post-transplantation chez les sujets présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation hépatique- TRANSPLANT 2 (P7977-2025)

	Semaine 12 post-transplantation (RVpT) ^b
Réponse virologique chez les sujets évaluable ^a	23/37 (62%)

a. Les sujets évaluable étaient les sujets ayant atteint le point d'évaluation spécifié au moment de l'analyse intermédiaire.

b. RVpT : réponse virologique post-transplantation (pourcentage d'ARN du VHC < LIQ à 12 semaines post-intervention).

Chez les patients qui ont arrêté le traitement à 24 semaines, conformément au protocole, la proportion de rechute a été de 11/15.

¹⁴ Le score de child-turcotte-pugh (CPT) est réalisé à partir de 5 paramètres (bilirubinémie, albuminémie, taux de prothrombine, présence ou non d'une ascite ou d'une encéphalopathie) qui mettent en évidence la sévérité de la maladie hépatique. Plus le score est élevé, plus la maladie hépatique est sévère. Classiquement les cirrhoses compensées sont CPT A (score 5-6 points) et les cirrhoses décompensées ont des scores de CPT B (7-9 points) ou C (10-15 points).

8.1.2 Résumé du profil d'efficacité en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement : comparaison des études (extrait du RCP)

Les tableaux suivants (tableaux 17 à 20) présentent les données issues des études de phase II et III en fonction des schémas thérapeutiques et du génotype viral.

Tableau 17 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 1

Population de patients (numéro/nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Pourcentage de RVS12 %, (n/N)
Naïfs de tout traitement ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	90% (262/292)
		Génotype 1a	92% (206/225)
		Génotype 1b	83% (55/66)
		Absence de cirrhose	93% (253/273)
		Cirrhose	80% (43/54)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global	76% (87/114)
		Génotype 1a	82% (74/90)
		Génotype 1b	13/24
		Absence de cirrhose	77% (84/109)
		Cirrhose	3/5
Naïfs de tout traitement (QUANTUM ^b 11-1-0258 ^b) et	SOF+RBV 24 semaines	Global ^c	65% (104/159)
		Génotype 1a ^c	69% (84/121)
		Génotype 1b ^c	53% (20/38)
		Absence de cirrhose ^c	68% (100/148)
		Cirrhose ^c	4/11

n = nombre de sujets présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de sujets par groupe.

a. L'association du sofosbuvir, du peginterféron alfa et de la ribavirine n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités. Selon le RCP, une prolongation de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (par exemple répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine, fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC).

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS.

c. Données récapitulatives issues des deux études.

Tableau 18 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 2

Population de patients (nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	95% (69/73)
		Absence de cirrhose	97% (59/61)
		Cirrhose	10/12
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	93% (101/109)
		Absence de cirrhose	92% (85/92)
		Cirrhose	16/17
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	82% (32/39)
		Absence de cirrhose	26/29
		Cirrhose	6/10
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	97% (31/32)
		Absence de cirrhose	97% (29/30)
		Cirrhose	2/2
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 12 semaines	Global	90% (37/41)
		Absence de cirrhose	91% (30/33)
		Cirrhose	7/8
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	89% (31/35)
		Absence de cirrhose	24/26
		Cirrhose	7/9

Population de patients (nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	23/26
		Absence de cirrhose	22/25
		Cirrhose	1/1
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^a	14/15
		Absence de cirrhose ^a	12/13
		Cirrhose ^a	2/2
Naïfs de tout traitement (ELECTRON ^b et PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global ^c	25/26
Préalablement traités (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	22/23
		Absence de cirrhose	9/9
		Cirrhose	13/14

n = nombre de sujets présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de sujets par groupe.

a. Ces données sont préliminaires.

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les pourcentages de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.

c. Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 19 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 3

Population de patients (nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (FISSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	56% (102/183)
		Absence de cirrhose	61% (89/145)
		Cirrhose	34% (13/38)
Intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (POSITRON)	SOF+RBV 12 semaines	Global	61% (60/98)
		Absence de cirrhose	68% (57/84)
		Cirrhose	3/14
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 12 semaines	Global	30% (19/64)
		Absence de cirrhose	37% (14/38)
		Cirrhose	5/26
Préalablement traités (FUSION)	SOF+RBV 16 semaines	Global	62% (39/63)
		Absence de cirrhose	63% (25/40)
		Cirrhose	14/23
Naïfs de tout traitement (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	93% (98/105)
		Absence de cirrhose	94% (86/92)
		Cirrhose	12/13
Préalablement traités (VALENCE)	SOF+RBV 24 semaines	Global	77% (112/145)
		Absence de cirrhose	85% (85/100)
		Cirrhose	60% (27/45)
Naïfs de tout traitement et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semaines	Global	67% (28/42)
		Absence de cirrhose	67% (24/36)
		Cirrhose	4/6
Préalablement traités et co-infectés par le VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^a	12/13
		Absence de cirrhose ^a	8/8
		Cirrhose ^a	4/5
Naïfs de tout traitement (ELECTRON ^b et PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global ^c	97% (38/39)
Préalablement traités (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	20/24
		Absence de cirrhose	10/12
		Cirrhose	10/12

n = nombre de sujets présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de sujets par groupe.

a. Ces données sont préliminaires.

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS. Dans l'étude ELECTRON (N = 11), la durée du traitement par peginterféron alfa, en association avec le sofosbuvir + la ribavirine, a été comprise entre 4 et 12 semaines.

c. Aucun des patients n'était cirrhotique dans ces deux études.

Tableau 20 : Réponse virologique à 12 semaines (RVS 12) en fonction du schéma thérapeutique et de la durée du traitement – comparaison des études sur l'infection à VHC de génotype 4, 5 et 6

Population de patients (nom de l'étude)	Traitement/Durée	Sous-groupe	Taux de RVS12 % (n/N)
Naïfs de tout traitement (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semaines	Global	97% (34/35)
		Absence de cirrhose	100% (33/33)
		Cirrhose	1/2

n = nombre de sujets présentant une réponse RVS12 ; N = nombre total de sujets par groupe.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Population d'analyse pour la tolérance – études pivots

Les données de tolérance présentées dans ce dossier proviennent de l'analyse des données de 1 337 patients inclus dans les analyses de tolérance des études de phase III.

Une analyse groupée des données a été réalisée en fonction du schéma thérapeutique et de la durée de traitement.

8.2.2 Principaux types d'événements indésirables – études de phase III

Quelle que soit la durée du schéma thérapeutique utilisé, les patients traités avec le sofosbuvir ont eu des pourcentages d'arrêts prématurés de traitement \leq 4%, dont moins de 2 % pour effet indésirable.

Dans l'étude FISSION ayant comparé un traitement de 12 semaines avec SOF + RBV versus un traitement de 24 semaine avec PEG +RBV chez des patients infectés par un VHC de génotype 2-3, le pourcentage d'arrêt prématuré de traitement a été de 4,3% versus 22,2% ; dont 1,2% versus 10,7% pour des effets indésirables. Dans l'étude NEUTRINO, dans laquelle l'utilisation de la bithérapie PEG+RBV était limitée à 12 semaines en association au sofosbuvir chez les patients de génotype 1, le pourcentage d'arrêt prématuré était faible (2,4%), de même que dans l'étude VALENCE (1,6%) où la bithérapie SOF + RBV était utilisée pendant 24 semaines.

Tableau 21 : Principaux résultats de tolérance - études de phase III

	FISSION POSITRON FUSION	FUSION	VALENCE	NEUTRINO	FISSION	POSITRON
	SOF+RBV (12S)	SOF+RBV (16S)	SOF+RBV (24S)	SOF+PEG+RBV (12S)	PEG+RBV (24S)	Placebo
Patients analysés pour la tolérance	566	98	250	327	243	71
Arrêts de traitement	3,2%	0	1,6%	2,1%	22,2%	4,2%
Arrêts de traitement lié à un EI	1,6%	0	0,4%	2,4%	11,9%	4,2%
EI considérés comme liés au traitement, tous grades, %	72,1%	76,5%	91,2%	93,0%	93,8%	56,3%
EI liés au traitement, Grade 3 ou 4, %	2,7%	2,0%	6,8%	12,8%	16,0%	0,0%
EI liés au traitement, Grade \geq 2, %	28,4%	22,4%	40,8%	53,5%	61,3%	16,9%
EI graves considérés comme liés au traitement, %	0,4%	0	0,4%	0,6%	0	0

8.2.3 Événements indésirables à l'origine d'un arrêt prématuré du traitement – études de phase III

L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été très faible dans tous les groupes traités avec sofosbuvir : 0% dans le groupe SOF+RBV 16 semaines, 1,6% pour le groupe SOF+RBV 12 semaines et 2,4% le groupe SOF+PEG+RBV 12 semaines.

En revanche, elle a été de 11,9% chez les patients traités par PEG+RBV 24 semaines.

Les types d'événements indésirables à l'origine des arrêts de traitement sont ceux classiquement associés à l'utilisation des interférons pégylés avec la ribavirine, et notamment :

- l'anémie et autres troubles hématologiques (anémie, neutropénie, thrombocytopenie),
- les troubles généraux (fatigue, douleur, nausées),
- les troubles neuro-psychologiques (dépression, insomnie, anxiété, irritabilité, perte de conscience).

L'anémie est un effet indésirable connu lié à l'utilisation de la RBV notamment, en raison de son accumulation dans les globules rouges provoquant leur destruction (hémolyse). Le risque d'anémie est augmenté lors de son association au PEG.

La neutropénie et la leucopénie n'ont été rapportées que dans les groupes avec PEG.

Tableau 22 : Evénements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement chez ≥ 2 patients

	FISSION	FUSION	NEUTRINO	FISSION	POSITRON
	POSITRON				
	FUSION				
	SOF+RBV (12S)	SOF+RBV (16S)	SOF+P+R (12S)	PEG+RBV (24S)	Placebo
	N=566	N=98	N=327	N=243	N=71
Arrêt du traitement pour EI, %	1,6%	0	2,4%	11,9%	4,2%
Fatigue	0	0	0	2,5%	0
Anémie	0,2%	0	0,6%	1,6%	0
Augmentation des ALAT	0	0	0	0,8%	1,4%
Dépression	0,2%	0	0	1,6%	0
Insomnie	0,2%	0	0	1,2%	0
Nausées	0	0	0	1,2%	0
Neutropénie	0	0	0,3%	0,8%	0
Anxiété	0,2%	0	0	0,8%	0
Augmentation de l'hémoglobine	0	0	0	0,8%	0
Irritabilité	0	0	0	0,8%	0
Perte de conscience	0	0	0	0,8%	0
Douleur	0	0	0	0,8%	0
Baisse des plaquettes	0	0	0	0,8%	0

8.2.4 Événements indésirables considérés comme liés au traitement - études de phase III

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les groupes de traitement SOF+RBV 12 semaines ont été la fatigue (40,5%), les céphalées (23,3%), les nausées (20,1%) et l'insomnie (16,1%).

Tableau 23 : Événements indésirables considérés comme liés au traitement

	FISSION	FUSION	NEUTRINO	FISSION	POSITRON
	POSITRON				
	FUSION				
	SOF+RBV (12S)	SOF+RBV (16S)	SOF+PEG+RBV (12S)	PEG+RBV (24S)	Placebo
	N=566	N=98	N=327	N=243	N=71
Fatigue	40.5%	46.9%	58.7%	55.1%	23.9%
Céphalées	23.3%	32.7%	36.1%	44.4%	19.7%
Nausées	20.1%	20.4%	34.3%	28.8%	18.3%
Insomnie	16.1%	28.6%	24.8%	28.8%	4.2%
Eruption cutanée	10.6%	15.3%	23.2%	24.7%	14.1%
Douleurs non spécifiques	9.4%	15.3%	18.3%	22.2%	4.2%
Prurit	11.0%	9.2%	16.8%	19.3%	8.5%
Anémie	10.2%	4.1%	20.8%	11.5%	0
Irritabilité	10.2%	11.2%	12.8%	16.5%	1.4%
Baisse de l'appétit	5.8%	5.1%	17.7%	18.1%	9.9%
Diarrhée	10.1%	6.1%	11.6%	17.3%	5.6%
Vertiges	9.2%	5.1%	12.5%	13.6%	7.0%
Arthralgies	7.4%	9.2%	14.4%	14.4%	1.4%
Myalgies	6.2%	9.2%	13.8%	16.5%	0
Syndrome pseudo-grippal	2.8%	3.1%	15.6%	18.1%	2.8%
Frissons	2.8%	0	16.5%	17.7%	1.4%
Fièvre	3.4%	3.1%	17.7%	13.6%	0
Dyspnée	8.0%	5.1%	11.9%	8.2%	1.4%
Toux	6.9%	13.3%	10.4%	8.6%	2.8%
Dépression	6.0%	6.1%	9.5%	14.0%	1.4%
Vomissements	5.8%	4.1%	11.9%	9.5%	7.0%
Douleurs abdominales	6.5%	7.1%	5.8%	8.2%	8.5%
Anxiété	5.5%	9.2%	8.0%	6.6%	5.6%
Neutropénie	0	0	16.5%	12.3%	0
Sécheresse cutanée	4.9%	5.1%	3.4%	9.1%	0
Alopécie	3.4%	2.0%	6.7%	8.6%	1.4%
Perte de poids	0.9%	2.0%	2.1%	3.3%	0
Leucopénie	0	0	1.5%	2.1%	0

8.2.5 Evénements indésirables graves – études de phase III

Le pourcentage d'EI grave a été faible ($\leq 4\%$) et comparable dans tous les groupes de traitement (Tableau 25). La majorité des EI graves observés étaient considérés comme attribuables à la maladie hépatique sous-jacente ou liés à l'utilisation de ribavirine et/ou d'interféron.

Tableau 24 : Evénements indésirables graves

	FISSION POSITRO N	FUSION	VALENCE	NEUTRIN O	FISSION	POSITRO N
	FUSION					
	SOF+RBV (12S) N=566	SOF+RBV (16S) N=98	SOF+RBV (24S) N = 250	SOF+P+R (12S) N=327	PEG+RBV (24S) N=243	Placebo N=71
EI graves	22 (3,9%)	3 (3,1%)	10 (4%)	4 (1,2%)	3 (1,2%)	2 (2,8%)
Troubles du système sanguin et lymphatique	1 (0,2%)	0	0	2 (0,6%)	0	0
Anémie	1 (0,2%)	0	0	1 (0,3%)	0	0
Leucopénie	0	0	0	1 (0,3%)	0	0
Troubles cardiaques	0	0	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)	0
Troubles gastro-intestinaux	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)	1 (0,3%)	0	1 (1,4%)
Troubles généraux et réactions au site d'administration	6 (1,1%)	1 (1,0%)	0	1 (0,3%)	0	0
Troubles hépatobiliaires	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)	0	0	1 (1,4%)
Troubles du système immunitaire	2 (0,4%)	0	0	1 (0,3%)	0	0
Infections	5 (0,9%)	0	0	0	1 (0,4%)	1 (1,4%)
Blessure, empoisonnement et complications	5 (0,9%)	1 (1,0%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0
Troubles métaboliques	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)	0	0	0
Néoplasme bénin, malin et non spécifié	4 (0,7%)	0	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0
Néoplasme hépatique malin	3 (0,5%)	0	1 (0,4%)	0	0	0
Carcinome à cellules basales	1 (0,2%)	0	0	0	0	0
Cancer du sein	0	0	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)	0
Cancer laryngé	0	0	0	1 (0,3%)	0	0
Troubles du SNC	0	0	1 (0,4%)	0	0	0
Troubles psychiatriques	1 (0,2%)	1 (1,0%)	1 (0,4%)	0	0	0
Comportemental	1 (0,2%)	0	0	0	0	0
Tentative de suicide	0	1 (1,0%)	1 (0,4%)	0	0	0
Troubles respiratoires	1 (0,2%)	0	0	0	1 (0,4%)	0
Troubles cutanés	1 (0,2%)	0	0	0	0	0
Anomalies biologiques (Lipase /Amylase)	0	0	1 (0,4%)	0	0	0

8.2.6 Résumé du profil de sécurité d'emploi (extrait du RCP)

« Au cours du traitement par le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient ceux correspondant au profil de sécurité d'emploi attendu du traitement par ribavirine et peginterféron alfa, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'ensemble des données issues des cinq études cliniques de phase III (contrôlées et non contrôlées).

La proportion de sujets ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'effets indésirables était de 1,4 % pour les sujets ayant reçu le placebo, 0,5 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, 0 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines, 11,1 % pour les sujets ayant reçu peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines et 2,4 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine pendant 12 semaines.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

SOVALDI a été étudié principalement en association avec la ribavirine, avec ou sans peginterféron alfa. Dans ce contexte, aucun effet indésirable spécifique au sofosbuvir n'a été détecté. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les sujets sous sofosbuvir et ribavirine ou sofosbuvir, ribavirine et peginterféron alfa ont été la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine (tableau 19). Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. On distingue les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rares ($< 1/10\ 000$).

Tableau 25 : Effets indésirables observés sous sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alfa et la ribavirine

Fréquence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infections et infestations :</i>		
Fréquent	rhinopharyngite	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>		
Très fréquent	diminution de l'hémoglobine	anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie
Fréquent	anémie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>		
Très fréquent		diminution de l'appétit
Fréquent		perte de poids
<i>Affections psychiatriques :</i>		
Très fréquent	insomnie	Insomnie
Fréquent	dépression	dépression, anxiété, agitation
<i>Affections du système nerveux :</i>		
Très fréquent	maux de tête	sensations vertigineuses, maux de tête
Fréquent	troubles de l'attention	migraine, troubles de la mémoire, troubles de l'attention
<i>Affections oculaires :</i>		
Fréquent		vision floue
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>		
Très fréquent		dyspnée, toux
Fréquent	dyspnée, dyspnée d'effort, toux	dyspnée d'effort
<i>Affections gastro-intestinales :</i>		
Très fréquent	nausées	diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	gêne abdominale, constipation, dyspepsie	constipation, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien

Fréquence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Affections hépatobiliaires :</i>		
Très fréquent	augmentation de la bilirubine sérique	augmentation de la bilirubine sérique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>		
Très fréquent		rash, prurit
Fréquent	alopécie, peau sèche, prurit	alopécie, peau sèche
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>		
Très fréquent		arthralgies, myalgies
Fréquent	arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, myalgies	dorsalgies, spasmes musculaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>		
Très fréquent	fatigue, irritabilité	frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, irritabilité, douleur, fièvre
Fréquent	fièvre, asthénie	douleur de poitrine, asthénie

a. SOF = sofosbuvir ; b. RBV = ribavirine ; c. PEG = peginterféron alfa.

Autre(s) population(s) particulière(s)

Co-infection VIH/VHC

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les sujets co-infectés par le VHC et le VIH a été similaire à celui observé chez les sujets infectés uniquement par le VHC traités par sofosbuvir et ribavirine dans les études cliniques de phase 3 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients en attente de transplantation hépatique

Le profil de sécurité d'emploi du sofosbuvir et de la ribavirine chez les sujets infectés par le VHC en attente de transplantation hépatique a été similaire à celui observé chez les sujets des études cliniques de phase 3 traités par sofosbuvir et ribavirine (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

08.3 Données d'utilisation/de prescription

SOVALDI fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 30 septembre 2013.

L'élargissement de l'indication de l'ATU de cohorte a été octroyé par l'ANSM le 06 décembre 2013.

Indications de l'ATU :

Ancienne indication	Nouvelle indication
<p>Le sofosbuvir, utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte, est indiqué pour le traitement d'adultes atteints d'infection à VHC chronique qui, par ailleurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique et nécessitent un traitement pour éviter une ré-infection par le VHC, ou - ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C, agressive, se traduisant par une aggravation de l'atteinte hépatique, avec une espérance de vie inférieure à 12 mois en l'absence de traitement. 	<p>Sofosbuvir, utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présentant une maladie à un stade avancé pour laquelle il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées. <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ont subi une transplantation hépatique et présentent une rechute de l'infection par le virus de l'hépatite C, agressive.

Les principales informations relatives à l'ATU de cohorte (au 07/01/2014) sont présentées ci-dessous.

	Nombre
PUT envoyés	190
Fiches demande d'accès reçues dont	272
<i>Maladie à un stade avancé</i>	87
<i>Pré-transplantation</i>	101
<i>Post-transplantation</i>	84
Demandes d'accès en cours d'autorisation	63
Accès au traitement refusé	11
Bulletins de commande reçus	201

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité du sofosbuvir a été évaluée dans cinq études cliniques de phase III, chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 et ayant une maladie hépatique compensée, notamment une cirrhose.

Le sofosbuvir était administré à la dose de 400 mg une fois par jour. La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids, soit 1 000-1 200 mg/jour en deux doses fractionnées et la dose de peginterféron alfa 2a, le cas échéant, était de 180 µg par semaine. La durée du traitement était fixée dans chaque étude et n'était pas guidée par les taux plasmatiques d'ARN du VHC des sujets (pas d'algorithme guidé par la réponse).

Le critère principal de jugement était dans toutes les études la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ)¹⁵ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Efficacité chez les patients de génotype 1, 4, 5 et 6 :

Une étude de phase III non comparative (étude NEUTRINO), a évalué l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par le sofosbuvir en association au peginterféron alfa 2a + ribavirine chez 327 sujets infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, naïfs de tout traitement. La majorité des sujets inclus (89%) étaient infectés par un VHC de génotype 1 (génotype 1a : 69% ; génotype 1b : 20% ; génotype 1a/1b : 0,3%) et 11 % par un VHC de génotype 4, 5 ou 6 ; et 17 % avaient une cirrhose.

Parmi les 327 sujets inclus et traités, 7 ont arrêté prématurément le traitement (dont 5 en raison d'une survenue d'événement indésirable).

Dans cette étude, le pourcentage de réponse virologique avec la trithérapie sofosbuvir + peginterféron alfa 2a + ribavirine pendant 12 semaines (durée recommandée par l'AMM) a été de 90,5% dans la population globale (tous génotypes confondus), et d'environ 80% chez les patients cirrhotiques. Cette réponse a été de 90% (262/292) chez les patients de génotype 1 (génotype 1a : 92% ; génotype 1b : 83%). Très peu de patients (n = 35) avec un VHC de génotype 4, 5 ou 6 ont été inclus dans cette étude. Une réponse élevée a cependant été notée pour ces génotypes moins fréquents : 27/28 pour les patients infectés par un VHC de génotype 4 ; 1/1 patient infecté par un VHC de génotype 5 et 6/6 sujets infectés par un VHC de génotype 6.

Par ailleurs, une bithérapie sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (durée recommandée par l'AMM pour les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa) est efficace avec un pourcentage de RVS12 allant de 50 à 76% selon les études (QUANTUM et PHOTON-1).

¹⁵ Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL.

Le sofosbuvir n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5, 6 et préalablement traités.

Bien qu'il existe un risque de surestimation de la quantité d'effet, compte tenu du fait que ces données sont issues d'une étude clinique non comparative (étude NEUTRINO), les pourcentages de réponse observés avec la trithérapie sofosbuvir + peginterféron + ribavirine en traitement court de 12 semaines dans l'étude NEUTRINO sont plus élevés que ceux observés dans les études cliniques ayant évaluées les traitements actuellement recommandés chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 (notamment les trithérapies peginterféron + ribavirine + inhibiteurs de protéase [bocéprévir ou télaprévir] avec des durées de traitement plus longues allant de 24 à 48 semaines).

Efficacité chez les patients de génotype 2 et 3 :

Dans une étude contrôlée de phase III (étude FISSION), un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus ribavirine a été non-inférieur à un traitement de 24 semaines par la bithérapie peginterféron alfa 2a plus ribavirine (stratégie actuelle de référence) chez des sujets infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 et naïfs de tout traitement, avec une RVS12 de 66,8% (IC 95% [60,7% ; 72,5%]) dans le groupe sofosbuvir + ribavirine versus 66,7% (IC 95% [60,4 %; 72,6%]) dans le groupe peginterféron alfa + ribavirine (différence 0,3 % [-7,5 % ; 8,0 %]).

Une analyse en sous-groupe selon le génotype viral a montré une différence de réponse entre les patients infectés par un VHC de génotype 2 et ceux infectés par un VHC de génotype 3 :

- chez les patients avec un VHC de génotype 2, le pourcentage de RVS12 a été de 97% (68/70) avec SOF+RBV pendant 12 semaines versus 78% (52/67) avec PEG+RBV pendant 24 semaines.
- chez les patients avec un VHC de génotype 3, le pourcentage de RVS12 a été de 56% (102 /183) avec SOF+RBV pendant 12 semaines versus 63% (110/176) avec PEG+RBV pendant 24 semaines.

Dans une étude contrôlée de phase III (étude POSITRON), le sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines a été comparé au placebo chez des patients infectés par un VHC de génotype 2/3 intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron. Dans cette étude le pourcentage de RVS12 a été de 78% (versus 0% dans le groupe placebo). Cette réponse a été plus élevée chez les patients ayant un VHC de génotype 2 (93%) que chez ceux infectés par un VHC de génotype 3 (61%).

Une étude contrôlée de phase III (étude FUSION), a comparé un traitement par la bithérapie sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines versus 16 semaines, chez des patients précédemment traités par la bithérapie peginterféron + ribavirine (essentiellement des patients ayant rechuté). Dans cette étude, le pourcentage de RVS12 a été de 50% en traitement de 12 semaines versus 71% en traitement de 16 semaines. Cette réponse a été plus élevée chez les patients ayant un VHC de génotype 2 que chez ceux infectés par un VHC de génotype 3, aussi bien en traitement de 12 semaines (82% versus 30%) qu'en traitement de 16 semaines (89% versus 62%).

En raison de la réponse plus faible pour les patients infectés par un virus de génotype 3, le schéma d'administration de 12 semaines de traitement a été validé par l'AMM uniquement pour les patients infectés par un virus de génotype 2. Pour le génotype 3, le sofosbuvir a été développé par la suite avec une durée de traitement de 24 semaines en bithérapie avec la ribavirine (étude VALENCE) et de 12 semaines en trithérapie avec le peginterféron et la ribavirine (étude LONESTAR 2), correspondant aux schémas recommandés par l'AMM.

Au total,

- pour les patients de génotype 2, un traitement de 12 semaines par sofosbuvir+ ribavirine (sans utilisation d'interféron) a été efficace, avec des pourcentages de RVS12 de 97% chez les patients naïfs (versus 78% avec un traitement de 24 semaines par la bithérapie peginterféron alfa 2a plus ribavirine) (étude FISSION) et 93% chez les sujets inéligibles ou intolérants ou refusant l'interféron (étude POSITRON). Chez les patients ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron (étude FUSION), le pourcentage de RVS12 a été de 82% avec un traitement de 12 semaines et 89% avec un traitement de 16 semaines.

- pour les patients de génotype 3, un traitement de 24 semaines par sofosbuvir + ribavirine (étude VALENCE) a été efficace, avec des pourcentages de RVS12 de 93% chez les patients naïfs et 77% chez les patients prétraités. Un traitement de 12 semaines avec une trithérapie sofosbuvir + peginterféron + RBV (LONESTAR-2 : étude de phase II) semble également efficace (RVS12 : 20/24).

Efficacité dans des populations particulières :

L'efficacité du sofosbuvir a également été montrée dans des populations particulières de patients :

- chez les patients co-infectés VIH/VHC, un traitement par la bithérapie sofosbuvir + ribavirine (étude PHOTON-1) a été efficace, avec des pourcentages de RVS12 compris entre 75% et 93% selon le génotype viral. 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.
- chez les patients en attente de transplantation hépatique (étude TRANSPLANT 2), un traitement par sofosbuvir + ribavirine a montré son efficacité pour prévenir la réinfection du greffon par le VHC, avec une réponse virologique post-transplantation de 62% (23/37) chez les sujets présentant un taux d'ARN du VHC < LIQ au moment de la transplantation hépatique (résultats issus d'une analyse intermédiaire).

Aucun cas de résistance au traitement n'a été observé chez les patients traités par sofosbuvir dans les études de phase III.

Il est à noter que les données sont limitées chez les patients cirrhotiques, ainsi que chez les patients non répondeurs à un précédent traitement par interféron (« répondeurs nuls »), en particulier chez les patients de génotype 1 prétraités qui n'ont pas été inclus dans les études.

Le RCP mentionne qu'une prolongation de la durée du traitement au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des pourcentages de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (par exemple fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, « répondeurs nuls » à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine).

Tolérance

Le profil de tolérance du sofosbuvir a été satisfaisant dans les études cliniques. Le sofosbuvir a été étudié principalement en association à la ribavirine, avec ou sans peginterféron alfa. Dans ce contexte, il est difficile d'identifier les effets indésirables spécifiques au sofosbuvir. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie. Ces effets sont ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi attendu du traitement par ribavirine et peginterféron alfa, sans augmentation de leur fréquence ou de leur sévérité. La proportion de sujets ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'effets indésirables a été de 1,4 % pour les sujets ayant reçu le placebo, 0,5 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, 0 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines, et 2,4 % pour les sujets ayant reçu sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine pendant 12 semaines versus 11,1 % pour les sujets ayant reçu peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines.

08.5 Plan de gestion des risques (PGR)

SOVALDI fait l'objet d'un PGR européen dont le contenu sera rediscuté à chaque PSUR.

Les points de suivi particuliers sont présentés ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Interactions médicamenteuses avec les inducteurs de la P-glycoprotéine (Pgp)
Manque d'information	Tolérance chez l'enfant
	Tolérance chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement
	Tolérance chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou maladie rénale terminale

Les études additionnelles, débutées ou planifiées dans le cadre du PGR, sont présentées ci-dessous.

Etude	Objectif	Point de suivi	Statut	Date de soumission des rapports d'étude
BP-US-334-0128: Etude non comparative, chez l'enfant et l'adolescent avec VHC de génotype 1-6	Evaluer l'efficacité et la tolérance de SOF + RBV pendant 24 semaines chez l'enfant et l'adolescent	Tolérance chez l'enfant	Planifiée	Rapport final en février 2018
BP-US-334-0127 : Etude en ouvert, randomisée, évaluant la formulation adulte versus les formulations pédiatriques du SOF	Evaluer la biodisponibilité et la tolérance d'une formulation SOF pédiatrique appropriée à l'âge	Tolérance de la formulation pédiatrique	Planifiée	Rapport final en février 2018
BP-US-334-XXXX : Etude de phase 1	Evaluer la pharmacocinétique et la tolérance du SOF co administré à la rifampicine	Interactions médicamenteuses avec les inducteurs de la Pgp	Planifiée	Rapport final en Q1 2015
GS-US-334-0126 : Etude de phase II, multicentrique, en ouvert chez les patients post-transplantés avec récurrence du VHC	Déterminer l'efficacité du traitement SOF + RBV pendant 24 semaines chez les patients post-transplantés avec récurrence du VHC	Interactions médicamenteuses avec la ciclosporine	Débutée	Mars 2015
GS-US-334-0154 : Etude de phase IIb, en ouvert, du SOF 200 ou 400mg + RBV pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1 ou 3 avec insuffisance rénale	Evaluer la tolérance et l'efficacité du traitement par SOF + RBV pendant 24 semaines chez les patients VHC chroniques de génotype 1 ou 3 avec insuffisance rénale sévère	Tolérance chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou pathologie rénale terminale	Débutée	Rapport final en juillet 2017

08.6 Programme d'études

8.6.1 Etudes en cours ou à venir

Les études sur le sofosbuvir en cours de réalisation ou à venir sont présentées ci-dessous.

Numéro étude	Numéro Eudract	Titre étude	Avancement
GS-US-334-0109	2012-000571-16	Etude en ouverte SOF + RBV +/- PEG chez les patients VHC ayant participé aux études antérieures Gilead	Débuté
GS-US-334-0124 Photon 2	2012-004154-28	PHOTON-2 : Etude de phase III, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SOF + RBV pendant 12 semaines chez les patients co-infectés VIH/VHC	Débuté
GS-US-334-0125	2012-002457-29	Etude multicentrique de phase II, randomisée, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SOF + RBV pendant 24 semaines chez les patients VHC avec cirrhose et hypertension portale avec ou sans décompensation hépatique	Débuté
GS-US-334-0126	2012-002417-19	Etude multicentrique de phase II, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de SOF + RBV pendant 24 semaines chez les patients avec une persistance chronique VHC post-transplantation hépatique	Débuté

8.6.2 Développements en cours ou à venir

L'association à dose fixe sofosbuvir/ledipasvir est en cours de développement.

Numéro étude	Numéro Eudract	Titre étude	Avancement
GS-US-337-0102 (sofosbuvir + ledipasvir) ION1	2012-003387-43	ION-1: étude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la combinaison fixe SOF/ledipasvir +/- RBV pendant 12 et 24 semaines chez les patients GT 1 naïfs	Débutée
GS-US-337-0121 (sofosbuvir + ledipasvir)	2013-002296-17	Etude multicentrique de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association à dose fixe sofosbuvir/ledipasvir pendant 12 semaines avec ribavirine ou pendant 24 semaines sans ribavirine chez des sujets cirrhotiques précédemment traités présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1.	Débutée
GS-US-337-0124 (sofosbuvir + ledipasvir)	2013-002802-30	Etude multicentrique de phase II, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association à dose fixe SOF/ledipasvir avec RBV chez les patients VHC avec une pathologie hépatique avancée ou en post-transplantation hépatique	Approuvée en Novembre 2013
GS-US-337-1119 (sofosbuvir + ledipasvir) SIRIUS 1	2013-003978-27	Etude multicentrique de phase II, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association à dose fixe SOF/ledipasvir chez les patients VHC naïfs et expérimentés de GT 4 ou 5	Soumission ANSM à venir

09 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations françaises sur la prise en charge de l'hépatite C sont en cours d'actualisation par l'AFEF et l'ANRS, compte tenu des évolutions dans la prise en charge de cette infection due à l'arrivée de nouveaux traitements¹⁶.

Les traitements recommandés dans le traitement du VHC avant la mise sur le marché du sofosbuvir sont synthétisés ci-dessous.

Populations	Recommandations	Références
Génotype 1	Naïfs : PEG-IFN, RBV ± bocéprévir ou télaprévir pendant 24 à 48 semaines	AFEF 2011, EALS 2013
	En échec d'un traitement préalable : PEG-IFN, RBV + bocéprévir ou télaprévir pendant 48 semaines	
Génotypes 2 et 3	Naïfs : PEG-IFN + RBV pendant 24 semaines	Conférence de consensus 2002, EALS 2013
	En échec d'un traitement préalable : pas de schéma validé	Conférence de consensus 2002
Génotype 4	Naïfs : PEG-IFN + RBV pendant 48 semaines	Conférence de consensus 2002
	En échec d'un traitement préalable : pas de schéma validé	Conférence de consensus 2002
Génotypes 5 et 6	Naïfs : PEG-IFN + RBV pendant 48 semaines	Conférence de consensus 2002
	En échec d'un traitement préalable : pas de schéma validé	Conférence de consensus 2002
Co-infectés VIH	GT1 : PEG-IFN, RBV et bocéprévir ou télaprévir	SPILF, AFEF, SFLS, SNFMI, 2013
	Autres GT : PEG-IFN + RBV pendant 48 semaines quel que soit le génotype	Consensus 2005, Co-infection VHC /VHB – VIH

¹⁶ AFEF : http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2013/20130702-140724-645/src/nws_fullText/fr/Texte%20AFEF%20ANRS%20Rapport%20hépatites%20virales.pdf

Populations	Recommandations	Références
Cirrhose compensée	Traitement fortement recommandé, en l'absence de contre-indication, pour les patients atteints de cirrhose compensée, afin d'éviter les complications de l'infection chronique par le VHC qui se produisent exclusivement dans ce groupe à court et à moyen terme. Toutefois, les réponses virologiques soutenues (RVS) avec PEG-IFN + RBV sont plus faibles chez les patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose que chez les patients atteints de fibrose modérée. Bien que supérieure à la bithérapie, les RVS avec la trithérapie chez les patients de génotype 1 sont également affectés négativement par le stade de fibrose.	EALS 2013
Transplantati on hépatique	La récurrence de l'infection par le VHC est quasi constante après transplantation hépatique pour cirrhose ou CHC liés au VHC. Une charge virale élevée, la survenue d'une hépatite symptomatique ou une forte immunosuppression seraient des facteurs d'évolution défavorable, justifiant l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques. Le traitement antiviral chez les patients en attente de transplantation empêche la réinfection du greffon si une RVS est atteinte. Cependant, plus de la moitié des patients ont des contre-indications à l'utilisation de PEG-IFN + RBV, et les réponses au traitement sont généralement très faibles dans ce groupe de patients ayant une maladie hépatique en phase très avancée. Le traitement antiviral est indiqué chez les patients ayant une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A) dans lesquels l'indication de transplantation est le CHC. Chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B, le traitement antiviral peut être offert sur une base individuelle dans les centres spécialisés, préférentiellement chez les patients avec des facteurs prédictifs de bonne réponse, tels que les patients infectés par les génotypes 2 ou 3 du VHC, ou les patients avec une charge virale faible. Les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh C ne doivent pas être traités avec des régimes à base d'un IFN-, en raison d'un risque élevé de complications potentiellement mortelles. Chez les personnes ayant une maladie hépatique sévère, qui peut être traitée avant la transplantation, le traitement antiviral doit être débuté le plus tôt possible, dans le but d'obtenir une RVS, ou au moins d'atteindre une négativité de l'ARN du VHC au moment de la transplantation. Les événements indésirables hématologiques (anémie, neutropénie, thrombocytopenie...) sont particulièrement fréquents chez les patients atteints de maladie hépatique en phase terminale à cause de l'hypertension portale. Il n'y a pas de données sur l'utilisation des trithérapies à base d'IP (BOC et TVR) dans le traitement des patients en liste d'attente, avec une maladie hépatique très avancée. Les deux IP (TVR et BOC) présentent une toxicité hématologique et un risque accru d'infections graves, de sorte que le profil d'effets secondaires dans ce groupe de patients peut être particulièrement difficile.	Conférence de consensus 2002, EALS 2013

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'experts¹⁷ quant aux choix des traitements de l'hépatite C. L'AFEF ne recommande plus l'utilisation de VICTRELIS (bocéprévir) et d'INCIVO (télaprévir) dans le traitement des hépatites C chroniques dues au VHC de génotype 1.

Selon le rapport DHUMEAUX¹⁸, il est recommandé de proposer le traitement par sofosbuvir en priorité à tous les patients ayant un score de fibrose \geq F2 ainsi qu'à certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose : « *patients ayant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C, patients en attente de transplantation d'organe, femmes ayant un désir de grossesse, usagers de drogues et personnes détenues.* ».

Place de SOVALDI dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des niveaux d'efficacité virologique quel que soit le génotype du VHC ou la sévérité de l'atteinte hépatique et de son profil de tolérance satisfaisant, le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique.

¹⁷ Avis d'experts de l'AFEF sur le traitement des hépatites C en France, mars 2014. Disponible sur <http://www.afef.asso.fr/> (consulté le 21 mars 2014)

¹⁸ Rapport sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Consulté le 5 mai 2014 (publication prévue le 19 mai 2014).

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 en association à d'autres traitements antiviraux.
- ▶ 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 :

Le poids sur la santé publique représenté par l'hépatite C chronique de l'adulte est modéré (l'OMS l'a estimé pour 2013 à 157 000 DALYs pour la région Europe, soit 0,05% du nombre total de DALYs pour cette région).

La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques C correspond à un besoin de santé publique qui s'inscrit dans la continuité du troisième 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 sofosbuvir sur le taux de réponse virologique soutenue, chez les patients non cirrhotiques, pour l'ensemble des génotypes et également pour les patients co-infectés par le VIH1. Cet impact est moindre chez les patients cirrhotiques. Les résultats de la modélisation suggèrent que le sofosbuvir a un impact supplémentaire, par rapport aux inhibiteurs de la protéase, sur la morbi-mortalité des patients traités (évolution vers la chronicité, fibrose hépatique, cancer hépatique, décès, horizon 2030). Toutefois, en l'absence d'éléments méthodologiques complets décrivant cette modélisation, ces résultats sont à prendre avec la plus grande précaution. Par ailleurs et d'une manière générale, chez les patients présentant une fibrose évoluée, il persiste une incertitude quant à l'évolution vers un processus de carcinogénèse.

L'impact attendu sur la qualité de vie des patients traités du fait de l'amélioration du taux de réponse, de la durée raccourcie de traitement entraînant moins d'effets indésirables ne peut être quantifié.

Il est attendu un impact d'une part sur l'organisation des soins et d'autre part sur le système de santé.

Le traitement par le sofosbuvir, en association, semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un impact important du sofosbuvir dans cette indication sur la santé publique et sur l'organisation des soins.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SOVALDI 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 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 pré-transplantation 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 amélioration du service médical rendu importante (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 amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral.

010.3 Population cible

Sofosbuvir est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, chez les patients adultes. Les données épidémiologiques disponibles concernant l'hépatite C sont issues principalement de l'enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2004¹⁹.

- 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 VIH²⁰.

Sur ces bases, la population cible de sofosbuvir serait de l'ordre de 130 000 patients (99 210 - 175 245).

Ce chiffre est probablement surestimé car il s'appuie sur des données anciennes (InVs 2004) et ne prend pas en compte l'évolution de la prise en charge, avec notamment l'arrivée des bithérapies peginterféron + ribavirine en 2004, puis des trithérapies peginterférons + 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 cette population.

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,

¹⁹ 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

²⁰ Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf

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 seraient en théorie candidats à un traitement de l'hépatite C.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en flacon de 28 comprimés pelliculés contenant 400 mg de sofosbuvir proposé est adapté aux conditions de prescriptions selon la posologie et la durée de traitement, compte-tenu de :

- la dose quotidienne recommandée de sofosbuvir, qui correspond à l'utilisation de 1 comprimé par jour,
- la durée de traitement recommandée avec sofosbuvir, qui est de 12 semaines (soit 3 fois 28 comprimés) ou de 24 semaines (soit 6 fois 28 comprimés).

► Autres recommandations

SOVALDI est la première des molécules nouvelles qui, en association à d'autres antiviraux spécifiques ou non, 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 et de nouvelles molécules, qui seraient prescrites en association au sofosbuvir ou à d'autres molécules, sont attendues dans les mois qui viennent.

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.

Selon le rapport DHUMEAUX, il est d'ores et déjà souhaitable de proposer le traitement par sofosbuvir en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1 en fonction de l'évolution de la maladie, souvent très lente durant de nombreuses années, autorisant le clinicien à surseoir à la prescription dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques, le traitement pourrait être différé.

Il est aussi recommandé de traiter certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse, les usagers de drogues, les patients co-infectés par le VIH et les personnes détenues ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C.

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.