

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 mars 2015

HARVONI 90 mg/400 mg, comprimés pelliculés
B/28 (CIP : 34009 300 008 8 5)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

DCI	lédipasvir/sofosbuvir (association fixe)
Code ATC (2015)	J05A (Antiviraux d'action directe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« HARVONI est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes. »

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 17/11/2014
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 novembre 2014

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

02 CONTEXTE

HARVONI est une association fixe de deux antiviraux d'action directe (sofosbuvir/ledipasvir), en une prise journalière :

- sofosbuvir, 1^{er} analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (VHC), inhibiteur de la polymérase NS5B, qui dispose d'une AMM depuis janvier 2014 (spécialité SOVALDI) pour le traitement du VHC de génotypes 1 à 6, en association à d'autres antiviraux disponibles (avis CT de mai 2014)¹.
- ledipasvir, nouvel agent analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur du complexe de réplication NS5A,

HARVONI est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte, dans les situations suivantes :

- VHC de génotype 1 et 4, en prise unique journalière, pendant 8 à 24 semaines. Une co-administration avec la ribavirine est recommandée chez les « **Patients présentant une cirrhose décompensée ou en situation de pré/post-transplantation hépatique** ».
- VHC de génotype 3, uniquement chez les patients cirrhotiques, et/ou en échec d'un précédent traitement. Dans cette population, HARVONI doit être administré en prise unique journalière en association à la ribavirine, pendant 24 semaines. Le RCP actuel ne mentionne pas son utilisation chez les patients de génotype 3 naïfs et non cirrhotiques.

HARVONI n'a pas été étudié chez les patients ayant un VHC de génotype 2, 5 ou 6 et ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (cf. RCP rubriques Posologie, Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Sur le plan pharmacodynamique, l'association de ces deux antiviraux combine un médicament à forte barrière génétique (sofosbuvir) et un médicament à faible barrière génétique (lédipasvir). Il existe donc un risque important de développement de résistance au lédipasvir en cas d'échec du traitement. Or la résistance au lédipasvir est croisée avec les autres inhibiteurs du complexe de réplication NS5A (dont le daclatasvir).

¹ Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à SOVALDI (sofosbuvir). Disponible sur www.has-sante.fr/

Son profil d'interactions médicamenteuses est favorable, notamment concernant les interactions avec les traitements du VIH, les traitements immunosuppresseurs et les traitements de substitution aux opiacés.

HARVONI a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis novembre 2014, « pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique et :

- Présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques)

Ou

- Sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique

Ou

- Ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C

Ou

- Ont subi une transplantation rénale. »

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« HARVONI est indiqué 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 HARVONI doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé d'HARVONI une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP).

Tableau 1 : Durée recommandée du traitement par HARVONI et recommandations de co-administration avec la ribavirine dans certains sous-groupes

Population de patients*	Traitement	Durée
<i>Patients atteints d'HCC de génotype 1 ou de génotype 4</i>		
Patients ne présentant pas de cirrhose	HARVONI	12 semaines. - Une durée de 8 semaines pourrait être envisagée chez les patients infectés par le génotype 1 non préalablement traités (voir rubrique 5.1, étude ION-3 du RCP). - Une durée de 24 semaines devrait être envisagée chez les patients préalablement traités pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines (voir rubrique 4.4 du RCP).
Patients présentant une cirrhose compensée	HARVONI	24 semaines. - Une durée de 12 semaines pourrait être envisagée chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de re-traitement ultérieur existent (voir rubrique 4.4 du RCP).
Patients présentant une cirrhose décompensée ou en situation de pré/post-transplantation hépatique	HARVONI + ribavirine	24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP)
<i>Patients atteints d'HCC de génotype 3</i>		
Patients présentant une cirrhose et/ou en échec d'un précédent traitement	HARVONI + ribavirine	24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP)

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

En cas d'utilisation en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine.

Chez les patients ne présentant pas de cirrhose décompensée et nécessitant l'ajout de ribavirine dans leur traitement (voir tableau 1), la dose quotidienne de ribavirine 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.

Chez les patients présentant une cirrhose décompensée, la ribavirine doit être administrée à la posologie initiale de 600 mg fractionnée sur la journée. Si la dose initiale est bien tolérée, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 1 000-1 200 mg par jour (1 000 mg pour les patients pesant < 75 kg et 1 200 mg pour les patients pesant ≥ 75 kg). Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine.

Modification de la dose de ribavirine chez les patients prenant 1 000-1 200 mg par jour

Si HARVONI est utilisé en association avec la ribavirine et qu'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 HARVONI

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les patients sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les patients 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 réinitier 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).

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 5 heures suivant la prise de leur dose, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 5 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose (voir rubrique 5.1).

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.

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 d'HARVONI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir n'a pas été évaluée 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).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'HARVONI 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). La sécurité et l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir ont été établies chez les patients présentant une cirrhose décompensée (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'HARVONI 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

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec ou sans nourriture. En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé (voir rubrique 5.2 du RCP).

05 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Selon le RCP en vigueur,

« HARVONI ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant du sofosbuvir.

Activité en fonction du génotype

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'HARVONI chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 sont limitées. L'efficacité relative d'un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine par rapport à un traitement de 24 semaines par sofosbuvir + ribavirine, n'a pas été étudiée. Un traitement conservateur de 24 semaines est conseillé chez tous les patients de génotype 3 préalablement traités et chez les patients naïfs de tout traitement présentant une cirrhose.

Les données cliniques soutenant l'utilisation d'HARVONI chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 sont limitées.

L'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir contre le VHC de génotypes 2, 5 et 6 n'a pas été étudiée ; par conséquent, HARVONI ne doit pas être utilisé chez les patients infectés par ces génotypes.

Traitement des patients préalablement traités par des antiviraux à action directe contre le VHC

Chez les patients en échec de traitement par lédipasvir/sofosbuvir, une sélection de mutations de résistance dans la NS5A réduisant considérablement la sensibilité au lédipasvir est observée dans la majorité des cas (voir rubrique 5.1 du RCP). Des données limitées indiquent que ce type de mutations dans la NS5A n'est pas réversible lors du suivi à long terme. Chez les patients en échec d'un traitement antérieur par lédipasvir/sofosbuvir, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité du re-traitement par un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A. De même, chez les patients en échec d'un traitement antérieur par un inhibiteur de protéase NS3/4A, il n'existe actuellement aucune donnée soutenant l'efficacité des inhibiteurs de protéase NS3/4A. Chez ces patients, le traitement de l'infection par le VHC pourrait donc dépendre de l'utilisation d'autres classes de médicaments. Par conséquent, il conviendra d'envisager un traitement plus long chez les patients pour lesquels les possibilités de re-traitement ultérieur sont incertaines.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'HARVONI n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi d'HARVONI n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. En cas d'utilisation d'HARVONI en association avec la ribavirine, consulter également le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) $< 50 \text{ mL/min}$ (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients présentant une cirrhose décompensée et/ou en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique

L'efficacité relative des traitements de 12 et 24 semaines n'a pas été établie. Par conséquent, un traitement de 24 semaines est recommandé (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). Le traitement par HARVONI doit être défini sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour le patient concerné.

Utilisation avec des inducteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp)

Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne) peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du lédipasvir et du sofosbuvir, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique d'HARVONI. Ce type de médicaments ne doit donc pas être utilisé avec HARVONI (voir rubrique 4.5 du RCP).

Utilisation avec certains antirétroviraux contre le VIH

Il a été montré qu'HARVONI augmente l'exposition au ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé en même temps qu'un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par HARVONI en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration d'HARVONI avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisés en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante HARVONI avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Voir le RCP du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour connaître les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

Utilisation avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

La co-administration d'HARVONI et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) peut augmenter significativement la concentration de la statine, ce qui augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

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

Il n'existe pas de données sur l'emploi d'HARVONI chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB.

Population pédiatrique

L'utilisation d'HARVONI n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

Excipients

HARVONI contient un colorant azoïque, la laque aluminique de Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques. Il contient également du lactose. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament ».

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

Il existe 7 génotypes du VHC et les sujets sont généralement infectés par un seul génotype. En France, le génotype 1 (1a et surtout 1b) est le plus fréquent (61%), suivi du génotype 3 (19%) ; les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (< 1%) sont plus rares². Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique et le 3 à un risque plus élevé de stéatose hépatique.

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

L'objectif thérapeutique est la guérison de l'infection, définie par la réponse virologique soutenue (RVS) c'est-à-dire une charge virale (ARN du VHC) indétectable 24 semaines (ou 12 semaines)³ après la fin du traitement. La guérison virologique est associée à un risque très faible de réactivation du VHC ainsi qu'à un risque réduit de progression de la cirrhose et de développement de carcinome hépatocellulaire (CHC), bien que le risque de CHC reste élevé (mais à un niveau inférieur) chez les personnes atteintes de cirrhose.

Jusqu'en 2011, la bithérapie interféron alpha pégylé/ribavirine (PEG-INF/RBV ou PR) pendant 24 à 48 semaines était le traitement de référence de l'hépatite C. Ce traitement entraîne en moyenne 65% de RVS, en fonction du génotype viral (les patients de génotype 1 ou 4 étant les plus difficiles à traiter : environ 45 à 50% de RVS versus 80 à 85% pour les génotypes 2-3). Les facteurs associés à une mauvaise réponse à la bithérapie sont une charge virale élevée, le génotype 1 ou 4 et une co-infection par le VIH. Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression, neutropénie...) et la tolérance diminue avec l'âge et en cas de fibrose avancée. L'intolérance conduit à l'arrêt du traitement dans 10 à 30% des cas dans les 6 premiers mois. Le principal effet indésirable de la ribavirine, quasi constant, est une baisse de l'hémoglobine (d'environ 13% durant les deux premiers mois), due à une hémolyse.

A partir de 2011, le traitement de l'hépatite C chronique a connu un nouveau progrès avec l'arrivée des premières molécules d'action directe inhibant spécifiquement la protéine virale (inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC (IP) : bocéprévir et télaprévir)^{4,5} ayant modifié la stratégie de prise en charge de l'hépatite C chronique. Ces premières molécules ont été développées en association à l'interféron alfa pégylé et la ribavirine uniquement chez les patients de génotype 1. Cette trithérapie accroît l'efficacité (30 à 40%) du traitement antiviral de l'hépatite C de génotype 1 par rapport à la bithérapie interféron alfa pégylé et ribavirine, parfois avec un traitement court de 24 semaines au lieu de 48 semaines (notamment chez les patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement). Cependant, la tolérance est marquée par la potentialisation des effets indésirables liés à l'interféron et à la ribavirine (notamment la toxicité hématologique) et l'apparition d'effets indésirables spécifiques (complications dermatologiques, dysgueusie...) entraînant des arrêts de traitement plus fréquents. Par ailleurs, l'utilisation de ces anti-protéases est complexe (nombre important de comprimés,

² 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

³ ARN du VHC indétectable à 12 semaines après la fin du traitement semble être hautement prédictive d'une réponse virologique soutenue à 24 semaines et est maintenant acceptée comme critère principal de guérison virologique dans les études cliniques.

⁴ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

durée de traitement guidée par la réponse...) et la gestion des effets indésirables et des nombreuses interactions médicamenteuses nécessite une surveillance rapprochée du patient par le médecin et les différents acteurs impliqués dans le parcours de soins.

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

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

Le sofosbuvir (SOVALDI), analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B, est la première molécule de cette nouvelle vague d'antiviraux ayant récemment obtenu une AMM pour la prise en charge du VHC de génotype 1 à 6 (avis CT de mai 2014)⁶. Cette première molécule a été développée en association à la ribavirine avec ou sans interféron pégylé selon le génotype viral. Le siméprévir (OLYSIO), inhibiteur de la protéase NS3/4A et le daclatasvir (DAKLINZA), inhibiteur de la protéine NS5A, arrivent en deuxième position (avis CT de décembre 2014)^{7, 8}. Ces deux molécules ont principalement été développées en association à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Quelques études préliminaires (phase II) ont montré une puissante activité anti-VHC lorsque ces médicaments sont utilisés en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine), soulignant le potentiel des associations sans interféron et possiblement sans ribavirine, en cours de validation dans des études de phases III.

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

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

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

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

⁶ Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à SOVALDI (sofosbuvir). Disponible sur www.has-sante.fr/

⁷ Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 relatif à OLYSIO (siméprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

⁸ Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 relatif à DAKLINZA (daclatasvir). Disponible sur www.has-sante.fr/

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

HARVONI est une association fixe en un comprimé en prise unique journalière, comprenant du sofosbuvir et du ledipasvir.

Les médicaments de comparaison de HARVONI sont les autres antiviraux d'action directe actuellement recommandés pour le traitement des patients infectés par le VHC de génotype 1, 3 et 4.

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

DAKLINZA (daclatasvir) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	En association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. (Génotypes 1, 3 et 4)	Date de l'avis de la CT : 17/12/2014 SMR : important ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique de la trithérapie daclatasvir + peg-interféron/ribavirine, supérieur à celui de la bithérapie peg-interféron/ribavirine chez les patients infectés par VHC de génotype 4, mais élevé que celui décrit avec la trithérapie sofosbuvir + peg-interféron/ribavirine, - d'un profil de tolérance satisfaisant, - d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement, - d'une utilisation possible sans interféron en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) chez les patients de génotype 1, 3 et 4, sur la base de données cliniques ayant un niveau de preuve non optimal (étude de phase II et résultats préliminaires des données de l'ATU), la Commission considère que DAKLINZA (daclatasvir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4. »
VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) <i>AbbVie</i>	En association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. (Génotypes 1 et 4)	En cours d'évaluation par la CT
EXVIERA (dasabuvir) <i>AbbVie</i>	En association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. (Génotype 1)	En cours d'évaluation par la CT

07.2 Autres médicaments

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

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de HARVONI, sont les autres médicaments disponibles, utilisés en association sans interféron pour le traitement des patients infectés par le VHC de génotype 1, 3 et 4.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Date	Indication
Etats-Unis	10/10/2014	Traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients adultes
Canada	16/10/2014	Traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients adultes

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats de 3 études cliniques de phase III, non contrôlées, ouvertes, réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec une maladie hépatique compensée :

- 2 études chez des **patients naïfs de traitement** : étude ION-1⁹ ayant inclus 865 patients non cirrhotiques et cirrhotiques ; et étude ION-3¹⁰ chez 647 patients non cirrhotiques.
- 1 étude chez des **patients en échec d'un précédent traitement** : étude ION-2¹¹ ayant inclus 440 patients cirrhotiques et non cirrhotiques, en échec d'un précédent traitement à base de peginterféron + ribavirine ± inhibiteurs de protéase du VHC (bocéprévir/télaprévir).

Le dossier comporte également des résultats de 5 études cliniques de phase II et une étude académique, évaluant l'efficacité de sofosbuvir/ledipasvir dans des populations particulières :

- ERADICATE chez les patients co-infectés par le VIH,
- ELECTRON 2 chez les patients de génotype 3,
- SIRIUS chez les patients cirrhotiques en échec à un précédent traitement par IP,
- LONESTAR chez les patients en échec à un précédent traitement par IP
- SOLAR 1et 2 chez les patients avec décompensation hépatique, pré-transplants et post-transplants,

Les caractéristiques des différentes études sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des études cliniques

Etudes (Effectif)	Schéma	Population	Randomisation	
			Groupes de traitement	Durée
ION-1 N = 870	Phase III, non contrôlée, ouverte, randomisée	Génotype 1 naïfs, cirrhotiques ou non	SOF/LDV, n = 217 SOF/LDV + RBV, n = 218 SOF/LDV, n = 217 SOF/LDV + RBV, n = 218	12 semaines 12 semaines 24 semaines 24 semaines
ION-3 N = 647	Phase III, non contrôlée, ouverte, randomisée	Génotype 1 naïfs et non cirrhotiques.	SOF/LDV, n= 215 SOF/LDV + RBV, n = 216 SOF/LDV, n = 216	8 semaines 8 semaines 12 semaines
ION-2 N = 440	Phase III, non contrôlée, ouverte, randomisée	Génotype 1 en échec de PR ± IP, cirrhotiques ou non	SOF/LDV, n = 109 SOF/LDV + RBV, n = 111 SOF/LDV, n = 109 SOF/LDV + RBV, n = 111	12 semaines 12 semaines 24 semaines 24 semaines
ERADICATE N = 51	Phase IIa, non-randomisée,	Génotype 1 naïfs et étant co-infecté par le VIH-1.	SOF/LDV, n = 25 SOF/LDV + RBV, n = 26	12 semaines
ELECTRON N = 50	Phase II	Génotype 3 naïfs	SOF/LDV, n = 50	12 semaines
SIRIUS N = 154	Etude académique française en double-aveugle	Génotype 1, cirrhotiques et en échec d'IP	SOF/LDV+RBV, n = 77 SOF/LDV, n = 77	12 semaines 24 semaines
LONESTAR N = 100	Phase II	Patients naïfs et patients en échec à un traitement précédent comprenant un inhibiteur de protéase	SOF/LDV SOF/LDV + RBV	8 et 12 semaines
SOLAR N = 302	Phase II	Patients avec cirrhoses décompensées et patients post-transplants	SOF/LDV + RBV SOF/LDV + RBV	12 semaines 24 semaines

VHC : Virus de l'Hépatite C, SOF : Sofosbuvir, LDV: Lédipasvir, RBV : Ribavirine, RVS : Réponse Virologique soutenue.

⁹ Kris V. Kowdley et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370:1879-1888 May 15, 2014

¹⁰ Nezam Afdhal et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2014; 370:1483-1493 April 17, 2014

¹¹ Nezam Afdhal et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2014; 370:1889-1898 May 15, 2014

09.1 Efficacité

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

9.1.1 Etudes ION-1 et ION-3 : patients de génotype 1, naïfs de traitement

ION-1 est une étude de phase III, non contrôlée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association fixe lédipasvir/sofosbuvir ± ribavirine pendant 12 et 24 semaines chez des patients atteints d'HCC de génotype 1 **naïfs de tout traitement contre le VHC**.

ION-3 est une étude de phase III, non contrôlée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association fixe lédipasvir/sofosbuvir pendant 8 semaines (avec ou sans ribavirine) et 12 semaines (sans ribavirine) chez des patients atteints d'HCC de génotype 1 **naïfs et non cirrhotiques**.

Ces études ont inclus des patients mono-infectés (pas de co-infection par le VHB ou VIH) de génotype 1. Les critères d'inclusion étaient similaires, sauf en ce qui concerne la cirrhose compensée (autorisée dans ≤ 20% des patients dans ION-1, pas autorisée dans ION-3). L'absence de cirrhose a été définie comme suit :

- biopsie hépatique dans les 2 ans de dépistage montrant une absence de cirrhose, ou
- Fibroscan® dans les 6 mois avec un résultat ≤ 12,5 kPa, ou
- Score FibroTest ≤ 0,48 et un APRI de ≤ 1 lors du dépistage

Les patients ont été randomisés dans les différents groupes de traitement, après stratification sur le génotype du VHC (1a *versus* 1b), et sur l'absence ou la présence de cirrhose à l'inclusion dans l'étude ION-1.

L'âge moyen des patients inclus était 52 ans dans les deux études (20-75 ans dans ION-3 et 18 - 80 ans dans ION-1). La majorité des patients étaient de sexe masculin (environ 60%) et de race blanche (78 - 85%). Les caractéristiques médicales des patients inclus sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Population et caractéristiques médicales à l'inclusion dans l'étude ION-3 et ION-1

Caractéristiques	ION-1				ION-3		
	SOF/LDV 12 S	SOF/LDV +RBV 12 S	SOF/LDV 24 S	SOF/LDV +RBV 24 S	SOF/LDV 8 S	SOF/LDV +RBV 8 S	SOF/LDV 12 S
N	214	217	217	217	215	216	216
Genotype 1a, n (%)	144 (67)	148 (68)	146 (67)	143 (66)	171 (80)	172 (80)	172 (80)
Charge virale (ARN VHC), Moyenne Log ₁₀ mL	6,4	6,4	6,3	6,3	6,5	6,4	6,4
IL28B CC, n (%)	55 (26)	76 (35)	52 (24)	73 (34)	56 (26)	60 (28)	56 (26)
Cirrhétiques, n (%)	34 (16)	33 (15)	33 (15)	36 (17)	0	0	0
<i>Score Métavir calculé par FibroTest^a, n (%)</i>							
F0-F1	57 (27)	56 (26)	62 (29)	66 (30)	72 (33)	81 (38)	72 (33)
F2	56 (26)	55 (25)	47 (22)	60 (28)	65 (30)	61 (28)	65 (30)
F3-F4	100 (47)	104 (48)	107 (49)	91 (42)	77 (36)	71 (33)	79 (37)
Non interprétable	1 (< 1)	2 (1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (1)	0

a. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

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

Dans l'étude ION-1, ayant évalué un traitement de 12 semaines versus 24 semaines chez les patients naïfs, avec ou sans cirrhose, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement a été comparable à celle observée chez ceux ayant reçu 24 semaines de traitement. Le pourcentage de rechute a été très faible dans les deux groupes. La RVS12 n'était pas influencée par le sous-type du VHC (1a/1b), le génotype IL28B, ou l'utilisation de la ribavirine. Cependant, le nombre de patients cirrhétiques traités pendant 12 semaines (34 avec SOF / LDV, 33 avec SOF / LDV + RBV) est trop faible pour tirer des conclusions définitives sur l'efficacité relative de 12 et 24 semaines de traitement pour ce sous-groupe.

Dans l'étude ION-3, ayant évaluée un traitement de 8 semaines (avec ou sans ribavirine) versus 12 semaines (sans ribavirine) chez les patients naïfs et non cirrhétiques, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 8 semaines de traitement était comparable à celle observée chez ceux ayant reçu 12 semaines de traitement. Cependant, le pourcentage de rechute a été nettement plus élevé lorsque la durée de traitement est abaissée à 8 semaines, indépendamment de l'adjonction ou non de ribavirine ; ces rechutes étant plus fréquentes chez les patients de sexe masculin, les patients de génotype 1a, les patients ayant un polymorphisme IL28 non CC et ceux à haute charge virale à l'inclusion (cf. tableau 6).

Tableau 5 : Réponse virologique soutenue dans les études ION-3 et ION-1

	ION-1				ION-3		
	SOF/LDV 12 S	SOF/LDV +RBV 12 S	SOF/LDV 24 S	SOF/LDV +RBV 24 S	SOF/LDV 8 S	SOF/LDV +RBV 8 S	SOF/LDV 12 S
SVR12, n/N (%), [IC 95%]							
Total	209/214 (97,7%) [94,6 ; 99,2]	211/217 (97,2%) [94,1 ; 99,0]	213/217 (98,2%) ND	215/217 (99,1%) ND	202/215 (94,0%) [89,9 ; 96,7]	201/216 (93,1%) [88,8 ; 96,1]	206/216 (95,4%) [91,7 ; 97,8]
Non cirrhotiques	177/180 (98,3%)	178/184 (96,7%)	181/184 (98,4%)	179/181 (98,9%)	202/215 (94,0%)	201/216 (93,1%)	206/216 (95,4%)
Cirrhotiques	32/34 (94,1%)	33/33 (100,0%)	32/33 (97,0%)	36/36 (100,0%)	-	-	-
Absence de réponse	5/217	6/217	4/217	2/217	13/215	15/216	10/216
Echec sous traitement	0	0	1	0	0	0	0
Rechute	1	0	1	0	11/215 (5,1%)	9/216 (4,2%)	2/216 (0,9%)
Autre #	4	6	2	2	2	6	8

#Raison (perdue de vue, retrait de consentement)

Tableau 6 : Pourcentage de rechute selon le sous-génotype viral et la charge virale dans les groupes 1 + 3 de l'étude ION-3.

	SOF/LDV 8 semaines (N=215)	SOF/LDV 12 semaines (N= 216)
Nombre de réponders à la fin du traitement	215/215 (100%)	216/216 (100%)
Rechute		
Sexe		
Masculin	10/129 (8%)	3/127 (2%)
Féminin	1/84 (1%)	0/84 (0%)
Génotype 1a		
Génotype 1b	10/171 (5,85%)	2/172 (1,16%)
	1/43 (2,33%)	1/44 (2,27%)
Charge virale à l'inclusion		
ARN VHC <6 Million IU/ml	2/123 (1,63%)	2/131 (1,53%)
ARN VHC ≥ 6 Million IU/ml	9/92 (9,78%)	1/85 (1,18%)
Présence à l'inclusion d'une substitution NS5A associée à une résistance		
Oui	3/48 (6,25%)	0/56
Non	8/167 (4,79%)	3/158 (1,90%)
Statut IL28B		
CC	2/56 (3,57%)	0/56
Non- CC	9/159 (5,66%)	3/160 (1,88%)

9.1.2 Etude ION-2 : patients de génotype 1, préalablement traités

ION-2 est une étude de phase III, non contrôlée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association fixe lédirasvir/sofosbuvir ± ribavirine pendant 12 et 24 semaines chez des patients atteints d'HCC de génotype 1, **avec ou sans cirrhose**, dont le traitement précédent à base d'interféron, y compris un traitement contenant un inhibiteur de protéase du VHC (bocéprévir ou télaprévir, avait échoué.

Les patients randomisés étaient stratifiés selon la présence ou l'absence de cirrhose, le génotype du VHC (1a *versus* 1b) et la réponse au traitement anti-VHC précédent (rechute/échappement virologique *versus* non-réponse).

Parmi les 550 patients sélectionnés, 440 ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients inclus était 56 ans (24-75 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (environ 65%), de race blanche (81%) et avaient un polymorphisme IL28 non CC (facteur de mauvaise réponse à l'interféron). Les caractéristiques médicales des patients inclus sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Population et caractéristiques à l'inclusion dans l'étude ION-2

Répartition des patients	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 semaines (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Génotype 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Traitement anti-VHC précédent</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
Allèle IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Score Métavir déterminé par FibroTest^b</i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Non interprétable	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. Un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF et un patient du groupe de traitement de 24 semaines par LDV/SOF + RBV étaient en échec d'un traitement par interféron non pégylé.

b. Lorsque les résultats de FibroTest n'étaient pas manquants, les scores Métavir correspondants ont été établis sur la base des définitions suivantes : 0-0,31 = F0-F1 ; 0,32-0,58 = F2 ; 0,59-1,00 = F3-F4.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement a été très faible (0,7%).

Les pourcentages de réponse virologique soutenue ont été importants (>90%) dans les différents groupes de traitement (tableau 8). Les rechutes ont été plus fréquentes dans les groupes traités pendant 12 semaines comparés à ceux traités pendant 24 semaines, et sont survenues dans les 4 semaines après l'arrêt du traitement (9/11 cas).

Tableau 8 : Pourcentages de réponse dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semaines (n = 111)
RVS12, n/N, (%), [IC95%]	102/109 (93,6%) [87,2 ; 97,4]	107/111 (96,4%) [91,0 ; 99,0]	108/109 (99,1%) [95,0 ; 100,0]	110/111 (99,1%) [95,1 ; 100,0]
<i>Patients sans RVS</i>				
Échec virologique sous traitement	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Rechute ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Autres ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Pourcentage de RVS12 pour une sélection de sous-groupes</i>				
<i>Génotype</i>				
Génotype 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Génotype 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrhose</i>				
Non	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Oui ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Traitement anti-VHC précédent</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inhibiteur de protéase du VHC + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

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

b. La catégorie « Autres » inclut les patients qui n'ont pas obtenu de RVS et ne répondent pas aux critères d'échec virologique (p. ex. perdus de vue).

c. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

d. Score Métavir = 4 ou score d'Ishak ≥ 5 sur biopsie hépatique, ou score FibroTest > 0,75 et APRI > 2.

Ces résultats indiquent que chez les patients en échec d'un précédent traitement, une durée de traitement plus courte (12 semaines) est associée à une moins bonne réponse virologique qu'une durée plus longue (tous les patients ont quasi atteints une RVS12 avec le régime de 24 semaines, y compris les cirrhotiques compensés).

Pour les groupes de traitement de 12 semaines, la présence d'une cirrhose et un taux initial de plaquettes ≤125,000 / ml ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'échec virologique (rechute) selon une analyse de régression logistique incluant 14 facteurs (RBV +/-, l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, GT 1a vs b, l'état de la cirrhose, la réponse au traitement du VHC précédent, la traitement antérieur du VHC, la charge virale à l'inclusion, l'IMC, allèles IL28B, le taux de GGT- et de plaquettes).

Le tableau 9 présente les pourcentages de rechute avec les traitements de 12 semaines (avec ou sans ribavirine) pour une sélection de sous-groupes. Chez les patients non cirrhotiques, les rechutes se sont produites uniquement en présence de substitutions associées à une résistance dans NS5A (VAR de la NS5A) à l'inclusion et au cours du traitement par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine. Chez les patients cirrhotiques, des rechutes se sont produites avec les deux traitements (avec ou sans ribavirine), en l'absence comme en présence de VAR de la NS5A à l'inclusion.

Tableau 9 : Pourcentage de rechute pour une sélection de sous-groupes dans l'étude ION-2

	LDV/SOF 12 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semaines (n = 111)	LDV/SOF 24 semaines (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semaines (n = 111)
Nombre de patients présentant une réponse à la fin du traitement	108	111	109	110
<i>Cirrhose</i>				
Non	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Oui	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Présence à l'inclusion de substitutions associées à une résistance dans la NS5A^c</i>				
Non	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Oui	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. Ces 4 patients non cirrhotiques ayant connu une rechute présentaient tous à l'inclusion des polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A.

b. Les patients dont le statut cirrhotique n'était pas connu ont été exclus de cette analyse de sous-groupe.

c. L'analyse (par méthode sensible deep-sequencing) incluait les polymorphismes associés à une résistance dans la NS5A qui conféraient une altération de la CE₅₀ d'un facteur > 2,5 (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T et Y93C/F/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1a et L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K et Y93C/H/N/S pour l'infection par un VHC de génotype 1b).

d. Tous ces patients (3/3) avaient une cirrhose.

e. Aucun de ces patients (0/4) n'avait de cirrhose.

f. Chez un patient ayant atteint une charge virale < LIQ à la fin du traitement, les données sur la NS5A à l'inclusion étaient manquantes et le patient a été exclu de l'analyse.

9.1.3 Populations particulières

Adultes co-infectés par le VHC et le VIH – ERADICATE

ERADICATE était une étude de phase IIa, ouverte, évaluant un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir chez 50 patients présentant une HCC de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Tous les patients étaient naïfs de tout traitement anti-VHC, exempts de cirrhose, 26% (13/50) des patients étaient naïfs de tout traitement antirétroviral contre le VIH et 74% (37/50) des patients recevaient un traitement antirétroviral concomitant contre le VIH. Au moment de l'analyse intermédiaire, 40 patients étaient déjà parvenus au terme des 12 semaines de traitement et le pourcentage de RVS12 était de 98% (39/40).

Patients en attente d'une transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation hépatique – SOLAR-1

SOLAR-1 est une étude de phase II, ouverte, évaluant un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine chez des patients présentant une HCC de génotype 1 ou 4 et une atteinte hépatique avancée et/ou ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Sept populations de patients ont été évaluées (Figure 1) :

- patients ayant une cirrhose décompensée [CPT B et C] en situation de pré-transplantation ;
- patients en situation de post-transplantation, sans cirrhose ;
- patients en situation de post-transplantation, avec score de CPT A ;
- patients en situation de post-transplantation avec score de CPT B ;
- patients en situation de post-transplantation avec score de CPT C ;
- patients en situation de post-transplantation avec hépatite cholestatique fibrosante.

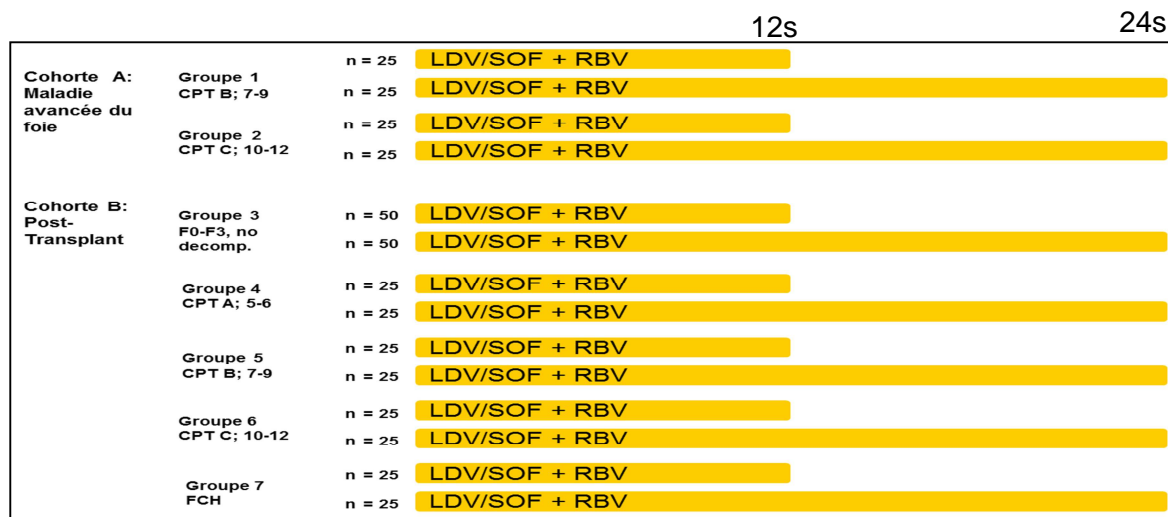


Figure 1 : Schéma de l'étude SOLAR

Les données préliminaires issues de l'étude SOLAR-1 comprennent des données intermédiaires sur la RVS pour un total de 302 patients porteurs du génotype 1 dans les différents groupes de traitement, y compris des données limitées sur la RVS pour 4 patients atteints d'hépatite cholestatique fibrosante. Un pourcentage de RVS4 d'environ 90% a été obtenu sous lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine chez les patients ayant une cirrhose décompensée (CPT B ou C) pour les deux durées de traitement étudiées (12 ou 24 semaines). Chez les patients en situation de post-transplantation hépatique sans atteinte hépatique décompensée, les pourcentages de RVS4 ont été > 95%. Les 4 patients atteints d'hépatite cholestatique fibrosante ont tous obtenu une RVS4.

Efficacité et sécurité clinique en cas de génotype 3 - ELECTRON

Dans une étude de phase II, ouverte, l'efficacité de l'association lédipasvir/sofosbuvir a été évaluée avec ou sans ribavirine chez 51 patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 3, avec ou sans cirrhose. Les patients ont été traités par lédipasvir/sofosbuvir (n = 25) ou lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine (n = 26) pendant 12 semaines. L'âge moyen des patients était de 46 ans, 47% étaient des hommes et 16% avaient une cirrhose.

Une RVS12 a été observée chez 16/25 patients traitement par lédipasvir/sofosbuvir (sans ribavirine) et 26/26 patients ayant reçu lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine.

Efficacité et sécurité clinique en cas de génotype 4

Deux patients infectés par un VHC de génotype 4d ont été recrutés dans l'étude ION-1. L'un des patients a reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines ; l'autre patient a reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. Tous deux ont obtenu une RVS12. Dans le cadre d'une étude de phase II évaluant un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir, 21 patients porteurs du génotype 4 sont actuellement traités. Les données après 12 semaines de traitement sont disponibles pour 5 patients : tous les 5 ont obtenu une RVS12.

09.2 Résistances

Selon le RCP en vigueur :

« Résistance »

Dans les cultures cellulaires

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au lédipasvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour les génotypes 1a et 1b. Dans les deux génotypes, la diminution de la sensibilité au lédipasvir était associée à la substitution primaire Y93H dans la NS5A. De plus, une substitution Q30E est apparue dans les réplicons de génotype 1a. Une mutagenèse dirigée de VAR de la NS5A a montré que les substitutions conférant une réduction de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur > 100 et ≤ 1 000 sont Q30H/R, L31I/M/V, P32L et Y93T pour le génotype 1a et P58D et Y93S pour

le génotype 1b ; et les substitutions conférant une réduction d'un facteur > 1 000 sont M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S pour le génotype 1a et A92K et Y93H pour le génotype 1b.

Des réplicons de VHC à sensibilité réduite au sofosbuvir ont été sélectionnés en cultures cellulaires pour de multiples génotypes, dont 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a et 6a. La diminution de la sensibilité au sofosbuvir était associée à la substitution primaire S282T dans la NS5B, dans tous les génotypes de réplicons analysés. Une mutagenèse dirigée de la substitution S282T dans les réplicons de 8 génotypes a conféré une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir et réduit la capacité de réplication virale de 89% à 99% par rapport au type sauvage correspondant.

Dans les études cliniques

Dans une analyse cumulée des patients qui avaient reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir dans les études de phase III, 37 patients (29 porteurs du génotype 1a et 8 du génotype 1b) ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'un échec virologique ou d'un arrêt prématuré du traitement à l'étude et parce qu'ils avaient un taux d'ARN viral > 1 000 UI/mL. Des données de séquençage de la NS5A et de la NS5B par méthode sensible (deep-sequencing, seuil du test : 1%) postérieures à l'inclusion étaient respectivement disponibles pour 37/37 et 36/37 des patients.

Des variants de la NS5A associés à une résistance (VAR) ont été observés dans les isolats postérieurs à l'inclusion de 29/37 patients (22/29 porteurs du génotype 1a et 7/8 porteurs du génotype 1b) n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue (RVS). Sur les 29 patients porteurs du génotype 1a qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 22 (76%) étaient porteurs d'au moins un VAR de la NS5A aux positions K24, M28, Q30, L31, S38 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que les 7 patients restants (sur 29) ne présentaient pas de VAR de la NS5A à l'échec. Les variants les plus fréquents étaient Q30R, Y93H et L31M. Parmi les 8 patients à génotype 1b qui ont fait l'objet d'une analyse de la résistance, 7 patients (88%) portaient au moins un VAR de la NS5A en positions L31 et Y93 au moment de l'échec virologique, tandis que le 8^{ème} n'avait pas de VAR de la NS5A à l'échec. Le variant le plus fréquent était Y93H. Parmi les 8 patients qui n'avaient pas de VAR de la NS5A à l'échec, 7 patients avaient reçu 8 semaines de traitement (n = 3 par lédipasvir/sofosbuvir ; n = 4 par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine) et 1 patient avait reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines. Dans les analyses phénotypiques, les isolats postérieurs à l'inclusion des patients porteurs de VAR de la NS5A à l'échec ont montré une sensibilité au lédipasvir réduite de 20 à au moins 243 fois (dose maximale testée). Une mutagenèse dirigée de la substitution Y93H dans les génotypes 1a et 1b, ainsi que des substitutions Q30R et L31M dans le génotype 1a a conféré très fréquemment une sensibilité plus faible au lédipasvir (variation de la CE₅₀ d'un facteur allant de 544 à 1 677).

Dans les études de phase 3, la substitution de résistance au sofosbuvir S282T dans la NS5B n'a été détectée dans aucun isolat d'échec virologique. Cependant, une combinaison de la substitution S282T dans la NS5B et des substitutions L31M, Y93H et Q30L dans la NS5A a été détectée chez un patient en échec virologique après 8 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir dans une étude de phase 2 (LONESTAR). Ce patient a ensuite été traité à nouveau par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines et a obtenu une RVS après ce nouveau traitement.

Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à une résistance sur la réponse au traitement

Des analyses ont été menées afin d'examiner l'association entre des VAR de la NS5A présents à l'inclusion et la réponse au traitement. Dans l'analyse cumulée des études de phase 3, 16% des patients étaient porteurs de VAR de la NS5A à l'inclusion, identifiés par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing), quel que soit le sous-type. Les VAR de la NS5A à l'inclusion étaient surreprésentés chez les patients ayant connu une rechute au cours des études de phase 3 (voir RCP « Efficacité et sécurité clinique »).

Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir (sans ribavirine) chez les patients préalablement traités (groupe 1 de l'étude ION-2), 4/4 patients porteurs de VAR de la NS5A présents à l'inclusion conférant une variation de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur ≤ 100 ont obtenu une RVS. Dans le même groupe de traitement, chez les patients porteurs de VAR de la

NS5A présents à l'inclusion conférant une variation d'un facteur > 100, une rechute s'est produite chez 4/13 (31%) patients, contre 3/95 (3%) patients ne présentant aucun VAR à l'inclusion ou présentant des VAR conférant une variation d'un facteur ≤ 100.

Le groupe de VAR de NS5A conférant une résistance > 100 fois et observés chez les patients étaient des substitutions dans le génotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ou dans le génotype 1b (Y93H). La proportion de ces VAR de la NS5A à l'inclusion observée avec le séquençage par méthode sensible (deep-sequencing) variait d'un niveau très faible (seuil du test = 1%) à un niveau élevé (majeure partie de la population d'évaluation plasmatique).

La substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir n'a été détectée dans la séquence de la NS5B à l'inclusion, d'aucun des patients des études de phase 3 par séquençage de population ou séquençage par méthode sensible (deep-sequencing). Une RVS a été obtenue chez la totalité des 24 patients (n = 20 avec L159F + C316N ; n = 1 avec L159F ; n = 3 avec N142T) porteurs à l'inclusion de variants associés à une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B.

Résistance croisée

Le lédipasvir était totalement actif contre la substitution S282T associée à la résistance au sofosbuvir dans la NS5B, tandis que toutes les substitutions associées à la résistance au lédipasvir dans la NS5A étaient totalement sensibles au sofosbuvir. Le sofosbuvir et le lédipasvir étaient tous deux totalement actifs contre les substitutions associées à une résistance aux autres classes d'antiviraux à action directe dotés de mécanismes d'action différents, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B et les inhibiteurs de protéase NS3. Les substitutions de la NS5A conférant une résistance au lédipasvir peuvent réduire l'activité antivirale des autres inhibiteurs de la NS5A ».

09.3 Tolérance

9.3.1 Profil général de tolérance

Les données de tolérance reposent principalement sur les études phase III (ION-1, ION-2, et ION-3), non contrôlées, ouvertes, réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, dans lesquelles les patients ont reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8 (N= 215) , 12 (N= 539) et 24 (N=316) semaines, ou l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8 (N=216), 12 (N=328) et 24 (N=328) semaines.

Les pourcentages de patients ayant rapportés au moins un EI dans ces études, selon les durées de traitement, sont présentés dans le tableau 10. Environ 70 à 90% des patients, ont rapportés au moins un EI, avec une fréquence moins élevée chez les patients traités pendant 12 ou 8 semaines que chez ceux traités pendant 24 semaines ; ainsi que chez les patients recevant un traitement sans ribavirine que chez ceux recevant la ribavirine. La majorité de ces EI était d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI graves considérés comme liés au traitement ont été peu fréquents (<2% dans ION-1 et 0% dans les autres études), ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (<1%).

Tableau 10 : EI chez les patients traités pendant 12 semaines, études ION 1, 2, et 3

Incidence des EI selon la durée de traitement	ION-1		ION-2		ION-3
	Naïfs		En échec		Naïfs NC
	SOF/LDV	SOF/LDV +RBV	SOF/LDV	SOF/LDV +RBV	SOF/LDV
12 semaines	N=214	N=217	N=109	N=111	N=216
EI	78,5%	84,8%	67%	86,5%	69%
EI de grade 3/4	1,9%	6,5%	1,8%	2,7%	3,2%
EI liés au traitement	49,5%	70%	34,9%	69,4%	43,1%
EI de grade 3/4 liés au traitement	0,5%	3,2%	0,9%	2,7%	0
EI graves	0,5%	3,2%	0	0	2,3%
EI graves liés au traitement	0	0,5%	0	0	0
Arrêt pour EI	0	0,5%	0	0	0,9%
24 semaines	N=217	N=217	N=109	N=111	
EI	81,6%	92,2%	80,7%	90,1%	
EI de grade 3/4	9,7%	5,5%	9,2%	7,2%	
EI liés au traitement	53%	78,3%	45,9%	76,6%	
EI de grade 3/4 liés au traitement	3,2%	2,8%	1,8%	4,5%	
EI graves	8,3%	2,8%	5,5%	2,7%	
EI graves liés au traitement	1,8%	0	0	0	
Arrêts pour EI	1,8%	3,7%	0	0	

Les EIs les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue et les maux de tête (tableau 11).

Tableau 11 : EI les plus fréquents – Etudes ION 1, 2 et 3

n (%)	SOF/LDV 8 sem (N = 215)	SOF/LDV 12 sem (N = 539)	SOF/LDV 24 sem (N = 326)	SOF/LDV+ RBV 8 semaines (N = 216)	SOF/LDV+ RBV 12 sem (N = 328)	SOF/LDV+ RBV 24 sem (N = 328)
Fatigue	45 (21%)	116 (22%)	79 (24%)	75 (35%)	124 (38%)	132 (40%)
Maux de tête	30 (14%)	113 (21%)	79 (24%)	54 (25%)	75 (23%)	99 (30%)
Nausées	15 (7%)	61 (11%)	36 (11%)	38 (18%)	57 (17%)	57 (17%)
Insomnie	11 (5%)	41 (8%)	30 (9%)	26 (12%)	63 (19%)	66 (20%)
Diarrhée	15 (7%)	40 (7%)	33 (10%)	13 (6%)	23 (7%)	31 (10%)
Irritabilité	3 (1%)	22 (4%)	21 (6%)	29 (13%)	30 (9%)	36 (11%)
Rash	3 (1%)	23 (4%)	21 (6%)	19 (9%)	32 (10%)	43 (13%)
Arthralgies	9 (4%)	32 (6%)	27 (8%)	11 (5%)	27 (8%)	28 (9%)
Toux	3 (1%)	18 (3%)	21 (6%)	12 (6%)	37 (11%)	41 (13%)
Prurit	2 (1%)	21 (4%)	10 (3%)	16 (7%)	32 (10%)	30 (9%)

9.3.2 Plan de Gestion des Risques

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM d'HARVONI sont :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Utilisation de SOF/LDV avec la rifampicine et le Millepertuis (contre-indication) Prise de SOF/LDV et omeprazole de façon trop éloignée Prise de SOF/LDV et d'un médicament contenant tenofovir et un booster d'inhibiteur de protéase (surveillance de la fonction rénale) Utilisation de SOF/LDV avec la rosuvastatine (contre-indication) Accumulation de digoxine quand elle est prise avec SOF/LDV
Manque d'information	Tolérance chez l'enfant Tolérance chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement Tolérance chez les patients co-infectés VHC/VIH Tolérance chez les patients co-infectés VHC/VHB Tolérance chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou maladie rénale terminale Développement de résistances

9.3.3 Synthèse des effets indésirables

Selon le RCP en vigueur :

« L'évaluation de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir est basée sur l'ensemble des données issues de trois études cliniques de phase III qui ont inclus 215, 539 et 326 patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement et 216, 328 et 328 patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines, respectivement. Ces études ne comportaient aucun groupe témoin ne recevant pas de lédipasvir/sofosbuvir. Des données complémentaires incluent une comparaison en double aveugle de la sécurité d'emploi de l'association lédipasvir/sofosbuvir (pendant 12 semaines) et d'un placebo chez 155 patients cirrhotiques.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de manière définitive en raison d'événements indésirables était de 0%, < 1% et 1% pour les patients ayant reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement, et de < 1%, 0% et 2% pour les patients ayant reçu le traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 8, 12 et 24 semaines respectivement.

Dans les études cliniques, la fatigue et les maux de tête ont été plus fréquents chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo. Lorsque le traitement par lédipasvir/sofosbuvir a été étudié en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine étaient ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 1/10$) sous traitement par HARVONI ont été : fatigue et céphalées. (cf tableau 4 du RCP)

Population pédiatrique

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

09.4 Données d'utilisation

HARVONI a fait l'objet d'une ATU depuis le 14 novembre 2014. A ce stade de l'évaluation, le rapport portant sur les patients bénéficiant de l'ATU n'est pas encore disponible.

09.5 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'association fixe lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg), avec ou sans ribavirine, ont été évaluées dans trois études de phase III, non contrôlées, ouvertes, réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 ayant une **maladie hépatique compensée** :

- deux études chez des patients naïfs de traitement : étude ION-1 ayant inclus 865 patients non cirrhotiques et cirrhotiques ; et étude ION-3 chez 647 patients non cirrhotiques.
- une étude chez des patients en échec d'un précédent traitement : étude ION-2 ayant inclus 440 patients cirrhotiques et non cirrhotiques, en échec d'un précédent traitement à base de peginterféron + ribavirine ± inhibiteurs de protéase du VHC (bocéprévir/télaprévir).

La durée du traitement évaluée dans les études ION-1 et ION-2 était de 12 ou 24 semaines. Un abaissement de la durée de traitement à 8 semaines versus 12 semaines, chez les patients naïfs et non cirrhotique a été évalué dans l'étude ION-3.

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

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

- Chez les patients naïfs, non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée

Dans l'étude ION-1, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement (99,1% sans ribavirine et 97,2% avec ribavirine) a été comparable à celle observée chez ceux ayant reçu 24 semaines de traitement (98,6% sans ribavirine et 99,1% avec ribavirine).

Le pourcentage de rechute a été très faible dans les deux groupes (<1%). La RVS12 n'était pas influencée par le sous-type du VHC (1a/1b), le génotype IL28B, ou l'utilisation de la ribavirine. Chez les patients cirrhotiques, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement (94% [32/34] sans ribavirine et 100% [33/33] avec ribavirine) a été également comparable à celle observée chez ceux ayant reçu 24 semaines de traitement (97% [32/33] sans ribavirine et 100% [36/36] avec ribavirine).

Dans l'étude ION-3, ayant évalué un abaissement de la durée de traitement à 8 semaines (avec ou sans ribavirine) versus 12 semaines (sans ribavirine) chez les **patients naïfs et non cirrhotiques**, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 8 semaines de traitement (94% sans ribavirine et 93% avec ribavirine) a été comparable à celle observée chez ceux ayant reçu 12 semaines de traitement (96%). Cependant, le pourcentage de rechute a été plus élevé lorsque la durée de traitement est abaissée à 8 semaines versus 12 semaines indépendamment de l'adjonction ou non de ribavirine (5,1% sans RBV et 4,2% avec RBV versus 1,4%) ; ces rechutes étant plus fréquentes chez les patients de sexe masculin, les patients de génotype 1a, les patients ayant un polymorphisme IL28 non CC et ceux à haute charge virale à l'inclusion.

Ces résultats indiquent que, pour les patients naïfs, non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée, l'utilisation de la ribavirine et la prolongation de la durée de traitement de 12 à 24 semaines n'impactent pas l'efficacité du traitement. La durée optimale de traitement retenu dans le RCP est de 12 semaines (sans ribavirine). Un abaissement de la durée de traitement à 8 semaines est envisageable pour certains patients naïfs et non cirrhotiques. En revanche, le nombre de patients cirrhotiques traités pendant 12 semaines est trop faible pour tirer des conclusions définitives sur

l'efficacité relative de 12 et 24 semaines de traitement pour ce sous-groupe. Aussi, la durée de traitement optimale retenue dans le RCP pour ce sous-groupe de patients est de 24 semaines ; une durée de 12 semaines pouvant être envisagée chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de re-traitement ultérieur existent.

- Chez des patients en échec d'un précédent traitement à base d'interféron (\pm inhibiteur de protéase du VHC : bocéprévir ou télaprévir)

Dans l'étude ION-2, ayant évalué un traitement de 12 semaines versus 24 semaines, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement (93,6% sans ribavirine et 96,4% avec ribavirine) a été comparable à celle observée chez ceux ayant reçu 24 semaines de traitement (99,1% sans ribavirine et 99,1% avec ribavirine). Cependant, les rechutes ont été plus fréquentes dans les groupes traités pendant 12 semaines (5%, 11/220) comparés à ceux traités pendant 24 semaines (0%, 0/220), et sont survenues dans les 4 semaines après l'arrêt du traitement (9/11 cas). Pour les groupes de traitement de 12 semaines, la présence d'une cirrhose et un taux initial de plaquettes $\leq 125,000$ / ml ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'échec virologique (rechute). Il est à noter que chez les patients cirrhotiques, les pourcentages de RVS12 ont été moins élevés chez les patients traités pendant 12 semaines (80- 86%) que chez ceux traités pendant 24 semaines (100%).

Chez les patients non cirrhotiques, les rechutes se sont produites uniquement en présence de substitutions associées à une résistance dans NS5A (VAR de la NS5A) à l'inclusion et au cours du traitement par lédipasvir/sofosbuvir sans ribavirine.

Aussi, la durée de traitement retenue dans le RCP pour tous les patients VHC Génotype 1 ayant échoué après un précédent traitement à base de Peg-IFN+ RBV (\pm IP) est de 12 semaines (hormis les patients cirrhotiques qui doivent être traités pendant 24 semaines).

Efficacité dans des populations particulières

L'efficacité de la combinaison fixe sofosbuvir/lédipasvir a été également observée dans des populations particulières de patients, mais ces données sont encore très limitées et des études complémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats préliminaires :

- Patients co-infectés VHC/VIH : une étude de phase II (ERADICATE), non contrôlée, a évalué l'efficacité de la combinaison fixe SOF/LDV sans ribavirine, pendant 12 semaines, chez 50 patients infectés par un VHC de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Au moment de l'analyse intermédiaire, 40 patients étaient déjà parvenus au terme des 12 semaines de traitement et le pourcentage de RVS12 était de 98% (39/40). Les résultats de cette étude suggèrent une réponse similaire entre les patients co-infectés par le VIH/VHC et ceux mono-infectés par le VHC.
- Patients avec cirrhose décompensée ou transplantés : une étude de phase II (SOLAR-1), non contrôlée, a évalué un traitement de 12 et 24 semaines par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine chez des patients infectés par VHC de génotype 1 ou 4, présentant une HCC et/ou ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.
Les données préliminaires comprennent des données intermédiaires sur la RVS pour un total de 302 patients porteurs du génotype 1 dans les différents groupes de traitement, y compris des données limitées sur la RVS pour 4 patients atteints d'hépatite cholestatique fibrosante. Un pourcentage de RVS4 d'environ 90% a été obtenu sous lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine chez les patients ayant une cirrhose décompensée (CPT B ou C) pour les deux durées de traitement étudiées (12 ou 24 semaines). Chez les patients en situation de post-transplantation hépatique sans atteinte hépatique décompensée, les pourcentages de RVS4 ont été > 95%. Les 4 patients atteints d'hépatite cholestatique fibrosante ont tous obtenu une RVS4.
- Patients de génotype 3 : une étude de phase II (ELECTRON 2), non contrôlée, a évalué l'efficacité de l'association fixe sofosbuvir/lédipasvir avec ou sans ribavirine, pendant 12 semaines, chez 51 patients naïfs de tout traitement, dont 8 cirrhotiques. Une RVS12 a été observée chez 16/25 (64% [42,5 ; 82]) patients traités par lédipasvir/sofosbuvir (sans ribavirine) et 26/26 (100% [86,8 ; 100]) patients ayant reçu lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine. Cependant, en l'absence d'un groupe contrôle avec la bithérapie sofosbuvir + ribavirine seule, pendant 12

ou 24 semaines, cette étude ne permet pas d'apprécier la valeur ajoutée du lédipasvir dans cette population. Aussi, selon le RCP, l'utilisation de l'association fixe sofosbuvir/lédipasvir + ribavirine est restreinte aux « Patients présentant une cirrhose et/ou en échec d'un précédent traitement », avec une durée de traitement de 24 semaines.

- Patients de génotype 4 : deux patients infectés par un VHC de génotype 4d ont été recrutés dans l'étude ION-1. L'un des patients a reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines ; l'autre patient a reçu l'association lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. Tous deux ont obtenu une RVS12. Dans le cadre d'une étude de phase II (CO-US-337-0117) évaluant un traitement de 12 semaines par lédipasvir/sofosbuvir, 21 patients porteurs du génotype 4 sont actuellement traités. Les données après 12 semaines de traitement sont disponibles pour 5 patients : tous les 5 ont obtenu une RVS12. Chez ces patients, l'efficacité a été principalement extrapolée à partir des données obtenues chez les patients infectés par un VHC de génotype 1.

Résistance

Les données issues des études *in vitro* et des études cliniques montrent une forte barrière génétique pour le sofosbuvir et une faible barrière génétique pour le lédipasvir.

Dans les études cliniques de phase III, la majorité (78% ; 29/37) des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique avaient des substitutions d'acides aminés de la protéase NS5A associés à une résistance au lédipasvir, dont 76% (22/29) chez les patients porteurs du génotype 1a et 7/8 chez les patients de génotype 1b. Ces résistances semblent persister après l'arrêt du traitement, et il existe une résistance croisée avec les autres inhibiteurs du NS5A. Aucune substitution de résistance au sofosbuvir (S282T dans la NS5B) n'a été détectée dans les isolats d'échec virologique. Aussi, une observance parfaite du traitement est nécessaire pour réduire au maximum les échecs virologiques de ce traitement.

Tolérance

Le profil de tolérance est globalement satisfaisant. Les données disponibles n'ont pas révélé de préoccupations majeures. Ces données de sécurité sont toutefois limitées chez les patients cirrhotiques et dans les populations particulières de patients.

Dans les études de phase III, environ 70 à 90% des patients, ont rapportés au moins un EI, avec une fréquence moins élevée chez les patients traités pendant 12 ou 8 semaines que chez ceux traités pendant 24 semaines ; ainsi que chez les patients recevant un traitement sans ribavirine que chez ceux recevant la ribavirine. La majorité de ces EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les EI graves considérés comme liés au traitement ont été peu fréquents (<2% dans ION-1 et 0% dans les autres études), ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (<1%). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20%) dans les études ont été la fatigue et les céphalées.

Tableau de synthèse des données d'efficacité avec HARVONI selon le schéma thérapeutique recommandé par l'AMM :

Caractéristiques des patients	Schéma	Durée en semaines	% de RVS12
Génotype 1 sans cirrhose	HARVONI	8-12	94 à 100%
Génotype 1 avec cirrhose compensée	HARVONI	12-24	97 à 100%
Génotype 1 échec IP	HARVONI	12-24	86-99%
Génotype 3 (phase II)	HARVONI + RBV***	24	100%*
Génotype 4 (Phase II)	HARVONI	Idem G1	5/5**
Co-infection VIH (Phase II)	Idem mono-infectés		
Cirrhose décompensée et post-transplantation hépatique (G1 ou 4) (Phase II)	HARVONI + RBV***	24	90-95%

*Résultats de 12 semaines de traitement

**Données préliminaires, disponibles pour 5 patients sur 21 traités

***RBV = ribavirine

09.6 Programme d'études

Les principales études additionnelles, débutées ou planifiées (notamment dans le cadre du PGR), sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 121 : Principales études débutées ou planifiées

Etude	Objectif	Statut	Rapports d'étude
GS-US-337-0121 Etude de phase II, en ouvert, en double aveugle versus placebo, pendant 12 semaines avec ribavirine ou pendant 24 semaines sans ribavirine chez les patients de génotype 1 cirrhotiques en échec.	Evaluer l'efficacité et la tolérance de SOF/LDV ± RBV chez des patients de génotype 1 cirrhotiques en échec.	Débutée	Non communiqué (NC)
GS-US-337-0124 Etude de phase II, en ouvert, chez des patients avec maladie hépatique avancée ou post-transplants	Evaluer l'efficacité et la tolérance de SOF/LDV + RBV chez les patients avec maladie hépatique avancée ou post-transplants	Débutée	NC
GS-US-337-0115 Etude de phase III, randomisée, évaluant SOF/LDV ± RBV pendant 12 à 24 semaines chez les patients co-infectés VHC/VIH	Evaluer la tolérance et l'efficacité du traitement par SOF/LDV ± RBV chez les patients co-infectés VHC/VIH	Débutée	Mars 2017
GS-US-337-1119 (SIRIUS 1) Etude de phase II, en ouvert, chez des patients naïfs et en échec de génotype 4 et 5.	Evaluer l'efficacité et la tolérance de SOF/LDV chez les patients naïfs et en échec de génotype 4 et 5.	Débutée	NC
GS-US-248-0122 / GS-US-248-0123 Etudes de registres toutes molécules VHC Gilead	Registre de suivi à long terme des patients ayant obtenu une RVS dans les études Gilead.	Débutées	NC
GS-US-337-1118 Etude en ouvert, pendant 12 à 24 semaines chez les patients HCC de génotype 1 ayant participé aux précédentes études Gilead	Evaluer l'efficacité et la tolérance de SOF/LDV ± RBV pendant 12 à 24 semaines chez les patients HCC de génotype 1	Non débutée	NC
GS-US-337-1406 Etude de phase II, en ouvert, pendant 12 à 24 semaines chez les patients HCC avec transplantation rénale.	Evaluer l'efficacité et la tolérance de SOF/LDV pendant 12 à 24 semaines chez les patients HCC avec transplantation rénale	Non débutée	NC
GS-US-337-1116 Etude non comparative évaluant SOF/LDV pendant 12S chez l'enfant et l'adolescent de génotype 1-6	Evaluer la tolérance et l'efficacité du traitement par SOF/LDV pendant 12 semaines chez l'enfant et l'adolescent	Planifiée	Rapport final en Juin 2019

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

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

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

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

³ En l'absence d'autre alternative thérapeutique

En attendant les recommandations françaises dans la prise en charge des malades infectés par le virus de l'hépatite C prévues en 2015, l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) a proposé des avis d'experts quant aux choix des traitements de l'hépatite C (publié en janvier 2015, cf. annexe 1)¹². Ces avis d'expert présentent, les schémas thérapeutiques recommandés, en tenant compte des antiviraux alors disponibles (y compris dans le cadre d'utilisation en ATU).

Place de HARVONI dans la stratégie thérapeutique :

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

Le choix du traitement doit prendre en compte :

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

Pour les patients de génotype 1 :

Les options thérapeutiques disponibles sont :

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

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

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

Pour les patients de génotype 2 :

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

¹² Cf. Avis d'experts de l'AFEF. Disponibles sur :

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

Pour les patients de génotype 3 :

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

Pour les patients de génotype 4 :

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

Pour les patients de génotypes 5 et 6 :

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

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

011.1 Service Médical Rendu

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

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention chez les patients de génotype 1,3 et 4.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

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

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

Les données des essais cliniques ont montré un impact important du traitement par HARVONI sur le taux de réponse virologique soutenue à 12 semaines, suggérant un impact potentiel sur la morbi-mortalité des patients traités. Cependant, en l'absence de données de morbi-mortalité, cet impact ne peut être quantifié. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante est discutable, en raison notamment des données limitées dans certaines populations particulières (cirrhose compliquée, comorbidités, échec à un précédent traitement...) et des phénomènes de résistance qui pourraient affecter l'efficacité de HARVONI et d'autres antiviraux (par résistance croisée).

Le traitement par HARVONI 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 intérêt de santé publique faible pour HARVONI dans cette indication.

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HARVONI 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%

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son efficacité virologique importante, similaire à celle observée avec les autres associations à base de sofosbuvir disponibles (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + siméprévir) mais avec un meilleur niveau de preuve,
- de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse satisfaisant,

la Commission considère que la spécialité HARVONI, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir actuellement disponibles, dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4.

011.3 Population cible

HARVONI est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 3 (hors génotype 3 naïfs et non cirrhotiques) et 4. Les données épidémiologiques disponibles concernant l'hépatite C sont issues principalement de l'enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2004¹³.

- 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 VIH¹⁴.

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

Environ 60% des cas d'hépatite C en France sont de génotype 1, 19% de génotype 3 et 9% de génotype 4.

En conséquence, la population cible de HARVONI serait d'environ 78 000 patients de génotype 1 et 24 000 patients de génotype 3 et 12 000 patients de génotype 4, soit environ 114 000 patients.

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 peg-interféron + ribavirine en 2004, puis des trithérapies peg-interférons + ribavirine + IP à partir de 2011, et 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, compte tenu de la guérison de patients grâce à

¹³ 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

¹⁴ Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf

un traitement. Parmi les 95 000 personnes ayant un ARN du VHC positif dépistées, environ 55 000 n'auraient jamais été traités (dont 34 000 seraient en théorie candidats à un traitement) et environ 40 000 seraient en échec de traitement (dont 29 000 seraient en théorie candidats à un retraitement).

Aussi, par extrapolation à partir de cette approche, on peut estimer à titre indicatif qu'environ 70 000 personnes, tous génotypes confondus, seraient en théorie candidats à un traitement de l'hépatite C. Si on applique à ce chiffre la prévalence des patients infectés par un VHC de génotype 1, 3 et 4, environ 61 000 personnes seraient en théorie candidats à un traitement par HARVONI (dont environ 30 000 au stade F2-F4, hors cirrhose décompensée).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

HARVONI sera disponible en flacon de 28 comprimés pelliculés contenant 400 mg de sofosbuvir et 90 mg de lédipasvir.

Compte-tenu de :

- la dose quotidienne recommandée de sofosbuvir/lédipasvir, qui est de 1 comprimé par jour,
- la durée de traitement recommandée avec sofosbuvir/lédipasvir, qui est de 8 semaines (soit 2 fois 28 comprimés), 12 semaines (soit 3 fois 28 comprimés) ou de 24 semaines (soit 6 fois 28 comprimés),

Le conditionnement proposé est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres recommandations

HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir) est un des nouveaux médicaments qui pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement avec des évolutions attendues portant sur les durées de traitement et l'arrivée de nouvelles molécules.

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

Actuellement, il est recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à certaines populations particulières indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les patients co-infectés par le VIH ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. Une mention particulière concerne les patients infectés par un virus de génotype 3, dont le traitement précoce est souhaitable. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1, le traitement pourrait être différé en fonction de l'évolution de la maladie¹⁵.

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.

¹⁵ Cf. HAS : Recommandation du collège : Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Juin 2014. <http://www.has-sante.fr>