

Numero unique de document : CSST  
Date document : 01/09.2014  
Direction : INFHEP  
Pôle : Maladies Infectieuses  
Personne en charge : Nathalie Morgensztejn /Caroline Semaille

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### « Antiviraux dans l'hépatite C » – N° 2

Séance du 06/06/2014 de 13h30 à 16h00 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ANTONINI Teresa	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BARDOU Marc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BARRE Jérôme	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
COUZIGOU Patrice	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MASSY-GUILLEMANT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ROZENBAUM Willy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SELLIER Pierre	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
VITTECOQ Daniel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DE LEDINGHEN Victor	Expert auditionné AFEF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FONTAINE Hélène	Expert auditionnée ANRS	<input checked="" type="checkbox"/>		
DIALLO Alpha	Représentant ANRS auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PAWLOTSKY Jean-Michel	Expert auditionné par téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PETROV-SANCHEZ Ventsislava	Représentant ANRS auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
POL Stanislas	Expert auditionné ANRS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IZOPET Jacques	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elsa BOHER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DHANANI Alban	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HENRY Sara	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HUEBER Stéphanie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MANCEL Françoise	Référent ATU	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MORGENSZTEJN Nathalie	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PERRIN Marion	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SEMAILLE Caroline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TROLLE Julie	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VITORES Aurélie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour			Non	
1.2	Adoption du CR de		Sans objet	Non	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Sans objet				
2.2					
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Sans objet				
3.2					
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Sofosbuvir/Ledipasvir		Mise en place d'une ATU de cohorte		
4.2					
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

#### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	Sans objet
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Tous les Experts auditionnés et les représentants de l'ANRS sont sortis de la salle avant la délibération :					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
- A. Diallo					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
- H. Fontaine					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
- V. De Ledinghen					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		
- V. Petrov-Sanchez							
- S. Pol							
L'audition téléphonique de JM. Pawlotsky a également pris fin avant la délibération							

<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
Sans objet

<b>Présentation de la problématique</b>
<p><b>Contexte :</b></p> <p>De nombreux médicaments innovants dans le domaine de la prise en charge de l'hépatite C chronique arrivent sur le marché. Certains sont actuellement disponibles via une AMM ou une ATU de cohorte en France ; d'autres sont en phase finale de développement. Ces molécules vont profondément modifier la prise en charge de l'hépatite C.</p> <p>Dans ce contexte très rapidement évolutif, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle option thérapeutique consistant en une association fixe de sofosbuvir/ledipasvir est en cours d'évaluation au niveau européen. La France agit en tant que Co-Rapporteur pour l'évaluation de ce dossier. En parallèle, les laboratoires Gilead ont versé une demande d'ATU de cohorte au niveau national (à noter qu'un accès compassionnel pour cette association fixe a été validé au niveau européen en février dernier).</p> <p>Un comité scientifique spécialisé temporaire a été réuni pour l'examen de cette demande afin de déterminer le cadre et les modalités de suivi d'un accès précoce à cette association fixe d'antiviraux directs.</p> <p>Le Comité scientifique est constitué d'experts spécialisés dans le domaine de l'hépatite C et de la transplantation hépatique, de cliniciens infectiologues, d'un pharmacologue et d'un représentant d'un centre régional de pharmacovigilance. De plus, des experts ont également été auditionnés, compte tenu de l'intérêt scientifique majeur de leur expertise et compte tenu du fait qu'il n'a pas été possible de trouver d'expert de compétence équivalente dans le domaine concerné et qui n'ait pas de conflit d'intérêts.</p> <p>Les experts suivants ont été auditionnés :</p> <p>Le Pr Stanislas POL et le Dr Hélène FONTAINE, en tant qu'investigateur et co-investigateur coordinateur de la cohorte ANRS CO 22/Hepather ;  Le Pr Victor de LEDINGHEN, en tant que représentant de l'AFEF ;  Le Pr Jean Michel PAWLOTSKY, en tant que représentant du CNR sur les Hépatites B et C (auditionné par téléphone, le 05/06/2014 et lors de la réunion) ;  De plus, des représentants de l'ANRS, Ventsislava PETROV-SANCHEZ (Responsable du Service de Recherches fondamentale, clinique et thérapeutique sur les hépatites virales) et Alpha DIALLO (Responsable du Service des Vigilances des Recherches cliniques) étaient également présents.</p> <p>La réunion s'est articulée autour d'une présentation par l'ANSM des données cliniques disponibles sur l'association fixe sofosbuvir/ledipasvir. Une discussion a ensuite été engagée s'articulant autour des éléments critiques suivants pour le dossier d'AMM et d'ATUc :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au regard des données disponibles (et de leurs limites) quelle durée de traitement et quelle place pour la ribavirine selon la population (naïfs cirrhotiques et non cirrhotiques; prétraités cirrhotiques et non cirrhotiques)</li> </ul>

- place de la documentation des mutations de résistance NS5A
- possibilité de retraitement

De façon plus générale, la position des personnalités auditionnées et des membres nommés a été sollicitée sur l'intérêt pour les patients d'un accès précoce en ATU de cohorte de sofosbuvir-ledipasvir et pour les autres options à venir au regard des options thérapeutiques existantes en AMM ou ATUc (notamment l'association sofosbuvir-daclatasvir).

La discussion s'est ensuite poursuivie avec les membres du comité, en l'absence des personnes auditionnées, portant en particulier sur la place et la population cible d'une ATU de cohorte pour sofosbuvir/ledipasvir au regard des alternatives disponibles.

### **A. Données sur l'association fixe sofosbuvir/ledipasvir**

Le sofosbuvir est le premier représentant de la classe des inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B du virus de l'hépatite C (VHC). Il se caractérise par une activité sur plusieurs génotypes dite activité pangénotypique et une forte barrière génétique.

Le ledipasvir est le second représentant de la classe des inhibiteurs de la protéine non structurale NS5A du virus de l'hépatite C (VHC), après le daclatasvir. Comme les autres représentants de cette classe, il se caractérise par une puissance antivirale très importante, en particulier sur le génotype 1, et une barrière faible à la résistance.

Ces antiviraux ne présentent pas de résistance croisée et leur association est intéressante sur le plan pharmacodynamique. Le profil pharmacocinétique de cette association est également intéressant permettant une utilisation en cas d'insuffisance hépatique (y compris sévère) ou d'insuffisance rénale légère à modérée sans ajustement posologique.

Les données d'interaction disponibles montrent l'absence d'interaction significative avec les immunosuppresseurs, la méthadone. Aucune interaction significative n'est attendue avec les antirétroviraux du VIH (y compris efavirenz et inhibiteur de protéases boostés), à l'exception possiblement du ténofovir (augmentation de l'exposition en cours d'évaluation).

Le développement clinique a ciblé les patients infectés par un génotype 1 et la démonstration clinique repose sur 3 études principales de phase III.

Elles ont été conduites chez des sujets naïfs de traitement ou en échec à un précédent traitement (par pegIFN+ribavirine ou en échec d'une trithérapie par inhibiteur de protéase) de génotype 1. Ces études ont évalué différentes durées de traitement (8, 12 ou 24 semaines chez les sujets naïfs et 12 ou 24 semaines chez les sujets prétraités) avec ou sans ribavirine.

Environ 2000 patients, dont plus de 200 patients avec cirrhose compensée, ont été inclus dans ces études de phase III.

Des taux de guérison très élevés (>90%) ont été rapportés dans les 3 essais, comme reflétés par les taux de réponses virologiques soutenues 12 semaines après l'arrêt du traitement ci-dessous :

<b>Study</b>	<b>Population</b>	<b>Treatment</b>	<b>Duration</b>	<b>SVR12 Rates</b>
ION-1	GT 1 treatment-naïve (including 15.7 percent (136/865) with cirrhosis)	SOF/LDV	12 weeks	97.7% (209/214)
		SOF/LDV + RBV	12 weeks	97.2% (211/217)
		SOF/LDV	24 weeks	NA (n=217)
		SOF/LDV + RBV	24 weeks	NA (n=217)
ION-2	GT 1 treatment-experienced (including 20.0 percent (88/440) with cirrhosis)	SOF/LDV	12 weeks	93.6% (102/109)
		SOF/LDV+RBV	12 weeks	96.4% (107/111)
		SOF/LDV	24 weeks	99.1% (108/109)
		SOF/LDV+RBV	24 weeks	99.1% (110/111)
ION-3	GT 1 treatment-naïve	SOF/LDV	8 weeks	94.0% (202/215)
		SOF/LDV + RBV	8 weeks	93.1% (201/216)
		SOF/LDV	12 weeks	95.4% (206/216)

L'analyse des taux de rechute dans les différents bras de traitement indiquent que, comme attendu, le nombre absolu de rechutes est plus élevé en cas de traitement court (8 versus 12 semaines, 12 versus 24 semaines). De plus, lorsqu'on analyse le taux de rechute dans certains sous-groupes, il apparaît que le risque de rechute est plus élevé chez les patients cirrhotiques (dans l'étude ION-2, le taux de rechute chez les patients pré-traités cirrhotiques était d'environ 15% versus environ 2.5% chez les

patients pré-traités non cirrhotiques, dans les bras de traitement à 12 semaines). Aucune rechute n'a été rapportée dans les bras de traitement à 24 semaines. De même, les patients présentant des mutations de la protéine NS5A associés à la résistance à ses inhibiteurs avant l'initiation de traitement ont également présenté des taux de rechutes plus élevés (environ 10% dans l'étude ION-3) ; ces rechutes étaient principalement rapportées dans les bras de traitement court à 8 semaines.

Quelques données de retraitement par sofosbuvir/ledipasvir ont été versées par le laboratoire. Néanmoins, celles-ci sont limitées à ce stade et reposent principalement sur des sujets en échec au traitement par sofosbuvir+ribavirine ou n'ayant pas sélectionné de mutations de résistance aux inhibiteurs de NS5A au moment de la rechute.

Concernant la sécurité d'emploi, les données non cliniques n'ont pas révélé de préoccupations majeures avec le sofosbuvir ou le ledipasvir. De même, les données cliniques portant sur plus de 2000 patients exposés à la dose recommandée, dont environ 200 patients avec cirrhose compensée. Le profil de tolérance était favorable avec moins de 1% des patients ayant arrêté le traitement du fait d'un effet indésirable. Les effets les plus fréquemment rapportés étaient fatigue, céphalée, nausée, diarrhée, insomnie. Aucun signal particulier de sécurité d'emploi n'a été rapporté à ce stade.

Des essais cliniques sont actuellement en cours dans des populations en besoin médical urgent, y compris en France:

- Essai SOLAR chez les patients de génotype 1 ou 4 avec cirrhose décompensée (Child Pugh B ou C) ou en rechute post-transplantation recevant SOF/LDV+ribavirine 12s ou SOF/LDV+ribavirine 24 s (n=400 au niveau international)
- Essai SIRIUS et Essai ANRS HC 31 SOFTRIH chez des patients cirrhotiques en échec des inhibiteurs de protéases de 1<sup>ere</sup> génération monoinfectés VHC (essai SIRIUS, n=150) ou co-infectés VIH-VHC (essai SOFTRIH, n=70 démarrage prévu juillet 2014)

Des essais sont également en cours chez des patients infectés par un génotype 4 ou 5 et chez des patients coinfectés VIH-VHC.

## **B. Discussion avec les membres et les personnes auditionnées**

- La discussion a porté initialement sur la durée de traitement à recommander dans les différentes populations ciblées dans le cadre de l'AMM et dans le cadre de l'ATU.

Il ressort de façon constante que la cirrhose est le principal facteur péjoratif de réponse aux traitements antiviraux directs. De plus, il est attendu que les patients cirrhotiques rencontrés en pratique clinique présentent une réponse altérée en comparaison aux patients cirrhotiques sélectionnés dans les essais cliniques. Les premières données de la cohorte ANRS C022 HEPATHER, incluant notamment des patients bénéficiant de l'association de sofosbuvir et daclatasvir en ATU de cohorte, devraient apporter des éléments de réponse quant à ces éléments. Aussi, une attitude conservatrice en termes de schéma de traitement doit prévaloir chez les patients cirrhotiques.

L'importance de prolonger la durée de traitement à 24 semaines chez les patients cirrhotiques semble faire consensus.

De même, concernant la durée de traitement à recommander chez les sujets naïfs sans cirrhose, ciblés dans l'indication de l'AMM, les membres semblent plutôt favorables à un traitement de 12 semaines. En effet, il a été montré dans un essai clinique que 6 semaines de traitement par SOF/LDV n'était pas suffisantes et on peut s'attendre dans la « vraie vie » à un taux de rechute plus important que celui rapporté dans les populations sélectionnées des essais cliniques.

L'impact économique de ce type de stratégie a été abordé, et il a été précisé que la possibilité d'un coût unique (prix d'une cure) quel que soit la durée de traitement était en cours de discussion.

De façon globale dans les études de phase III, l'intérêt de la ribavirine ne ressort pas. Sa place dans les populations péjoratives reste toutefois en question (NB : Chez les patients avec cirrhose avancée ou en post-transplantation, GILEAD explore un schéma contenant de la ribavirine, à savoir SOF/LDV+ribavirine à 12 s versus SOF/LDV+ribavirine 24 semaines). La ribavirine accélère la seconde phase de décroissance et peut avoir un intérêt lorsque la réponse virale initiale est moyenne ; notamment en cas de présence de mutation péjorative. Sa place va en particulier se justifier dans les situations de retraitement lorsqu'il y a eu sélection de mutations.

Dans le cadre de l'ATU, il sera proposé de laisser l'ajout de la ribavirine dans le schéma thérapeutique à l'appréciation du prescripteur au cas par cas.

Il est également souligné que les facteurs historiques de mauvaises réponses à l'interféron (IL28CC,

charges virales élevées, sexe masculin) ne semblent plus avoir de pertinence pour les antiviraux directs. Il n'y a désormais plus d'intérêt à déterminer le polymorphisme de l'IL28. Ces facteurs ne semblent donc pas pertinents pour moduler la durée de traitement.

- Concernant la place des mutations de résistance à la NS5A,

Il est précisé que la présence de mutations de résistance avant l'initiation du traitement semble avoir une influence modeste sur la réponse aux associations puissantes d'antiviraux directs et qu'il n'est pas justifié, sur la base des données disponibles à ce jour, de faire une recherche des mutations de résistance systématique avant l'initiation du traitement. Le séquençage se justifierait plutôt dans une démarche exploratoire à ce stade ; ceci d'autant plus qu'il n'existe pas de kit et que le séquençage est assez difficile à réaliser (séquence longue...).

- Concernant les possibilités de retraitement,

Actuellement, il n'y a pas ou très peu de données sur le retraitement. Néanmoins, différentes stratégies peuvent être envisagées (ex : à la suite d'un échec de sofosbuvir+daclatasvir, ajout envisageable du simeprevir, de la ribavirine, augmentation de la durée de traitement).

- Concernant l'intérêt d'un accès précoce en ATU de cohorte de sofosbuvir-ledipasvir (et des associations qui vont être disponibles prochainement, au regard des options thérapeutiques existantes en AMM ou ATU (notamment sofosbuvir-daclatasvir),

Il a été demandé aux personnes auditionnées, à savoir le Pr Stanislas POL (en tant que représentant de l'ANRS), le Pr Victor de LEDINGHEN (en tant que représentant de l'AFEF) et le Pr Jean Michel PAWLOTSKY (en tant que représentant du CNR sur les Hépatites B et C), de se prononcer sur l'intérêt d'un accès précoce en ATU de cohorte de sofosbuvir-ledipasvir (et des associations qui vont être disponibles prochainement, au regard des options thérapeutiques existantes en AMM ou ATU (notamment sofosbuvir-daclatasvir). Leur position a été consensuelle compte tenu du niveau de preuve grandissant des développements par rapport à ceux qui ont été évalués jusqu'alors, notamment dans certaines populations cibles (patients cirrhotiques, patients infectés par un génotype 4, patients en situation de post-transplantation). Tous partagent l'intérêt d'avoir à disposition plusieurs molécules afin d'adapter les schémas de traitement selon les particularités de chaque patient (interactions médicamenteuses...), la nécessité d'un accès le plus large possible et précoce à l'innovation thérapeutique pour les patients à un stade avancé de la maladie.

Cette position a été partagée par les membres du CSST.

Au cours de la discussion il a été souligné que les cliniciens commençaient à observer des cas de patients d'évolution favorable sous traitement pouvant ainsi sortir des listes de transplantation.

Ensuite, Ventsislava PETROV-SANCHEZ a présenté un bref point sur les études ANRS avec des nouveaux traitements en cours ou à venir. L'ANRS va recueillir des données d'efficacité, tolérance et de résistance sur les patients traités avec les nouvelles molécules, avec la cohorte ANRS CO 22 HEPATHER et la cohorte ANRS CO 23 CUPILT (patients transplantés hépatique). De plus, l'ANRS et l'AFEF en collaboration avec l'ANGH souhaitent mettre en place un registre national des patients recevant les nouveaux traitements contre l'hépatite C. Ce registre permettra de recueillir les informations dans les centres ne participant pas à la cohorte ANRS Hepather. Un observatoire de la résistance va se mettre en place dans le cadre de la cohorte Hepather avec l'ANRS.

Pour les essais thérapeutiques, l'ANRS s'oriente plutôt vers des essais avec un nombre restreint de patients (population niche) et évaluant des stratégies de réduction de durée de traitement non investiguée par les essais industriels. Parmi ces niches il n'y a pas de perspective immédiate d'essais de retraitement chez les patients en échec aux nouveaux antiviraux directs pour le moment. Les membres du groupe ont souligné la nécessité pour l'ANRS d'engager rapidement une réflexion en ce sens. L'ANSM a prévu d'adresser un courrier sur ce point à l'ANRS.

Enfin, la situation de patients greffés rénaux a été abordée par Stanislas POL. La situation de besoin d'un accès précoce aux antiviraux chez les patients en situation de pré ou post greffe rénale est reconnue compte tenu, d'une part, de l'importance d'éradiquer le virus avant la greffe rénale pour éviter le rejet du greffon et étant donné, d'autre part, du risque d'aggravation rapide de la maladie en post-greffe dans un contexte de co-administration avec les immunosuppresseurs.

Néanmoins, une adaptation posologique de sofosbuvir est en cours d'évaluation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, les modalités d'utilisation de l'association fixe de sofosbuvir/ledipasvir dans la situation de la greffe rénale seront à clarifier en fonction des données complémentaires attendues.

Les personnes auditionnées sont sorties de la salle.

<b>Questions posées</b>	<p><u>Les questions posées aux membres étaient les suivantes :</u></p> <p>Définition de la population cible de l'ATU de cohorte au regard des alternatives disponibles ; schéma thérapeutique à recommander, notamment en termes de durée de traitement, dans le cadre de l'AMM et de l'ATU de cohorte</p>
<b>Votes :</b>	sans objet
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif aux questions posées</b>	<p><b>A l'issue de la discussion, les membres du groupe ont estimé que :</b></p> <p>Au vu des résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi favorables obtenus avec cette association et considérant le niveau de démonstration disponible pour cette association, les membres du CSST sont unanimement d'accord pour octroyer une ATU de cohorte à l'association sofosbuvir/ledipasvir chez les patients infectés par un génotype 1 dans les indications validées pour l'ATU de cohorte de Daclatasvir, afin de permettre un accès précoce le plus large possible à l'innovation thérapeutique</p>
<i>Avis majoritaires</i>	<p><b>Les membres du comité présents au moment de la délibération (à noter qu'un membre s'étant prononcé favorablement au préalable a dû partir avant la délibération) sont en faveur de la mise en place d'une ATU de cohorte pour sofosbuvir/ledipasvir dans l'indication suivante :</b></p> <p>« Traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique de génotype 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC)</li> <li>ou</li> <li>- Sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique</li> <li>ou</li> <li>- Ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C. »</li> </ul> <p>Et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées. »</p>
<i>Avis minoritaires</i>	
	<p>Post minutes:</p> <p>Lors du processus de validation du compte rendu, la situation de besoin chez les patients greffés rénaux a été à nouveau soulignée. Compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du besoin médical important en post-greffe (fibrose plus évolutive, risque de glomérulonéphrite membrano-proliférative du greffon de novo liée au VHC et risque rejet associé à l'Interféron contre-indiquant son utilisation)</li> </ul>

- du fait que les incertitudes sur les modalités d'administration en cas d'insuffisance rénale sévère devraient concerner la situation de la pré-greffe
- et enfin du fait que les patients seront désormais plutôt traités en post- qu'en pré-greffe,
- du fait de la mise en place d'un essai spécifique avec sofosbuvir/ledipasvir dans cette population cible, il a été admis que l'ATU pourrait couvrir la situation de post-transplantation rénale. Il sera donc proposé d'inclure également cette population dans le cadre de l'ATU de cohorte lors de l'examen du dossier en Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques du 10 juillet 2014.

Par ailleurs, a également été émis le souhait d'étendre les indications de l'ATU aux transplantés d'organes en général, en tenant compte du risque de détérioration hépatique liée à l'immunosuppression induite.

Toutefois, ces autres situations ne sont pas superposables à la greffe rénale, en termes de fréquence et d'impact de l'infection VHC, ces situations pourront faire l'objet d'ATU nominatives au cas par cas.

Enfin, la pertinence de la mention d'absence d'alternatives thérapeutiques dans le libellé de l'indication de l'ATU de cohorte a été soulevée en lien avec le débat en séance. Il a été décidé d'évoquer ce point en Commission.

Proposition d'action :	Par	Échéance