



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DU COLLÈGE

Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD)

Juin 2014

Ce rapport est téléchargeable sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Préambule	4
1. Les populations porteuses du VHC.....	6
2. Les nouveaux traitements.....	7
3. L'efficacité des nouveaux traitements	9
4. Les questions posées par un traitement étendu à tous les porteurs du VHC.....	11
5. Recommandations de traitement par les anti-viraux à action directe.....	14
5.1 C'est pourquoi, considérant l'ensemble des informations à sa disposition, le Collège de la HAS recommande à ce jour une stratégie de traitement des patients dans l'objectif d'une guérison virologique individuelle.....	14
5.2 Considérant les informations à sa disposition, le Collège de la HAS considère que les conditions d'une stratégie d'éradication collective du VHC ne sont pas réunies	15
5.3 Le Collège de la HAS, au vu des prix rapportés dans différents pays et ceux consentis pour ces traitements dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation en France, considère que se pose avec une réelle acuité la soutenabilité financière par la solidarité nationale d'une innovation thérapeutique.....	16
Annexe 1. Lettre de Saisine.....	17

Préambule

La Commission de la transparence et la Commission d'évaluation économique et de santé publique, de la HAS ont rendu, respectivement, les 14 et 15 mai 2014, leurs avis¹⁻² en vue de la prise en charge de SOVALDI (sofosbuvir), premier antiviral d'action directe dans le traitement du virus de l'hépatite C (VHC).

Conclusions de la Commission de la transparence.

La commission de la transparence a estimé que SOVALDI apportait un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM (« en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique de l'adulte »). Elle a aussi estimé qu'il apportait une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC, à l'exception des patients naïfs de traitement antiviral infectés par un VHC de génotype 3 chez lesquels l'apport thérapeutique est modéré (ASMR III).

Cette commission a eu connaissance d'études, comparatives ou non, dont le critère principal de jugement était le taux de réponse virologique soutenue, réalisées selon le génotype viral, le statut vis-à-vis d'un traitement préalable ou non à l'utilisation de sofosbuvir et selon la présence ou non d'une cirrhose (stade de fibrose F4). La Commission a considéré que l'impact supplémentaire, par rapport aux inhibiteurs de protéase sur la morbi-mortalité (évolution vers la chronicité, fibrose, hépatocarcinome et décès) des patients traités, suggéré par une modélisation, était à prendre avec circonspection. Elle a aussi souligné le caractère limité des données chez les patients cirrhotiques ainsi que chez les patients non répondeurs à l'interféron, en particulier ceux de génotype 1 pré-traités qui n'ont pas été inclus dans les études.

La Commission de la transparence, bien qu'elle ne disposait pas de données d'efficacité selon le stade de fibrose, mais prenant en considération les recommandations existantes, s'est prononcée sur le bien-fondé d'une stratégie thérapeutique reposant sur les stades de fibrose hépatique.

Conclusions de la Commission d'évaluation économique et de santé publique

La Commission d'évaluation économique et de santé publique a considéré que le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du sofosbuvir dans l'ensemble de la population atteinte d'hépatite C chronique n'était pas méthodologiquement recevable, compte tenu de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations et de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique a considéré que le modèle utilisé par le laboratoire qui exploite la spécialité SOVALDI ne distinguant pas les stades de fibrose parmi les patients non cirrhotiques (F0 à F3), ne permettait pas de documenter le rapport coût-efficacité par rapport aux autres traitements, dans le cadre des recommandations actuelles de prise en charge (à partir du stade F2) ni le rapport coût-efficacité d'un traitement par le sofosbuvir plus précoce (dès F0-F1) par rapport à un traitement plus tardif (à partir de F2).

Au regard des données transmises par l'industriel, l'efficacité et l'efficience du sofosbuvir dans chacune des sous populations de patients selon le stade de fibrose n'ont pas pu être établies par les deux commissions.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 14 mai 2014 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf

² Avis de la Commission évaluation économique et santé publique du 15 mai 2014: non publié

Considérant ces insuffisances, la saisine qui lui a été adressée par le ministère des affaires sociales et de la santé et l'arrivée prochaine d'autres produits analogues, le Collège de la Haute Autorité de Santé a décidé d'élaborer des recommandations sur le bien-fondé et les conditions de remboursement de l'ensemble des antiviraux à action directe aux fins d'éclairer les pouvoirs publics et les prescripteurs sur la stratégie de prise en charge des patients porteurs d'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

1. Les populations porteuses du VHC

L'hépatite C est une maladie infectieuse virale du foie qui se transmet quasi- exclusivement par voie sanguine. Le récent rapport « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B et C » du Pr D Dhumeaux³, rappelle que les contaminations les plus anciennes ont été essentiellement liées à des transfusions alors que les plus récentes sont liées à des pratiques toxicomaniaques, intraveineuses ou intra-nasales. De manière plus marginale, la transmission se fait, chez des professionnels de santé, par exposition accidentelle au sang et par transmission foeto-maternelle lors de l'accouchement.

Cette maladie virale est d'évolution chronique et peut évoluer vers une cirrhose hépatique (stade de fibrose F4) puis parfois vers un cancer du foie. Elle peut aussi se traduire par des manifestations cliniques extra-hépatiques, systémiques (rénales, neurologiques périphériques, cryoglobulinémie, lymphomes...). La phase initiale sans symptômes peut durer plusieurs décennies et l'évolution vers la cirrhose hépatique est inconstante et évaluée à 10 à 20% des malades. Le cancer du foie ne survient que chez les patients ayant préalablement développé une fibrose ou une cirrhose hépatique. Les manifestations systémiques du virus de l'hépatite C sont peu fréquentes, peuvent être sévères et évoluent indépendamment du degré d'atteinte hépatique. Le virus n'étant pas intégré, sa disparition est synonyme de guérison virologique. Si la guérison virologique peut être assimilée à la guérison pour des stades de fibrose <F3, le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire persiste après traitement pour des stades plus avancés, justifiant la poursuite de la surveillance prolongée après traitement.

L'épidémiologie de l'infection par le VHC en France est mal connue, les données disponibles datant de 2004. Selon ces données, la prévalence serait de près de 360 000 patients séropositifs dont 65% seraient atteints d'hépatite chronique. Parmi ces 230 000 patients, seuls 60 % seraient effectivement diagnostiqués, soit environ 140 000 patients, dont 23 000 seraient co-infectés par le VIH.

Selon une modélisation récente, sur ces 230 000 malades infectés, 43% seraient au stade de fibrose F0 ou F1, 49% au stade F2 à F4 et 8% au stade de complications (cirrhose décompensée ou carcinome hépato-cellulaire).

³ http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf

2. Les nouveaux traitements

Depuis plusieurs décennies, divers médicaments ont été proposés pour supprimer la réplication virale C. L'interféron alpha, la ribavirine puis les antiprotéases (bocéprévir et télaprévir pour les patients de génotype 1) ont été associées, permettant ainsi d'obtenir la disparition de la virémie dans environ la moitié des cas, au prix d'un traitement prolongé (6 à 12 mois) et souvent mal toléré.

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe est aujourd'hui mise à disposition des médecins et des malades. Il s'agit de médicaments qui ont, pour certains, une activité pan-génotypique avec un meilleur profil de tolérance que les thérapies existantes. Les premières molécules ont été développées, en association à la ribavirine, avec ou sans interféron pégylé selon le génotype viral.

Le sofosbuvir (SOVALDI) en fait partie, en tant qu'analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (inhibiteur de la polymérase NS5B). Dans le traitement des patients naïfs, atteints d'une hépatite C de génotype 1, 4, 5 ou 6, le traitement associe interféron pégylé, sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines. Dans ce cas, l'efficacité sur la réponse virologique soutenue (RVS) à 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement a été de 90% (environ 80% en cas de cirrhose). En cas d'intolérance au peg-interféron, l'association sofosbuvir, ribavirine sera réalisée sur 24 semaines, mais avec une réponse moindre (50 à 76%). Chez des patients naïfs infectés par un virus de génotype 2 ou 3, le traitement associe sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines pour le génotype 2 ou 24 semaines pour le génotype 3. Dans ce cas, la réponse virologique a été de 97% pour le génotype 2 et de 93% pour le génotype 3. Les patients de génotype 3 peuvent aussi bénéficier d'un traitement court de 12 semaines avec l'association interféron pégylé, sofosbuvir et ribavirine sur la base d'une étude de phase 2 portant sur un effectif limité (RVS : 20/24). Chez des patients co-infectés par le VIH l'association sofosbuvir, ribavirine pendant 12 ou 24 semaines a permis l'obtention d'une réponse virologique de 75 et 93% selon le génotype viral. Chez les patients en attente de greffe, cette association, poursuivie jusqu'à la greffe a permis une réponse virologique de 62%.

Ce premier médicament devrait être rapidement suivi d'autres molécules, notamment simeprévir, MK 5172, ABT 450 (inhibiteurs de la protéase NS3/A4) et lédipasvir, ombitasvir, asunaprévir et daclatasvir, MK 8742, ABT 333, ABT 072, ABT 267 (inhibiteurs de la protéine NS5A), dasabuvir (inhibiteurs non nucléosidique de la NS5B).

Associés entre eux, ces médicaments peuvent être utilisés sans interféron pégylé voire sans ribavirine. Certaines de ces molécules (siméprévir, daclatasvir) sont déjà disponibles dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, en association au sofosbuvir, pour le traitement des patients présentant une maladie à un stade avancé et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Ces nouvelles associations sans interféron, ont une efficacité importante, supérieure à 90%, avec ou sans ribavirine. Certains de ces médicaments, dont les résultats de phase III et IV ont déjà été publiés, seront disponibles dès 2015 (voir tableau).

Toutefois, la mise à disposition de médicaments permettant d'annuler de façon définitive la réplication du VHC et de conduire à une guérison virologique individuelle (sous réserve de l'absence de nouvelle infection) ne peut se substituer à une stratégie thérapeutique, qui doit être évaluée et organisée.

Les essais thérapeutiques n'ont permis de démontrer qu'une efficacité sur la réplication virale selon les génotypes étudiés, sans démonstration d'un effet sur la prévention de la fibrose hépatique, de la cirrhose ou de la survenue d'un cancer hépatique. Ces essais n'avaient pas vocation à définir la stratégie thérapeutique à employer pour les patients infectés.

Tableau 1. Antiviraux à action directe en cours de développement : Etudes de phase III publiées dans le NEJM (entre avril et mai 2014)

Génotypes du VHC	Patients naïfs ou prétraités	Type d'étude	Durée de traitement	Efficacité % RVS12 [IC 95%]	Taux d'arrêt pour événements indésirables	ref
1	Naïfs (N=647 patients), sans cirrhose	Phase III, randomisée, ouverte	Lédipasvir + sofosbuvir 8 sem Lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine 8 sem Lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine 12 sem	94% [90 ; 97] 93% [89 ; 96%] 95% [92 ;98]	0% dans le groupe Lédipasvir + sofosbuvir 8 sem	1
1	Naïfs (N=865), 16% cirrhotiques	Phase III, randomisée, ouverte	Lédipasvir + sofosbuvir 12 sem Lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine 12 sem Lédipasvir + sofosbuvir 24 sem Lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine 24 sem	99% [96 ; 100] 97% [94 ;99] 98% [95 ; 99] 99% [97 ;100]		2
1	Prétraités (N=440), 20% avec cirrhose	Phase III, randomisée, ouverte	Lédipasvir + sofosbuvir 12 sem Lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine 12 sem Lédipasvir + sofosbuvir 24 sem Lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine 24 sem	94% [87 ;97] 96% [91 ;99] 99% [95 ;100] 99 [95 ; 100]	0%	3
1, 2, 3	Naïfs et prétraités	Phase III, randomisée, ouverte	Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirine, 12 ou 24 semaines	G1 (126 naïfs , 41 prétraités) : 98% G2 (26 patients) : 92% G3 (18 patients) : 89%		4
1	Naïfs et prétraités (N=380), avec cirrhose compensée (Child–Pugh class A)	Phase III, randomisée, ouverte	12 semaines versus 24 semaines de : ABT-450/r–ombitasvir (1 dose/j de 150 mg de ABT-450, 100 mg de ritonavir et 25 mg de ombitasvir) plus dasabuvir (250 mg x2/j)	91,8% [87,6 ; 96,1] 95,9% [92,6 ; 99,3]	2,1%	5

1. Kris V 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](#)

2. NezamAfdhal et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889-1898 [May 15, 2014](#)

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

4. Mar S. Sulkowski et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:211-221 [January 16, 2014](#)

5. Fred Poordad et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1973-1982 [May 22, 2014](#)

3. L'efficacité des nouveaux traitements

L'arrivée de ces nouveaux antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C modifie les stratégies thérapeutiques actuelles de prise en charge et leur efficacité doit être évaluée.

Plusieurs facteurs laissent supposer que l'efficacité de ces nouveaux traitements n'est pas homogène au sein de la population des patients atteints d'hépatite C chronique. En effet, une efficacité différente peut être attendue dès lors que l'efficacité, les coûts ou les comparateurs diffèrent entre les groupes.

Le Tableau 2 (ci-dessous) décrit les paramètres susceptibles de modifier l'efficacité dans les sous-populations.

Tableau 2. Paramètres susceptibles de modifier l'efficacité dans les sous-populations.

Critère d'identification de la sous-population	Argument justifiant une analyse en sous-groupe sur ce critère
Le génotype du virus	Tous les traitements ne sont pas indiqués pour tous les génotypes, les comparateurs varient donc selon ce critère.
Le stade de fibrose ou de cirrhose compensée (obtenu par le score METAVIR) au moment de l'instauration du traitement (de F0 à F4)	Le risque de progression de la maladie et donc les bénéfices (nombre d'évènements évités attendus) d'une RVS dépendent du stade de fibrose L'efficacité pourrait varier en fonction du stade de la maladie (cf. la différence constatée entre le stade fibrose et le stade cirrhose compensée)
Les patients en attente de transplantation : avec cirrhose décompensée ou carcinome hépatocellulaire (CHC)	Tous les traitements de l'hépatite C chronique ne sont pas indiqués à ce stade de la maladie, les comparateurs ne sont donc pas les mêmes que dans l'ensemble de la population
Le statut naïf ou déjà traité (n'ayant pas répondu ou partiellement répondu à un traitement antérieur) du patient	Tous les traitements de l'hépatite C chronique ne sont pas indiqués chez les patients naïfs et déjà traités, les comparateurs ne sont donc pas les mêmes selon les sous-populations Les résultats d'efficacité varient selon le statut du patient
L'inéligibilité d'un traitement par interféron (contre-indication ou intolérance)	Les traitements envisageables dans ce cas sont différents des traitements envisageables dans l'ensemble de la population
La co-infection par le VIH	Les traitements envisageables dans ce cas sont différents des traitements envisageables dans l'ensemble de la population Les résultats d'efficacité varient en cas de co-infection

Dans la perspective d'évaluer l'efficacité des traitements envisageables pour tout type de patient, l'analyse de l'efficacité devra intégrer les comparateurs considérés comme les plus pertinents, les données d'efficacité et les coûts les plus pertinents pour chaque sous-groupe de patients considérés.

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) d'un produit mesure la variation de coût (au prix intégré dans l'étude) et de résultat de santé associée à l'utilisation du produit par rapport aux ressources déjà consacrées au traitement de la population analysée (c'est-à-dire par rapport à la situation de référence / au comparateur de l'étude).

Le RDCR exprime le surcoût ramené à un gain de santé exprimé pour une unité-étalon (le QALY ou équivalent d'une année de vie en bonne santé).

Le RDCR n'est pas un critère suffisant pour déterminer le « juste » prix d'un médicament. Au-delà du critère d'efficacité, d'autres déterminants sont pris en considération au moment de la négociation de prix avec l'industriel comme l'ASMR, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de vente prévus ou constatés et les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. La détermination du prix renvoie à l'estimation de la rente (surplus de valeur au-delà de la rémunération des facteurs de production) et à son partage entre l'industriel et le payeur public.

Un ratio positif signifie qu'il est attendu du traitement à la fois un supplément de coût et un meilleur résultat de santé par rapport à ce qui est déjà financé. Autrement dit, le financement d'un produit dont le RDCR est positif signifie une augmentation des ressources consacrées au traitement de la pathologie, dont il est attendu un gain supplémentaire en santé⁴. Les proportions dans lesquelles ces ressources seront augmentées ne dépendent pas directement du montant du ratio mais du coût du traitement, du nombre de patients traités et de la place du produit dans la prise en charge, et peuvent être analysées dans une étude d'impact budgétaire. Cette étude permet d'estimer les ressources nettes à engager pour financer le traitement, qui doivent être mises en regard des choix budgétaires et des capacités de la collectivité à assurer ce financement.

Dans un contexte national de forte maîtrise des dépenses d'Assurance Maladie, le financement d'un produit dont le RDCR est positif se traduit nécessairement non seulement par le renoncement au traitement « comparateur » de l'étude d'efficacité mais également par le renoncement à d'autres dépenses actuellement financées (afin de financer le surcoût de ce nouveau traitement) et par conséquent au renoncement au gain en santé qui pouvait être attendu de ces dépenses.

De plus, dans la mesure où le recours au produit s'inscrit dans une stratégie plus large de prise en charge de l'hépatite C, l'efficacité du traitement peut être conditionnée par les conditions de sa mise en œuvre et l'évaluation de l'efficacité devrait être réalisée à l'échelle de la stratégie de prise en charge (cf. ci-dessous).

⁴ A la différence d'une stratégie dominante, dont il est attendu un gain net sur une des dimensions (coût ou résultat de santé) sans réduction de la seconde dimension.

4. Les questions posées par un traitement étendu à tous les porteurs du VHC

Les progrès intervenus ces dernières années dans le traitement de l'hépatite C et la mise à disposition de nouvelles combinaisons thérapeutiques suscitent de nouvelles interrogations quant aux orientations de la lutte contre le VHC.

Dans ce cadre, deux objectifs peuvent être assignés à la stratégie de prise en charge de l'hépatite C :

- Réduire la morbi-mortalité des patients en obtenant une guérison virologique (bénéfice individuel);
- Eradiquer le VHC au niveau collectif.

Ces deux objectifs nécessitent des moyens différents et la poursuite d'un seul de ces objectifs ne garantit pas d'atteindre le second, en particulier à court et moyen terme : si l'accent n'est mis que sur l'éradication, les malades traités tardivement continueront à voir leur maladie hépatique évoluer et si l'accent n'est mis que sur la réduction de la morbi-mortalité, le traitement peut être mis en œuvre plus tardivement, avec un risque de nouvelles contaminations.

La notion d'éradication a été définie comme la réduction de plus de 90% du nombre total d'infections d'ici 2030 par Wedemeyer et al. dans une publication de 2014 dans le Journal of Viral Hepatitis⁵. L'impact épidémiologique de deux grandes stratégies thérapeutiques a été évalué au moyen d'une modélisation :

- Optimisation du traitement (par la mise à disposition des nouveaux AAD) ;
- Optimisation du traitement et augmentation de la part de patients traités.

Les résultats de cette modélisation pour la France mettent en évidence l'impact important qui pourrait être attendu de la mise en œuvre de traitements plus efficaces, dès lors que le taux de patients traités atteint déjà 5,2%. De plus l'éradication du VHC semblerait possible grâce à une augmentation de l'accès au traitement.

Cependant ces résultats optimistes ne tiennent pas compte d'un certain nombre de limites :

Cette modélisation repose sur des données d'efficacité des traitements antiviraux issus d'essais cliniques ; les taux de réponse virologique soutenue pourraient être plus faibles en pratique courante.

Il a été supposé que l'augmentation des taux de patients diagnostiqués puis traités était instantanée, ce qui ne tient pas compte d'une part des délais nécessaires à l'évolution des pratiques médicales et d'autre part des risques 1) d'une identification incomplète des patients à traiter et 2) d'un traitement d'une partie seulement des patients infectés (refus de traitement, accès insuffisant) ;

Enfin, le modèle ne tient pas compte de la circulation des individus entre les pays et du risque de (re)contamination dans les zones de forte endémie.

Il semble dès lors nécessaire d'interroger le concept d'éradication du VHC et de vérifier la crédibilité des résultats obtenus.

La possibilité d'une éradication du VHC est associée à un certain nombre d'hypothèses ou conditions :

- Capacité du système à dépister les sujets atteints d'une hépatite chronique
- Capacité du système à orienter les patients diagnostiqués vers une prise en charge adaptée

⁵ Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. J Viral Hepat. 2014 May;21 Suppl 1:60-89

- Accès de tous les patients atteints d'une hépatite chronique au traitement
- Efficacité du traitement en pratique courante
- Efficience de la stratégie thérapeutique
- Capacité à limiter le risque de réinfection chez les patients ayant été traités, au moyen d'une stratégie de réduction des risques efficaces
- Dépistage et accès des populations aux soins :

La stratégie actuelle du dépistage de l'hépatite C en France, fondée sur un dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque (ANAES 2001), présente des limites et il persiste une épidémie cachée : 40% des 232 000 porteurs chroniques du VHC méconnaîtraient leur statut (Enquête de prévalence, InVS 2004) et parmi les personnes diagnostiquées, le mode de contamination à risque n'est pas retrouvé dans près de 20% des cas et 10% des personnes sont diagnostiquées à un stade avancé de la maladie (Données Rena-VHC, InVS 2007).

L'arrivée des nouvelles combinaisons thérapeutiques efficaces pose la question des moyens de renforcement nécessaires pour détecter précocement les patients et leur permettre un accès aux soins conduisant à une prise en charge optimale de la maladie et des co-morbidités associées. Se pose donc la question de l'intérêt de nouvelles stratégies de dépistage du VHC en France (meilleur ciblage, actualisation des populations à cibler, ...) et de leur efficience. De nouvelles recommandations ont d'ailleurs été formulées dans le rapport Dhumeaux (poursuite du dépistage ciblé et élargissement aux hommes âgés de 18 à 60 ans et aux femmes enceintes dès la première consultation prénatale pour l'ensemble des virus VHB, VHC et VIH).

Par ailleurs, la HAS s'est prononcée récemment⁶ en faveur de l'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique du VHC, comme des outils complémentaires au dépistage pour certaines populations insuffisamment dépistées qui seraient plus facilement convaincues de l'intérêt d'un dépistage immédiat (usagers de drogue suivis, personnes détenues, personnes vivant avec le VIH) ou pour des populations difficilement rejointes par le dispositif classique de dépistage (usagers de drogues marginaux, personnes précaires, personnes originaires de zone de forte endémie), et que la mise en œuvre d'un dépistage communautaire, par des actions « hors les murs », permettrait de plus facilement rejoindre dans des conditions garantissant un dépistage de qualité.

À cette occasion, la HAS a souligné que la politique de dépistage du VHC devait s'inscrire dans une démarche globale de prévention et d'accompagnement des personnes dépistées devant favoriser la réduction des barrières d'accès aux soins. Des pistes sur les conditions d'optimisation de l'accompagnement des personnes dépistées par TROD ont été avancées et méritent d'être discutées dans une perspective plus globale.

Réduction des risques

La diffusion des messages de prévention et d'incitation à des changements de comportements et de pratiques à risque restent indispensables dans l'objectif de réduction des contaminations secondaires et des ré-infections.

Toutefois, les données concernant le lien entre le dépistage et les changements de comportements associés, ou encore l'accès et l'acceptabilité de la mise en place d'un traitement auprès des personnes à risque / infectées par le VHC sont plus limitées que dans le cadre du VIH. En particulier, l'usage de drogues reste le principal mode de contamination en France malgré la politique de réduction des risques mise en place qui reste plus difficilement efficace vis à vis du VHC que vis-à-vis du VIH.

⁶ Recommandations en santé publique de la HAS « Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615995/fr/place-des-tests-rapides-dorientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-lhepatite-c?xtmc=&xtcr=2

Organisation spécifique de la prise en charge des patients

L'articulation avec les soins et la mise en place de réseau de soins en aval facilitant à la fois l'accès et l'accompagnement des patients dépistés (ex : coupe-file) et la coordination de l'ensemble des acteurs et des professionnels de santé impliqués dans le parcours de prise en charge de l'hépatite C du dépistage aux soins sont également des pistes à envisager dans l'objectif d'amélioration de la prise en charge et du pronostic de l'infection.

5. Recommandations de traitement par les anti-viraux à action directe

Le Collège de la HAS rappelle les orientations du HCAAM selon lequel « l'assurance maladie s'interdit de renoncer à rembourser des soins au seul motif qu'ils seraient « trop chers », et qu'elle s'oblige à être extrêmement attentive aux innovations techniques et thérapeutiques, en veillant à leur juste emploi. Un tel parti renforce encore la grande exigence qui pèse sur la mobilisation optimale de nos ressources, si nous ne voulons pas être confrontés à des arbitrages de plus en plus difficiles face à certaines innovations coûteuses.

5.1 C'est pourquoi, considérant l'ensemble des informations à sa disposition, le Collège de la HAS recommande à ce jour une stratégie de traitement des patients dans l'objectif d'une guérison virologique individuelle.

La décision de traiter les patients ainsi que les modalités de leur suivi devraient être décidées en réunion de concertation de praticiens comprenant au minimum un virologue et un hépatologue.

Il apparaît donc utile d'envisager le traitement des patients, prenant en compte le caractère lentement évolutif de la maladie, le profil clinique et histologique de l'évolution des patients ainsi que les incertitudes actuelles sur les potentialités thérapeutiques et sur les modalités et combinaisons possibles des traitements existants et à venir. Le traitement doit être alors adapté au stade de fibrose et à certaines caractéristiques des patients. Le profil évolutif des patients infectés par le virus de l'hépatite C justifie cette recommandation qui allie pertinence du choix médical et meilleur usage des ressources.

- **Il convient de traiter tous les malades ayant une cirrhose ou une fibrose hépatique aux stades F3 et F4**, qu'ils soient ou non en attente de greffe hépatique ou en post-greffe. Ceci se justifie par la sévérité de la maladie hépatique, par le risque évolutif vers un hépatocarcinome à ce stade et, chez les malades transplantés, la nécessité d'obtenir une répllication virale nulle sous traitement immunosuppresseur.
- **Il convient de traiter les patients dans les situations particulières suivantes quel que soit le stade de fibrose dès que les molécules de nouvelle génération seront mises à disposition :**
 - **a) Les malades infectés concomitamment par le VIH et le VHC.** Les co-infections sont souvent la conséquence de transfusions réalisées avant 1986, de produits d'origine sanguine (facteurs anti-hémophiliques collectés autrefois par dons du sang) et de toxicomanies. Le traitement doit être proposé dans les meilleurs délais. En effet, la co-infection est souvent associée à une évolutivité plus rapide de l'infection par le VHC et l'apparition plus rapide de lésions de fibrose. Cependant la décision de ne traiter que dès le stade F2 ou d'attendre la mise à disposition des stratégies sans interféron peut être discutée en réunion de concertation pluri-disciplinaire.
 - **b) Les patients atteints de cryoglobulinémies mixtes (II et III) systémiques symptomatiques.** Cette maladie est responsable d'atteintes systémiques, rénales, neurologiques périphériques, cutané-articulaires et musculaires. Elles sont parfois associées ou précèdent la survenue d'un lymphome B. Obtenir une guérison virologique fait partie de la stratégie thé-

rapeutique qui peut aussi comprendre la corticothérapie, le rituximab, les échanges plasmatiques et les immunosuppresseurs.

- ▶ **c) Les lymphomes B associés au VHC.** Associé au traitement spécifique du lymphome, le traitement du VHC paraît logique et légitime, encore qu'aucune étude n'ait permis d'évaluer l'impact de la guérison virologique en termes de taux de rémission du lymphome et de prévention des rechutes.
- **Le traitement des malades au stade F2.** Ce stade, évalué en pratique courante par une méthode non invasive, est de diagnostic difficile. De nombreuses discordances entre les contrôles hépatiques et les tests non invasifs ont été rapportés. L'évolution de ce stade de fibrose vers une cirrhose hépatique n'est pas constante mais tous les malades ayant développé une cirrhose sont, dans une phase antérieure, passés par ce stade. Il a aussi été démontré que le traitement de l'hépatite virale pouvait entraîner une régression de la fibrose, notamment lorsqu'il est entrepris à ce stade. Ces divers arguments justifient donc de traiter les malades au stade F2. Il est recommandé de documenter au mieux le stade réel de fibrose avant de traiter. La mise en place du traitement peut toutefois être différée de plusieurs mois, dans l'attente de nouvelles associations thérapeutiques ne comportant pas de ribavirine et doit faire l'objet d'une décision en réunion de concertation pluri disciplinaire.
- **Il n'y a pas de justification à la mise en œuvre, dès le diagnostic d'infection par le VHC, du traitement des patients aux stades de fibrose F0 et F1.** Ceci est en particulier lié au fait que l'évolution de la maladie vers un stade plus sévère peut prendre plusieurs années, voire plusieurs décennies et les patients peuvent donc rester longtemps asymptomatiques et sans complications. Ceci autorise le clinicien et le patient à attendre la mise à disposition d'associations thérapeutiques d'efficacité et de tolérance éprouvées. La majorité des populations particulières évoquées par le récent rapport « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B et C » du Pr D Dhumeaux, (les toxicomanes, les personnes incarcérées, les femmes porteuses du virus en désir de grossesse) relève d'une approche collective dès lors qu'elles ne présentent pas des stades avancés de fibrose (F2 à F4 cf infra).

5.2 Considérant les informations à sa disposition, le Collège de la HAS considère que les conditions d'une stratégie d'éradication collective du VHC ne sont pas réunies

Cet objectif devrait être envisagé seulement dans une stratégie globale de santé publique qui nécessiterait d'assurer le dépistage de tous les patients, un accès facilité au traitement pour tous les malades et l'absence de réinfection entre malades, et d'envisager une modification des infrastructures de prise en charge des patients. L'intérêt et la faisabilité d'une telle stratégie mériteraient d'être évalués dans le cadre d'une recommandation de santé publique émise par la Haute Autorité de Santé.

5.3 Le Collège de la HAS, au vu des prix rapportés dans différents pays et ceux consentis pour ces traitements dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation en France, considère que se pose avec une réelle acuité la soutenabilité financière par la solidarité nationale d'une innovation thérapeutique.

La détermination des prix, qui ne relève pas directement de la Haute Autorité de santé, s'appuie en partie sur les conclusions que celle-ci rend en matière de valeur ajoutée thérapeutique et d'efficacité sur la base de prix revendiqués. Le Collège de la HAS est fortement préoccupé par l'impact que pourraient avoir de tels prix, a fortiori pour des produits dont on a actuellement la certitude qu'ils s'associeront dans des combinaisons thérapeutiques, se partageant ainsi le mérite de l'efficacité, alors que les populations cibles sont importantes. La détermination de l'efficacité des produits par la présentation d'un RDCR jugé raisonnable doit être une condition nécessaire à leur inscription sur la liste des médicaments pris en charge par la solidarité nationale. Cette évaluation n'est cependant pas la condition suffisante à l'acceptation d'un prix sans avoir considéré la recevabilité des autres déterminants. Ces déterminants sont les arguments justifiant le prix revendiqué et l'impact de la mise en œuvre du traitement sur l'équilibre de l'ensemble de la prise en charge des produits de santé, y compris les nécessaires renoncements que ce prix pourrait induire dans d'autres champs. L'objectif de préservation d'un système de santé solidaire et équitable impose une extrême vigilance et une approche résolument critique vis-à-vis des argumentaires de revendication de prix.

Le Collège de la HAS souhaite souligner l'impérative nécessité, compte tenu des enjeux à la fois en termes de santé publique et d'impact budgétaire des décisions de traitement, d'appuyer les choix de stratégies sur des évaluations d'efficacité suffisamment solides et, à cet effet, de disposer pour tous les produits sollicitant une prise en charge par la collectivité de données spécifiques relatives à toutes les sous-populations d'intérêt permettant une analyse médicale et économique robuste.

Annexe 1. Lettre de Saisine



MINISTÈRE DES FINANCES ET DES COMPTES PUBLICS
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction de la politique des produits de santé
et de la qualité des pratiques et des soins

DIRECTION DE LA SÉCURITÉ SOCIALE
Sous-direction du financement du système de soins

Paris, le **03 JUIN 2014**

Monsieur le Président,

L'arrivée des nouveaux antiviraux d'action directe entraîne un bouleversement de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C. L'innovation thérapeutique majeure qui en résulte a pour corollaire d'engendrer un risque financier sans précédent pour la solidarité nationale. L'arrivée de ces médicaments et les prix revendus par le laboratoire sont susceptibles de remettre en cause l'équilibre même de la prise en charge collective des produits de santé. C'est donc avec une attention toute particulière que les avis de la Haute Autorité de santé sont considérés.

La Commission de la Transparence dans sa séance du 14 mai 2014 a adopté l'avis de Sovaldi® (sofosbuvir) d'une part en précisant la population cible selon les différents stades de fibrose des patients et d'autre part en suggérant qu'une stratégie de montée en charge progressive du traitement (stratégie conforme aux dernières recommandations des experts - rapport Dhumeaux notamment) soit mise en place.

Lors de sa séance du 15 avril 2014 la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique a quant à elle adopté l'avis d'efficacité de Sovaldi® en précisant toutefois que « *la méthode sur laquelle repose le calcul des ratios coût-efficacité du sofosbuvir dans chaque sous-population est considérée comme acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée au résultat.* »

Devant cette situation, nous souhaiterions bénéficier d'un avis scientifique du Collège de la HAS qui indiquerait, à partir des évaluations menées, sur quelles orientations pourrait s'appuyer la stratégie de prise en charge de ce produit et qui préciserait si, du point de vue de la Haute Autorité de Santé, les informations disponibles permettent d'établir les conditions de l'efficacité de Sovaldi® dans le traitement de l'hépatite C.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de nos considérations distinguées.

La Directrice générale adjointe
de la santé,

Françoise WEBER

Le Directeur de la Sécurité Sociale

Thomas FATOME

Monsieur le Professeur HAROUSSEAU
Président de la HAS
2, avenue du Stade de France
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :
www.has-sante.fr