

**MEDICAMENT NON FACTURABLE EN SUS DES GHS**

**Historique des modifications :**

Janvier 2014/ AMM européenne/ publication EPAR sur le site EMA et avis HAS/alternatives/modification de l'ordonnance/HAS commission de transparence -SMR important /ASMR II ou III/ Prise en charge assurance maladie // EPAR résultats études pharmacocinétiques sur risque d'IAM du sofosbuvir au niveau des transporteurs OAT1/Pgp et des enzymes CYP/UGT1A1.

/ JO : inscription sur la liste de rétrocession, de l'agrément aux collectivités précisant les indications prises en charges par l'assurance maladie et l'obligation de mettre en place des RCP pour initier le traitement, du prix//.HAS/CEESP : avis d'efficience.

Janvier 2015/ publication sur le site du ministère d'une lettre

d'instruction relative à l'organisation de la prise en charge du VHC par les NAAD (<http://www.sante.gouv.fr/l-hepatite-c.html>)  
Avril 2015/ DGOS/ lettre d'instruction - Modification des conditions d'organisation des RCP en initiation de traitement/  
Mai 2015/ANSM: risque arythmies si co-administration amiodarone

Juin 2015/ Nouvelles recommandations de l'AFEF

Juillet 2015/nouvel EPAR risque bradycardie sévère/ troubles de la conduction association **Sovaldi/ Daklinza/ Amodiarone**

Août 2015/ HAS/Guide ALD N° 6 "Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses/ ANSM MAJ IAM-thesaurus

**Octobre 2015/ avis d'efficience HAS**

**Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)**

•Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;

•Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;

•Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)

Inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, essentielle pour la réplication du virus.

**Indication AMM**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf)

- Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes, en association avec d'autres médicaments (A)

**Indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie (JO du 4/11/2014)**

- Hépatite C chronique de l'adulte, en association avec d'autres médicaments:
  - présentant un stade de **fibrose hépatique F3 ou F4**;
  - présentant un stade de **fibrose hépatique F2 sévère**;
  - **quel que soit le stade de fibrose hépatique si :**
    - **infecté concomitamment par le VIH,**
    - **ou atteint de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique,**
    - **ou atteint de lymphome B associé au VHC.**

**AMM**

■ 16/01/2014

L'initiation du traitement est subordonnée à la tenue, d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire autorisée et formalisée** (listes de ces RCP sur le site du ministère de la santé et sur le site des ARS) DGOS - Lettre d'instruction du 30/04/2015 :

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Lettre\\_d\\_instruction\\_prise\\_en\\_charge\\_hepatite\\_C\\_30\\_avril\\_2015.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Lettre_d_instruction_prise_en_charge_hepatite_C_30_avril_2015.pdf)

**Avis de la Transparence**

■ 14/05/2014

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392\\_SOVALDI\\_Insc\\_PIC\\_Avis%20CT13392.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%20CT13392.pdf)

Par ailleurs, dans un avis du 05/02/2014, la HAS avait identifié les **alternatives thérapeutiques prises en charge par l'assurance maladie, dans le cadre de l'article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale :**

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/sovaldi\\_sofosbuvir\\_article\\_48\\_atu\\_2014\\_vf\\_2014-02-18\\_17-01-34\\_364.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/sovaldi_sofosbuvir_article_48_atu_2014_vf_2014-02-18_17-01-34_364.pdf)

**SMR important**

**ASMR II (importante)** dans la prise en charge de l'ensemble des adultes infectés par le VHC, **sauf pour les patients de génotype 3 naïfs** de traitement antiviral.

**ASMR III (modérée)** dans la prise en charge des adultes infectés par un VHC de **génotype 3 naïfs** de traitement antiviral.

→ 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**,

→ 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)

→ **Profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse** satisfaisant → la CT considère que SOVALDI®, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine:

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

- **Première des molécules nouvelles** qui, en association à d'autres antiviraux spécifiques ou non, pourrait permettre d'obtenir une **guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C**, avec ou sans manifestations extra-hépatiques.

→ La CT 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. L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique.

**La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.**

→ **Existence d'alternatives** pour traiter les patients avec des médicaments déjà pris en charge par l'assurance maladie (Incivo®, Pegasys®, Victrelis®, Viraferon-Peg®, Copegus® et Rebetol®) : besoin d'une **évaluation médico-économique** par la Commission évaluation économique et de santé publique.

→ **Efficacité évaluée dans 5 études de phase 3** (n = 1 568 sujets infectés par VHC génotype 1 à 6) : une étude conduite chez des sujets naïfs de tout traitement infectés par VHC **génotype 1, 4, 5 ou 6 en association avec peg-interféron alfa 2a (PEG) et ribavirine (RBV)**, et 4 autres études conduites chez des sujets infectés par VHC **génotype 2 ou 3 en association avec RBV** (une étude chez des sujets **naïfs** de tout traitement, une chez des sujets **intolérants/inéligibles** à l'interféron ou le refusant, une chez des sujets **ayant déjà reçu** un traitement à base d'interféron et une **chez tout type de sujets**, quels que soient leurs antécédents thérapeutiques ou leur aptitude à recevoir le traitement par interféron). Dans ces études, les sujets avaient une maladie hépatique compensée (cirrhose). Le SOF était administré à la dose de **400 mg une fois par jour**. La dose de RBV était calculée en fonction du poids, soit **1 000-1 200 mg/jour** en 2 doses fractionnées et la dose de PEG, le cas échéant, était de **180 µg par semaine**. La **durée** du traitement était **fixée** dans chaque étude et n'était pas guidée par les taux plasmatiques d'ARN du VHC des sujets (pas d'algorithme guidé par la réponse).

Étude **NEUTRINO** (étude 110) : HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6, sujets naïfs de tout traitement,

Étude **FISSION** (étude 1231) : HCC de génotype 2 ou 3, adultes naïfs de tout traitement,

Étude **POSITRON** (étude 107) : patients intolérants, inéligibles à l'interféron ou le refusant,

Étude **VALENCE** (étude 133/ NCT01682720) : étude **multicentrique, randomisée en double aveugle** contrôlée avec placebo, de l'association GS-7977 + RBV pendant 12 semaines chez des sujets **naïfs** de traitement ou **préalablement traités** présentant une infection chronique par le VHC de **génotype 2 ou 3**,

Étude **PHOTON-1** (étude 123/ NCT01667731) : patients co-infectés VHC/VIH,

Étude **2025** (phase 2, NCT01559844) : patients en attente de transplantation hépatique.

**Avis d'efficacité du CEESP (HAS) – Avril 2015 (publié en septembre 2015)**

La méthode utilisée par l'industriel sur laquelle repose le calcul des ratios coût-efficacité du sofosbuvir dans chaque sous-population soulève des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Ces réserves portent sur la stratégie évaluée, la validité des données d'efficacité, les analyses de sensibilité et la présentation des résultats. La HAS en conclue que la structure du modèle ne permet pas de répondre à l'analyse de l'efficacité du sofosbuvir **en fonction**

**des stades de fibrose** auquel le traitement est envisagé. Une analyse comparant l'efficacité **aux autres traitements de l'hépatite C chronique et en fonction du stade de fibrose** auquel ces traitements sont administrés permettrait de mieux documenter l'efficacité du traitement en vie réelle **par rapport à la situation actuelle.** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/sovaldi\\_15042014\\_avis\\_efficience.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/sovaldi_15042014_avis_efficience.pdf)

#### AVIS D'EXPERTS :

❖ **Recommandations conjointes IDSA (Infectious Disease Society of America) et AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) pour le diagnostic, le suivi et le traitement des patients atteints par le VHC :** « le traitement de toutes les personnes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C, est nécessaire à l'exception de celles dont l'espérance de vie est limitée (moins de 12 mois), due à des comorbidités non en relation avec le foie. L'initiation en urgence du traitement est recommandée chez les patients présentant une fibrose avancée ou une cirrhose Métavir F4 ».

<http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>

❖ **06-2015 :** L'AFEF a actualisé ses recommandations sur la prise en charge de l'hépatite C.

[http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws\\_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf)

❖ **05-2014 /Rapport DHUMEAUX, de recommandations du ministère chargé de la santé** sous la direction du Pr Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF sur la «**Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C en 2014**» :

- Il est d'ores et déjà souhaitable de proposer le traitement en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de **fibrose F3 ou F4**. Les patients au stade de **fibrose F2** devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts.
- Pour les patients F0 ou F1 en fonction de l'évolution de la maladie, souvent très lente durant de nombreuses années, autorisant le clinicien à surseoir à la prescription dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques, le traitement pourrait être différé.
- Il est aussi recommandé de traiter certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de **transplantation d'organe**, les **femmes ayant un désir de grossesse**, les **usagers de drogues**, les **patients co-infectés par le VIH** et les **personnes détenues** ainsi que les patients présentant des **manifestations extra-hépatiques** du virus de l'hépatite C.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002777/WC500167870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002777/WC500167870.pdf)

❖ **04-2014/Recommandations de l'European Association for the Study of Liver (EASL):**

<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>

❖ **07-2015/HAS/Guide ALD N°6 HCC:**

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap\\_ald\\_6\\_vhc\\_actualisation\\_dec\\_2007\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_vhc_actualisation_dec_2007_.pdf)

**Pertinence scientifique :** *Gane EJ et al, 2013 (phase 2, Medsafe) ; Jacobson IM et al, 2013 (études POSITRON et FUSION) ; Kowdley KV et al, 2013 (phase 2, ATOMIC) ; Lawitz E et al, 2013 (études NEUTRINO et FISSION) ; Osinusi A et al, 2013 ; Rodriguez-Torres M et al, 2013 ; Rapport DHUMEAUX 2014*

#### Références

**EMA advises on compassionate use of sofosbuvir.** Conditions of use defined for patients with chronic hepatitis C infection before or after liver transplantation (25/10/2013).

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/10/news\\_detail\\_001932.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001932.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

**ANRS et AFEF: Rapport DHUMEAUX :**

« **Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C en 2014** »

**Recommandations 2014 :** [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Prise\\_en\\_charge\\_Hepatitis\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf)

**AFEF :** [http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2013/20130702-140724645/src/nws\\_fullText/fr/Texte%20AFEF%20ANRS%20Rapport%20hépatites%20virales.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2013/20130702-140724645/src/nws_fullText/fr/Texte%20AFEF%20ANRS%20Rapport%20hépatites%20virales.pdf)

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

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

- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al, Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):34-44.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al, POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1867-77.
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I et al, Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2013 Jun 15;381(9883):2100-7.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al, Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1878-87. [Essais de phase III NEUTRINO et FISSION]
- Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T et al, Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013 May;13(5):401-8.
- 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](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)
- Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ et al, Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Aug 28;310(8):804-11.
- Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatites.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf)
- Prise de position de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (**SPILF**), l'Association Française pour l'Etude du Foie (**AFEF**), la Société Française de Lutte contre le Sida (**SFLS**), et la Société Nationale Française de Médecine Interne (**SNFMI**) sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VHC de première génération chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, de génotype 1. Mars 2013. Disponible sur :  
<http://vih.org/sites/default/files/RecomandationsIPantiVHC%20coinfection%20VIHVHC220313.pdf>
- Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV et al, Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. J Hepatol. 2013 Apr;58(4):663-8.
- Site du ministère de la santé: <http://www.sante.gouv.fr/l-hepatite-c.html>