

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

SOFOSBUVIR

Nom commercial :

SOVALDI®

OMEDIT IDF 2015

Version : 11

Création : Octobre 2013
Révision : Novembre 2015

MEDICAMENT NON FACTURABLE EN SUS DES GHS

Initiation du traitement dans le cadre d'une RCP qui doit être autorisée et formalisée <http://www.sante.gouv.fr/l-hepatite-c.html>.

- 1) Lettre d'instruction : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Lettre_d_instruction_prise_en_charge_hepatite_C_30_avril_2015.pdf
- 2) Fiche RCP : pour la région IDF, voir à la fin de ce document
- 3) Liste des services experts hépatites : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/service_experts_DGOS_101214.pdf

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiviral à action directe- Code ATC : J05AX15.

MAJ 11/2015 – EXTRAITS EPAR – Source EMA Rév 5 du 21/09/2015

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf

PHARMACOVIGILANCE

► **Risque d'arythmies avec Harvoni ou Sovaldi en association avec Daklinza lors de la co-administration avec l'amiodarone** – (ANSM 06/05/2015 : Lettre aux professionnels de santé). <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-d-arythmies-avec-Harvoni-ou-Sovaldi-en-association-avec-Daklinza-lors-de-la-co-administration-avec-l-amiodarone-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

En raison de la **longue demi-vie de l'amiodarone**, une **surveillance appropriée** doit être également effectuée chez les patients ayant arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et devant commencer un traitement par Harvoni ou par Sovaldi en association avec Daklinza.

MODALITES DE PRESCRIPTION

- Liste I
- Inscrit sur la liste de rétrocession
 - o La PUI conserve pour chaque patient la preuve de la RCP, copie de l'ordonnance et des délivrances successives
 - o Délivrance au maximum pour 28 jours
- Médicament soumis à prescription médicale restreinte :
 - o **Médecins habilités à prescrire** : hépato-gastro-entérologues, infectiologues et internistes, **d'origine hospitalière**.
 - o La décision de traiter ainsi que les modalités du suivi des patients doit être réalisé lors de **réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)**¹
 - o Ces RCP sont mises en place :
 - Soit **au sein des services experts** de lutte contre les hépatites virales, dans le cadre de leur mission de coordination (liste mise à jour sur le site du ministère de la santé)
 - Soit, **après accord de l'ARS**², dans d'autres établissements hospitaliers (publics ou privés). *Les médecins exerçant en milieu hospitalier, hors établissement disposant d'un service expert de lutte contre les hépatites virales, adresseront leur demande de mise en place d'une RCP à l'ARS dont dépend l'établissement. Liste qui sera disponible sur le site de l'ARS :* <http://www.ars.iledefrance.sante.fr/index.php?id=182708>

POSOLOGIE

Sovaldi® = **un comprimé dosé à 400 mg une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.**
Ribavirine= 1 000 mg si poids < 75 kg / = 1 200 mg si poids ≥ 75 kg par VO en 2 doses fractionnées, avec de la nourriture.

¹ Voir fiche RCP AP-HP à la fin de ce document et sur site de l'AFF.

² http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Lettre_d_instruction_prise_en_charge_hepatite_C_30_avril_2015.pdf

Sovaldi® doit être utilisé en **association** avec d'autres médicaments. Le(s) médicament(s) co-administré(s) et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi® sont indiqués dans le tableau suivant.

Population de patients*	Traitement	Durée	Remarques
HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi® + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines ^{a, b}	- Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié: * au peginterféron alfa → réduire la dose, voire d'arrêter le traitement (cf RCP du peginterféron alfa) * à la ribavirine → modifier la dose ou d'arrêter le traitement, si nécessaire, jusqu'à ce que l'EI disparaisse ou que sa gravité diminue. -En cas d' arrêt définitif des autres médicaments utilisés en association avec Sovaldi®, Sovaldi® doit être également arrêté.
	Sovaldi® + ribavirine <i>Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa</i>	24 semaines	
HCC de génotype 2	Sovaldi® + ribavirine	12 semaines ^b	
HCC de génotype 3	Sovaldi® + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines ^b	
	Sovaldi® + ribavirine	24 semaines	
Patients atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	Sovaldi® + ribavirine	Jusqu'à la transplantation hépatique ^c	

*Comprend les patients co-infectés par le VIH.

a. L'association Sovaldi®/ribavirine/peginterféron alfa n'a pas été étudiée **spécifiquement** chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement traités.

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

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

• **Co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC**

+ **Daclatasvir** : 1 comprimé de Sofosbuvir 400 mg par jour pendant 24 semaines de traitement associé à 60 mg de Daclatasvir (1 prise par jour), par voie orale avec ou sans nourriture.

• **Modification de la dose**

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 sont :

Etat cardiaque	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/j si :	Arrêter la ribavirine si :
Absence de cardiopathie	Taux d'hémoglobine < 10 g/dL	< 8,5 g/dL
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/j**, puis d'augmenter encore la dose jusqu'à **800 mg/j**. Cependant, il n'est **pas recommandé** d'augmenter la ribavirine à la **dose prescrite initialement** (1 000 mg à 1 200 mg/j).

• Populations particulières de patients

❖ Insuffisance rénale (IR) :

- **IR légère ou modérée** : aucun ajustement de dose
- **IR sévère** (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse : sécurité d'emploi et dose appropriée non établies
- Si en association avec la **ribavirine** +/- le peginterféron alfa, consulter également le RCP de la ribavirine pour les patients présentant une **clairance de la créatinine (CICr) < 50 mL/min**.

❖ Insuffisance hépatique (IH) :

- **IH légère, modérée ou sévère** (score de Child-Pugh-Turcotte A, B ou C) : aucun ajustement de dose nécessaire.
- **Cirrhose décompensée**: sécurité et efficacité non établies.

MODALITES D'ADMINISTRATION

- Voie orale : avaler le **comprimé entier**.
- **Ne pas croquer ni écraser** le comprimé pelliculé en raison du **goût amer du principe actif**.
- Le comprimé doit être **pris avec de la nourriture**.
- Vomissements :
 - Si vomissement **dans les 2 heures suivant la prise** : **prendre un autre comprimé**.
 - Si vomissement **plus de 2 heures après la prise** : il n'est **pas nécessaire de prendre un autre comprimé** (*ces recommandations reposent sur la cinétique d'absorption du sofosbuvir et du GS-331007 qui tend à indiquer que la majorité de la dose est absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise*).
- Oublis de dose :
 - Si oubli de prendre une dose et **connaissance de cet oubli dans les 18 heures qui suivent la prise habituelle** : **prendre le comprimé le plus tôt possible** et prendre ensuite la dose suivante comme prévu.
 - Si oubli de prendre une dose et **connaissance de cet oubli plus de 18 heures après** : **attendre et prendre la dose suivante comme prévu. Ne pas prendre de double dose**.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas utiliser en monothérapie mais **en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection à VHC**.
- **En cas d'arrêt définitif des autres médicaments** utilisés en association avec Sovaldi®, **Sovaldi® doit également être arrêté**. Consulter le RCP des médicaments prescrits en association avec Sovaldi® **avant de commencer** le traitement par Sovaldi®.
- **Bradycardie sévère et troubles de la conduction : en association avec Daklinza®** lors de la co-administration avec l'**amiodarone** avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est **pas établi**.
 - L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une **mise en jeu du pronostic vital**.
 - Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Sovaldi® + Daklinza® qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.
 - **Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement** les patients lors de l'initiation du traitement par Sovaldi® + Daklinza®.

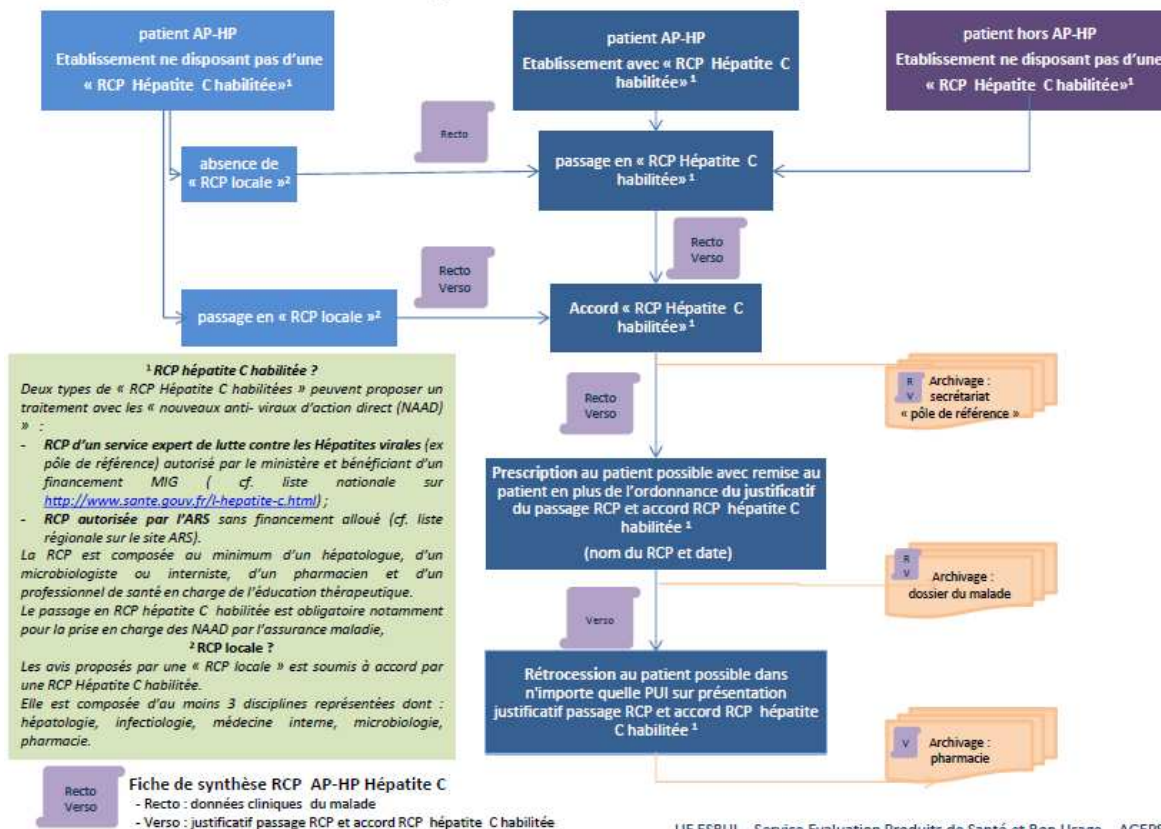
- Les patients identifiés comme étant à risque élevé de **bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier** adapté.
- Compte tenu de la **longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par Sovaldi® en association avec Daklinza®**
 - **Tous les patients traités par Sovaldi® + Daklinza® et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.**
- **Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et préalablement traités :**
 - Sovaldi® n'a pas été étudié dans le cadre d'une étude de phase 3 chez ces patients. Par conséquent, la **durée optimale** du traitement **n'a pas été établie dans cette population**.
 - Une **prolongation** de la durée du traitement par sofosbuvir, peginterféron alfa et ribavirine **au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines**, devrait être **considérée** en particulier pour les **sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles** aux traitements à base d'interféron : fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC.
 - **Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 5 ou 6 :**
 - Les données cliniques qui sous-tendent l'utilisation de Sovaldi® chez ces patients sont **très limitées**.
 - **Traitement sans interféron pour l'infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 :**
 - Les traitements à base de Sovaldi® mais **sans interféron** chez ces patients n'ont **pas fait l'objet d'études de phase 3**.
 - Le **traitement et la durée de traitement optimaux** n'ont pas été établis.
 - Ce type de traitements ne devra être utilisé **que pour les patients intolérants ou inéligibles** au traitement par **interféron** et **devant être traités de façon urgente**.
 - **Co-administration avec d'autres agents antiviraux à action directe anti-VHC :**
 - Sovaldi® doit être co-administré avec **d'autres médicaments antiviraux à action directe** uniquement s'il est estimé que, d'après les données disponibles, le **bénéfice est supérieur aux risques**.
 - Il n'existe **pas de données** étayant l'administration concomitante de Sovaldi® et du **télaprévir** ou du **bocoprévir** : une telle co-administration est **déconseillée**.
 - **Utilisation concomitante avec la ribavirine pendant la grossesse :** les **femmes en âge de procréer** ou leur **partenaire de sexe masculin** doivent utiliser une **méthode de contraception efficace** au cours du traitement et pendant un certain temps après la fin du traitement (cf RCP de la ribavirine).
 - **Utilisation avec des inducteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) :** ce type de médicaments **ne doit donc pas être utilisé** avec Sovaldi®
 - Les médicaments qui sont de **puissants inducteurs** de la P-gp dans l'intestin (comme la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la carbamazépine et la phénytoïne) **peuvent diminuer significativement** les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui en **réduit l'effet thérapeutique**.
 - **Insuffisance rénale (IR) :**
 - **IR sévère** (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou **IR terminale nécessitant** une hémodialyse : **sécurité non évaluée**. De plus, la **dose appropriée n'a pas été établie**.
 - Lorsque Sovaldi est utilisé en association **avec la ribavirine ou le peginterféron alfa plus la ribavirine**, consulter également le RCP de la ribavirine pour les patients présentant une clairance de la créatinine (CICr) < 50 mL/min
 - **Co-infection VHC/VHB (virus de l'hépatite B) : absence de données**

- **Population pédiatrique** (enfants et adolescents < 18 ans) : utilisation de Sovaldi® **non recommandée** car la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans cette population.
- **Etudes menées avec l'association avec le Daclatasvir (RCP de l'ATU du DACLATASVIR)** : *Ce RCP mentionne « que ce médicament doit être utilisé en association avec le sofosbuvir et que les données limitées de l'essai AI444040 ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'ajout de la ribavirine dans le schéma thérapeutique ».*
- **Patients avec infection à VHC de génotype 1,2,3** : Daclatasvir en association à sofosbuvir (+/- ribavirine) pendant 24 semaines a été étudié dans le cadre d'une étude pilote chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 2 ou 3, non cirrhotiques.
- **Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 4** : Daclatasvir en association à Sofosbuvir **n'a pas été testée spécifiquement** chez ces patients et son utilisation dans cette population repose sur une extrapolation sur la base des données in vitro en faveur d'une activité pangénotypique de chacun des 2 antiviraux et des résultats d'efficacité de Daclatasvir en association à peginterféron et ribavirine chez 12 patients infectés par un génotype 4 suggérant une activité du Daclatasvir au moins comparable à celle documentée chez les patients de génotype 1.

COMAI - AP-HP
 12 mai 2015

COMEDIMS - AP-HP

Modalités d'organisation des RCP hépatite C AP-HP



Fiche de synthèse RCP AP-HP Hépatite C

Recto : à compléter par le médecin demandeur avant passage en RCP

Date de la demande :	Médecin prescripteur :	Numéro de fax :
		Hôpital :

Nom et prénom :

Date de naissance : Homme Femme

Médecin traitant :

Maladie virale :

Génotype du VHC : 1a 1b 2 3 4 5 6 autre : ARN du VHC (UI/mL) : (Log) :

Mode de contamination (et année) : Date de la première sérologie HCV+ :

Maladie hépatique :

Cirrhose <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
Fibroscan (kPa) :	Fibrotest :	Fibromètre :	PBH (date :) : A F
Endoscopie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Date :	Varices œsophagiennes <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Grade :
CHC <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		Ascite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Patient sur liste d'attente de greffe <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		Greffe hépatique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Date :

Manifestations extrahépatiques :

Cryoglobulinémie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Vascularite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Lymphome B associé <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
--	---	--

Co-morbidités :

Taille (m) :	Poids (kg) :	Diabète <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Alcool :..... verres/semaine		Usage de drogues en cours <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Infection VHB <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Dialyse <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Greffe rénale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Infection VIH <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	CD4 (mm3) :	ARN VIH (UI/mL) :

Traitement anti-VIH :

Autre traitement habituel :

Bilan biologique :

ASAT (UI/L)	Bilirubine totale (µmol/L)	Hémoglobine (g/dL)
ALAT (UI/L)	Plaquettes (G/L)	Polynucléaires Neutrophiles (G/L)
GGT (UI/L)	TP (%)	Clairance créatinine (mL/min)
Albumine (g/L)	Score de Child	Score de MELD

Statut thérapeutique de la maladie : Non traitée antérieurement Déjà traitée*

*Traitements déjà réalisés :

	Durée (semaines)	Réponse
PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de protéase + PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de NSSB + ribavirine		
Inhibiteur NSSB + PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur NSSB + inhibiteur NSSA		
Inhibiteur NSSB + inhibiteur protéase		
Autre :		

Proposition de prise en charge

Surveillance Nécessité d'examen complémentaires Mise sous traitement

Mise sous traitement

Application du référentiel Traitement hors référentiel Essai thérapeutique

Médicament(s) proposé(s) :	Posologie(s) :	Durée(s) :

Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social...) :

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
SOFOSBUVIR
 Nom commercial :
SOVALDI®

OMEDIT IDF 2015

Version : 11

Création : Octobre 2013
 Révision : Novembre 2015

COMAI AP-HP



COMEDIMS AP-HP

Verso à photocopier et à remettre au malade comme justificatif de RCP en vue de la dispensation par la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital

Nom et prénom :	
Date de naissance :	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme

RCP « locale » ou « pôle de référence »		
Hôpital :		
Personnes présentes à la RCP et disciplines représentées*		
Hépatologue :	Infectiologue :	
Virologue :	Interniste :	
Pharmacien :	Autre :	
<u>Proposition de prise en charge par RCP</u> <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Nécessité d'examens complémentaires <input type="checkbox"/> Mise sous traitement		
<u>Mise sous traitement</u> <input type="checkbox"/> Application du référentiel <input type="checkbox"/> Traitement hors référentiel <input type="checkbox"/> Essai thérapeutique		
Médicament(s) proposé(s) :	Posologie(s) :	Durée(s) :
Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social...) :		

Validation pôle de référence	
Hôpital :	Nom du médecin et signature :
Date :	

A l'occasion du premier renouvellement à 28 jours sera réalisé à minima :
 - le suivi de la charge virale
 - un échange avec le professionnel en charge de l'éducation thérapeutique

Cadre réservé à la pharmacie dans le cadre du suivi de la dispensation***

* au moins 3 disciplines représentées parmi : hépatologie, infectiologie, médecine interne, virologie, pharmacie
 ** Conserver un exemplaire dans le dossier du malade et un autre par le secrétariat de la RCP pôle de référence Hépatite C
 *** Conserver à minima une copie du verso comme justificatif de tenue du RCP pôle de référence Hépatite C à la pharmacie