

**MEDICAMENT NON FACTURABLE EN SUS DES GHS**

**Harvoni® fait l'objet d'une surveillance renforcée et d'un Plan de Gestion des Risques**

L'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une RCP autorisée et formalisée.

**Historique des modifications:**

Juin 2015/ Fin du dispositif pérenne de prise en charge en attente de financement le 18/06/2015  
Juillet 2015/ EPAR rév 2 : MAJ / risque bradycardie sévère / troubles de la conduction si co-administration avec amiodarone  
Août 2015/ HAS/Guide ALD N° 6 Hépatite C Chronique// ANSM-MAJ Thesaurus IAM 06/2015  
Novembre 2015/ HAS Avis d'efficacité Harvoni®  
Décembre 2015/ EMA – MAJ EPAR : nouvelles recommandations / durée du traitement et de co administration avec ribavirine  
**Mars 2016/ EMA – MAJ EPAR : modification des recommandations des génotypes 5 et 6.**

**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)

**INDICATIONS AMM**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf)

- Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes. (A)

**Indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie (arrêté du 12 juin 2015/ JO du 17/06/2015)**

- **Traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte de génotypes 1, 3 ou 4**
  - présentant un stade de fibrose hépatique F3 ou F4;
  - présentant un stade de fibrose hépatique F2 sévère;
  - infecté concomitamment par le VIH, quel que soit le stade de fibrose hépatique;
  - atteint de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique, quel que soit le stade de fibrose hépatique;
  - atteint de lymphome B associé au VHC, quel que soit le stade de fibrose hépatique.

**AMM**

■ Oui Européenne 17/11/2014

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_Initial\\_authorisation/human/003850/WC500173601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/003850/WC500173601.pdf)

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**

■ 04/03/2015 SMR important /ASMR mineure IV

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13953\\_HARVONI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT%2013953.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13953_HARVONI_PIC_INS_Avis2_CT%2013953.pdf)

► **Pertinence scientifique :**

• **Efficacité et tolérance :** critère principal de jugement dans toutes les études : **réponse virologique soutenue (RVS)**

- **3 études cliniques de phase III**, non contrôlées, ouvertes, réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, avec une maladie hépatique compensée :

- 2 études chez des **patients naïfs de traitement** : étude **ION-1** ayant inclus (n=865 patients non cirrhotiques et cirrhotiques) ; et étude **ION-3** (n= 647 patients non cirrhotiques).

- 1 étude chez des **patients en échec d'un précédent traitement** : **étude ION-2** (n=440 patients cirrhotiques et non cirrhotiques, en échec d'un précédent traitement à base de peginterféron + ribavirine ± inhibiteurs de protéase du VHC (bocéprévir/télaprévir)).

- 1 étude de phase 3 **ION-4** chez les Co-infectés VIH/VHC (GS-US-337-0115, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073656>)

**Tolérance :** globalement satisfaisante ; EI les plus fréquemment observés (≥ 1/10): fatigue et céphalées

*Kris V Kowdley et al, 2014 (ION-1) ; Nezam Afdhal et al, 2014 (ION-3, ION-2)*

● **Populations particulières** : 5 études cliniques de phase II et une étude académique, évaluant l'efficacité de sofosbuvir/lédipasvir dans des populations particulières :

- **ERADICATE** chez les patients co-infectés par le VIH,
- **ELECTRON 2** chez les patients de génotype 3,
- **SIRIUS** chez les patients cirrhotiques en échec à un précédent traitement par IP, (GS-US-337-0121, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01965535>)

Dans l'étude SIRIUS, 5 patients infectés par le génotype 1 ont rechuté après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine. Des VAR de la NS5A ont été détectés lors de la rechute chez 5/5 patients. Après 12 semaines de traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine chez des patients préalablement traités présentant une cirrhose compensée (SIRIUS, n = 77), 8/8 patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur > 100 ont obtenu une RVS12.

- **LONESTAR** chez les patients en échec à un précédent traitement par IP
- **SOLAR 1et 2** chez les patients avec décompensation hépatique, pré-transplants et post-transplants. (GS-US-337-0123, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01938430>)

Dans l'étude SOLAR-1, 13 patients infectés par le génotype 1 ont rechuté après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine. Des VAR de la NS5A ont été détectés au moment de la rechute chez 11/13 patients. Après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 semaines chez des patients en situation de post-transplantation hépatique présentant une maladie hépatique compensée (SOLAR-1), aucun des patients (n = 8) porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une variation de la sensibilité au lédipasvir d'un facteur > 100 n'a rechuté. Après un traitement par lédipasvir/sofosbuvir avec ribavirine pendant 12 semaines chez les patients présentant une maladie décompensée (quel que soit le statut vis-à-vis de la transplantation), 3/7 patients porteurs à l'inclusion de VAR de la NS5A conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur > 100 ont rechuté, contre 4/68 patients ne présentant aucun VAR à l'inclusion ou présentant des VAR conférant une sensibilité au lédipasvir réduite d'un facteur ≤ 100.

► La CT considère que Harvoni®, apporte une ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir actuellement disponibles, dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4, compte tenu :

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

La CT souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'HCC. Elle est favorable au statut de **médicament d'exception**.

#### **AVIS D'EXPERTS :**

● **02-2016** : L'AFEF a actualisé ses recommandations sur la prise en charge de l'hépatite C.

[http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations\\_AFEF\\_HepatiteC\\_Final-02-2016.pdf](http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations_AFEF_HepatiteC_Final-02-2016.pdf)

● **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>

● **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>

►**HAS/Guide ALD N°6 HCC juillet 2015:**

[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)

**HAS Avis d'efficience du 26/05/2015:** Extraits « Des réserves méthodologiques invalident les résultats tels que présentés par les auteurs dans l'analyse de référence → **l'efficience du ledipasvir en association avec le sofosbuvir n'est pas démontrée**... Faute de données d'efficacité publiées, les résultats présentés ne tiennent pas compte de tous les comparateurs actuellement envisageables, notamment l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans dasabuvir pourtant prise en compte dans l'analyse d'impact budgétaire. Cette stratégie aurait constitué un comparateur pertinent dans l'analyse de l'efficience et son absence limite de façon importante la portée des résultats présentés. Par ailleurs, les erreurs identifiées au cours de l'analyse limitent également fortement la confiance accordée aux résultats présentés... La CEESP souhaite préciser que les RDCR obtenus pour le produit évalué sont fortement dépendants des prix simulés pour les nouveaux antiviraux d'action directe, et en particulier du prix du sofosbuvir, qui rend fréquemment les stratégies à base de sofosbuvir Harvoni® (ledipasvir/sofosbuvir) non efficaces à l'inverse des stratégies plus anciennes. Un prix inférieur du sofosbuvir modifierait la liste des stratégies sur la frontière d'efficience et leurs niveaux de RDCR. Compte tenu des nombreuses évolutions récentes dans la prise en charge de l'hépatite C, la CEESP **recommande une réévaluation de l'efficience de l'ensemble des traitements de l'hépatite C.** »

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/harvoni\\_-\\_avis\\_defficience\\_m.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/harvoni_-_avis_defficience_m.pdf)

#### Références :

Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V et al, Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS), Lancet Infect Dis. 2015 Apr;15(4):397-404.

Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al ; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):649-59.

Kris V. Kowdley et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370:1879-1888 May 15, 2014 (**ION-1**)

Naggie S, Cooper C, Saag M et al ; ION-4 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med. 2015 Aug 20; 373(8):705-13.

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

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

**JUSTIFICATIF**

Dénomination Commune Internationale :

**Lédipasvir/Sofosbuvir**

Nom commercial :

**HARVONI®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 6

Création : Mars 2014  
Révision : Mars 2016