

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 juin 2016

Antiviraux d'action directe

Motif de l'examen	Saisine de la ministre des affaires sociales et de la santé en date du 19 mai 2016 sur les modalités de prise en charge des antiviraux d'action directe pour les patients au stade F2 de fibrose hépatique, liée à une infection chronique par le virus de l'hépatite C
Indication concernée	En association dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes.

01 CONTEXTE

La commission de la Transparence, a entre mai 2014 et avril 2015 évalué 5 spécialités d'antiviraux d'action directe : sofosbuvir (SOVALDI, avis du 14/05/2014), daclatasvir (DAKLINZA, avis du 17/12/2014), siméprévir (OLYSIO, avis du 17/12/2014), association fixe de sofosbuvir et de lédipasvir (HARVONI, avis du 04/03/2015), association fixe d'ombitasvir, paritaprévir et ritonavir (VIEKIRAX, avis du 01/04/2015) et dasabuvir (EXVIERA, avis du 01/04/2015).

La mise sur le marché de ces nouveaux antiviraux d'action directe a profondément modifié la stratégie de traitement des malades infectés par le virus de l'hépatite C et la Commission a, lors de ses premières évaluations, émis des recommandations définissant la population de patients chez qui ces AAD pouvait être proposés. Il s'agit de :

- en priorité, tous les patients dont la maladie hépatique était au stade de fibrose hépatique F3 ou F4 ;
- certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose hépatique, 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.

Il était également suggéré de traiter les patients au stade de fibrose hépatique F2 dans des délais courts.

Les données issues des essais réalisés sur ces médicaments ont aussi permis d'identifier une certaine difficulté à traiter les patients infectés par un VHC de génotype 3.

Pour les patients au stade de fibrose hépatique F0 ou F1 asymptomatiques, considérant l'évolution très lente de la maladie, durant de nombreuses années, la Commission avait estimé que le traitement pouvait être différé, en fonction de l'évolution de la fibrose et dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques.

Depuis ces avis, les patients ciblés par les arrêtés d'inscription des antiviraux d'action directe ont été, pour leur grande majorité, traités. Il s'agit des adultes :

- au stade de fibrose hépatique F3 ou F4 ;
- au stade de fibrose hépatique F2 sévère, sans que ce terme soit défini ;
- et, quel que soit le stade de fibrose hépatique, des patients :
 - infectés concomitamment par le VIH,
 - atteints de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatiques,
 - atteints de lymphome B associé au VHC.

Depuis la publication de ces recommandations, les patients devant être traités l'ont été en priorité. Il se pose la question des patients au stade de fibrose hépatique F2. La Commission a, en mars 2016, réévalué la spécialité DAKLINZA (daclatasvir) et a fait de nouvelles recommandations de traitement des patients adultes ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (avis du 16 mars 2016).

L'agence européenne du médicament (EMA) a décidé en date du 15 avril 2016 de réévaluer les antiviraux d'action directe du VHC en raison de deux signaux de tolérance :

- un risque de récurrence de carcinomes hépato-cellulaires chez certains malades traités par ces médicaments,
- un risque de réactivation du virus de l'hépatite B (antigène HBs positif ou antigène HBs négatif et anti HBc positif) chez certains malades co-infectés VHB-VHC et traités par antiviraux d'action directe de l'hépatite C.

Ces signaux de tolérance doivent donc être pris en compte dans la stratégie de traitement des patients.

02 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION¹

La commission de la Transparence de la HAS émet de nouvelles recommandations de traitement, élargissant les populations éligibles aux antiviraux d'action directe. Conformément à la saisine, ces recommandations ne concernent pas les patients aux stades de fibrose hépatique F0 et F1, qui feront l'objet d'un avis ultérieur.

02.1 Traitement individuel de l'infection chronique par le VHC

Dans une approche individuelle du traitement de l'infection chronique par le VHC, ces antiviraux d'action directe sont destinés en priorité aux patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose \geq F2, ainsi que de ceux qui, indépendamment du degré de fibrose, ont l'une des affections ou conditions suivantes:

- greffe ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe),
- hémodialyse,
- co-infection par le VIH,
- manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C,
- infection par un virus de génotype 3,
- facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique²).

02.2 Traitement collectif de l'infection chronique par le VHC

Dans une approche collective du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus, à savoir :

- les femmes enceintes³ ou ayant un désir de grossesse,
- les usagers de drogues,
- les personnes incarcérées,
- ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC,

devraient pouvoir bénéficier de ces nouveaux antiviraux d'action directe, quel que soit leur stade de fibrose hépatique.

¹ Le résumé des caractéristiques du produit de chacun des antiviraux d'action directe et des médicaments auxquels ils peuvent être associés doivent être strictement respectés.

² Pour les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C, le risque de réactivation justifie un suivi attentif de la réplication du virus de l'hépatite B et les mesures thérapeutiques adaptées, en cas de réactivation objectivée.

³ La prescription des AAD chez la femme enceinte doit être mesurée eu égard aux risques. Il est rappelé l'effet tératogène de la ribavirine.