



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DU COLLÈGE

Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux d'action directe (AAD)

Élargissement du périmètre de remboursement

Date de validation par le collège : 7 décembre 2016

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication – information
5, 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
Recommandations du Collège.....	8
Abréviations	10
Références	11
Annexes.....	12

Préambule

En juin 2014, le Collège de la HAS s'est prononcé en faveur d'une stratégie de déploiement du traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) par les médicaments antiviraux d'action directe (AAD).

Suite à la saisine de la ministre des Affaires sociales et de la Santé le 19 mai 2016, la commission de la transparence et la commission évaluation économique et de santé publique de la HAS ont rendu, respectivement, les 19 et 11 octobre 2016, leurs avis^{1,2} relatifs au traitement de l'ensemble des patients infectés par le VHC par les nouveaux AAD.

Dans la continuité des avis précédents et de la stratégie proposée, et après avoir entendu les conclusions des commissions de la transparence et évaluation économique et de santé publique, le Collège recommande désormais l'élargissement du périmètre de remboursement des AAD.

Des travaux portant sur la stratégie de prévention et de dépistage viendront compléter cette recommandation de traitement.

Conclusions de la commission de la transparence

La commission de la transparence (CT) a réévalué l'ensemble des spécialités d'AAD disponibles. Dans les indications retenues par leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) respectives, elle a pris en compte les études disponibles avec les différentes combinaisons d'AAD, montrant une efficacité virologique importante, supérieure à 90 % dans la plupart des groupes de patients, avec un bon profil de tolérance et des durées nécessaires de traitement variant de 8 à 24 semaines, selon les cas.

Dans l'objectif de :

- ralentir l'évolution de la fibrose hépatique,
- éviter l'émergence de manifestations extra-hépatiques liées à l'infection chronique par le VHC,
- éviter la transmission du virus,

elle a considéré que les patients aux stades de fibrose modérée ou minime, en l'absence de cirrhose et d'antécédent de traitement, peuvent désormais bénéficier d'un traitement par AAD de 8 à 12 semaines sans adjonction de ribavirine.

Par ailleurs, elle a souligné que les nouvelles données disponibles, notamment celles d'utilisation en vie réelle, suggéraient un impact favorable sur la morbi-mortalité de ces nouvelles associations thérapeutiques. En raison de quelques signaux de survenue d'effets indésirables (risques de réactivation du virus de l'hépatite B³ chez des patients co-infectés, possible risque de récurrence d'un carcinome hépatocellulaire⁴) ou des incertitudes sur l'observance effective, la CT a préconisé un suivi à long terme des patients afin de documenter l'impact des AAD en conditions réelles d'utilisation.

La commission a également défini les schémas thérapeutiques préférentiels chez les patients naïfs, sans ou avec cirrhose compensée. Compte tenu des données limitées et de la complexité de la prise en charge des populations particulières, elle a considéré que les stratégies thérapeutiques pour ces populations devaient être définies dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) en tenant compte des recommandations spécifiques (EASL, AFEF, ANRS). Il s'agit notamment des patients :

¹ Avis de réévaluation de la commission de la transparence sur les antiviraux d'action directe du 19 octobre 2016

² Avis de la commission évaluation économique et de santé publique du 11 octobre 2016 : non publié

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500217496.pdf

⁴ Observations de récurrence de carcinomes hépatocellulaires guéris ou carcinomes hépatocellulaires graves sous AAD sans que la relation de cause à effet ait été authentifiée.

- en échec d'un premier traitement par AAD ;
- insuffisants rénaux si leur débit de filtration glomérulaire est < 30 mL/min, hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
- ayant une cirrhose grave, compliquée Model For End-Stage Liver Disease (MELD) > 18 (pas d'inclusion de patients Child C dans les études), des facteurs d'aggravation (âge > 65 ans, albumine < 35 g/L, Na < 135 MEq/L, consommation excessive d'alcool, usage de drogues intra-veineuses...) ou des antécédents de cirrhose grave ;
- en pré ou post-transplantation hépatique ;
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire,
- co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) ou un autre virus à tropisme hépatique ;
- dont les comorbidités et/ou le traitement habituel nécessitent des précautions d'emploi et/ou la prise en compte des interactions médicamenteuses avec les AAD ;
- ayant une hépatite C aiguë.

Elle a souligné que ces schémas devront être actualisés à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de traitement de l'hépatite C chronique (mise à disposition prochainement de traitements plus courts).

Aussi, considérant ses recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées le 20 juin 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance actuellement observée, le fait que la plupart des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, **la commission a estimé que le traitement peut désormais être proposé à l'ensemble des patients ayant une infection chronique par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (non inclus dans les précédentes recommandations). Dans ce dernier groupe de patients, elle a estimé qu'une information détaillée doit être fournie au patient et à son médecin traitant et la décision thérapeutique devra être partagée avec le patient, en expliquant notamment le caractère lentement évolutif de la maladie, les bénéfices et les risques potentiels d'un traitement et les possibilités à venir de schémas thérapeutiques encore plus courts que ceux actuellement disponibles.**

La commission recommande un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR \geq 3) et une cirrhose après guérison virologique pour permettre la détection précoce du carcinome hépatocellulaire (CHC) dont le risque diminue mais persiste après éradication virale.

Pour les patients à un stade moins avancé, et en particulier pour les patients F0/F1 asymptomatiques qui choisiront d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore court, elle a recommandé un suivi clinique commun à tous les AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation et de mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation.

Par ailleurs, elle recommande une surveillance renforcée des patients exposés aux effets indésirables (pharmacovigilance) afin de mieux documenter la tolérance des traitements dans une population plus large, en particulier chez les patients :

- co-infectés par le VHB ;
- ayant un antécédent de CHC⁵.

La commission a également relevé un risque important de développement de résistances justifiant l'utilisation appropriée de ces médicaments et l'optimisation de l'observance.

⁵ Il est rappelé que le traitement par AAD en cas de traitement palliatif de CHC n'est pas indiqué.

Conclusions de la commission évaluation économique et de santé publique

La commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) a évalué les modélisations développées par les industriels dans le cadre des avis d'efficacité déposés à la HAS ou des modélisations publiées dans la littérature scientifique. L'objectif était d'identifier les conditions dans lesquelles l'élargissement du périmètre de remboursement des nouveaux AAD aux patients aux stades de fibrose hépatique F0 et F1 pourrait être efficient.

Les modélisations analysées n'ont pas permis à la CEESP de quantifier avec précision l'efficacité attendue d'un traitement par AAD aux stades précoces F0-F1 de la maladie. Les études étaient très hétérogènes ; les valeurs absolues de ratio différentiel coût-résultat (RDCR) et la conclusion en termes d'efficacité variaient fortement selon les études (de 14 000 euros/QALY à 538 000 euros/QALY). La CEESP a souligné que, selon ces modélisations, les traitements par antiviraux d'action directe dès le stade précoce procuraient principalement des gains en santé fondés sur l'amélioration de la qualité de vie et non sur la durée de vie des patients traités. En effet, dans les études françaises, les stratégies de traitement tardif ou précoce généraient quasiment (1) ou exactement (2) le même nombre d'années de vie alors que le nombre de QALY gagnés variait davantage. Ainsi, dans les résultats de la dernière étude française (2), le score d'utilité (coefficient de pondération de la durée de vie par la qualité de vie) passait ainsi de 0,82 à 0,95, après guérison virologique, ce qui expliquait une grande partie du gain en QALY.

Par ailleurs, la CEESP a considéré que les modélisations analysées ne permettaient pas de documenter l'efficacité d'un traitement par AAD molécule par molécule et ne permettaient donc pas de distinguer les nouveaux AAD entre eux selon un critère d'efficacité.

Enfin, la CEESP a souligné que ces modélisations ne permettaient pas de définir le niveau de prix garantissant le même niveau d'efficacité que celui, déjà consenti par la collectivité, associé au traitement des patients aux stades avancés de la maladie.

Par ailleurs, la CEESP a relevé que la méconnaissance des prix réels limitait considérablement la connaissance de l'efficacité des traitements. De même, la méconnaissance des prix réels et du nombre de patients concernés (F0-F1 asymptomatiques) ne permettait pas d'estimer précisément l'impact budgétaire de l'élargissement du périmètre de remboursement des nouveaux AAD. Cependant, les modélisations ont mis en évidence les éléments suivants, toutes choses égales par ailleurs :

- plus le traitement est précoce, plus il est efficace (en QALY) ;
- les gains en santé aux stades F0-F1 sont essentiellement voire exclusivement des gains en qualité de vie et non en années de vie ;
- les résultats en termes de coûts globaux varient selon qu'ils sont issus de la littérature ou des quelques données issues des avis d'efficacité.

Les modélisations ont mis en évidence que le traitement précoce semblait efficient si seulement si :

- une valeur très forte était accordée à l'amélioration de qualité de vie engendrée par la guérison virologique aux stades précoces de la maladie ;
- les coûts des traitements étaient relativement faibles ;
- le traitement était efficace et bien toléré.

Certains éléments déterminant l'efficacité peuvent être modifiés à court terme car ils découlent directement du choix du décideur public, comme le niveau de prix des produits. D'autres nécessiteront un suivi particulier, pour vérifier notamment l'importance du gain en qualité de vie associé à la guérison virologique, l'efficacité et la tolérance des traitements en pratique courante.

Toutes choses égales par ailleurs, et en particulier en l'absence de baisse de prix, la CEESP a considéré que l'élargissement du remboursement des traitements aux patients aux stades précoces de la maladie générera un surcoût potentiellement consenti principalement pour un gain de qualité de vie sans bénéfice sur la survie démontré dans les modélisations.

L'acquisition de connaissances épidémiologiques de la maladie (part des patients aux stades F0-F1 traités), sur l'efficacité et la tolérance des traitements observées en pratique courante en fonction des états de santé, sur les préférences associées à la qualité de vie des différents états de santé (valeurs d'utilité) et sur l'impact des traitements sur le coût évité relatif à la prise en charge des complications associées au VHC permettrait une meilleure évaluation de l'efficacité des traitements.

Le coût du gain en santé généré par l'élargissement du remboursement sera plus élevé si les médicaments s'avèrent moins efficaces ou moins bien tolérés dans la pratique courante que dans les essais cliniques, et si le gain en qualité de vie associé à la guérison virologique dans les stades précoces de la maladie est plus faible que celui simulé dans les modèles.

Les modélisations analysées ne tiennent pas compte de tous les éléments susceptibles d'influencer les effets des traitements en pratique courante. Par ailleurs, la lutte contre l'infection par le VHC se caractérise par une approche collective du contrôle du virus dont le traitement médicamenteux antiviral n'est qu'une dimension (accès aux soins, réduction des risques).

Recommandations du Collège

Dans la continuité de ses avis précédents et de la stratégie proposée et après avoir entendu les conclusions des commissions de la transparence et évaluation économique et de santé publique, considérant que :

- le risque d'évolution de la fibrose hépatique, d'émergence de manifestations extra-hépatiques liées à l'infection chronique par le VHC et de transmission du virus en l'absence de traitement ;
- les preuves d'efficacité et de tolérance actuellement disponibles à court/moyen terme sur les antiviraux d'action directe, en particulier dans les populations F0/F1

l'emportent à ce jour sur :

- les inconnues concernant la tolérance à long terme (effets indésirables rares, ...) et l'émergence de résistances ;
- le manque de données concernant l'efficacité et l'efficience en conditions réelles d'utilisation ;
- le coût du traitement qui, dans le cadre de l'élargissement du remboursement à l'ensemble des patients, serait consenti principalement pour un gain de qualité de vie sans bénéfice sur la survie démontré dans les modélisations économiques,

le Collège de la HAS recommande :

- que le traitement soit proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques aux stades de fibrose F0 ou F1 (non inclus dans les précédentes recommandations) ;
- que cette proposition soit accompagnée d'une information détaillée pour une décision thérapeutique partagée avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie, des bénéfices et des risques potentiels d'un traitement et des possibilités à venir de schémas de traitement plus courts ;
- qu'un suivi clinique commun des patients traités par AAD présentant un stade moins avancé de la maladie, et en particulier chez les patients F0-F1 asymptomatiques qui choisiraient d'être traités, soit mis en place, considérant les données disponibles et le recul encore court, afin de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer leur efficacité, leur tolérance et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation ;
- de définir les stratégies thérapeutiques pour les patients complexes, notamment les patients ayant une co-infection avec le VHB, dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) en tenant compte des recommandations spécifiques (EASL, AFEF, ANRS) ;
- une baisse des prix des AAD, associée à l'élargissement du périmètre de remboursement, afin d'assurer le même niveau d'efficience que celui déjà consenti pour traiter les patients les plus avancés dans la maladie ;
- une réévaluation de l'efficience de l'ensemble des traitements disponibles fondée sur une meilleure estimation des données d'efficacité et de tolérance en pratique courante chez les patients F0-F1, des données de qualité de vie associées aux différents états de santé et des données sur l'impact des traitements sur les coûts évités des complications associées au VHC ;
- une réévaluation prochaine de la stratégie actuelle du dépistage de l'hépatite C en France, fondée sur un dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque (3) qui présente des limites et qui contribue à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection par le VHC. L'arrivée des AAD efficaces et bien tolérés selon les données actuellement disponibles interroge en effet sur la nécessité de définir de nouvelles stratégies de dépistage du VHC en France (meilleur ciblage, actualisation des populations à cibler, etc.) et sur leur efficience.

Comme l'indiquait déjà le Collège de la HAS en juin 2014, l'élargissement des indications des AAD et l'utilisation de ces traitements comme outil de prévention ne peuvent être la seule stratégie à considérer pour réduire la prévalence de l'hépatite C en France.

D'autres conditions sont nécessaires et en particulier :

- la capacité du système à dépister les sujets atteints d'une hépatite chronique ;
- la capacité du système à orienter les patients diagnostiqués vers une prise en charge adaptée ;
- l'accès effectif et le traitement de tous les patients ayant une infection chronique par le VHC ;
- l'efficacité du traitement en pratique courante ;
- la capacité à limiter le risque de ré-infection chez les patients ayant été traités, au moyen d'une stratégie de réduction des risques efficace.

Les mesures de dépistage des porteurs chroniques du virus pourront notamment être renforcées par le biais des nouveaux outils complémentaires au dépistage biologique classique comme les tests rapides d'orientation diagnostique. Ceux-ci sont désormais recommandés pour certaines populations insuffisamment dépistées qui seraient plus facilement convaincues de l'intérêt d'un dépistage immédiat ou pour des populations difficilement rejointes par le dispositif classique de dépistage (usagers de drogue par voie intraveineuse suivis, personnes détenues, personnes vivant avec le VIH, personnes précaires, personnes originaires de zone de forte endémie).

Abréviations

AADAntiviraux d'action directe
AFEFAssociation française pour l'étude du foie
AMMAutorisation de mise sur le marché
ANRSAgence nationale de recherche sur le SIDA
CEESPCommission évaluation économique et de santé publique
CHCCarcinome hépatocellulaire
CTCommission de la transparence
EASLEuropean Association for the Study of the Liver
HASHaute Autorité de santé
MELDModel For End-Stage Liver Disease
NaSodium
QALYQuality-adjusted life year, année de vie pondérée par la qualité
RCPRéunion de concertation pluridisciplinaire
RDCRRatio différentiel coût-résultat
VHBVirus de l'hépatite B
VHCVirus de l'hépatite C
VIHVirus de l'immunodéficience humaine

Références

1. Deuffic-Burban S, Schwarzingler M, Obach D, Mallet V, Pol S, Pageaux GP, *et al.* Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). *J Hepatol* 2014;61(1):7-14.
2. Deuffic-Burban S, Obach D, Canva V, Pol S, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case. *J Viral Hepat* 2016.
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes. Paris: Anaes; 2001.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>

Annexes

- Lettre de saisine de Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé
- Avis de la commission de la transparence du 19 octobre 2016
- Note au Collège, validée par la CEESP le 11 octobre 2016



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