

points de repere



Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur 4 ans de prise en charge par l'Assurance Maladie

L'histoire naturelle de l'infection chronique due au virus de l'hépatite C (VHC) a été profondément modifiée depuis la commercialisation des antiviraux à action directe (AAD) de deuxième génération, à compter de fin 2013 en France. Les AAD dans le traitement de l'hépatite C chronique ont bouleversé la thérapeutique; les taux de guérison de l'infection supérieurs à 95 %, associés à des profils de tolérance très satisfaisants par rapport aux anciens traitements selon les études cliniques, se sont confirmés en vie réelle : la possibilité d'éliminer l'hépatite C est devenue une réalité grâce aux AAD.

Après la montée en charge très rapide de la prise en charge par l'Assurance Maladie des AAD commercialisés en 2013 et 2014, l'évolution de la thérapeutique s'est poursuivie. Les nouveaux AAD commercialisés à partir de 2015 ont permis une durée de traitement raccourcie et un élargissement de la cible génotypique du VHC entraînant une simplification des schémas thérapeutiques. Par la suite, un accès universel à l'ensemble des patients infectés par le VHC a été promu en France. Ainsi près de 59 000 patients ont initié un traitement par AAD pour un montant remboursé par l'Assurance Maladie de plus de 3,5 milliards d'euros entre janvier 2014 et décembre 2017.

Les données de remboursement collectées par l'Assurance Maladie permettent de suivre la consommation des différents AAD utilisés et leurs conditions d'utilisation.

- Caroline Dessauce, Laura Semenzato, Pauline Barthélémy (Cnam)

Le virus de l'hépatite C (VHC) provoque une infection du foie qui, dans sa forme chronique, peut entraîner la survenue de complications hépatiques graves à long terme conduisant parfois à la nécessité d'une greffe hépatique. En l'absence de traitement curatif de l'infection virale chronique, on estime qu'environ 20 % des patients évolueront vers la cirrhose puis vers le carcinome hépatocellulaire. L'infection reste longtemps silencieuse : le délai entre le diagnostic et la survenue d'une cirrhose peut s'étendre sur des dizaines d'années.

En France en 2004, il avait été estimé qu'environ 230 000 personnes étaient atteintes d'hépatite C chronique (ARN du VHC), dont environ 130 000 avaient connaissance de ce diagnostic¹. En 2011, les chiffres de prévalence ont été revus à la baisse², avec une estimation de 192 700 personnes ayant une infection chronique. En 2014, le nombre de personnes ayant une hépatite C chronique non diagnostiquée était estimé à 74 102³.

Les traitements médicamenteux de l'hépatite C chronique ont connu une évolution considérable depuis 20 ans, passant d'une monothérapie au début des années 1990, traitements peu efficaces, à une bithérapie ayant conduit à une guérison « virologique » d'environ la moitié des patients traités, mais source de nombreux effets indésirables et au prix d'une durée de traitement comprise entre 6 mois et 1 an, à une trithérapie en 2012 grâce aux deux premiers antiviraux à action directe (AAD) (télaprévir et bocéprévir), dont la durée de traitement variait de 6 à 12 mois selon la gravité de l'infection,

¹ Source : Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.

² Corinne Pioche et al. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. Bull Epidemiol Hebd. 2016;13-14;224-9.

³ Brouard C et al. Estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France en 2014.

Implications pour des recommandations de dépistage élargi. Numéro thématique. Hépatites B, C et Delta en France : le dépistage à encourager. Bull Epidemiol Hebd. 2015;329-39.

mais qui entraînaient également des effets indésirables fréquents et graves.

Une évolution thérapeutique majeure a eu lieu fin 2013 avec l'arrivée du premier AAD de deuxième génération, le sofosbuvir, suivie en 2014 de l'arrivée de trois nouveaux AAD indiqués en association avec le sofosbuvir : le siméprévir, le daclatasvir, puis le lédirpasvir. Cette évolution thérapeutique s'est poursuivie avec la commercialisation de plusieurs autres AAD entre 2015 et 2017 élargissant le champ des possibilités thérapeutiques à des associations ne comprenant pas de sofosbuvir (figure 1), et réduisant les durées de traitement. Selon les résultats des études cliniques, ces AAD de deuxième génération ont en commun un taux de guérison de l'infection supérieur

à 95 % des cas et sont associés à un bon profil de tolérance.

Lors de l'arrivée des AAD sur le marché français, les laboratoires exploitant ces médicaments ont sollicité des prix très élevés pour leur inscription au remboursement, difficilement soutenables pour la collectivité, compte tenu de la population cible à traiter, conduisant les autorités de santé, en France comme à l'étranger, à définir des stratégies de diffusion et des conditions de prescription et de prise en charge (encadré 1) adaptées pour concilier accès aux soins des patients et soutenabilité financière par la collectivité.

L'Assurance Maladie, à partir de ses données de remboursement, est en mesure de suivre la consommation de

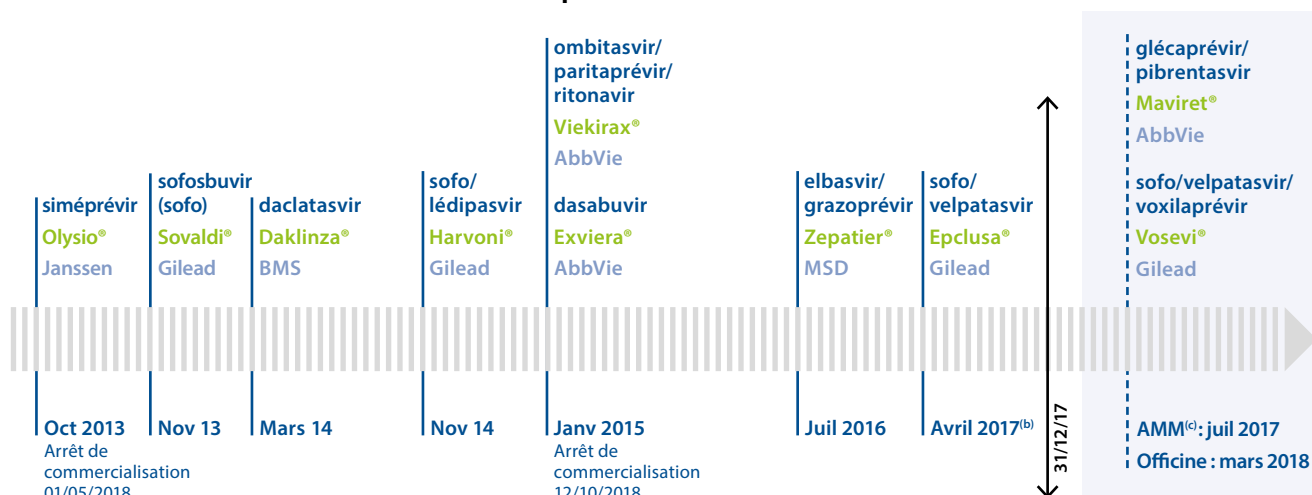
ces médicaments et leur utilisation. Ce « Points de repère » réalise un état des lieux sur la période d'étude de quatre ans (2014-2017) de remboursement et d'utilisation des AAD, et permet une caractérisation des patients ayant initié un traitement par AAD durant ces quatre années.

Les AAD étudiés sont ceux mis à disposition en France depuis 2014 jusqu'à fin 2017 (figure 1) :

- 2014 : sofosbuvir (nom de marque : Sovaldi®), siméprévir (Olysio®), daclatasvir (Daklinza®), sofosbuvir/lédipasvir (Harvoni®),
- 2015 : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (Viekirax®) et dasabuvir (Exviera®),
- 2016 : elbasvir/grazoprévir (Zepatier®),
- 2017 : sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®).

Figure 1

Les AAD : molécules, noms de marque, laboratoires et dates de mise à disposition^(a) en France entre 2014 et 2017



^(a) Date de première mise à disposition en France = date d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte

^(b) Epclusa® n'a pas bénéficié du statut d'ATU. Avril 2017 est la date de fixation du prix et de son inscription sur la liste des médicaments rétrocedés

^(c) AMM : autorisation de mise sur le marché

• Près de 59 000 patients ayant initié un traitement par AAD entre janvier 2014 et décembre 2017

Dans cette analyse, on considère l'initiation comme la primo-délivrance d'un AAD sans aucune délivrance préalable dans les 6 mois précédant. Ainsi, sur la période d'étude, un patient peut avoir initié plusieurs fois (retraitement)

un AAD. Cette population de patients « retraités » correspond à 1 171 patients, soit 2 % de patients initiés ayant nécessité un retraitement.

D'après les données de remboursement de l'Assurance Maladie⁴, on observe 58 943 patients ayant initié un traitement par AAD entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017.

L'ouverture du périmètre de prise en charge des AAD depuis l'année 2014 où seuls les patients les plus graves bénéficiaient d'une prise en charge des AAD jusqu'à l'accès universel des AAD à toutes les personnes vivant avec le VHC annoncé par la Ministre de la Santé en mai 2016 et mis en œuvre en août 2017 a conduit à une augmentation du nombre de patients ayant initié un traitement

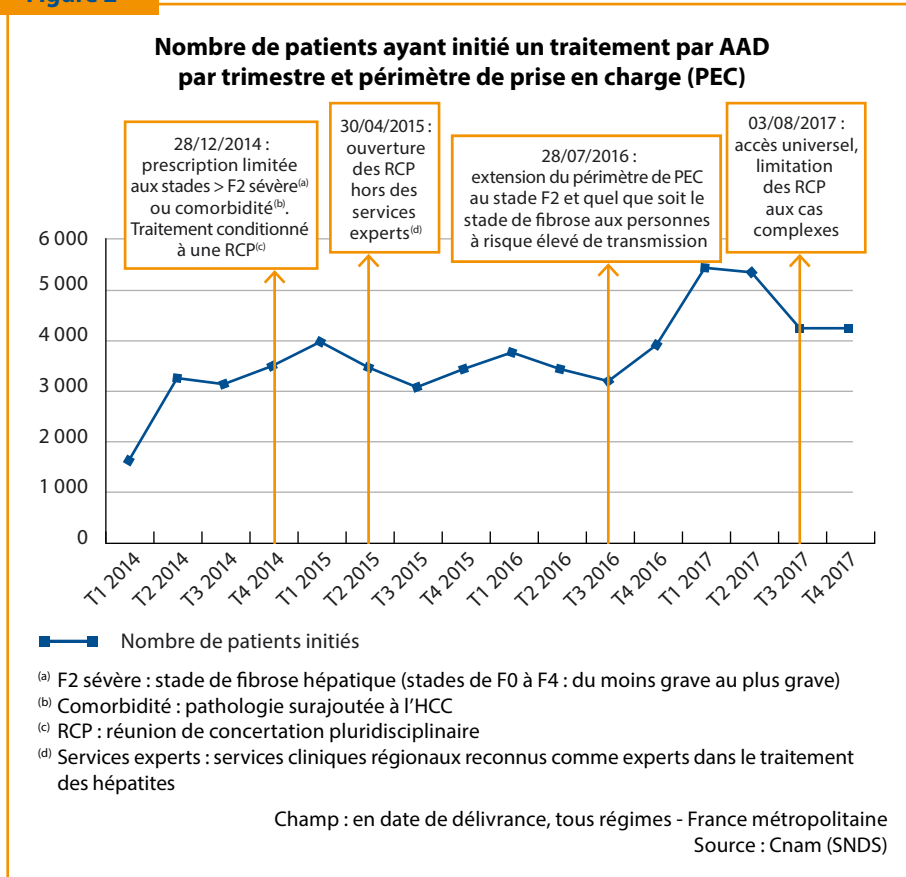
⁴ Champ : ensemble des régimes d'assurance maladie, en France métropolitaine (défini à partir de l'organisme d'affiliation du bénéficiaire).

par AAD : 11 500 en 2014; 13 904 en 2015; 14 291 en 2016 et 19 248 en 2017 (figure 2).

L'ouverture progressive du périmètre de prise en charge sur la période d'étude, permettant l'augmentation du nombre de patients ayant initié un traitement par AAD, a été cadencée par la publication d'instructions ministérielles détaillant les populations prises en charge et les procédures de prescriptions et de délivrance (encadré 1).

L'année 2017 est particulièrement atypique avec un nombre très important de personnes initiant un traitement par AAD. Si cette augmentation est probablement liée à l'ouverture du périmètre de prise en charge des AAD (août 2017), elle est observée avant même cet élargissement et pourrait être également liée aux nouveaux AAD commercialisés au début de l'année 2017 : Zepatier® en janvier puis Epclusa® en avril; certains prescripteurs auraient en effet pu attendre l'arrivée de ces AAD pour initier un traitement.

Figure 2



Encadré 1

Conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge des AAD par l'Assurance Maladie : les évolutions de 2014 à 2017

L'encadrement de la prescription et de la délivrance des AAD initialement décidé par les autorités de santé visait à maximiser leur apport attendu et à assurer l'égalité de leur mise à disposition sur l'ensemble du territoire national, tout en répondant au besoin de vigilance vis-à-vis d'une nouvelle classe de médicaments, dont les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à moyen terme n'étaient pas connus (instruction ministérielle du 28/12/2014). Ainsi :

- la prescription d'AAD était réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie, médecine interne et infectiologie, exerçant en établissement de santé;
- l'initiation d'un traitement par un AAD était conditionnée à l'avis donné par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réalisée dans un service expert de lutte contre les hépatites virales;
- les AAD étaient pris en charge pour les patients adultes atteints d'hépatite C, en association avec d'autres médicaments, ayant un stade de fibrose hépatique F2 sévère, F3 ou F4; et quel que soit le stade de fibrose hépatique pour les patients co-infectés par le VIH, atteints de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique, ou de lymphome B;
- l'inscription des AAD était limitée à la liste à l'usage des collectivités et à la liste de rétrocession; leur délivrance, pour les patients non hospitalisés, était limitée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées à rétrocéder.

L'instruction ministérielle du 30/04/2015 a permis l'ouverture de RCP aux services d'hépatologie qui en faisaient la demande, hors service expert de lutte contre les hépatites virales.

L'instruction ministérielle du 28/07/2016 a étendu le périmètre de prise en charge aux personnes ayant une hépatite C chronique au stade de fibrose hépatique F2 et quel que soit le stade de fibrose aux personnes : en attente ou ayant fait l'objet d'une transplantation d'organe, en hémodialyse, présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC, infectés par le virus de génotype 3 ou co-infecté par un virus à tropisme hépatique ainsi qu'aux personnes à risque élevé de transmission (dont désir de grossesse, usagers de drogues, personnes détenues).

L'instruction ministérielle du 06/08/2017 pose le cadre de l'accès universel aux AAD en élargissant d'une part leur prise en charge à tous les stades de fibrose hépatique pour les indications prévues par l'autorisation de mise sur le marché et en limitant d'autre part la tenue d'une RCP pour les seules situations particulières suivantes : patients en échec d'un premier traitement par AAD, insuffisants rénaux, hémodialysés ou transplantés rénaux, ayant une cirrhose grave, un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire, en pré ou post-transplantation hépatique, co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique.

Enfin, à compter de mars 2018, les AAD commercialisés ont été inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sont disponibles en officine. Ainsi, le seul encadrement qui perdure en 2018 pour les AAD est la prescription d'origine hospitalière et réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

● Caractéristiques démographiques des patients ayant initié un traitement par AAD selon la période d'initiation

La comparaison des périodes 2014-2015⁵ et 2016-2017 montre une tendance à la diminution de l'âge des patients traités, quel que soit le sexe (tableau 1), passant d'une moyenne d'âge de 58 ans et d'une médiane à 56 ans en 2014-2015 à une moyenne d'âge de 55 ans et une médiane de 54 ans en 2016-2017. Ce constat rend compte de l'extension du périmètre de prise en charge des AAD à partir de la mi-année 2016 donnant accès au traitement à des patients ayant une hépatite C chronique moins sévère évoluant depuis moins d'années, ce qui a permis de traiter une population plus jeune.

On observe une tendance au rééquilibrage de la proportion d'hommes et de femmes, la part des hommes traités passant de 65% sur la période 2014-2015 à 57% sur la période 2016-2017. Les données de la littérature montrent l'existence d'un facteur protecteur du sexe féminin⁶ sur les maladies du foie par une vitesse de progression de la fibrose et un risque de carcinome hépatocellulaire moindres. Ce rôle protecteur du sexe féminin pourrait être expliqué par des consommations d'alcool, surcharge en fer et syndrome métabolique plus faibles chez la femme. Une autre hypothèse repose sur les propriétés antifibrosantes des œstrogènes. Les femmes ont donc été traitées plus

Tableau 1

Répartition des patients ayant initié un traitement par AAD par période d'initiation, sexe et tranche d'âge

		2014-2015	2016-2017	Période 2014 - 2017	Part en 2014-2015	Part en 2016-2017
Homme	Moins de 18 ans	2	-	2	0%	0%
	18 - 29 ans	92	499	591	1%	3%
	30 - 39 ans	555	1 748	2 303	3%	9%
	40 - 49 ans	3 411	4 511	7 922	21%	24%
	50 - 59 ans	8 072	8 303	16 375	49%	43%
	60 - 69 ans	2 95	2 966	5 923	18%	15%
	70 - 79 ans	1 126	880	2 006	7%	5%
	80 ans et plus	308	279	587	2%	1%
	Ensemble	16 523	19 186	35 709	100%	100%
Femme	Moins de 18 ans	1	-	1	0%	0%
	18 - 29 ans	51	382	433	1%	3%
	30 - 39 ans	157	836	993	2%	6%
	40 - 49 ans	852	1 988	2 840	10%	14%
	50 - 59 ans	2 777	4 953	7 730	31%	35%
	60 - 69 ans	2 484	3 437	5 921	28%	24%
	70 - 79 ans	1 939	2 026	3 965	22%	14%
	80 ans et plus	619	731	1 350	7%	5%
	Ensemble	8 880	14 353	23 233	100%	100%

Champ : en date de délivrance, tous régimes - France métropolitaine
Source : Cnam (SNDS)

tardivement sur la période d'étude du fait de la moindre sévérité de leur hépatite C chronique.

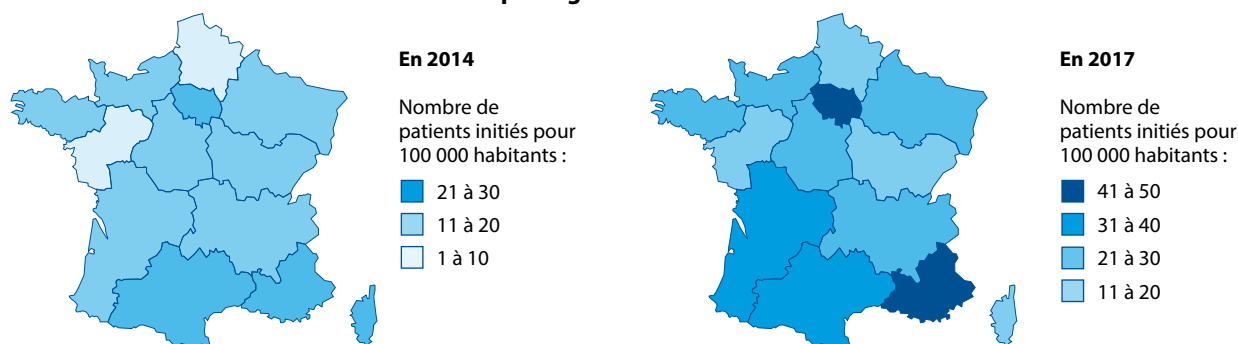
● Répartition des patients ayant initié un traitement par AAD selon les régions

La comparaison entre 2014 et 2017 montre une augmentation générale

du nombre de patients ayant initié un traitement par AAD pour 100 000 habitants par région (figure 3). En effet, en 2017, aucune région n'a moins de 10 initiations pour 100 000 habitants. À noter que pour la Corse, ce nombre est globalement constant sur la période, probablement en lien avec un nombre d'initiations déjà élevé en 2014 (au même niveau qu'en Île-de-France).

Figure 3

Nombre de patients ayant initié un traitement par AAD par région^(a) en 2014 et 2017



^(a) Depuis la loi n° 2015-29 du 16/01/2015, applicable au 01/01/2016, les données des nouvelles régions sont reconstituées à partir du département de résidence du bénéficiaire.

Note de lecture : pour chaque région, la population ayant initié un traitement AAD a été rapportée à la population Insee moyenne de l'année correspondante : en 2014 (moyenne entre la population Insee au 1^{er} janvier 2014 et celle au 1^{er} janvier 2015) et en 2017 (moyenne entre la population Insee au 1^{er} janvier 2017 et celle au 1^{er} janvier 2018).

Champ : en date de délivrance, tous régimes - France métropolitaine
Sources : Cnam (SNDS) et Insee

⁵ Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C : retour sur 18 mois de prise en charge par l'Assurance Maladie. Points de repère n° 44, février 2016.

⁶ Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF.

Les régions Île-de-France et Provence-Alpes-Côte d'azur (PACA) sont celles où le nombre de patients ayant initié un traitement par AAD pour 100 000 habitants est le plus élevé depuis 2014, suivies des régions Occitanie et Nouvelle-Aquitaine.

L'évolution en Nouvelle-Aquitaine est la plus remarquable, avec une augmentation de + 20 patients ayant initié un traitement par AAD pour 100 000 habitants entre 2014 et 2017.

● Patients ayant initié un traitement par AAD et en affection de longue durée (ALD) pour hépatite C

Certaines ALD sont dites « exonérantes ». Il s'agit d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, et pour lesquelles le ticket modérateur est pris en charge par l'Assurance Maladie. Il existe à ce jour 30 ALD listées par décret⁷. Les patients ayant une hépatite C avec indication de bilan initial et nécessité d'un traitement antiviral ou d'un suivi prolongé sont exonérés au titre de l'ALD n° 6, intitulée « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses ».

Parmi les patients ayant initié un traitement par AAD, la part de ceux étant exonérés au titre de l'ALD n° 6 décroît fortement sur la période d'étude, passant de 77 % en 2014 à 45 % en 2017. Cette diminution pourrait être liée à plusieurs facteurs qui justifieraient moins la mise sous ALD : les traitements par AAD sont de plus courtes durées, ils sont pris en charge par l'Assurance Maladie à 100 %, les hépatites C chroniques traitées par AAD sont de moindre sévérité, corollaire de moins de complications nécessitant traitements « lourds » et hospitalisations⁸. C'est en Île-de-France que la part de patient en ALD n° 6 est la plus faible (57 %) sur l'ensemble de la période d'étude.

Il est à noter que 15 % à 20 % des patients ayant initié un traitement par AAD chaque année de la période d'étude, étaient déclarés être en ALD mais pour une ALD différente de l'ALD n° 6.

● Plus de 3,5 milliards d'euros remboursés de janvier 2014 à décembre 2017 pour les AAD⁹

De janvier 2014 à décembre 2017, plus de 3,5 milliards d'euros ont été remboursés par l'Assurance Maladie⁹ suite à la délivrance d'AAD pour le traitement d'une hépatite C chronique (HCC). Après une montée en charge extrêmement rapide passant de 53 millions d'euros au premier trimestre 2014 à 406 millions au dernier trimestre 2014, les dépenses se sont stabilisées avec un montant trimestriel remboursé d'environ 200 millions d'euros à compter de 2015, puis à compter du troisième trimestre 2017, le montant remboursé trimestriel a décliné pour se stabiliser à environ 160 millions d'euros (figure 4).

Si Sovaldi[®] seul représentait la quasi-totalité des dépenses des AAD au début de l'année 2014, la structure de prescription a été considérablement modifiée à chaque nouvelle commercialisation d'AAD. Ainsi, par exemple, au quatrième trimestre 2017, Sovaldi[®] ne représente qu'un peu plus de 1 % des dépenses des AAD alors qu'Epclusa[®], commercialisé au deuxième trimestre 2017 représente déjà 63 % de dépenses.

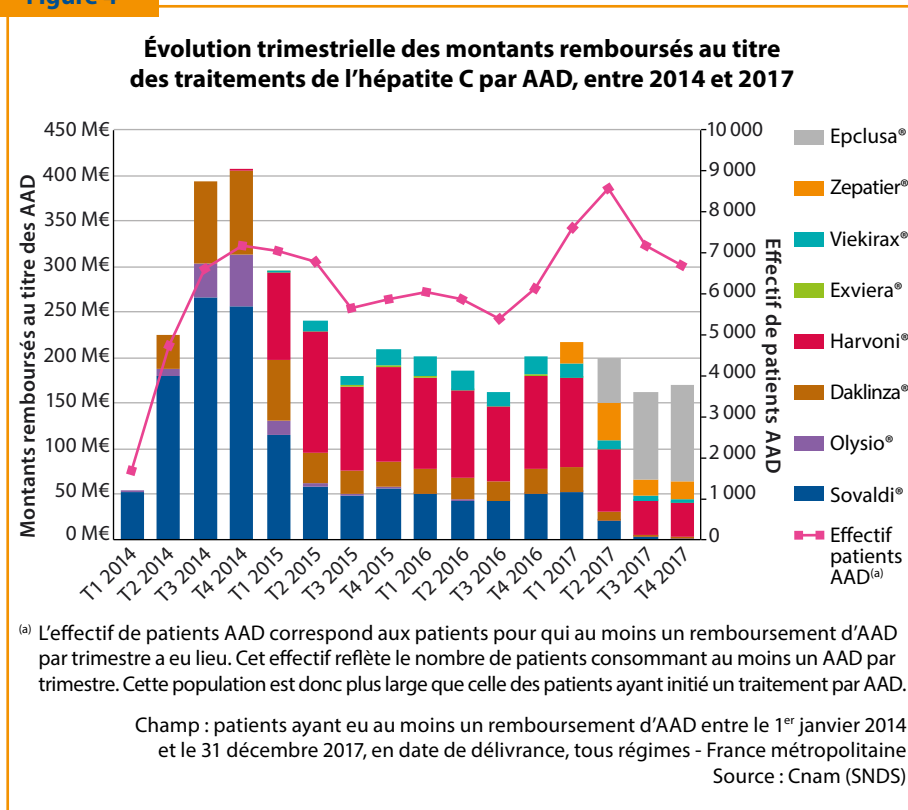
Le montant remboursé en 2017, en net retrait par rapport au pic du dernier trimestre 2014, s'explique par une première baisse des prix lors de la première fixation des prix des AAD par rapport à leurs prix en ATU (autorisation temporaire d'utilisation), puis par une deuxième baisse de prix des AAD négociée par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) suite à la commercialisation de nouveaux AAD (concurrence) et à l'ouverture du périmètre de prise en charge des AAD (population cible à traiter plus importante).

La figure représente l'évolution des coûts de traitements sur la période d'étude, en fonction des baisses de prix. Il s'agit de l'évolution du coût moyen de traitement par AAD pour un patient en fonction de la date de son initiation. Pour comparer les prix des différents AAD, les durées de traitement recommandées ont été neutralisées. Ce graphique représente l'évolution du coût moyen de chacun des AAD (seul ou en association) pour une durée de 12 semaines.

Ainsi, pour exemples :

Le coût d'un traitement pour un patient initiant un traitement de 12 semaines par

Figure 4



⁷ La liste et les critères médicaux utilisés pour l'admission et le renouvellement de ces ALD ont été actualisés par le décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 qui précise également la durée d'exonération pour chacune de ces pathologies.

⁸ Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France, Mars 2018.

⁹ Il s'agit d'un montant brut n'incluant pas les remises.

¹⁰ Les AAD sont identifiés par code UCD ou par prix du traitement dans le cas où les codes UCD étaient manquants ; données tous régimes, établissements de France métropolitaine, en date de délivrance.

Sovaldi® seul en janvier 2014 était de 57 100 € contre 29 300 € en juin 2017 (prix arrondis), soit une baisse de près de 49 %.

Le coût d'un traitement pour un patient initiant un traitement de 12 semaines par Harvoni® en janvier 2015 était de 49 300 € contre 44 000 € en juin 2017 (prix arrondis), soit une baisse de près de 11 %.

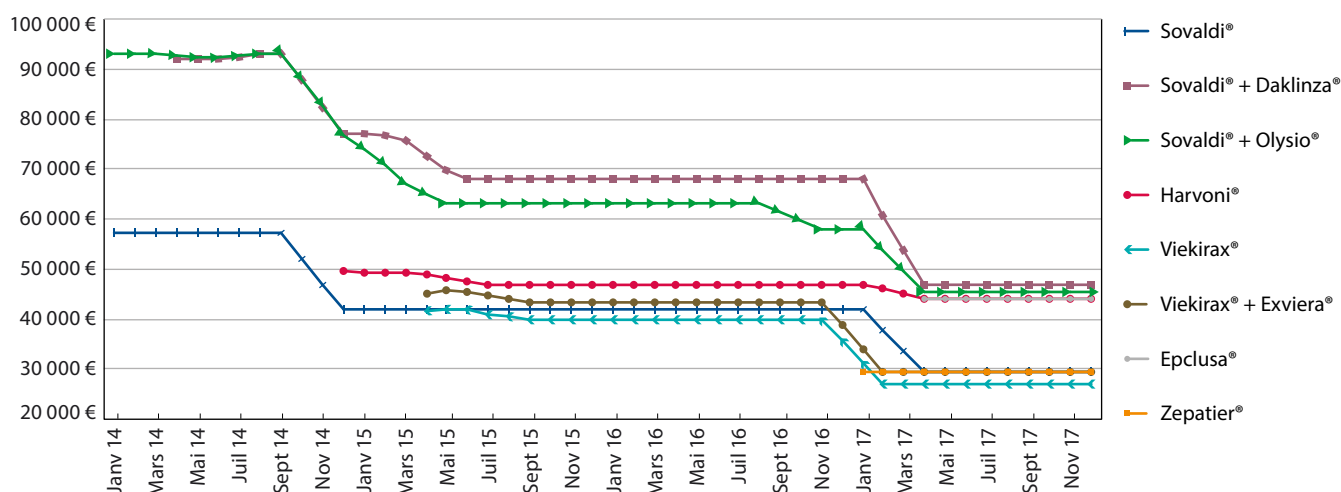
Cependant en 2017, la durée moyenne de traitement par Harvoni® étant de 9 semaines, la baisse du coût de traitement d'Harvoni® entre janvier 2015 et juin 2017 est de 33 %.

Les deux grandes cassures sur la figure 5 coïncident avec les dates de fixation et de baisse de prix des AAD. Tout

d'abord, à la fin de l'année 2014 le prix de Sovaldi® a été fixé, puis courant 2015, ceux d'Olysio®, Daklinza®, Harvoni®, Exviera® et Viekirax®. Début 2017, les prix des AAD ont de nouveau baissé et ceux de Zepatier® et Epclusa® nouvellement fixés en 2017 s'alignant sur les baisses de prix des AAD déjà commercialisés.

Figure 5

Évolution entre 2014 et 2017 du coût moyen de traitement par AAD pour 12 semaines



Champ : régime général y compris les sections locales mutualistes - France métropolitaine
Sources : Cnam (SNDS et base de données des médicaments BDM)

Des conditions de prescription globalement respectées

Conformément à la réglementation (encadré 1), 97 % des initiations par AAD en 2014 sont prescrits par des médecins spécialistes autorisés et

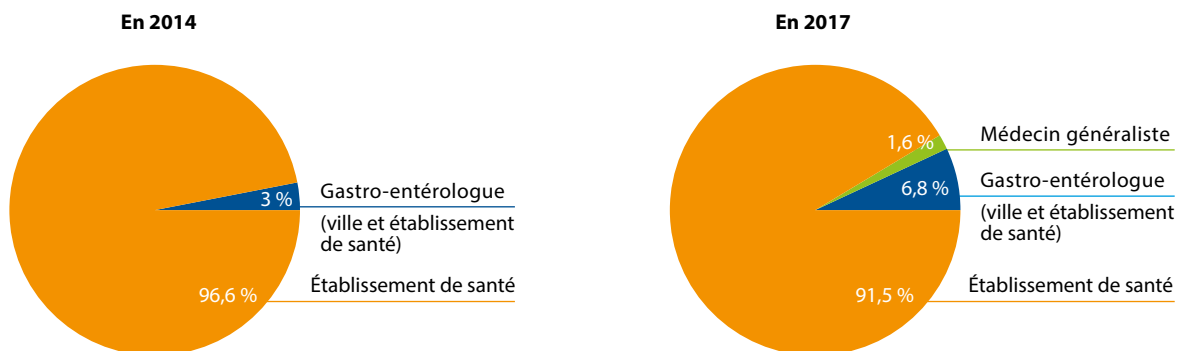
exerçant en établissement de santé (figure 6). La part des prescriptions d'origine hospitalière perd 5,5 points entre 2014 et 2017. Celle-ci est compensée en grande partie par l'augmentation des prescriptions de 4 points par des gastro-entérologues dont l'activité

libérale est sans doute mixte (ville et établissement de santé privé).

En 2017, on note quelques prescriptions d'AAD par des médecins généralistes (1,6 % des initiations). Ces prescriptions sont le fait de très peu d'entre eux.

Figure 6

Évolution entre 2014 et 2017 de la répartition des initiations par AAD, par type de prescripteur



Champ : en date de délivrance, tous régimes - France métropolitaine
Source : Cnam (SNDS)

Des combinaisons thérapeutiques évoluant rapidement

La figure 7 présente l'évolution des types d'AAD initiés depuis 2014 et jusqu'en 2017, la prescription s'adaptant à la diversification de l'offre des AAD (encadré 2) disponibles au cours du temps.

Ainsi, la proportion de patients traités par Sovaldi®, associé ou non à un autre AAD, a fortement baissé, passant de près de 100% des instaurations de traitement en 2014 à 7% des instaurations en 2017 et jusqu'à moins d'1% au deuxième semestre 2017. Cette baisse spectaculaire des premiers schémas thérapeutiques combinant les associations d'AAD libres (principalement Sovaldi® + Daklinza® ou Sovaldi® + Olysio®) ou Sovaldi® à d'autres traitements s'accompagne d'une montée en charge extrêmement rapide de chaque nouvel AAD disponible dès lors que celui-ci présente un avantage¹¹. C'est notamment le cas de Harvoni®, première association fixe de deux AAD, en une prise par jour pour les génotypes 1, 3 et 4 du VHC et pour une durée de traitement de 8 à 24 semaines selon les situations cliniques. En 2015 et 2016, plus de 60% des patients ont initié leur traitement avec Harvoni®.

L'arrivée, début 2015, de la combinaison fixe Viekirax® (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) associée à Exviera® (dasabuvir) dans le traitement du génotype 1 du VHC ou seule dans le traitement du génotype 4 a élargi le champ des possibilités thérapeutiques à des associations d'AAD sans sofosbuvir. Ces associations bénéficient d'une efficacité virologique similaire à celle observée avec les associations à base de sofosbuvir. Cependant la part de marché de ces deux AAD n'a jamais dépassé 15% (en 2016). Le risque de développement de résistances en cas d'échec du traitement et d'interactions médicamenteuses, ainsi que la commodité posologique moins simple (3 comprimés par jour) pourraient expliquer la moins bonne pénétration de ces deux AAD.

L'année 2017 a vu la commercialisation de deux AAD supplémentaires dont la durée de traitement est de 12 semaines : Zepatier® utilisé pour le traitement des génotypes 1 et 4 du VHC et Epclusa®,

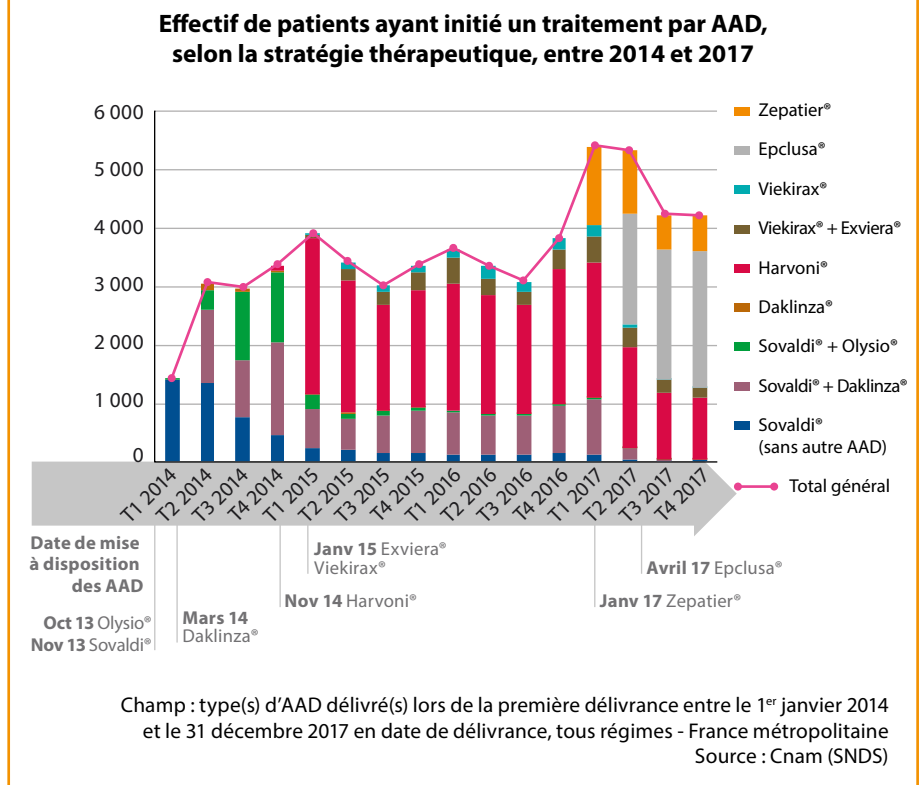
Encadré 2

Le choix entre les différents AAD dépend des critères principaux suivants^(a) :

- le statut du patient par rapport à un traitement antérieur de l'hépatite C : patient naïf, non répondeur à un traitement antérieur ou en rechute ;
- le niveau de la fibrose hépatique du patient, et notamment la présence d'une cirrhose, compensée ou décompensée ;
- les comorbidités ou pathologies associées ;
- la démonstration de l'efficacité selon le génotype du virus : le VHC comprend 6 génotypes dont la répartition en France est de l'ordre de : 60% pour le génotype 1, largement majoritaire ; 10% pour le génotype 2 ; 20% pour le génotype 3 ; 9% pour le génotype 4 ; et environ 2% pour les génotypes 5 et 6 peu représentés. Depuis la commercialisation d'AAD pangénotypiques, ce critère est moins prégnant dans le choix du ou des AAD.

^(a) Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF

Figure 7



premier AAD pangénotypique. La montée en charge d'Epclusa® a été extrêmement rapide, la part des patients VHC initiés par Epclusa® passait de 36% dès le deuxième trimestre 2017 à 55% au quatrième

trimestre 2017. La mise à disposition d'Epclusa® initiait la simplification des schémas thérapeutiques pour le traitement du VHC et permettait d'accélérer l'accès universel aux AAD.

¹¹ Avis de la commission de la transparence du 04/03/2015. L'ASMR IV (amélioration du service médical rendu mineure) de Harvoni® a été attribuée par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir déjà disponibles (siméprévir et daclatasvir) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4.

• Des durées de traitement de plus en plus courtes

Entre 2014 et 2017, la durée moyenne de traitement a fortement chuté, particulièrement au cours de l'année 2014.

La baisse de la durée de traitement est liée, d'une part, à la commercialisation

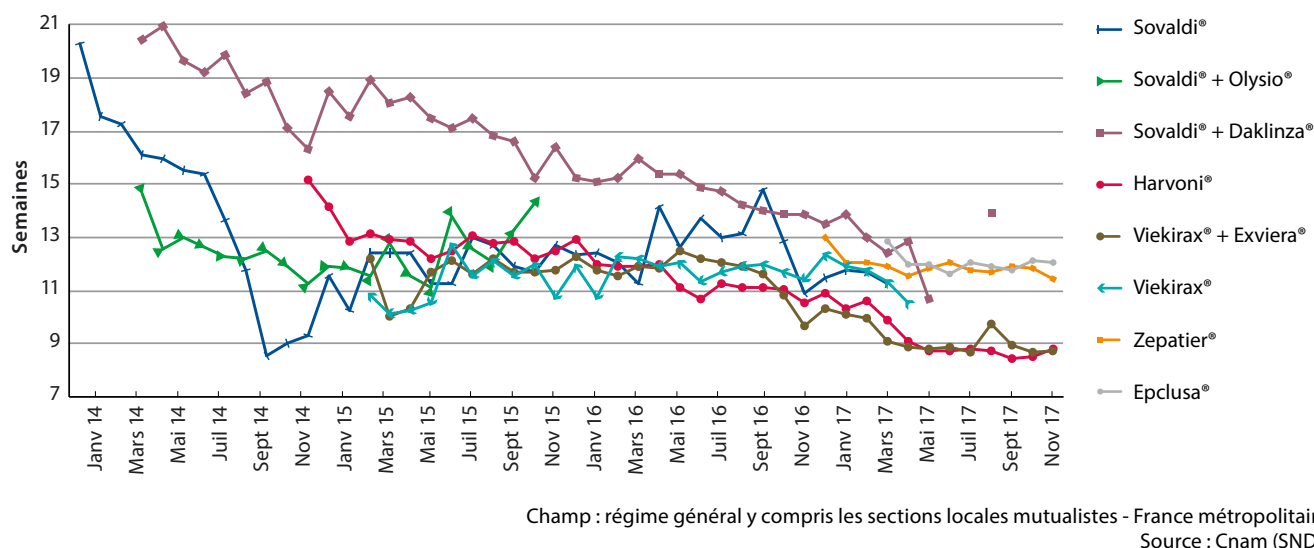
d'AAD plus performants et, d'autre part, à l'ouverture du périmètre de prise en charge des AAD à des patients dont l'hépatite C est moins sévère nécessitant des durées de traitement plus courtes.

Une étude complémentaire a été réalisée pour estimer la durée moyenne de traitement des AAD selon les combinaisons de

traitements utilisées. La figure 8 présente les durées de traitement estimées par combinaison de traitements en fonction de la date de début de traitement; les données ne sont représentées que si au moins 10 patients ont initié un traitement un mois donné pour une combinaison de traitements donnée afin d'avoir une certaine représentativité.

Figure 8

Évolution de la durée moyenne de traitement pour l'ensemble des AAD, entre 2014 et 2017



La durée moyenne de traitement par AAD diminue pour tous les AAD. Cette diminution est particulièrement importante pour les combinaisons de traitements apparues en 2014 (Sovaldi® + Daklinza® ou Sovaldi® seul).

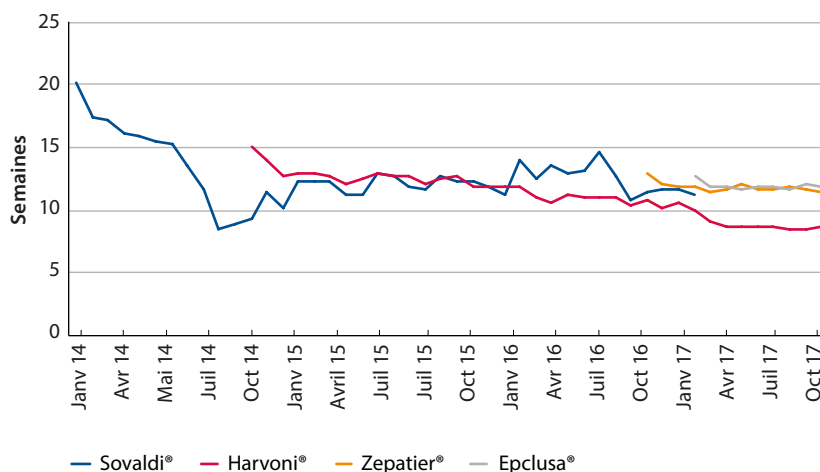
Si l'on se concentre sur les principaux AAD utilisés en 2017 (Figure 9), deux durées de traitement ressortent :

- durée moyenne autour de 8,4 semaines de traitement pour Harvoni® (2 mois de traitement);
- durée moyenne autour de 11,4 semaines de traitement pour Zepatier® et Eplclusa® (3 mois de traitement).

Ainsi, les durées moyennes de traitement constatées sont pour la plupart conformes aux recommandations en vigueur et aux résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Figure 9

Évolution de la durée moyenne de traitement pour les principaux AAD, entre 2014 et 2017



● Un accès précoce en France et une diffusion différenciée selon les pays d'Europe

L'accès précoce aux AAD a été facilité en France par les dispositifs spécifiques tels que l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettant l'accès à des médicaments qui n'ont pas encore l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le dispositif post ATU permettant que le médicament soit accessible entre l'obtention de l'AMM et son inscription au remboursement.

Une étude de la consommation des AAD a été réalisée à partir des données IQVIA pour les années 2014 à 2017 concernant cinq pays européens : France, Allemagne, Royaume Uni, Espagne et Italie. La consommation des spécialités pharmaceutiques

des données IQVIA¹² est ramenée en comprimés consommés par année, par pays, afin de comparer des formes galéniques commercialisées qui pourraient être différentes. Pour standardiser la consommation elle a été rapportée à la population infectée par le VHC dans chacun des pays étudiés.

En 2014, la conjugaison de ces dispositifs et de la politique d'encadrement de prise en charge des AAD s'est traduite par une diffusion beaucoup plus rapide et plus large en France que dans les pays européens qui nous environnent (figure 10).

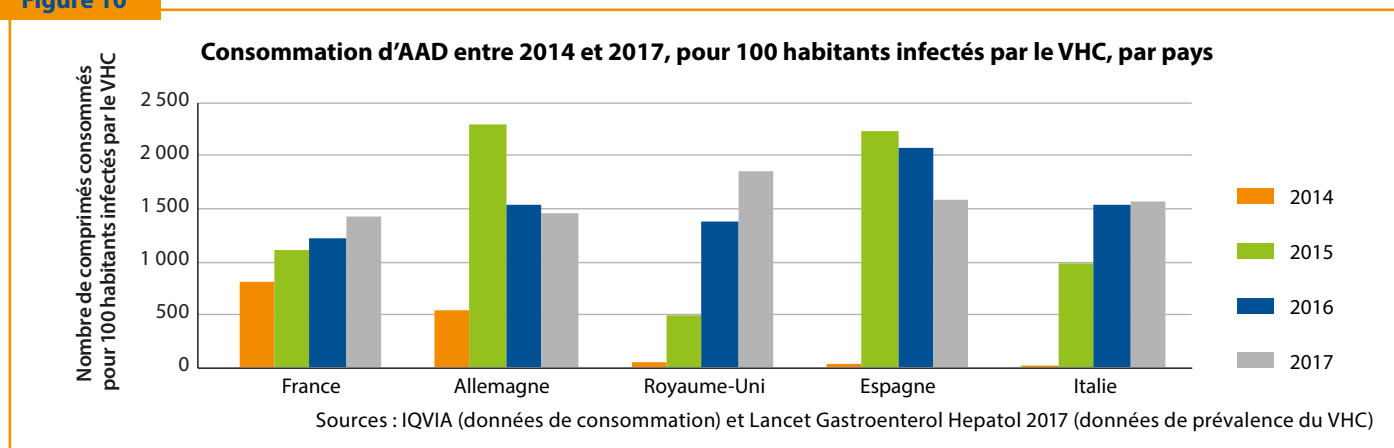
Les évolutions positives à compter de 2015 témoignent tout autant de la diversification de l'offre d'AAD disponible, que des conditions de prise en charge différenciées selon les pays européens

étudiés et des politiques de régulation spécifiques à chacun.

A partir de 2016, on remarque une relative convergence des consommations moyennes rapportées à la population infectée (figure 10).

Cependant, ce graphique présente des limites. En effet, le nombre de comprimés moyen consommés pour 100 habitants infectés ne prend pas en compte la durée du traitement, qui varie de 8 à 24 semaines pour les patients les plus graves, ni la posologie journalière qui varie de 1 à 3 comprimés selon les AAD. Ainsi une consommation pour 100 habitants infectés plus importante dans un pays ne signifie pas que davantage de patients infectés sont traités dans ce pays par rapport aux autres.

Figure 10



● ● ● ● ● ● ● ● Conclusion

Les quatre ans de commercialisation des AAD (2014-2017) ont vu près de 59 000 patients initier un traitement par AAD (seul ou associé) pour plus de 3,5 milliards d'euros remboursés par l'Assurance Maladie, ce qui a représenté une dépense importante pour la collectivité (environ 4 % des remboursements régime général de médicaments en soins de ville sur la période).

Le nombre de patients ayant initié annuellement un traitement par AAD n'a pas été linéaire; entre 2016 et 2017, le montant

annuel remboursé pour les AAD est quasi stable (-0,4%), alors que le nombre d'initiations par AAD augmente de 35%. Ceci témoigne à la fois de la baisse de prix des AAD, de l'ouverture du périmètre de prise en charge des AAD à des hépatites moins sévères et des durées de traitement par AAD plus courtes. Ces trois facteurs cumulatifs ont conduit à une baisse des coûts de traitement par AAD de 50% entre 2014 et 2017. L'analyse des données de remboursement a également confirmé que les conditions de prescriptions et de délivrance ainsi que les

durées de traitement des différents AAD étaient globalement respectées.

Si le nombre de patients ayant initié un traitement par AAD n'a cessé de croître jusqu'à la mi-année 2017, la fin de l'année 2017 est plutôt marquée par une stabilité voire une baisse du nombre d'initiations. Toutefois, les données de remboursement ne permettent pas de repérer les patients infectés non diagnostiqués, et donc de connaître la part de patients restant à traiter.

Contact : caroline.dessauce@assurance-maladie.fr

¹² IQVIA : anciennement Quintiles et IMS Health, Inc.