

Traitements de l'hépatite C : aspects cliniques et administratifs

Société des pharmaciens du canton de Fribourg

02.05.2017

Julie Savary et Dr Jérôme Berger



Pourquoi l'hépatite C est-elle un défi?

- Cause la plus courante d'hépatite chronique, de cirrhose du foie et carcinome hépatocellulaire en Europe.
- Indication la plus fréquente à la transplantation hépatique.
 - Les complications d'une hépatite C ont un coût très élevé et évoluent sur plus de 20 ans.
 - En Suisse, pic de personnes chroniquement infectée atteint en 1996 => nombre de patients avec cirrhose virale décompensée, carcinome hépatocellulaire et décès devrait être en augmentation jusqu'en 2030.

Plan

- Les hépatites, rappel
- Virus de l'hépatite C et développement de l'atteinte hépatique
- Objectif du traitement
- Les anciens traitements, rappel
- Les nouveaux traitements (antirétroviraux à action directe)

A l'officine

- Partie 1 : gestion clinique du traitement
 - Moment de prise et gestion des oublis
 - Fiche technique des principaux médicaments
 - Interactions médicamenteuses
- Partie 2 : gestion administrative
 - Composition du prix des médicaments chers et marge de la pharmacie
 - Limitations LS, accord de prise en charge et remboursements
- Cas pratique : validation d'une ordonnance
- Accès au traitement et génériques
- Avenir et conclusion

Hépatites A, B et C (VHA, VHB et VHC)

	Transmission	Vaccin	Traitement spécifique	Taux de passage à la chronicité
VHA	Oro-fécal	Havrix [®] , etc.	Non	0%
VHB	Parentéral, sexuel, péri-natal	Engerix [®] , etc.	Oui	10%
VHC	Parentéral	Non	Oui	75%

VHA = Virus Hépatite A, VHB = Virus Hépatite B, VHC = Virus Hépatite C

Hépatite C, généralités

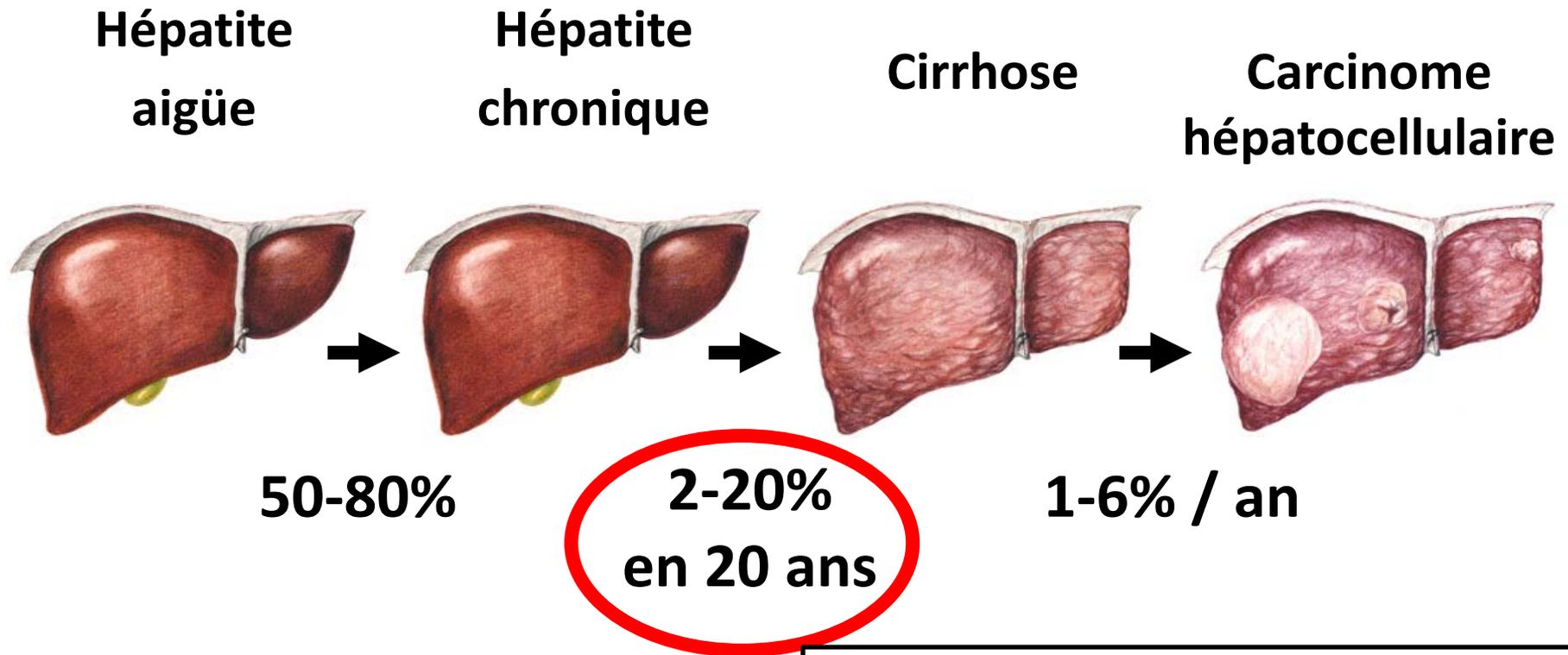
- Virus à ARN, découvert en 1989
- Inflammation du foie causée par l'infection du virus de l'hépatite C, souvent **silencieuse et donc largement sous diagnostiquée**.
- Environ 3% de la population mondiale est infectée: 185 millions d'individus seraient porteurs chroniques de l'hépatite C¹.
- En Suisse, environ 33'000 cas déclarés d'hépatite C² (déclaration obligatoire - OFSP)
- D'après l'OMS, il existe au moins 11 génotypes (GT) avec de nombreux sous-groupes. **Le génotype 1 est le plus fréquent dans les pays occidentaux** (50% des cas).
- En Suisse, **GT1 = 50% des infections**, GT3 = 30%, GT2 = 10% et GT4 = 10%²

1. The Lancet March 2015; 385;1045

2. D. Moradpur, B. Müllhaupt, RevMedSuisse, Hépatite C : épidémiologie, histoire naturelle et diagnostic, 2015;15(17):360-365

3. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/hepatitis-c.html> consulté le 15.02.17

Evolution de l'hépatite C



Survie à 5 ans:
Cirrhose compensée : 91%
Cirrhose décompensée : 50%

Objectif de la prise en charge

- Obtention d'une **Réponse Virologique Soutenue (=RVS)** ou **Sustained Virological Response (=SVR)** (ARN du VHC indétectable) 12 et 24 semaines après la fin du traitement. Une RVS de 12 semaines correspond à une disparition apparemment définitive.¹

Guérison virologique =

- **Patient sans cirrhose** : lente régression des lésions hépatiques.
- **Patient avec cirrhose** : disparition des risques de décompensation de la maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale). Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) diminue d'un facteur 3 à 5 mais ne disparaît pas! ^{2,3}

1. <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/rapportDhurmeaux2.pdf>, consulté le 15.02.17

2. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. J Viral Hepat 2010;17:287-292.

3. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med 2013;158:329-337.

Réponse Virale Soutenue

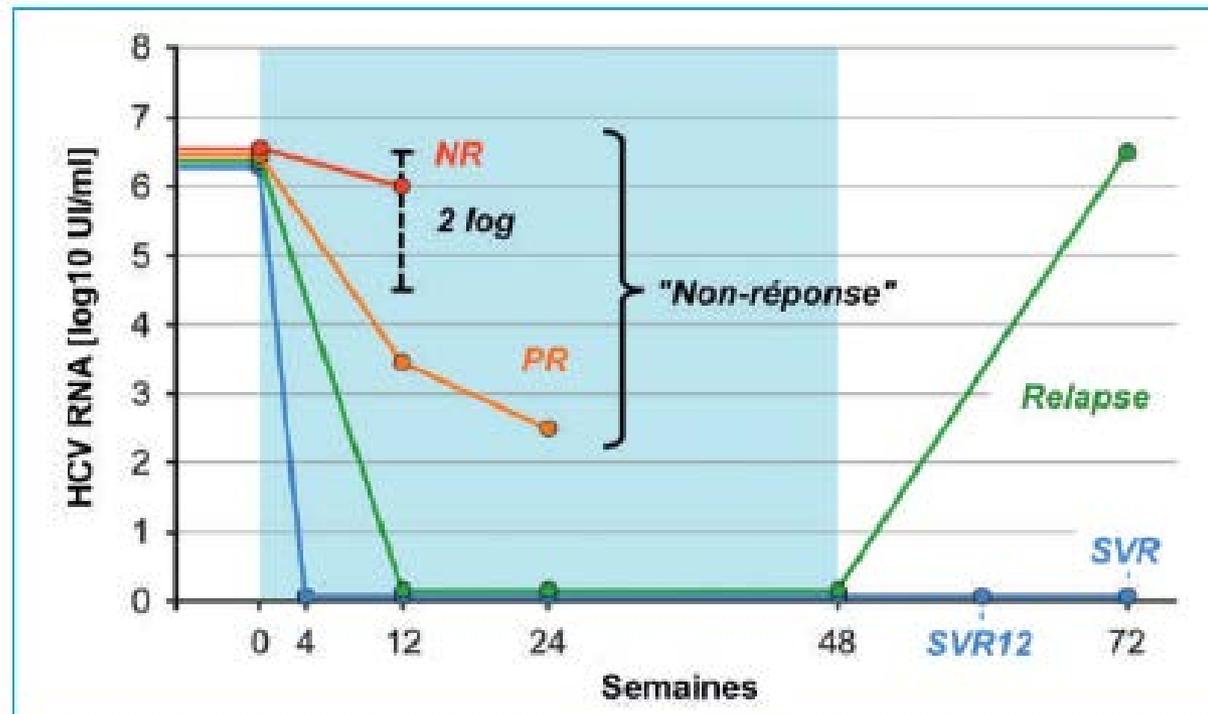


Figure 2: Définition de la réponse thérapeutique.

La durée du traitement antiviral est indiquée en bleu clair. La SVR12 («sustained virological response» 12 semaines après la fin du traitement) a une valeur positive prédictive >98% pour la SVR documentée traditionnellement à 24 semaines. (NR = «null response»; PR = «partial response»; SVR = «sustained virological response»)

Traitements, historique

Date	DCI / Spécialité	Durée du ttt	Taux de réussite (RVS)	Remarques
Dès 1998	peg-interferon alfa PegIntron® + ribavirine Copegus®, Rebetol®	24 à 48 semaines	GT1 = 40-50% GT2-3 = 80%	Injections + bcp de cprs EI+++
Dès 2011	Télaprévir Incivo® *	24 à 48 semaines	GT 1 = 70%	En association avec ribavirine et peg- interferon alfa
Dès 2011	Boceprevir Victrelis®*			
Dès 2014	Voir dia suivante	12 à 24 semaines	GT 1 > 90%	Peu de cpr, peu d'EI S'utilise en association ou non avec ribavirine et/ou peg-interféron

Nouveaux médicaments dès 2014 (1/2)

Spécialités	DCI	AMM	Remboursement par l'assurance
Sovaldi® Gilead	Sofosbuvir	03.2014	LS LIM <i>en association à d'autres traitements</i>
Exviera® Abbvie	Dasabuvir	11.2014	LS LIM <i>Viekirax Exviera à utiliser ensemble</i>
Viekirax® Abbvie	Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir		
Harvoni® Gilead	Ledipasvir Sofosbuvir	12.2014	LS LIM <i>à utiliser seul</i>

LS LIM = liste des spécialités avec limitations de remboursement <http://www.spezialitätenliste.ch>

LN = liste négative

Source: Compendium, consulté le 15.02.17

Nouveaux médicaments dès 2014 (2/2)

Spécialités	DCI	AMM	Remboursement par l'assurance
Olysio® Janssen	Siméprévir	03.2015	LN
Daklinza® Bristol Myers	Daclatasvir	08.2015	LS LIM <i>en association à d'autres traitements (souvent Sovaldi®)</i>
Zepatier® Merck	Elbasvir Grazoprevir	04.2016	LS LIM <i>à utiliser seul</i>
Epclusa® Gilead	Sofosbuvir Velpatasvir	09.2016	LS LIM <i>seul ou en association</i>

LS LIM = liste des spécialités avec limitations de remboursement <http://www.spezialitätenliste.ch>

LN = liste négative

Source: Compendium, consulté le 15.02.17

Quelles propriétés pharmacologiques?

	Inhibiteur des protéase NS3-A4 (2 ^{ème} génération)	Inhibiteur NS5A	Inhibiteur polymérase NS5B
Suffixe	« -prévir »	« -asvir »	« -buvir »
Exemple	<i>Simeprévir</i> Olysio®	<i>Daclatasvir</i> Daklinza®	<i>Sofosbuvir</i> Sovaldi®
Efficacité	Elevée		
Spectre (Génotype)	Intermédiaire		Large
Probabilité de résistance	Elevée	Intermédiaire	Faible
Risque d'EI	Intermédiaire	Faible	
Potentiel d'IA	Substantiel	Intermédiaire	Faible

Choix du traitement

Paramètres qui influencent **le choix** et **la durée** du traitement :

- Le génotype du virus (1, 2, 3, 4, etc.).
 - Le niveau d'atteinte du foie (cirrhose ou non)
 - Les co-morbidités (HIV p.ex).
 - Est-ce le premier traitement ou une 2^{ème}/x^{ème} tentative?
- Guidelines :



[SASL \(Swiss Association for the Study of the Liver\)](#)



[EASL \(European Association for the Study of the Liver\)](#)



[AASLD \(Association for the Study of Liver Diseases\)](#)

Exemple : guidelines suisses

Table 3. Recommended treatment options for patients with chronic hepatitis C.¹

Genotype	Non-cirrhotic	Cirrhotic (Child-Pugh A)
1	LDV/SOF for (8-)-12 wks ² GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks ⁴ PTV/r/OBV + DSV ± RBV 12 wks ⁶ SMV + SOF for 12 wks DCV + SOF for 12-24 wks ⁸	LDV/SOF + RBV for 12(-24) wks ³ LDV/SOF for 24 wks ⁵ PTV/r/OBV + DSV + RBV 12-24 wks ⁷ GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks ⁴ SMV + SOF + RBV for 12 wks SMV + SOF for 24 wks DCV + SOF + RBV for 12 wks DCV + SOF for 24 wks
2	SOF + RBV for 12 wks SOF + PEG-IFN-α + RBV 12 wks DCV + SOF for 12 wks	SOF + RBV for 16-24 wks ⁹ SOF + PEG-IFN-α + RBV 12 wks DCV + SOF for 12 wks
3	DCV + SOF for 12 wks SOF + PEG-IFN-α + RBV 12 wks SOF + RBV for 24 wks	DCV + SOF ± RBV for 24 wks SOF + PEG-IFN-α + RBV for 12 wks
4	GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks ⁴ LDV/SOF for 12 wks PTV/r/OBV + RBV for 12 wks SMV + SOF for 12 wks DCV + SOF for 12 wks SOF + PEG-IFN-α + RBV 12 wks	GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks ⁴ LDV/SOF + RBV for 12(-24) wks LDV/SOF for 24 wks PTV/r/OBV + RBV for 12 wks SMV + SOF + RBV for 12 wks SMV + SOF for 24 wks DCV + SOF + RBV for 12 wks DCV + SOF for 24 wks SOF + PEG-IFN-α + RBV for 12 wks

green = approved and reimbursed

blue = according to the current Swiss label, but with potential modifications of treatment duration and/or the addition of RBV

bordeaux = off-label use of drugs approved in Switzerland

orange = approved in Switzerland but not reimbursed

DCV, daclatasvir

DSV, dasabuvir

EBR, elbasvir

GZR, grazoprevir

LDV, ledipasvir

OBV, ombitasvir

PEG-IFN-α, pegylated interferon-α

PTV/r, ritonavir-boosted paritaprevir

RBV, ribavirin

SMV, simeprevir

SOF, sofosbuvir

TE, treatment-experienced

TN, treatment-naïve

wks, weeks.

A l'officine :



Partie 1 **Gestion clinique du traitement**

Partie 2 **Gestion administrative**

Moments de prises et gestion des oublis (1/2)

Spécialité	DCI	Fréquence standard	Moment de prise	Gestion des oublis
Copegus®	Ribavirine	2x/j (dose en fonction du poids, etc.)	!	9h
Sovaldi®	Sofosbuvir	1 cp 1x/j		18 h
Exviera®	Dasabuvir	1cpr à 250mg 2x/j	!	6h
Viekirax®	Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir	2 cpr 1x/j, le matin	!	12h
Harvoni®	Ledipasvir Sofosbuvir	1 cp 1x/j		18h
Olysio®	Siméprévir	1 caps 1x/j	!	12h
Daklinza®	Daclatasvir	1 cpr à 60mg 1x/j.		20h
Zepatier®	Elbasvir Grazoprevir	1 cp 1x/j		16h
Epclusa®	Sofosbuvir Velpatasvir	1 cp 1x/j		18h

Moments de prises et gestion des oublis (2/2)

	Peut être pris avec un repas pour diminuer les troubles gastriques
!	Doit être pris avec un repas riche en graisses
	À jeun : minimum 1h avant ou 2h après un repas pour augmenter l'absorption

Interprétation « gestion des oublis »

Oubli < X heures : rattraper la dose manquée, ne pas décaler la suivante

Oubli > X heures : ne pas rattraper l'oubli, prendre la dose suivante à l'horaire prévu.

Profil d'Effets Indésirables (EI)

Spécialité	Effets indésirables	
	Spécifiques	Communs
Sovaldi®	Arythmie (bradycardie sévère et bloc cardiaque) Hypertension pulmonaire?	Fatigue (13—18%), céphalées (11—17%), insomnie (3—6%), nausées (6—9%), diarrhées (3—7%) hyperbilirubinémie (> 1.5x au dessus de la limite normale) Suspicion : hypertension artérielle, augmentation de la lipasémie, toux et dyspnée.
Viekirax®	Prurit et réactions dermatologiques	
Exviera®		
Harvoni®	Arythmie (bradycardie sévère et bloc cardiaque) Hypertension pulmonaire?	
Daklinza®	Cutanés? Dyspnée?	
Zépatier®	<i>Pas d'info</i>	

A noter: profil d'effets indésirables mal cerné

Si suspicion d'effets indésirables → ANNONCE DE PHARMACOVIGILANCE

Fiches médicaments



CI = Contre-indication
EI = Effet indésirables
IA = Interaction

*Uniquement les **spécialités LS** sont présentées dans les slides suivantes.*

Copegus[®], Rebetol[®]

800.- pour env.1 mois

Ribavirine (Copegus[®] 200mg ou 400mg, Rebetol[®]: 200 mg)

- **Mécanisme:** inconnu.
- **Posologie:** matin et soir avec/après les repas; à adapter en fonction du poids corporel, voire du génotype, de la réponse virale, des effets indésirables sur la formule sanguine, de la fonction rénale.
- **Durée de traitement:** à définir en fonction des médicaments associés entre 12 et 24 semaines.
- **IA :** pas de métabolisme par les CYP450.
- **CI:** grossesse, allaitement, cardiopathie sévère, insuffisance rénale chronique ou clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Copegus[®], Rebetol[®]

Précautions principales

– Tératogène

- **patiente de sexe féminin**: exclure une grossesse avant le début du traitement + utilisation d'une **contraception efficace** durant tout le traitement et les 6 mois suivant son arrêt.
- **patient masculin avec partenaire féminine**: éviter une grossesse durant le ttt et les 6 mois suivant son arrêt.

– SNC et psychisme

- en association avec le PEG-INF: dépression, idées suicidaires.

Copegus[®], Rebetol[®]

- **Effets indésirables principaux**

- **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique: anémie hémolytique** (adaptation du dosage en fct hémoglobine), granulopénie, leucopénie.
- **Troubles neurologiques et psy:** insomnie, rêve anormaux, neuropathie périphérique
- **Troubles g-i.:** nausées, diarrhée, dyspepsie.
- **Troubles cutanés:** photosensibilité, éclaircissement de la peau syndrome de Stevens-Johnson et Lyell

ATTENTION

Ribavirine toujours testées en association avec le PEG-interféron (informations professionnelles) → ne pas confondre les EI's!!

Sovaldi®

15'638.- pour 1 mois

Inhibiteur de polymérase NS5B: **sofosbuvir**

Indications: tous les génotypes de l'HCV; **jamais en monothérapie**

Sovaldi® + ribavirine ± peg-intron

Sovaldi® + Daklinza® ± ribavirine

Posologie: 1 comprimé par jour, avec un repas.

Durée de traitement : 12 ou 24 semaines.

EI: Fatigue, maux de tête, insomnies et nausées.

Interactions:

- Sofosbuvir = substrat de la glycoprotéine P → ne pas associer avec un inducteur de la Pg-P.
- Amiodarone à n'utiliser que si vraiment indispensable et monitoring (bradycardie).

Daklinza®

9'634.10.- pour 1 mois

Sovaldi + Daklinza
25'272.10.- pour 1 mois

Inhibiteur de la polymérase NS5A : **daclatasvir**

Indications: HCV génotype 1, 3 ou 4. **Toujours en association.**

Daklinza® + Sovaldi® ± ribavirine.

Posologie: 1 comprimé par jour, pas d'influence de la nourriture.

Durée de traitement : 12 ou 24 semaines.

EI: Fatigue, maux de tête, insomnies et nausées (Eis toujours évalués avec Sovaldi®)

Interactions:

- Dalclatasvir est substrat du CYP3A4 / PgP et inhibe PgP.
- Amiodarone à n'utiliser que si vraiment indispensable et monitoring (bradycardie)
- Statines : Stop ou réduction de dose si strictement nécessaire (c.f. détails compendium)

Viekirax[®] / Exviera[®]

Viekirax + Exviera
15'339.95.- pour 1 mois

VIEKIRAX : **ombitasvir** (inhibiteur NS5A), **paritaprévir** (inhibiteur des protéase NS3-A4), **ritonavir** (booster)
EXVIERA : **dasabuvir** (inhibiteur polymérase NS5B)

Indications: HCV génotype 1. **Toujours en association.**

Viekirax + Exviera ± ribavirine

Posologie: Viekirax : 2-0-0, Exviera : 1-0-1 avec un repas !

Durée de traitement : 12 ou 24 semaines.

EI: fatigue, maux de tête, nausées, démangeaisons et diarrhées.

Interactions:

- Très nombreuses interactions liées au CYP450 (c.f. compendium et moteurs de recherche d'IA)
- Attention: **présence de ritonavir!**

Pharmacovigilance FDA, oct. 2015: risque d'atteinte hépatique grave (paritaprévir incrimé selon Prescrire) → le médicament n'est pas recommandé lors d'IH modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C)

Harvoni®

16'748.30.- pour 1 mois

Inhibiteur de polymérase NS5B: **sofosbuvir** et inhibiteur de la polymérase NS5A: **ledipasvir**

Indications: tous les génotypes de l'HCV.

Harvoni® ± ribavirine (attention remboursement)

Posologie: 1 comprimé par jour, pas d'influence de la nourriture.

Durée de traitement : (8), 12 ou 24 semaines.

EI: Céphalées, fatigue, troubles du sommeil, hypertension artérielle, lipasémie. A suivre: troubles musculaires, toux et dyspnées.

Interactions:

- Idem que Sovaldi®
- Solubilité ledipasvir ↓ avec ↑pH → précautions antiacides, anti-H2 et IPP
 - **Antacides** : intervalle de 4h.
 - **Anti-H2** : 300 mg/j ranitidine à intervalle de 12h ou en même temps que Harvoni.
 - **IPP** : max simple dose en même temps que Harvoni.
- **Statines** : Stop ou réduction de dose si strictement nécessaire (c.f. détails compendium).

Zepatier®

15'896.75.- pour 1 mois

Inhibiteur de polymérase NS5A: **elbasvir** et inhibiteur des protéase NS3-A4 : **grazoprevir**

Indications: HCV génotype 1 ou 4.

Zepatier® ± ribavirine (attention remboursement)

Posologie: 1 comprimé par jour, pas d'influence de la nourriture.

Durée de traitement : 12 ou 24 semaines.

EI: Céphalées, fatigue (EI peu connu).

Interactions:

- Grazoprevir substrat Pg-P et CYP3A4
- **Statines** : Stop ou réduction de dose si strictement nécessaire (c.f. détails compendium).

Epclusa®

20'005.75.- pour 1 mois

Inhibiteur de polymérase NS5B: **sofosbuvir** et inhibiteur de la polymérase NS5A : **velpatasvir**

Indications: HCV génotype 1 ou 6.

Epclusa® ± ribavirine

Posologie: 1 comprimé par jour, pas d'influence de la nourriture.

Durée de traitement : 12 ou 24 semaines.

EI: Céphalées, fatigue, nausées (EI peu connu).

Interactions:

- Epclusa® est substrat de nombreux CYP450 → vérifier les IA
- Velpatasvir est inhibiteur Pg-P.
- **Statines** : Stop ou réduction de dose si strictement nécessaire (c.f. détails compendium).
- Solubilité velpatasvir ↓ avec ↑pH → précautions antiacides, anti-H2 et IPP
 - **Antacides** : intervalle de 6h.
 - **Anti-H2** : 300 mg/j ranitidine. Moment de prise égal.
 - **IPP** : max simple dose 4h après Epclusa®.

Interactions à avoir en tête

- **Statines** : risque d'augmentation de la concentration de la statine et atteintes hépatiques ++ (*c.f. Compendium*)
- **Augmentation du pH gastrique** et diminution de l'absorption de certains antirétroviraux (*c.f. Compendium*)
- **Amiodarone** : risque de bradycardie (*c.f. Compendium*)
- **Surveiller l'INR** régulièrement si administration concomitante d'antivitamine K avec les traitements de l'hépatite C, diminution de l'INR possible. Mécanisme inconnu ¹.

Interactions médicamenteuses

Le site de référence pour les interactions en lien avec les traitements de l'hépatite C (libre d'accès)

<http://www.hep-druginteractions.org/>

The screenshot displays the HEP Drug Interactions website interface. At the top, there is a navigation bar with the site logo, the University of Liverpool logo, and links for 'Donate Now' and 'Apps'. Below this is a secondary navigation bar with links for 'Interaction Charts', 'Site Updates', 'Interaction Query Service', 'About Us', 'Pharmacology Resources', 'Contact Us', and 'Support Us'. A message states: 'Having trouble viewing the interactions? Click here for the Interaction Checker Lite.' The main content area is divided into three columns: 'HEP Drugs', 'Co-medications', and 'Drug Interactions'. In the 'HEP Drugs' column, 'harvoni' is entered in the search box, and two results are shown: 'Ledipasvir/Sofosbuvir'. In the 'Co-medications' column, 'rosuvas' is entered, and two results are shown: 'Rosuvastatin'. The 'Drug Interactions' column shows a 'Switch to table view' button, a 'Reset Checker' button, and a red box indicating 'Do Not Coadminister'. Below this, the names of the drugs are listed: 'Ledipasvir/Sofosbuvir' and 'Rosuvastatin'. A 'More Info' section is expanded, showing a 'Summary' that states: 'Coadministration has not been studied and is contraindicated. Plasma concentrations of rosuvastatin may markedly increase due to inhibition of P-gp and BRCP by ledipasvir.'

Informations aux patient.e.s

Hépatite C: information pour les patients

Beat Müllhaupt^a, Darius Moradpour^b

^aKlinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

^bService de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne, Lausanne

Qu'est-ce que l'hépatite C?

L'hépatite C est une inflammation du foie induite par le virus de l'hépatite C (HCV). On distingue aujourd'hui sept sous-groupes (génotypes) de HCV.

Comment le virus est-il transmis?

L'HCV est transmis par du sang contaminé, notamment lors de la consommation de drogue intraveineuse ou intranasale avec des seringues ou des pailles contaminées. Le virus peut également être transmis lors de tatouages ou de piercings avec des instruments impropres stérilisés. Avant 1990, la transmission se faisait principalement par transfusions sanguines. Le dépistage de routine des produits sanguins a été introduit en 1990. La transmission par voie sexuelle est rare. Des mesures de protection ne sont donc pas recommandées chez des couples en relation stable. Les hommes homosexuels avec une infection par le VIH représentent une population à risque accru (cf. Comment puis-je diminuer mon risque d'infection par l'HCV?). La transmission de la mère à l'enfant ou aux nouveau-nés lors de l'accouchement est rare. Une césarienne n'est donc pas nécessaire et l'allaitement est permis.

Qui devrait faire un test pour l'hépatite C?

Un test pour l'hépatite C est recommandé chez toute personne avec des tests hépatiques perturbés ou un facteur de risque pour une infection par l'HCV (tableau 1).

accru de développer un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire CHC³) (figure 1). C'est pour cela qu'un dépistage de CHC par ultrasonographie abdominale semestrielle est recommandé chez tout patient cirrhotique. La transplantation hépatique est une option thérapeutique pour les patients avec une cirrhose décompensée ou un CHC.

L'évolution de l'hépatite C chronique est influencée par un nombre de facteurs dont certains peuvent être influencés de manière favorable (consommation modérée d'alcool, voire abstinence, sevrage d'un éventuel tabagisme, réduction d'une éventuelle surcharge pondérale et vaccination contre les virus de l'hépatite A et B).

Quelles sont les investigations nécessaires en cas d'hépatite C chronique?

Lors d'un diagnostic d'hépatite C chronique, il est important d'identifier d'autres maladies du foie qui pourraient influencer l'évolution de l'hépatite C chronique (cf. Quelle est l'évolution de l'infection?). Ensuite, il est important de déterminer le stade de cicatrization (fibrose) qui est indiqué sur une échelle de 0 à 4.⁴ Cela peut se pratiquer par une biopsie du foie ou par une mesure de la rigidité hépatique (FibroScan®). Un traitement antiviral est en principe indiqué au stade fibrose ≥2. Chez les autres patients, l'indication doit se faire de manière individuelle, en tenant compte de facteurs supplémentaires tels que l'âge, des comorbidités, le risque de développer une cirrhose, les chances de succès d'un traitement antiviral ainsi que

SWISS MEDICAL
FORUM
2015;15(17):371–
372

<http://medicalforum.ch/fr/n-actuel/article/hepatite-c-information-pour-les-patients.html>

Améliorations cliniques (1/2)

Par rapport aux premiers traitements sous ribavirine et peg-interferon, les nouveaux médicaments contre l'hépatite C permettent:

- Amélioration de la réponse pour le génotype 1 (le plus fréquent en Suisse)
 - RBV + Peg-INF α env. 50-80% de réponse
 - **Nouveaux traitements : entre 90 et 100% de réponse**
- Protocoles sans Peg-INF α
 - Lors de dépressions, de maladie hépatique décompensée, de rétinopathie, etc. → Peg-INF α à éviter.

Améliorations thérapeutiques (2/2)

- **Raccourcissement** des durées de traitement
 - 12 à 24 semaines au lieu de 24 à 48 semaines
- Meilleure **tolérance** (moins d'effets indésirables)
- **Facilité de gestion** au quotidien (diminution du nombre de comprimés par jour et nombre de prises journalières)



Limites thérapeutiques

- **Peu d'évaluation** des nouveaux traitements chez des patients avec **cirrhose**
- **Peu de recul** sur le profil d'effets indésirables (pharmacovigilance)
- Traitement de l'hépatite C = **évolution rapide** des recommandations de traitement et arrivée sur le marché chaque année de nouvelles molécules.
- Médicaments chers + limitations de remboursement par l'assurance maladie → **accès aux traitements?**

A l'officine :



Partie 1 **Gestion clinique du traitement**

Partie 2 **Gestion administrative**

Introduction – Canton de Vaud

- Selon un sondage réalisé auprès de 110 pharmacies dans le canton de Vaud :
- 50% on déjà remis au moins 1 fois un nouveau traitement contre l'hépatite C en 2015 et 2016.
- 25% des pharmacies ont déjà dû refuser au moins 1 fois de remettre un tel traitement pour les raisons principales suivantes :
 - Risques financiers trop importants
 - Doute sur le remboursement
 - Stratégie commerciale (groupe, chaîne)

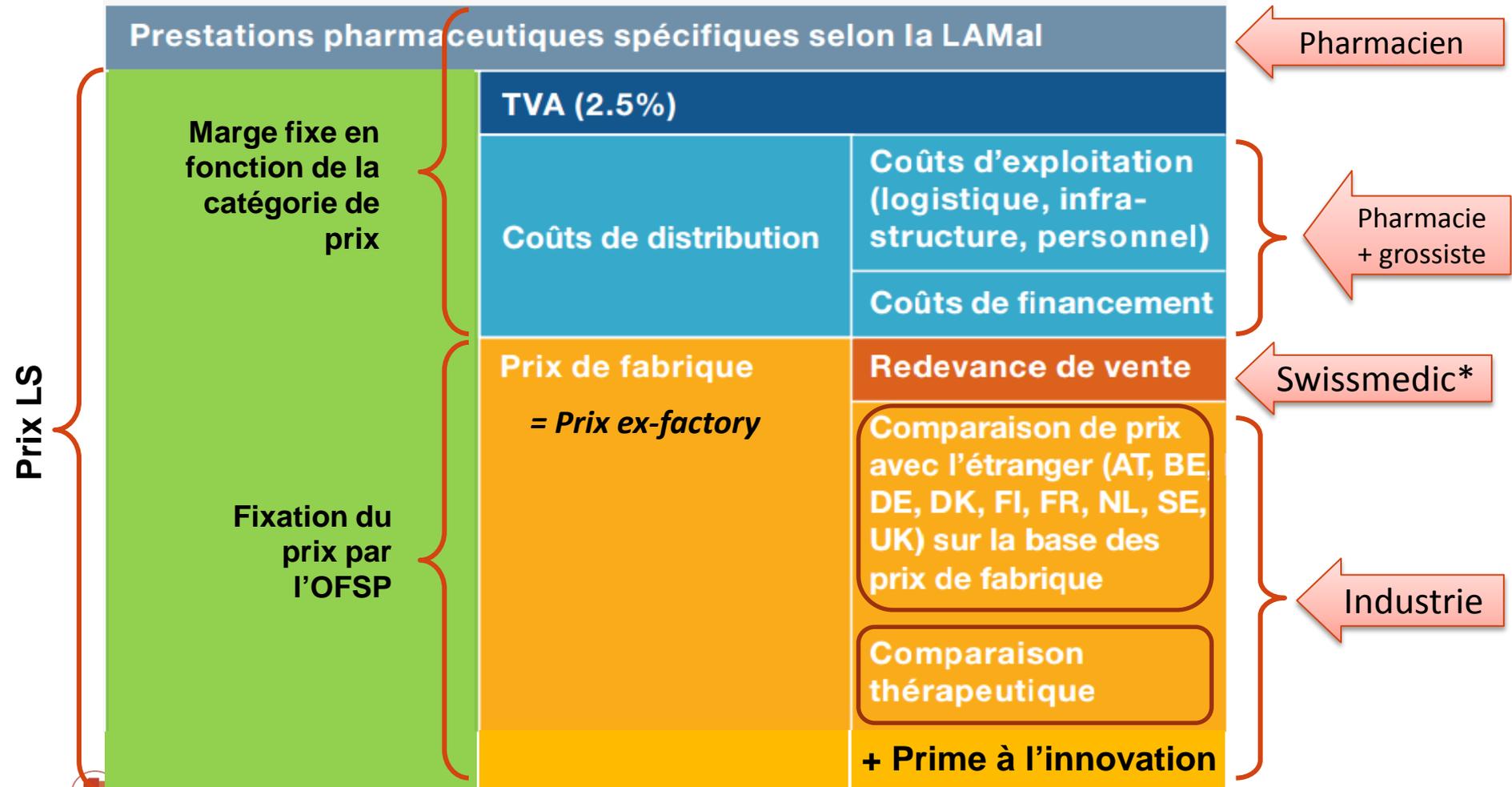
Prix des médicaments et marge des pharmacies



Rappel - prix du médicament

Bénéficiaire

Composition du prix d'un médicament



Calcul de la marge de distribution des médicaments LS

Marges de distribution (catégories A et B, RBP non comprise¹)

Classes de prix	Prix de fabrication (en CHF)	+ Supplément lié au prix	+ prime par emballage (en CHF)
1	0.05–4.99	12%	4.00
2	5.00–10.99	12%	8.00
3	11.00–14.99	12%	12.00
4	15.00–879.99	12%	16.00
5	880.00–2 569.99	7%	60.00
6	à partir de 2 570.00	0%	240.00

© Interpharma

Source: Office fédéral de la santé publique.

¹ Rémunération basée sur les prestations.

Illustration pour l'Harvoni®

Prestations pharmaceutiques: 4.30.- + 3.25.- (pour 1 ordonnance)

Prix public: 16'748.-	TVA: 408.-		
	Marge de distribution: 240.-	Marge nette pharmacie	190.- si cmde directe 110.- si cmde Galexis
		Coûts d'acquisition -Commission bancaire -Facturation (ex. OFAC)	Env. 50.-
		Grossiste	-Commande directe* : 0.- -Galexis : env. 80.-
	Prix Ex-fact: 16'100.-	5.- (au maximum, pas exactement connu)	
	Comparaison de prix avec l'étranger		

Exemple de la pharmacie PMU

Remise à perte?

- Selon les chiffres de la PMU :

Simulation d'env. 60 remises

- Les patients ont souvent besoin de beaucoup d'informations
- Beaucoup de travail administratif de l'équipe officinale

→ Les forfaits ne paient jamais le travail du pharmacien

→ Dans les cas complexes, la marge logistique est entièrement consommée pour financer le travail du pharmacien

→ Remise à perte possible des traitements pour l'hépatite C

→ Prestations pharmaceutique, remises fractionnées?



Limitations LS et remboursement



Un mot sur les limitations de remboursement...

Attention à la confusion...Exemple pour Harvoni®

1. Guidelines	2. Indications CH	3. Remboursement
<p>Etablies par des organismes divers: EACS, Sanford, SASL...</p>	<p>Définies entre les firmes et Swissmedic (cf. Compendium)</p>	<p>Défini par l'OFSP</p>
<p>SASL 2016 : association de Harvoni® + ribavirine</p>	<p>Harvoni est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 1 chez les adultes.</p>	<p>"Les thérapies combinées avec d'autres médicaments contre l'hépatite C ne sont pas remboursées"</p>

Pour traiter un patient, le prescripteur se base sur les guidelines... mais elles ne correspondent pas toujours aux limites de remboursement!

Limitation LS – exemple Harvoni®

- **Limitation:** Harvoni est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de **génotype 1** chez les **adultes** qui répondent à un des critères suivants:
 - fibrose hépatique de degré 2, 3 ou 4 prouvée par biopsie (score Métavir) ou rigidité accrue du foie de ≥ 7.5 kPa mesurée deux fois à intervalle d'au moins 3 mois au moyen de Fibroscan.
 - patients symptomatiques présentant une manifestation extrahépatique de l'hépatite C indépendamment des lésions hépatiques.
 - patients avec cirrhose décompensée et/ou patients avant ou après une transplantation du foie.
- La **durée maximale de remboursement** est à limiter comme ceci:
 - patients naïfs de tout traitement sans cirrhose avec fibrose hépatique de degré 2 et charge virale < 6 millions U.I./ml: **8 semaines**
 - patients naïfs de tout traitement sans cirrhose avec fibrose hépatique de degré 3 et charge virale < 6 millions U.I./ml: **8 à 12 semaines**
 - patients naïfs de tout traitement sans cirrhose avec charge virale > 6 millions U.I./ml: **12 semaines**
 - patients naïfs de tout traitement avec cirrhose: **12 semaines**
 - patients pré-traités sans cirrhose: **12 semaines**
 - patients pré-traités avec cirrhose: **12 à 24 semaines.**
- La prescription doit se faire exclusivement par des **spécialistes en gastro-entérologie**, en particulier les détenteurs du titre **hépatologue** ou par des **spécialistes en infectiologie** ainsi que par des médecins sélectionnés expérimentés en **toxicomanie** et dans le traitement de **l'Hépatite C Chronique (HCC)**. La liste correspondante des médecins expérimentés en toxicomanie et dans le traitement de l'HCC est consultable à l'adresse suivante: <http://www.bag.admin.ch/ls-ref>.
Les thérapies combinées avec d'autres médicaments contre l'hépatite C ne sont pas remboursées.

Remboursement si utilisé off-label ou hors limitation

= Le médecin prescripteur fait une demande de prise en charge auprès du médecin de l'assurance

L'assurance rembourse, après consultation du médecin conseil, si :

- Le médicament est indispensable à la réalisation d'une autre prestation prise en charge par l'assurance
- Si aucune alternative efficace n'existe **et** que le médicament permet un bénéfice élevé pour :
 - Une maladie susceptible d'être mortelle
 - Une maladie pouvant causer des problèmes de santé graves et chroniques.

L'assurance fixe le montant du remboursement (max, prix LS): rapport entre la somme et le bénéfice thérapeutique du médicament doit être adéquat

Accord de prise en charge

Confirmation de prise en charge

Patient

Monsieur,

Votre rapport concernant la prescription du médicament Harvoni pour Patient est bien parvenu à notre service médical et a retenu toute son attention.

Sur la base des indications fournies, votre patiente remplit les conditions de prise en charge du traitement. Dès lors, nous vous confirmons le remboursement de ce médicament par le biais de l'assurance obligatoire des soins selon la couverture d'assurance contractée par notre assurée.

Cette garantie est valable pendant 24 semaines dès la 1^{ère} prescription, sous réserve de modifications des autorités compétentes. Elle devient bien entendu caduque en cas de résiliation du contrat d'assurance.

Nous restons à votre disposition pour tout complément d'information et vous présentons, Monsieur, nos meilleures salutations.

Mutuel Assurance Maladie SA

Service Médecin Conseil

OK, remboursement au prix LS.
→ Absence d'informations spéciales

Copie pour information au patient + médecin

Concrètement...

- Pas de possibilité de savoir si le patient entre dans les limitations de remboursement → critères cliniques (médecin).
- Deux possibilités :
 - Faire confiance au ~~médecin~~ et délivrer sur la base de l'ordonnance en ~~espérant~~ que tout est en ordre.
 - Demander au patient s'il possède un accord de prise en charge.
 - Si ce n'est pas le cas, confirmer avec le médecin (expliquer la problématique financière si nécessaire).
 - Si c'est le cas, archiver la copie de l'accord de prise en charge.

Pas d'urgence à INITIER le traitement!!
Le patient peut attendre quelques jours.

Concrètement...

- Rôle clinique du pharmacien: s'assurer d'une remise continue du traitement, **sans rupture thérapeutique**, en raison du risque de résistance en cas d'oublis ou d'interruption de traitement momentanée
- **Renouvellements (recommandations) :**
 - Les anticiper auprès des patients si commande directe.
 - Renouvellement à indiquer en quantité (nombre de boîtes) et en durée.
 - Valider la covercard avant chaque commande. En cas de changement d'assurance maladie en cours de traitement, l'accord de prise en charge n'est plus valable.

Cas spéciaux

- L'assurance peut s'entendre avec la firme sur un prix de remboursement inférieur au prix LS.
- Dans ce cas, le médecin reçoit un formulaire de commande spécial avec le rabais. En principe, le médecin renvoie le formulaire rempli et reçoit le traitement du patient directement au cabinet / hôpital.
→ En principe, pas de transit du médicament par la pharmacie.

Accord de prise en charge

Modalité de prise en charge

Patient

Monsieur,

Votre rapport concernant le médicament Harvoni en association avec Ribavirine prescrit pour Monsieur Patient est bien parvenu à notre service médical et a retenu toute son attention.

Par la présente, nous vous confirmons le remboursement de ce traitement selon l'arrangement trouvé avec l'industrie pharmaceutique Gilead Sciences Sàrl qui accorde un rabais de 10% sur le prix public de chaque emballage.

Afin de pouvoir bénéficier de cet arrangement, nous vous invitons à commander ces emballages à l'aide du formulaire annexé et nous communiquer la date du début du traitement par retour du fax ci-joint.

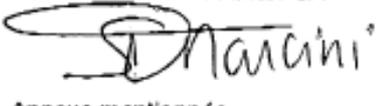
Le traitement sera pris en charge par le biais de l'assurance obligatoire des soins, selon la couverture d'assurance contractée et la posologie prescrite, pendant 12 semaines dès la 1ère prescription.

Passé ce délai, si le traitement devait se poursuivre, un nouveau rapport devra être adressé à notre service médical pour l'évolution du traitement.

Cette garantie est valable sous réserve de modifications des autorités compétentes. Elle devient caduque en cas de résiliation du contrat d'assurance.

Nous restons à votre disposition pour tout complément d'information et vous présentons, Monsieur, nos meilleures salutations.

Philos Assurance Maladie SA



Annexe mentionnée

Copie pour information à Patient

**Pas de cmde par la grossiste
sinon la pharmacie paie la
différence!**

Et si on se trompe?

Si le pharmacien délivre un traitement alors que le patient est hors limitation et que le médecin n'a pas fait d'accord de prise en charge :

Un des devoirs de diligence du médecin est d'informer son patient des risques de limitation de prise en charge et de faire les démarches pour tenter d'obtenir un remboursement. En dernier recours, il devrait payer le traitement à son patient.

MAIS, pendant ce temps, c'est la pharmacie qui doit payer son fournisseur et qui n'est pas remboursée...



Exemple de validation d'ordonnance

Vignette

Dr. P.M

Service gastro-entérologie et hépatologie

Mme. G.D. (1972)

Harvoni°

1 cp/j pendant 12 semaines

Co-traitements

- Aspirine cardio 100mg
- Esomeprazole 40mg

➤ comment gérez-vous cette situation?

- Au niveau clinique
- Au niveau administratif

Marche à suivre

- Validation clinique :
 - Posologie, moment de prise, avec ou sans repas, etc.
 - Durée du traitement définie, possible?
 - Co-traitement et interaction
 - Quand est-ce que le patient doit-il commencer son traitement?
- Validation administrative :
 - Assurance valable ?
 - Accord de prise en charge ? Durée, prix?
 - Commande grossiste ou commande directe?
 - Renouvellement?
 - Stockage, coffre?

Drug Interaction Checker

HEP Drugs	Co-medications	Drug Interactions
ledi <input type="text"/>	esome <input type="text"/>	Switch to table view
<input type="checkbox"/> A-Z <input type="checkbox"/> Class	<input type="checkbox"/> A-Z <input type="checkbox"/> Class	Reset Checker
<input checked="" type="checkbox"/> Ledipasvir/Sofosbuvir <input type="button" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Esomeprazole <input type="button" value="i"/>	Potential Interaction
<input checked="" type="checkbox"/> Ledipasvir/Sofosbuvir <input type="button" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Esomeprazole <input type="button" value="i"/>	Ledipasvir/Sofosbuvir
		Esomeprazole
		More info <input type="button" value="^"/>
		<p>Summary: Coadministration has not been studied, but data with omeprazole show only a small decrease in ledipasvir exposure. Proton pump inhibitor doses comparable to omeprazole 20 mg can be administered simultaneously with ledipasvir/sofosbuvir. Proton pump inhibitors should not be taken before ledipasvir/sofosbuvir.</p>

Harvoni° et IPP

Equivalence de doses IPP

Equivalences de dose

Dose	Oméprazole	Lansoprazole	Rabéprazole	Pantoprazole	Esoméprazole	Dexlansoprazole
	Antra® et génériques	Agopton® et génériques	Pariet® et génériques	Pantozol®, Zurcal® et génériques	Nexium® et génériques	Dexilant® [1]
Demi	10 mg	15 mg	10 mg	20 mg [2]	½x20mg	30 mg
Simple	20 mg [1]	30 mg	20 mg	40 mg	20 mg	60 mg
Double	40 mg	2x30 mg	2x20 mg	2x40 mg	40 mg	Non applicable

[1] Indications uniquement dans la prise en charge des œsophagites [2] IPP disponible également sans ordonnance

Accessibilité au traitement et génériques

Accès au traitement

- Le prix de ces traitements posent un problème d'accès aux soins.
- Beaucoup de pays (dont la Suisse) ont décidé de prioriser les patients afin d'éviter un problème de santé publique en raison des coûts => « étaler » l'entrée de ces patients dans le système de santé
- En Suisse, fixation de limitation de remboursement uniquement pour les patients avec une maladie hépatique avancée.
- Elargissement des indications quelques mois après l'AMM → diminution du prix du traitement.

Guidelines EASL (européennes)

Table 2. Indications for treatment of chronic hepatitis C in 2015: Who should be treated and when?

Treatment priority	Patient group
Treatment is indicated	<ul style="list-style-type: none">• All treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated and decompensated liver disease
Treatment should be prioritized	<ul style="list-style-type: none">• Patients with significant fibrosis (F3) or cirrhosis (F4), including decompensated cirrhosis• Patients with HIV coinfection• Patients with HBV coinfection• Patients with an indication for liver transplantation• Patients with HCV recurrence after liver transplantation• Patients with clinically significant extra-hepatic manifestations• Patients with debilitating fatigue• Individuals at risk of transmitting HCV (active injection drug users, men who have sex with men with high-risk sexual practices, women of child-bearing age who wish to get pregnant, haemodialysis patients, incarcerated individuals)
Treatment is justified	<ul style="list-style-type: none">• Patients with moderate fibrosis (F2)
Treatment can be deferred	<ul style="list-style-type: none">• Patients with no or mild disease (F0-F1) and none of the above-mentioned extra-hepatic manifestations
Treatment is not recommended	<ul style="list-style-type: none">• Patients with limited life expectancy due to non-liver related comorbidities

Accès au traitement

Beaucoup de patients infectés n'entrant pas dans les recommandations de traitement



Prix des médicaments très élevés



Création d'un marché parallèle

- **Egypte** : env. 12% de la population infectée par le virus → problème de santé publique → le pays a négocié un prix à la baisse avec la firme + production d'un générique local.
- **Inde** : négociation avec la firme pour produire un générique local.
- **Maroc** : mise sur le marché d'un générique
- Etc.

Génériques

INDE

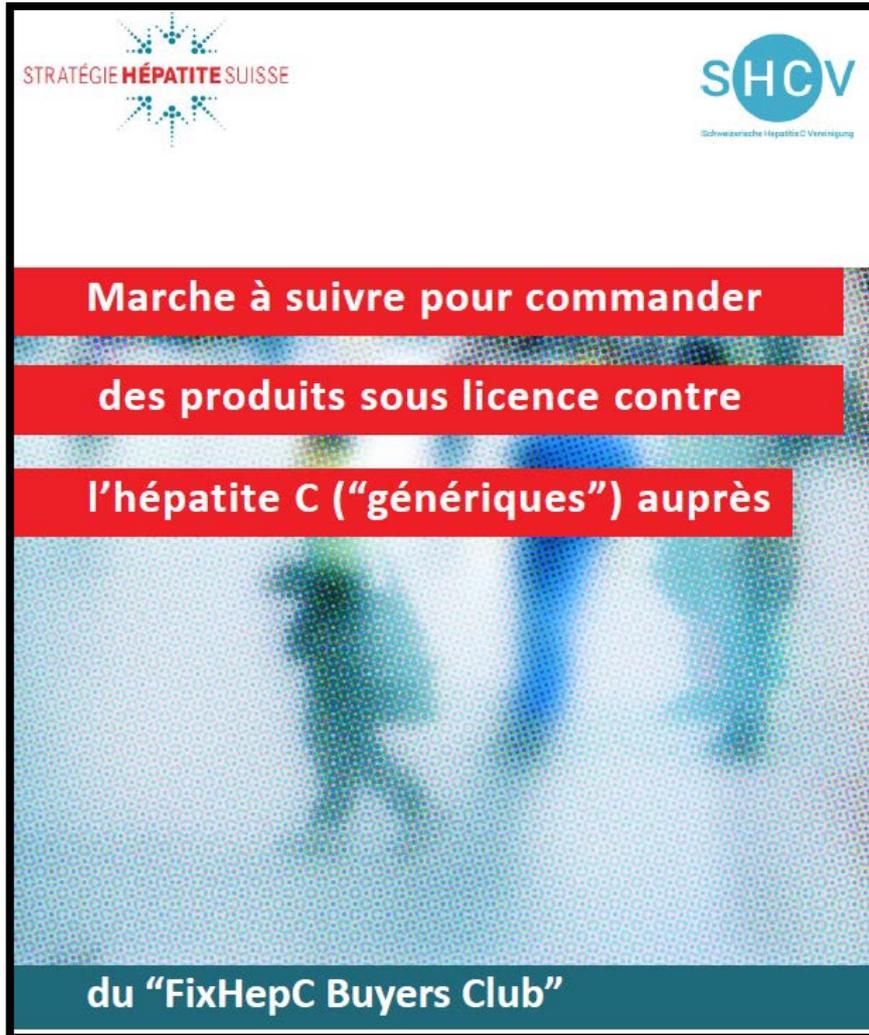
- Achat sur Internet entre 1'000 et 2'000 dollars pour un traitement de 12 semaines.
- Création de Buyers' Club
- Buyers' Club le plus connu actuellement :
 - **Greg Jefferys (Australie)**
 - **BUT** : Fournir des médicaments de qualité (éviter les faux médicaments) à un prix faible aux personnes n'ayant pas la possibilité de se payer un traitement dans leur pays.
 - **COMMENT** : le Buyer's Club est en contact avec des fournisseur de confiance en Inde et achète les médicaments pour les revendre à d'autres pays sans faire de profit.

Génériques

- <http://fixhepc.com/>



Génériques - Suisse



STRATÉGIE HÉPATITE SUISSE

SHCV
Schweizerische Hepatitis C Vereinigung

**Marche à suivre pour commander
des produits sous licence contre
l'hépatite C ("génériques") auprès
du "FixHepC Buyers Club"**



Médicaments pour le traitement de l'hépatite C

Importation de produits sous licence

Il est possible d'importer légalement des produits sous licence. Les assurés de CONCORDIA bénéficient dans ce cadre de contributions au titre de l'assurance complémentaire DIVERSA lorsque le traitement a lieu en dehors de la limitation OFSP

Base légale Suisse : Importation de médicaments depuis l'étranger

► La base légale pour l'importation de médicament par un particulier :

https://www.admin.ch/ch/f/rs/c812_212_1.html

Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd)
du 17 octobre 2001 (Etat le 1^{er} juillet 2015)

Art. 36

Importation de médicaments prêts à l'emploi non autorisés

Al. 1

Tout particulier peut importer des médicaments prêts à l'emploi non autorisés en Suisse, pour autant qu'il s'agisse de petites quantités correspondant à sa consommation personnelle.

Position officielle de Swissmedic

Besten Dank für Ihre Anfrage, die wir gerne bei uns im Networking aufgenommen haben.

Nach interner Rücksprache mit Frau Mosimann aus der Marktüberwachung können wir Ihnen folgendes mitteilen:

Bei Importen von Truvada und anderen ausländischen Produkten mit dem gleichen Wirkstoff kann Swissmedic nur „ein Auge zudrücken“, falls es sich um eine Menge für maximal drei Monate handelt und falls Swissmedic ein Rezept eines Schweizer Arztes vorgelegt wird.

Diese Praxis soll so nicht publiziert werden, da sie keine Einladung sein soll, sich die Arzneimittel übers Internet zu besorgen.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass bei solchen importierten Arzneimitteln immer die Gefahr besteht, dass sie qualitative Mängel haben und somit den Anwender u.a. wegen fehlendem Schutz vor Ansteckung gefährden könnten.

Leider stecken auch bei vordergründig sicheren Quellen oft kriminelle Anbieter / illegale Webseiten dahinter.

Wir hoffen, dass diese Informationen Ihnen weiterhelfen können. Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Freundliche Grüsse

Avenir

- Mise à jour des guidelines très régulièrement
- Beaucoup de molécules dans le pipeline
- Pic d'infection chronique 2020-2030
- Modification de la prise en charge rapide, utiliser des sources d'information à jour. Publications avant 2015 obsolètes.
- Limitations de remboursement modifiées plusieurs fois par année → aller chercher les infos au bon endroit.
- Traitement apparemment révolutionnaire : on le saura dans quelques années!

Conclusion / au niveau clinique

→ Avancée thérapeutique avérée

→ Guérison des patients !

- Rester vigilant avec les EI. Profils mal cernés.
- Vérifier les interactions avec les co-traitements, y compris OTC. ATTENTION aux médicaments qui modifient le pH gastrique, statines, amiodarone, sintrom, etc.
 - Faire un contrôle systématique avec les co-ttt sur HEP drug interaction.
- Définir le moment de prise.
- Assurer un bon suivi (mise sous semainier, piluliers) → risque de développer des résistances mal connu.

Conclusion / au niveau administratif

- ATTENTION au risque financier.
- Vérification systématique de l'accord de prise en charge via le patient ou le médecin et garder une trace.
- PAS D'URGENCE à INITIER un traitement (maladie évolutive sur plusieurs dizaine d'années)
- Une fois le traitement INSTAURÉ: assurer l'approvisionnement du médicament SANS INTERRUPTION via un grossiste ou directement au fournisseur.
- Eviter les changement d'assurance durant le traitement (validité de la prise en charge)
- Organisation du stockage, coffre?

MERCI POUR VOTRE ATTENTION !

