

POSITION DU **trt5** SUR L'ACCÈS AUX SOINS DANS LES SITUATIONS D'URGENCE LIÉES À L'HÉPATITE C, À LA COINFECTION VIH-VHC ET À LA GREFFE HÉPATIQUE

Créé en 1992, le TRT-5 (collectif Traitements et Recherche Thérapeutique dans l'infection à VIH) rassemble neuf associations de lutte contre le VIH/sida : Actions Traitements, Act Up-Paris, Act Up-Sud Ouest, AIDES, ARCAT, Dessine-Moi Un Mouton, Nova Dona, Sida Info Service et SolEnSi.

Le TRT-5 a pour objectif de défendre les intérêts des personnes vivant avec le VIH auprès des acteurs du système de recherche et de prise en charge médicale : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites (ANRS), Direction Générale de la Santé (DGS), Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), Haute Autorité de Santé (HAS) et laboratoires pharmaceutiques.

contact : coordination@trt-5.org / 01 41 83 46 11 / www.trt-5.org

LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C

Contexte

En France, pour les personnes vivant avec le VIH, les complications hépatiques restent en 2013 l'une des premières causes de morbidité et de mortalité ; 19 % des personnes VIH+ sont coinfectées par le virus de l'hépatite C (VHC), et 7 % par le virus de l'hépatite B (VHB). Le traitement de ces coinfections nécessite une stratégie thérapeutique coordonnée et une prise en charge optimisée en raison notamment des lésions hépatiques aggravées, résultant de l'influence du VIH sur la maladie hépatique.

Un traitement anti-VHC réussi réduit le risque de maladie hépatique et de décès, y compris chez les cirrhotiques. Mais l'interféron pégylé (IFN PEG) - la colonne vertébrale du traitement anti-VHC jusqu'à aujourd'hui - est aussi un obstacle majeur à l'accès au traitement, à son administration et à une bonne observance. Les effets indésirables et la toxicité cumulée des traitements peuvent conduire à des ruptures thérapeutiques menant à l'échec.

L'amélioration des traitements anti-hépatite C est un événement majeur dans la prise en charge de l'hépatite C. Avec les antiviraux à action directe (AVD), la bithérapie standard seule (interféron + ribavirine) pourrait appartenir bientôt au passé, remplacée par des bi-, tri- ou quadri-thérapies VHC (bithérapie classique + 1 AVD ou combinaison de 2 ou 3 AVD avec ou sans interféron et avec ou sans ribavirine). Les schémas thérapeutiques varient selon la population cible, et notamment : génotype, réponse à un traitement antérieur (réponse partielle, nulle...), degré de fibrose, stade de cirrhose, intolérance ou non à l'IFN PEG, situation de pré- ou post-transplantation.

Même si de nombreuses études sont encore en cours et à venir, et si la gestion des effets indésirables et des interactions reste en grande partie à explorer avec les AVD, la preuve a été apportée que l'hépatite C peut être guérie par un régime entièrement oral, sans interféron, en l'espace de quelques semaines. C'est une révolution aux multiples enjeux à l'heure où de nombreux patients sont dans une situation critique et/ou ne peuvent pas être transplantés.

LES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (ATU)

Contexte

Les ATU ou Autorisations Temporaires d'Utilisation sont un dispositif spécifique à la France, permettant un accès précoce à des médicaments qui ne sont pas encore commercialisés pour des personnes en situation d'échec ou d'impasse thérapeutique dont le pronostic vital est engagé, dans les conditions suivantes :

- les médicaments en question sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas de traitement approprié sur le marché pour répondre aux besoins du patient ;
- l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments sont présumées en l'état des connaissances.

ATU nominative et ATU de cohorte

L'**ATU nominative (ATUn)** est demandée pour une personne par et sous la responsabilité de son médecin. La demande est transmise à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour autorisation. Depuis la loi de sécurité du médicament, les ATUn ne seront accordées par l'ANSM, sauf cas exceptionnels prévus par la loi, que si les demandes d'ATU de cohorte ou d'AMM ont été effectuées ou sont en passe de l'être ou si des essais cliniques sont en cours ou prévus.

L'**ATU de cohorte (ATUc)** est délivrée pour un groupe de patients répondant à certains critères définis par l'ANSM. Le laboratoire exploitant le médicament doit déposer un dossier de demande d'ATU de cohorte auprès de l'ANSM. Celle-ci peut soit accepter soit refuser. Généralement, les médicaments qui font l'objet d'une ATU de cohorte sont dans la toute dernière phase de développement, c'est-à-dire qu'ils obtiendront bientôt une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le protocole est établi par l'Agence en collaboration avec le titulaire des droits d'exploitation (le laboratoire pharmaceutique). Il permet la collecte d'informations sur l'utilisation réelle du médicament et notamment des données de tolérance et d'efficacité. L'Agence peut considérer que la mise en place d'un tel protocole est également nécessaire pour certains médicaments mis à disposition dans le cadre d'ATU nominatives. Les données recueillies font l'objet de rapports de synthèse périodiques à l'Agence. Les résumés sont diffusés aux professionnels de santé. Lorsque le nombre de patients concernés est important et si les données sont en faveur d'une forte présomption d'efficacité, l'ANSM peut elle-même solliciter le laboratoire pour qu'il dépose une demande d'ATU de cohorte.

Position du TRT5

1. Sur l'optimisation du système des ATU

1.1 Illégitimité des firmes à juger du bien-fondé d'un avis médical

Actuellement, l'octroi d'une ATU par l'ANSM ne suffit pas à garantir que le médecin se verra mettre à disposition le médicament par le fabricant. Pourtant, le fabricant n'a pas légitimité à décider si un patient doit être traité ou non. Nous demandons que les laboratoires soient contraints de suivre les avis de l'ANSM consécutifs aux demandes des médecins.

1.2. Transparence du système

Quand une ATU est octroyée par l'ANSM, cette dernière peut difficilement savoir si le laboratoire a fourni le produit au médecin demandeur de l'ATU qu'elle a validée. La procédure est longue et dépend totalement du bon vouloir du laboratoire sur ce point, puisque rien ne contraint celui-ci à lui répondre. A défaut de la solution proposée au point ci-dessus, nous souhaitons que l'ANSM, quand elle accorde une ATU, soit systématiquement avertie par le laboratoire de la fourniture ou non fourniture du produit au médecin demandeur.

1.3. Place des associations de patients dans le système des ATU

Actuellement, les associations de patients sont associées au cas par cas et de façon informelle au déroulement des ATU. Elles demandent qu'une place leur soit réservée de droit. Il est indispensable que les associatifs aient une visibilité sur le processus d'octroi des ATU si l'on veut améliorer la transparence du système. La présence des associations de patients dans le système facilitera le suivi d'une ATU après l'octroi et l'évaluation globale en temps réel du système d'obtention des ATU.

1.4. Place des malades dans le système des ATU

Une personne gravement malade a le droit de participer avec son médecin à l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un traitement dans le cadre de l'initiation du traitement. Pour cela, elle doit pouvoir disposer de la meilleure information possible dans le cadre d'une relation de confiance et de qualité avec son médecin. Le malade accepte les risques liés au nouveau médicament ; le médecin en prend la responsabilité.

2. Sur l'accès aux nouvelles thérapeutiques

2.1. Droit au traitement compassionnel

Le TRT-5 soutient la position que les personnes en situation critique exclues des essais cliniques de développement doivent pouvoir bénéficier de la dispensation d'une nouvelle molécule par le biais d'une ATU nominative ou de cohorte ou d'un essai clinique (recouvrement essais /ATU). Il devrait être impossible de refuser un traitement disponible et accessible à une personne dont le pronostic de vie est menacé.

2.2. Sécurité des personnes

L'accès précoce aux nouvelles molécules pour les personnes en situation critique (impasse thérapeutique, cirrhose Child B ou C, coinfection avec le VIH, comorbidité contre-indiquant l'interféron) doit être élargi dans les meilleures conditions de sécurité possibles. Le système de recueil des données doit être optimisé notamment en raison des risques liés au stade de la maladie hépatique.

2.3. Interactions médicamenteuses

Pour les patients coinfectés VIH-VHC, les études d'interactions entre ARV et traitements de l'hépatite C doivent être réalisées avant les ATU.

2.4. Options thérapeutiques

Le TRT-5 demande que soit favorisée la possibilité d'associations de molécules développées par des laboratoires concurrents (« partenariats industriels ») étant entendu que ces associations seront de toute façon accessibles et prescrites après l'AMM. Il est donc nécessaire d'en connaître le plus tôt possible l'efficacité, la toxicité, les interactions, les indications, dans le cadre d'une utilisation lors d'un essai clinique ou d'ATU (nominatives ou de cohorte).

2.5. Pénibilité du traitement

En raison de la lourdeur des effets indésirables de l'interféron, le TRT-5 souhaite que tout soit fait pour favoriser les combinaisons sans interféron. Certaines de ces combinaisons seront bientôt utilisées mais leur accessibilité risque d'être réduite en raison de leur coût. Les laboratoires doivent baisser leurs prix de façon à ne pas compromettre l'accès à ces traitements novateurs.

LA GREFFE HÉPATIQUE

Contexte

La pénurie de greffons hépatiques est une constante en France. En 2011, il y avait 2,1 candidats pour un greffon disponible ; 1164 patients ont pu être greffés. En 2012, seulement 1161 greffes hépatiques ont eu lieu, soit 2,3 candidats pour un greffon, ce qui augure mal des objectifs de croissance annuelle de 5 % fixés par l'Agence de la biomédecine. Cette pénurie explique le recours à de nouvelles techniques de don : avec donneur vivant, donneur à cœur arrêté, partage du foie. Le pronostic des patients coinfectés VIH/VHC est lié à la gravité de l'atteinte hépatique, à l'évolution rapide vers la cirrhose, principale indication de transplantation. Pour ces patients, la progression de la fibrose hépatique semble particulièrement déterminante. Aussi les Scores Child-Pugh et MELD, estimant la gravité des patients en attente de transplantation, ne semblent pas bien adaptés pour décider de l'urgence de la greffe de cette catégorie de patients. En effet, l'évolution de leur état de santé est plus rapide et plus grave que chez les patients déficients non coinfectés, et les scores n'octroient pas assez de points pour un accès à la greffe, vu la gravité réelle de la maladie.

Les patients VIH+ ne peuvent pas actuellement donner leurs organes à d'autres patients infectés par le VIH en attente de greffe. Aux États-Unis, où la pénurie de greffons est pire encore qu'en France, environ 8600 malades VIH+ décèdent chaque année à l'hôpital. En excluant les cancers, les infections, les malades du foie et du rein et les trop âgés, l'analyse estime à 550 environ le nombre de donneurs potentiels par an. L'interdiction de prélèvement devrait être bientôt supprimée par la loi aux USA. En France, le nombre de décès dans le contexte du VIH est estimé à environ 1700/an et la même analyse de faisabilité devra être faite pour estimer le nombre de donneurs potentiels qui pourraient accomplir cet ultime geste de solidarité.

Position du TRT5

1. Respect de la décision du donneur décédé ou de sa non-opposition

Attribution d'une valeur légale à la carte de donneur. Application de la loi Caillavet qui consacre une présomption de consentement, souvent non respectée par les familles, faisant de tout individu un donneur potentiel d'organes après sa mort. Mise en place de campagnes de communication massives visant à favoriser un changement d'état d'esprit par rapport au don d'organes dans la population générale et informer sur la notion de mort encéphalique.

2. Nouvelles techniques de don

Favoriser la greffe à cœur arrêté, dont la catégorie interdite Maastricht III, le don par donneur vivant et le partage du foie. Modifier en conséquence les textes juridiques de référence.

3. Greffe entre personnes VIH+

Autoriser ce type de greffes à titre dérogatoire comme cela se fait déjà depuis 2004 avec les personnes VHC+. Les personnes VIH+ ne peuvent pas actuellement donner leurs organes à d'autres personnes VIH+ en attente de greffe. Pourtant ce type de greffe procède à la fois d'une logique compassionnelle et altruiste. En effet, il permet à une personne VIH+ de recevoir un organe plus vite qu'en restant dans la liste d'attente « générale ». En même temps, cette personne libère une place sur la liste d'attente « générale ».

4. Parcours pré-greffe

Le parcours pré-greffe doit commencer plus tôt dans l'évolution de la maladie hépatique. En particulier, l'inscription sur la liste d'attente doit être plus précoce pour les cirrhotiques. Il y a dans ce domaine un besoin d'harmonisation des pratiques entre médecins. Objectif : transplanter avant la première décompensation et si possible, pouvoir traiter le VHC avant la greffe.

5. Marqueurs dans la coinfection

Le nombre de greffes hépatiques baisse depuis l'adoption du score MELD, notamment pour les personnes coinfectées, car ce critère les défavoriserait. Il en va de même du score Child-Pugh qui n'octroierait pas assez de points pour un accès à la greffe en regard avec la gravité réelle de la maladie par rapport aux mono-infectés. Nous demandons une clarification de ces points, afin que les scores pour la transplantation soient révisés pour les personnes coinfectées VIH-VHC, s'ils s'avèrent inadaptés pour elles.