

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 décembre 2014

DAKLINZA 30 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 3400927941160)

B/28 (CIP : 3400927941221)

DAKLINZA 60 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 3400927941399)

B/28 (CIP : 3400927941450)

Laboratoire EXPLOITANT : BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	Daclatasvir
Code ATC (2014)	J05AX14 (Antiviraux d'action directe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« DAKLINZA est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique de la trithérapie daclatasvir + peg-interféron/ribavirine, supérieur à celui de la bithérapie peg-interféron/ribavirine chez les patients infectés par VHC de génotype 4, mais moins élevé que celui décrit avec la trithérapie sofosbuvir + peg-interféron/ribavirine, - d'un profil de tolérance satisfaisant, - d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement, - d'une utilisation possible sans interféron en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) chez les patients de génotype 1, 3 et 4, sur la base de données cliniques ayant un niveau de preuve non optimal (étude de phase II et résultats préliminaires des données de l'ATU), la Commission considère que DAKLINZA (daclatasvir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sur la base des données disponibles, le daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, est une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant une hépatite chronique C de génotype 4. Le daclatasvir, en association au sofosbuvir, peut avoir un intérêt pour éviter l'administration d'interféron voire de ribavirine. Cependant, sa place dans la stratégie thérapeutique est actuellement difficile à préciser du fait des données cliniques limitées concernant cette utilisation et de la rapidité d'évolution des stratégies de traitement du VHC. Aussi, le daclatasvir en association au sofosbuvir ne doit être utilisé que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron, et devant être traités de façon urgente.
Recommandations	DAKLINZA (daclatasvir) est une des molécules nouvelles qui, en association au sofosbuvir, pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement et de nouvelles molécules, qui seraient prescrites en association au sofosbuvir ou à d'autres molécules, sont attendues dans les mois qui viennent. La Commission souhaite donc réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique. Il est d'ores et déjà recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à certaines populations particulières indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les patients co-infectés par le VIH ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1, le traitement pourrait être différé en fonction de l'évolution de la maladie¹. L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique. ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.

¹ Cf. HAS : Recommandation du collège : Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Juin 2014. <http://www.has-sante.fr>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 22 août 2014 (Procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie ATU de cohorte depuis mars 2014

Classification ATC	2015 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux J05AX14 Daclatasvir
--------------------	---

02 CONTEXTE

Le daclatasvir (DAKLINZA) est le 1^{er} représentant d'une nouvelle classe d'antiviraux d'action directe (inhibiteurs de la polymérase NS5A du VHC). Il a une activité pan-génotypique (actif sur tous les génotypes), bien que son activité semble inférieure pour les génotypes 2 et 3 en comparaison au génotype 1.

DAKLINZA est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte, dans les situations suivantes :

- VHC de génotype 1 et 4, en association au sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, pendant 12 à 24 semaines ;
- VHC de génotype 3, uniquement chez les patients cirrhotiques, et/ou en échec d'un précédent traitement, en association au sofosbuvir, avec ribavirine, pendant 24 semaines ;
- VHC de génotype 4, en association à l'interféron pégylé et à la ribavirine, pendant 24 à 48 semaines (adjonction du daclatasvir pendant les 24 premières semaines).

Le RCP actuel ne mentionne pas son utilisation chez les patients de génotype 2 et chez les patients de génotype 3 naïfs et non cirrhotiques. Le daclatasvir n'a pas été étudié chez les patients ayant un VHC de génotype 5 ou 6 et ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (cf. RCP rubriques Posologie, Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

DAKLINZA s'administre par voie orale, en prise unique journalière.

Le daclatasvir présente une barrière génétique au développement de résistance faible, avec un risque important de développement de résistance en cas d'échec au traitement en particulier dans le cadre d'une trithérapie avec l'interféron pégylé et la ribavirine.

Son profil pharmacocinétique permet une utilisation en cas d'insuffisance hépatique (y compris sévère) ou d'insuffisance rénale sans ajustement posologique. Il n'a pas d'interaction avec la méthadone et la buprénorphine ce qui est important chez les patients toxicomanes prenant ces médicaments. Sa co-administration avec les immunosuppresseurs ne semble pas nécessiter d'ajustement posologique et il présente peu d'interactions avec les médicaments utilisés dans le traitement du VIH. Cependant, la sécurité et l'efficacité de DAKLINZA dans le traitement de l'infection à VHC chez les patients co-infectés par le VIH et chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée n'ont pas été établies.

Le daclastavir a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 4 mars 2014, en association au sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite C chronique due aux virus de **génotypes 1, 2, 3, 4** :

- o pour les patients ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées,
- o ou sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale,
- o ou ayant subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C.

Les principales informations relatives à l'ATU de cohorte (au 12/09/2014) sont présentées au chapitre 8.3.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« DAKLINZA est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

Pour l'activité en fonction du génotype du VHC, voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP.»

04 POSOLOGIE

Selon le RCP en vigueur :

« Le traitement par DAKLINZA doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Posologie

La dose recommandée de DAKLINZA est de 60 mg une fois par jour, par voie orale, à prendre avec ou sans nourriture.

DAKLINZA doit être administré en association avec d'autres médicaments. Les Résumés des Caractéristiques du Produit des autres médicaments du traitement doivent également être consultés avant l'instauration du traitement par DAKLINZA.

Les médicaments co-administrés et la durée du traitement recommandés sont indiqués dans le tableau ci-dessous (voir également rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

Tableau 1 : Médicaments co-administrés et durée de traitement recommandés pour le traitement combiné avec DAKLINZA

Génotype VHC et population de patients*	Traitement	Durée
Génotype 1 ou 4 sans cirrhose	DAKLINZA + sofosbuvir	12 semaines Une prolongation jusqu'à 24 semaines est à envisager pour les patients ayant été traités par une anti-protéase NS3/4A
Génotype 1 ou 4 avec cirrhose compensée	DAKLINZA + sofosbuvir	24 semaines Une durée du traitement plus courte de 12 semaines peut être envisagée chez les patients naïfs de traitement, cirrhotiques et ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse tels que : IL28B CC et/ou une charge virale basse à l'initiation du traitement. L'ajout de la ribavirine est à envisager chez les patients avec une maladie hépatique très avancée ou ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse tels que l'échec à un précédent traitement.
Génotype 3 avec cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	DAKLINZA + sofosbuvir + ribavirine	24 semaines
Génotype 4	DAKLINZA + peg-interféron alfa + ribavirine	24 semaines de DAKLINZA en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine pendant 24-48 semaines. Si le patient présente un taux d'ARN du VHC indétectable à la fois aux semaines 4 et 12 du traitement, les 3 médicaments du traitement doivent être poursuivis pendant une durée de traitement de 24 semaines. Si le patient a une charge virale détectable aux semaines 4 et 12 du traitement, DAKLINZA doit être arrêté à la semaine 24 et le peg-interféron alfa et la ribavirine doivent être poursuivis pour une durée totale de 48 semaines.

* Pour le traitement DAKLINZA + sofosbuvir, les données relatives à une durée de traitement de 12 semaines sont seulement disponibles chez les patients naïfs de traitement infectés par le génotype 1. Pour DAKLINZA + sofosbuvir avec ou sans ribavirine, les données sont disponibles chez les patients ayant une maladie hépatique avancée ($\geq F3$) sans cirrhose (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'utilisation recommandée de DAKLINZA + sofosbuvir dans le génotype 4 est basée sur une extrapolation à partir du génotype 1. Pour un traitement par DAKLINZA + peg-interféron alfa + ribavirine, les données sont disponibles chez les patients naïfs de traitement (voir rubrique 5.1).

La dose de ribavirine, en cas d'association avec DAKLINZA, est calculée en fonction du poids (1000 ou 1200 mg respectivement chez les patients < 75 kg ou ≥ 75 kg).

Modification posologique, interruption de traitement et arrêt

Il n'est pas recommandé de modifier la posologie de DAKLINZA pour la prise en charge des effets indésirables. Si l'interruption des autres médicaments du traitement est nécessaire en raison d'effets indésirables, DAKLINZA ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il n'y a pas de règles d'arrêt de traitement basées sur la réponse virologique qui s'appliquent à l'association du DAKLINZA avec le sofosbuvir.

Arrêt du traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante pendant le traitement par DAKLINZA, peg-interféron alfa et ribavirine

Comme il est peu probable que les patients présentant une réponse virologique insuffisante durant le traitement parviennent à une réponse virologique soutenue (RVS) ; l'arrêt du traitement est recommandé chez ces patients. Les seuils des taux d'ARN du VHC qui conduisent à l'arrêt du traitement (c'est-à-dire les règles d'arrêt du traitement) sont présentés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Règles d'arrêt du traitement chez les patients recevant DAKLINZA en association au peg-interféron et à la ribavirine ayant une réponse virologique insuffisante sous traitement

Taux d'ARN du VHC	Action
Semaine 4 du traitement : >1000 UI/ml	Arrêter le traitement par DAKLINZA, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 12 du traitement : >25 UI/ml	Arrêter le traitement par DAKLINZA, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 24 du traitement : ≥25 UI/ml	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (la semaine 24 correspond à la fin du traitement par DAKLINZA)

Recommandations posologiques pour les médicaments concomitants

Inhibiteurs puissants de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4)

La dose de DAKLINZA doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Inducteurs modérés du CYP3A4

La dose de DAKLINZA doit être augmentée à 90 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inducteurs modérés du CYP3A4. Voir rubrique 4.5 du RCP.

Oublis de doses

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de DAKLINZA, la dose oubliée doit être prise dès que possible dans les 20 heures suivant l'heure de prise habituelle. Cependant, si l'oubli est constaté plus de 20 heures après l'heure de prise habituelle, la dose doit être omise et la dose suivante sera prise à l'heure prévue.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique de DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients ≥ 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale quel qu'en soit son stade (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6), modérée (Child-Pugh B, score 7-9) ou sévère (Child-Pugh C, score ≥ 10). DAKLINZA n'a pas été étudié chez des patients atteints de cirrhose décompensée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de DAKLINZA chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

DAKLINZA doit être pris par voie orale avec ou sans nourriture.

Les patients devront être informés qu'ils devront avaler le comprimé en entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé en raison du goût désagréable de la substance active. »

05 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI (CF. RCP)

« Généralités

La sécurité et l'efficacité de l'association de DAKLINZA et du sofosbuvir ont été évaluées dans une étude avec un nombre limité de patients dans laquelle n'ont pas été inclus de patients cirrhotiques. D'autres études cliniques avec cette association sont en cours.

Activité selon le génotype

Pour les associations recommandées selon les différents génotypes, voir rubrique 4.2 du RCP. En raison de l'expérience limitée de l'utilisation de sofosbuvir en association avec DAKLINZA chez les patients de génotype 1 avec une cirrhose compensée, il existe des incertitudes quant au schéma thérapeutique le plus approprié chez ces patients (durée de traitement, rôle de la ribavirine).

Du fait des limites de l'étude pivot, de nombreuses incertitudes demeurent quant au schéma thérapeutique à utiliser dans le traitement de l'infection par le génotype 2 et 3 et sur la façon d'adapter le traitement en fonction des facteurs qui affectent potentiellement la réponse virologique.

Bien que l'association de DAKLINZA et du sofosbuvir n'ait pas été étudiée chez les patients infectés par un VHC de génotype 4, en se basant sur l'activité antivirale *in vitro* et sur les données cliniques disponibles avec DAKLINZA associé au peg-interféron et à la ribavirine (voir rubrique 5.1 du RCP), il est attendu que cette association ait la même activité antivirale pour ce génotype que celle observée avec le génotype 1.

DAKLINZA n'a pas été étudié chez les patients infectés par un VHC de génotype 5 et 6, et aucune recommandation ne peut être formulée.

Maladie hépatique décompensée

La sécurité et l'efficacité de DAKLINZA dans le traitement des patients infectés par le VHC et ayant une maladie hépatique décompensée n'ont pas été établies.

Retraitement avec daclatasvir

L'efficacité de DAKLINZA en tant que composant d'un retraitement chez les patients ayant été exposés à un inhibiteur de NS5A n'a pas été encore établie.

Exigences relatives à la grossesse et la contraception

DAKLINZA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'utilisation d'une méthode de contraception hautement efficace doit être maintenue pendant 5 semaines après la fin de traitement par DAKLINZA (voir rubrique 4.6 du RCP).

Lorsque DAKLINZA est utilisé en association avec la ribavirine, les contre-indications et mises en garde de ce médicament sont applicables. Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés dans toutes les espèces animales exposées à la ribavirine ; par conséquent, toutes les précautions doivent être prises pour éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines de patients (voir le RCP de la ribavirine).

Patients greffés

La sécurité et l'efficacité de DAKLINZA dans le traitement de l'infection à VHC chez les patients avant, pendant ou après une transplantation hépatique ou une autre greffe d'organe n'ont pas été établies.

Co-infection à VHC/VIH

La sécurité et l'efficacité de DAKLINZA dans le traitement de l'infection à VHC chez les patients co-infectés par le VIH n'ont pas été établies.

Co-infection à VHC/VHB

La sécurité et l'efficacité de DAKLINZA dans le traitement de l'infection à VHC chez les patients co-infectés par le VHB n'ont pas été étudiées.

Sujets âgés :

Les données cliniques chez des patients âgés (≥ 65 ans) sont limitées. Dans les études cliniques associant DAKLINZA au sofosbuvir ou au peg-interféron et à la ribavirine, aucune différence n'a été observée au niveau de la réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Interactions avec les médicaments

La co-administration de DAKLINZA avec d'autres médicaments peut modifier la concentration de ces derniers et d'autres médicaments peuvent altérer la concentration de daclatasvir. Se référer à la rubrique 4.3 du RCP pour la liste des médicaments contre-indiqués qui peuvent entraîner une perte potentielle de l'effet thérapeutique de DAKLINZA. Se référer à la rubrique 4.5 du RCP pour les interactions médicamenteuses connues et autres interactions potentiellement significatives ».

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose (dans 10 à 20% des cas), après un délai médian de 10 à 30 ans selon la présence ou non de différents cofacteurs aggravants (sexe masculin, alcool, co-infection VIH et niveau d'immunodépression et de réplication du VIH, stéatose-hépatique, âge au moment de la contamination...) voire un carcinome hépatocellulaire (1 à 5% des cirrhoses par an).

Il existe 7 génotypes du VHC et les sujets sont généralement infectés par un seul génotype. En France², le génotype 1 (1a et surtout 1b) est le plus fréquent (61%), suivi par le génotype 3 (19%) ; les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (< 1%) sont plus rares. Les génotypes 1 et 4 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique, le génotype 3 à un risque plus élevé de stéatose hépatique.

Lors du diagnostic, le bilan initial comprend notamment un bilan virologique (génotypage du VHC) et un bilan recherchant des signes de sévérité (bilan clinique, biologique, morphologique et radiologique). Le génotype du VHC influence la prise en charge thérapeutique et la réponse au traitement. L'histologie hépatique permet de différencier les hépatites peu actives, des hépatites chroniques actives et de faire le diagnostic histologique de cirrhose.

L'objectif thérapeutique est la guérison de l'infection, définie par la réponse virologique soutenue (RVS) c'est-à-dire une charge virale (ARN du VHC) indétectable 24 semaines (ou 12 semaines)³ après la fin du traitement. La guérison virologique est associée à un risque très faible de réactivation du VHC ainsi qu'à un risque réduit de progression de la cirrhose et de développement de carcinome hépatocellulaire (CHC), bien que le risque de CHC reste élevé (mais à un niveau inférieur) chez les personnes atteintes de cirrhose.

Jusqu'en 2011, la bithérapie interféron alpha pégylé/ribavirine (PEG-INF/RBV) pendant 24 à 48 semaines était le traitement de référence de l'hépatite C. Ce traitement entraîne en moyenne 65% de RVS, en fonction du génotype viral (les patients de génotype 1 ou 4 étant les plus difficiles à traiter : environ 45 à 50% de RVS versus 80 à 85% pour les génotypes 2-3). Les facteurs associés à une mauvaise réponse à la bithérapie sont une charge virale élevée, le génotype 1 ou 4 et une co-infection par le VIH. Il est à noter que l'interféron est mal toléré (syndrome pseudo-grippal, dépression, neutropénie...) et la tolérance diminue avec l'âge et en cas de fibrose avancée. L'intolérance conduit à l'arrêt du traitement dans 10 à 30% des cas dans les 6 premiers mois. Le principal effet indésirable de la ribavirine, quasi constant, est une baisse de l'hémoglobine (d'environ 13% durant les deux premiers mois), due à une hémolyse.

A partir de 2011, le traitement de l'hépatite C chronique a connu un nouveau progrès avec l'arrivée des premières molécules à action directe inhibant spécifiquement la protéine virale (inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC (IP) : bocéprévir et télaprévir)^{4,5} ayant modifié la stratégie de prise en charge de l'hépatite C chronique. Ces premières molécules ont été développées en association à l'interféron alfa pégylé et la ribavirine uniquement chez les patients de génotype 1. Cette trithérapie accroît l'efficacité (30 à 40%) du traitement antiviral de l'hépatite C de génotype 1 par rapport à la bithérapie interféron alfa pégylé et ribavirine (PR), parfois avec un traitement court de 24 semaines au lieu de 48 semaines (notamment chez les patients non cirrhotiques, non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement). Cependant, les effets indésirables liés à l'interféron et à la ribavirine sont potentialisés (notamment toxicité hématologique accrue, complications dermatologiques du télaprévir, dysgueusie avec le bocéprévir...), avec des arrêts de traitement plus fréquents. Par ailleurs, l'utilisation de ces anti-

² Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire 2007.

Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf

³ ARN du VHC indétectable à 12 semaines après la fin du traitement semble être hautement prédictive d'une réponse virologique soutenue à 24 semaines et est maintenant acceptée comme critère principal de guérison virologique dans les études cliniques.

⁴ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à VICTRELIS (bocéprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 et du 14 mai 2014 (réévaluation) relatif à INCIVO (télaprévir). Disponible sur www.has-sante.fr/

protéases est complexe (nombre important de comprimés à prendre, durée de traitement guidé par la réponse...) et la gestion des effets indésirables et des nombreuses interactions médicamenteuses nécessite une surveillance rapprochée du patient par le médecin et les différents acteurs impliqués dans le parcours de soins.

Il est à noter que l'interféron alfa est contre-indiqué dans les situations suivantes : hépatites auto-immunes, patients transplantés traités par immunosuppresseurs, maladies psychiatriques ou thyroïdiennes décompensées, insuffisance rénale sévère, cirrhose décompensée.

Compte tenu de ces limites, il y a encore un besoin thérapeutique à disposer de médicaments au moins aussi efficaces que ceux participant aux stratégies actuelles (fondées sur l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine), avec un meilleur profil de tolérance et de résistance, permettant d'élaborer des stratégies sans interféron (voire sans ribavirine) et d'élargir la couverture aux patients à plus haut besoin médical (notamment les patients inéligibles ou non répondeurs à l'interféron).

De nouveaux antiviraux d'action directe (inhibant spécifiquement la protéase NS3/4A, la polymérase NS5A ou la polymérase NS5B) arrivent sur le marché. Il s'agit de médicaments qui ont, pour certains, une activité pan-génotypique avec un meilleur profil de tolérance et de résistance que les thérapies existantes.

Le sofosbuvir (SOVALDI), analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B, est la première molécule de cette nouvelle vague d'antiviraux ayant récemment obtenu une AMM pour la prise en charge du VHC de génotype 1 à 6 (évalué par la HAS en mai 2014)⁶. Cette première molécule a été développée en association à la ribavirine avec ou sans interféron pégylé selon le génotype viral. Le siméprévir (OLYSIO), inhibiteur de la protéase NS3/A4, arrive en deuxième position, suivi par le daclatasvir (DAKLINZA), inhibiteur de la protéine NS5A. Ces trois médicaments devraient être rapidement suivis par d'autres (inhibiteurs de la protéase NS3/A4 : MK-5172, ABT-450, asunaprévir..., inhibiteurs de la polymérase NS5A : lédipasvir, ombitasvir, MK-8742, ABT-267... ou inhibiteurs de la polymérase NS5B : dasabuvir, ABT-333, ABT-072...).

Associés entre eux, ces médicaments peuvent être utilisés sans interféron pégylé voire sans ribavirine. Certaines de ces molécules (siméprévir, daclatasvir) sont déjà disponibles dans le cadre d'ATU de cohortes, en association au sofosbuvir, pour le traitement des patients ayant une maladie à un stade avancé et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée. Ces nouvelles associations sans interféron (voire sans ribavirine), permettraient d'obtenir une efficacité importante, y compris chez les patients qui étaient auparavant difficiles à traiter (notamment ceux atteints de cirrhose, co-infectés par le VIH, ayant subi une transplantation hépatique). Certains de ces médicaments, dont les résultats de phase III ont déjà été publiés, seront disponibles dès 2015.

⁶ Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à SOVALDI (sofosbuvir). Disponible sur www.has-sante.fr/

Les traitements actuels de l'hépatite C de génotype 1, 3 et 4 sont synthétisés dans le tableau ci-dessous (bocéprévir et télaprévir disposent d'une AMM uniquement pour le VHC de génotype 1).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis/SMR/ASMR (Libellé)
VICTRELIS (bocéprévir) MSD	« VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement »	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : IMPORTANT ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique obtenue avec la trithérapie, en particulier chez les patients en échec à une bithérapie chez lesquels on ne dispose pas d'alternative thérapeutique, - de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 28 semaines (trithérapie) chez certains patients non préalablement traités (patients non cirrhotiques obtenant une réponse rapide durant le traitement) mais considérant, - la toxicité accrue, en particulier l'anémie nécessitant plus fréquemment une réduction de dose de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine, - le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les répondeurs nuls qui ont été exclus de l'étude RESPOND2, la Commission considère que l'adjonction du bocéprévir à la bithérapie par peg-interféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie : - une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités, - une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. » <u>Avis du 14 mai 2014 (réévaluation)</u> SMR : important ASMR IV : par rapport à la bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu du profil de tolérance, du risque de développement de résistances mais surtout de l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement, la place des inhibiteurs de protéase de première génération INCIVO et VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique devient donc très restreinte.
INCIVO (télaprévir) Janssen	« INCIVO, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) :	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : Important ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique obtenue par l'adjonction du télaprévir à la bithérapie peg-interféron alfa/ribavirine, - de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 24 semaines (trithérapie) chez certains patients (patients non cirrhotiques non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement) mais considérant, - la toxicité cutanée accrue, en particulier celle de toxidermies graves dont le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et le syndrome de Stevens-Johnson, - le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les patients

	- soit naïfs de traitement - soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls.»	non cirrhotiques et rechuteurs au traitement antérieur obtenant une réponse rapide durant le traitement, la Commission considère que l'adjonction du téléprévir à la bithérapie par peg-interféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie : - une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités, - une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. » <u>Avis du 14 mai 2014 (réévaluation)</u> SMR : important ASMR IV : par rapport à la bithérapie peg-interféron alfa et ribavirine Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu du profil de tolérance, du risque de développement de résistances mais surtout de l'arrivée de nouveaux traitements avec un meilleur profil d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une moindre durée de traitement, la place des inhibiteurs de protéase de première génération INCIVO et VICTRELIS dans la stratégie thérapeutique devient donc très restreinte.
PEGASYS (interféron pégylé alfa 2a) Roche	« PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable) »	<u>Avis de la CT du 20/11/2002</u> SMR : important ASMR : « Le peg-interféron alfa 2a (PEGASYS) partage l'amélioration du service médical rendu du peg-interféron alfa 2b par rapport à l'interféron standard (non pégylé). » <u>Avis de la CT du 6/07/2005</u> SMR : important ASMR : « Chez les patients porteurs du génotype 1 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle » « Chez les patients porteurs du génotype 2-3 ayant des transaminases normale PEGASYS associé à al ribavirine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie actuelle » <u>Avis de la CT du 10/03/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »
VIRAFERON PEG (interféron pégylé alfa 2b) MSD	« VIRAFERONPEG est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN-VHC positif, y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable. »	<u>Avis de la CT du 10/10/2001</u> SMR : important ASMR : En bithérapie « Pour tous les patients : la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine » « Pour les patients de génotype 1 à faible charge virale, la bithérapie VIRAFERONPEG/ribavirine apporte une simplification du schéma d'administration et représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine » <u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients atteints d'hépatite chronique, en échec à un traitement par interféron alfa + ribavirine »

COPEGUS (ribavirine) Roche	« COPEGUS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisé uniquement en association avec l'IFN-peg alfa-2a (PEGASYS) ou avec l'IFN alfa-2a. »	<u>Avis de la CT du 02/07/2003</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la ribavirine (REBETOL) » <u>Avis de la CT du 20/10/2010</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C en échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. »
REBETOL (ribavirine) MSD	« REBETOL est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, et doit être utilisé uniquement en association avec le peg-interféron alfa-2b ou l'interféron alfa-2b »	<u>Avis de la CT du 11/07/2001</u> SMR : important ASMR : ND <u>Avis de la CT du 10/12/2008</u> SMR : important ASMR : « Absence d'amélioration du service médical rendu chez les patients non répondeurs à une bithérapie ou rechuteurs à une bithérapie »
SOVALDI (sofosbuvir) GILEAD	« Sofosbuvir est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte ».	<u>Avis de la CT du 14 mai 2014</u> SMR : important ASMR : « Compte tenu : - de son efficacité élevée chez les patients les plus difficiles à traiter, en particulier les patients de génotype 1, 4, 5 et 6, les patients cirrhotiques, les patients en pré- transplantation et les patients co-infectés par le VIH et le VHC, - de son efficacité chez les patients de génotype 2 et 3, y compris chez les patients en échec d'un précédent traitement, mais avec une réponse plus élevée pour les patients de génotype 2 (en traitement court de 12 semaines en bithérapie avec la ribavirine, sans interféron) que pour les patients de génotype 3 (nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 24 semaines en bithérapie avec la ribavirine, ou alors un traitement court de 12 semaines en trithérapie avec l'interféron), - de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse satisfaisant observé au cours des essais cliniques, la Commission considère que la spécialité SOVALDI, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, apporte : - une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral. - une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral. Place dans la stratégie thérapeutique : Compte tenu des niveaux d'efficacité virologique quel que soit le génotype du VHC ou la sévérité de l'atteinte hépatique et de son profil de tolérance satisfaisant, le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique ».
OLYSIO* (Siméprévir) Janssen	« OLYSIO est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte ».	Evaluation en cours.

*Pour information : OLYSIO (siméprévir) dispose d'une AMM pour le traitement des patients de génotype 1 et 4, mais n'est pas encore pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale (évaluation en cours).

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Les comparateurs cités sont fonction de la situation thérapeutique rencontrée et dépendent notamment du génotype viral.

Génotypes	Schémas de traitement disposant d'une AMM	Durée
1	IP (bocéprévir ou télaprévir) + Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	24 à 48 semaines
	Sofosbuvir + Interféron pégylé alfa + Ribavirine	12 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine*	24 semaines
2	Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	24 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine	12 semaines
3	Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	24 semaines
	Sofosbuvir + Interféron pégylé alfa + Ribavirine	12 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine	24 semaines
4	Interféron pégylé alfa 2a ou 2b + Ribavirine	48 semaines
	Sofosbuvir + Interféron pégylé alfa + Ribavirine	12 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine*	24 semaines

* Uniquement chez les patients intolérants ou inéligibles au traitement par interféron et devant être traités de façon urgente

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		Prise en charge
	Oui/Non	Schémas thérapeutiques	
Union Européenne	Oui	Daclatasvir + Sofosbuvir ± RBV ou Daclatasvir +PR	Evaluation en cours
Etats-Unis	Evaluation en cours	Daclatasvir + Asunaprévir*	-
Canada	Evaluation en cours		-
Japon	Oui		-

* Asunaprévir n'a pas d'AMM en Europe. La demande d'évaluation de daclatasvir en association à l'asunaprévir a été retirée aux USA.

Le dossier s'appuie sur deux études cliniques réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4.

- une étude clinique de phase II (AI444-040) évaluant l'efficacité de l'association daclatasvir + sofosbuvir chez des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1, 2 ou 3 naïfs de traitement et chez des patients de génotype 1 en échec d'un traitement antérieur par les premiers inhibiteurs de protéase (bocéprévir ou télaprévir) ;
- une étude clinique de phase III (AI444-042), évaluant l'efficacité de l'association daclatasvir + PR versus PR chez des patients naïfs, de génotype 4.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté :

- une étude de suivi non interventionnelle (AI444-046 – en cours) évaluant le maintien de l'efficacité jusqu'à 3 ans après un traitement par daclatasvir ;
- une étude de phase III (ALLY3) évaluant l'efficacité de l'association daclatasvir + sofosbuvir chez des patients de génotypes 3 naïfs ou prétraités, non détaillée dans le présent avis en l'absence de résultats d'efficacité après plus de 4 semaines ;
- à titre indicatif, 6 études ayant évalué l'adjonction du daclatasvir à la bithérapie PR chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 4, naïfs ou non répondeurs (AI444-010, AI444-011, AI444-014, AI444-021, AI444-022 et AI444-031). Ces études ne seront pas décrites dans ce document car elles ne correspondent pas aux conditions d'utilisation recommandées par l'AMM.

Les études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de daclatasvir en association à l'asunaprévir ne sont pas présentées dans le présent avis, l'asunaprévir n'ayant pas l'AMM en Europe.

Tableau 3 : Méthodologie des études présentées

	AI444-040	AI444-042	AI444-046
Effectif	N=211	N=124	-
Objectif et méthode	Etude de Phase II, randomisée, ouverte, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association DCV + SOF ± RBV	Etude de Phase III, randomisée, double aveugle, évaluant l'efficacité de la trithérapie DCV + PR vs la bithérapie PR	Étude observationnelle de suivi des patients inclus dans des études cliniques évaluant DCV
Durée de suivi	60 ou 72 semaines	72 semaines	144 semaines
Patients	Génotypes 1, 2 ou 3, naïfs ou en échec de traitement par IP de première génération, non cirrhotiques	Génotype 4 naïfs	Génotypes 1, 2, 3 ou 4 ayant reçu au moins une dose de DCV et ayant terminé le suivi des études cliniques
Traitement	- SOF 400 mg/j pendant 7 jours, puis SOF 400 mg/j + DCV 60 mg/j - SOF 400 mg/j + DCV 60 mg/j ± RBV Durée : 12 ou 24 semaines selon les groupes	- DCV 60 mg/j + PR - Placebo + PR Durée : 24-48 semaines selon la réponse précoce	Non applicable

DCV = Daclatasvir, IP = inhibiteurs de protéase (télaprévir et bocéprévir), RBV = Ribavirine, SOF = Sofosbuvir, TGR = Traitement Guidé par la Réponse.

Le critère principal de jugement était dans les deux études cliniques la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC < 25 UI/mL (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

09.1 Efficacité

9.1.1 Étude AI444-040 : DCV + SOF ± RBV chez les patients de génotype 1, 2 ou 3

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité d'un traitement de 12 ou 24 semaines par le daclatasvir (60 mg par jour per os) en association au sofosbuvir (400 mg par jour per os), avec ou sans ribavirine, chez des patients ayant une hépatite C chronique de génotypes 1, 2 ou 3 naïfs de traitement et chez des patients de génotype 1 en échec d'un traitement antérieur par les premiers inhibiteurs de protéase (bocéprévir ou télaprévir).

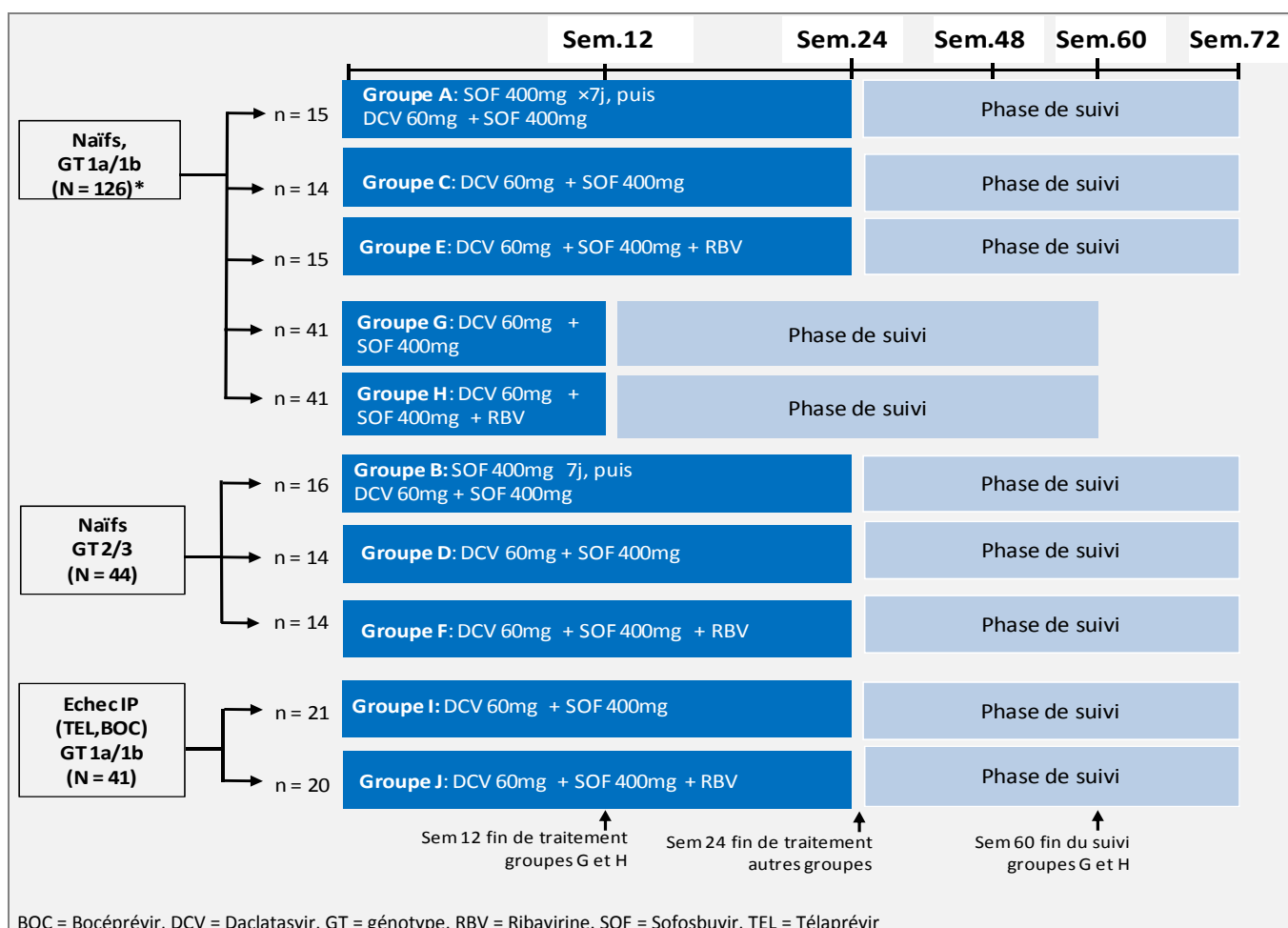
Les patients ont été randomisés en 10 groupes (Figure 1), après stratification sur le génotype, pour recevoir :

- Sofosbuvir pendant 7 jours, puis sofosbuvir + daclatasvir
- Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirine (schéma recommandé par l'AMM)

La durée de traitement était de 12 à 24 semaines selon les groupes.

La dose de ribavirine était de 800 mg/j chez les patients avec un VHC génotypes 2 ou 3, et de 1 000 à 1 200 mg selon le poids corporel, chez les patients de génotype 1.

Figure 1 : Schéma de l'étude AI444-040



Résultats

211 patients adultes atteints d'hépatite C chronique, sans cirrhose, ont été inclus dans cette étude, dont 167 patients de génotype 1 et 44 de génotypes 2 (n=26) ou 3 (n=18).

Parmi les patients infectés par un VHC de génotype 1, 126 (75%) étaient naïfs de tout traitement et 41 (25%) en échec d'un précédent traitement par inhibiteur de protéase (bocéprévir ou télaprévir). Les 44 patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 étaient tous naïfs de traitement.

L'âge médian des patients inclus était de 54 ans (20 à 70 ans) ; 83% étaient blancs, 12% étaient noirs/afro-américains, 2% étaient asiatiques et 20% étaient hispaniques ou latino-américains. Le score moyen du FibroTest (méthode diagnostique non invasive) était de 0,460 (0,03 à 0,89). La conversion du score du FibroTest au score METAVIR correspondant suggère que 35% de l'ensemble des patients (49% des patients en échec de traitement antérieur par IP, 30% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3) avaient une fibrose hépatique de stade $\geq$ F3. La plupart des patients (71% dont 98% des échecs de traitement antérieur par IP) avaient des génotypes IL28B non CC.

La durée du traitement était de 12 semaines pour 82 patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de tout traitement et de 24 semaines pour tous les autres patients.

Parmi les 211 patients randomisés et traités, 4 n'ont pas terminé la période de traitement de 12 ou 24 semaines (1 patient du groupe B pour cause d'efficacité insuffisante, 1 patient du groupe C suite à un EI et 2 patients du groupe F pour cause de perdus de vue et d'événement indésirable).

Les pourcentages de RVS12 sont présentés dans les tableaux 4 et 5. La RVS12 était atteinte chez 99% des patients porteurs de VHC de génotype 1. Très peu de patients avec un VHC de génotype 2 ou 3 ont été inclus dans cette étude. Une réponse importante a cependant été observée pour ces génotypes : 25/26 patients infectés par un VHC de génotype 2 ; 16/18 patients infecté par un VHC de génotype 3. Parmi les 211 patients traités, un échec virologique (échappement ou rechute) a été observé chez 3 patients (2 patients de génotype 3 et 1 patient de génotype 1a).

La RVS12 n'était pas influencée par le sous-type du VHC (1a/1b), le génotype IL28B, ou l'utilisation de la ribavirine. Chez les patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 1, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement était similaire à celle observée dans le groupe ayant reçu 24 semaines de traitement.

Tableau 4 : Etude AI444-040 - Résultats chez les patients de génotype 1

	Patients naïfs			Patients en échec d'un traitement antérieur par BOC ou TEL		
	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV	Total	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV	Total
Effectifs	N=70	N=56	N=126	N=21	N=20	N=41
RVS12 (%)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21/21	20/20	41 (100%)
Durée de traitement						
12 semaines	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	-	-	-
24 semaines	29/29	15/15	44/44 (100%)	21/21	20/21	41 (100%)
Score de fibrose $\geq$ F3	-	-	41/41 (100%)	-	-	20/20

BOC = Bocéprévir, DCV = Daclatasvir, RBV = Ribavirine, SOF = Sofosbuvir, TEL = Télaprévir

*Les patients ayant des données manquantes à la semaine 12 de suivi sont considérés répondeurs si le taux d'ARN du VHC à la visite d'après est disponible et est $<$ LIQ. Un patient naïf de traitement avait des données manquantes à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi.

Tableau 5 : Etude AI444-040 - Résultats chez les patients de génotype 2 ou 3 naïfs de traitement

	Génotype 2			Génotype 3		
	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV	Total	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV	Total
Effectifs	N=17	N=9	N=26	N=13	N=5	N=18
RVS12 (%)*	17/17	8/9*	25/26*	11/13	5/5	16/18
Score de fibrose ≥ F3			8/8			5/5
Echec virologique	-	-	0	2/13	0	2/13
Echappement Virologique**	-	-	-	1/13	-	1/18
Rechute	-	-	-	1/11	-	1/16

DCV = Daclatasvir, RBV = Ribavirine, SOF = Sofosbuvir

*Les patients ayant des données manquantes à la semaine 12 de suivi sont considérés répondeurs si le taux d'ARN du VHC à la visite d'après est disponible et est < LIQ. Un patient de génotype 2 avait des données manquantes à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi.

**Le critère d'échappement virologique était défini dans le protocole : ARN-VHC < LIQ et détectable à la semaine 8 de traitement. La rechute était définie comme un ARN du VHC ≥ LIQ durant le suivi après un ARN du VHC < LIQ à la fin du traitement. La rechute inclut les observations jusqu'à la semaine 24 de suivi.

9.1.2 Étude AI444-042 : DCV + PR chez les patients de génotype 4

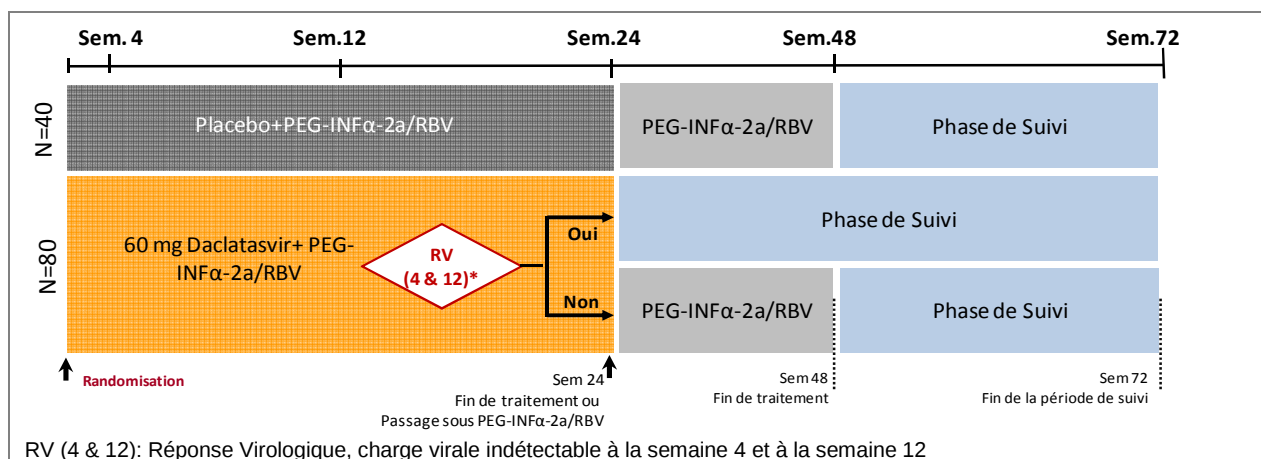
Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'adjonction du daclatasvir à la bithérapie PR versus cette bithérapie seule, chez des patients infectés par un VHC de génotype 4, naïfs de traitement et ayant une maladie hépatique compensée.

Il était prévu d'inclure 120 patients, randomisés selon un ratio 2 :1, après stratification sur le polymorphisme IL28B et le statut cirrhotique, dans les groupes suivants (Figure 2) :

- daclatasvir + PR : 24 semaines de trithérapie DCV + PR, puis poursuite ou non du traitement par la bithérapie PR jusqu'à 48 semaines selon la précocité de la réponse virale (TGR)⁷.
- placebo + PR : 24 semaines de placebo + PR, puis bithérapie PR jusqu'à 48 semaines.

Figure 2 : Schéma de l'étude AI444-042



Résultats

125 patients ont été randomisés et 124 traités (82 dans le groupe DCV+ PR versus 42 dans le groupe placebo + PR).

Les patients traités avaient un âge médian de 49 ans (20 à 71 ans ; seuls 3 sujets avaient plus de 65 ans) ; 73% étaient des hommes ; 77% étaient blancs, 19% noirs/afro-américains et 4%

⁷ Les patients qui n'avaient pas un ARN du VHC indétectable à la semaine 4 et à la semaine 12 étaient éligibles à 24 semaines supplémentaires de bithérapie PR.

hispaniques ou latino-américains. Seul 10% des patients avaient une cirrhose compensée et 75% avaient un génotype IL-28B non-CC (facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron).

Parmi les 124 patients randomisés et traités, 39 (32%) n'ont pas terminé la période de traitement de 24 à 48 semaines (28% du groupe DCV versus 38% du groupe placebo), principalement pour cause d'efficacité insuffisante (6,1% vs 29%), d'événement indésirable (5% vs 7%), ou de perdus de vue (2,4% dans chaque groupe).

Dans cette étude, l'adjonction du daclatasvir à la bithérapie PR s'est traduite par une augmentation du pourcentage de RVS12 par rapport à la bithérapie seule, avec un gain absolu en termes de réponse virologique soutenue d'environ 35% (Tableau 4).

Tableau 6 : Etude AI444-042 - Réponse virologique à 12 semaines (analyse mITT)

	Daclatasvir + PR N=82	Placebo + PR N=42
RVS 12	73,2% (60/82)	38,1% (16/42)
Différence [IC 95%]	35,1 [17,5 ; 52,6]	
Patients sans RVS12	26,8% (22/82)	61,9% (26/42)
Echec sous traitement	10% (8/82)	36% (15/42)
Rechute virologique	3% (2/74)	30% (8/27)
Patients sans cirrhose	71% (49/69)*	39,5% (15/38)
Patients avec cirrhose	7/9*	1/4
Génotype IL28B,		
CC	81,8% (18/22)	7/9
CT	67,5% (27/40)	9/27
TT	15/20	0/6

*Le statut de la cirrhose n'a pas été documenté chez quatre patients

La majorité des patients traités par le daclatasvir (85%) étaient éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines (au lieu de 48 semaines) ; chez ces patients, la RVS12 était de 86,2% (56/65).

9.1.3 Etude de suivi AI444-046

Une étude de suivi (en cours) a fourni des données sur la persistance de la réponse jusqu'à 3 ans après un traitement par daclatasvir. Parmi les patients ayant atteint une RVS12 sous daclatasvir et sofosbuvir (± ribavirine) avec une durée médiane de suivi après RVS12 de 15 mois, aucune rechute n'a été observée. Parmi les patients ayant atteint une RVS12 sous daclatasvir + PR avec une durée médiane de suivi après RVS12 de 22 mois, une rechute a été observée chez 1% des patients.

09.2 Résistances

Selon le RCP en vigueur :

Patients de génotype 1, 2 ou 3

« Daclatasvir en association au sofosbuvir »

Dans l'étude AI444-040, des polymorphismes de la NS5A connus pour réduire la sensibilité au daclatasvir *in vitro* ont été détectés initialement chez 16% (33/203) des sujets (9/130 avec un virus de génotype 1a, 4/32 avec un virus de génotype 1b, 14/23 avec un virus de génotype 2, et 6/18 avec un virus de génotype 3). Ces polymorphismes de la NS5A associés à la résistance (PAR) étaient M28T, Q30E/H/R, L31M, et Y93C/H/N chez les sujets avec un virus de génotype 1a ; L31M et Y93H chez les sujets avec un virus de génotype 1b ; L31M chez les sujets avec un virus de génotype 2 ; et A30K/S, L31M, et Y93H chez les sujets avec un virus de génotype 3.

A l'exception d'un patient infecté par un virus de génotype 3 ayant présenté une rechute virale après un traitement par daclatasvir et sofosbuvir sans ribavirine, tous les patients ayant des variants pré-existants résistants au daclatasvir ont atteint une RVS. L'analyse de résistance du

seul patient infecté par le virus de génotype 3 ayant rechuté n'a révélé aucun nouveau variant résistant lors de la rechute autre que le polymorphisme NS5A-A30K S62I/V pré-existant.

Daclatasvir en association au peg-interféron alfa et ribavirine

Des polymorphismes NS5A connus pour conférer une perte de sensibilité au daclatasvir *in vitro* (génotype 1a : M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N ; génotype 1b : L31M, Y93C/H ; génotype 4 : L28M, L30R, M31V) ont été observés initialement chez 9/125 (7%) patients naïfs avec un virus de génotype 1a, 8/50 (16%) chez des patients naïfs avec un virus de génotype 1b, et 57/94 (61%) chez des patients naïfs avec un virus de génotype 4. La majorité des patients (5/9 [56%] avec un virus de génotype 1a, 6/8 [75%] avec un virus de génotype 1b et 52/57 [91%] patients avec un virus de génotype 4) ayant avant traitement ces polymorphismes NS5A associés à une résistance ont atteint une RVS.

Chez 210 (153 patients avec un virus de génotype 1a et 57 de génotype 1b) patients naïfs de tout traitement et non répondeurs antérieurs ayant présenté un échec thérapeutique, des variants NS5A associés à une résistance sont généralement apparus (139/153 patients avec un virus de génotype 1a et 49/57 de génotype 1b). Les variants NS5A les plus fréquemment détectés incluaient Q30E ou Q30R en association L31M. La majorité des patients avec un virus de génotype 1a en échec de traitement présentait des variants NS5A émergents détectés en Q30 (127/139 [91%]), et la majorité des patients avec un virus de génotype 1b en échec de traitement présentait des variants NS5A émergents détectés en L31 (37/49) [76%] et/ou Y93H (34/49) [69%]. Ces variants NS5A ont été détectés ensemble chez 36/49 (74%) des patients en échec de traitement et sont apparus ensemble (25/36 [69%], des patients porteurs de variants L31M/V-Y93H) ou si l'un apparaissait, l'autre pré-existait (11/36 [31%] des patients).

Chez 133 (103 avec un virus de génotype 1a et 30 de génotype 1b) patients naïfs de tout traitement et non répondeurs à un précédent traitement n'ayant pas obtenu de RVS24 et surveillés pendant 48 semaines après traitement, des variants NS5A associés à une résistance aux virus de génotype 1a et 1b ont généralement persisté ; le remplacement par une séquence de type sauvage a été détecté chez 2/133 (2% ; 2/103 patients avec un virus de génotype 1a et 0/30 de génotype 1b) des patients en échec virologique. »

Patients de génotype 4 (seuls patients pouvant être traités par daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine selon l'AMM).

Dans l'étude AI444-042, incluant des patients naïfs de traitement, 12% des patients (10/81) ont présenté un échec virologique et un test de résistance a été effectué sur 8 d'entre eux. Le variant NS5A L30 associé à une résistance était observé chez les 8 échecs virologiques.

09.3 Effets indésirables

9.3.1 Etude clinique AI444-040 : DCV + SOF ± RBV chez les génotypes 1, 2 ou 3

Parmi les 211 patients inclus dans cette étude, 89,6% ont signalé au moins un événement indésirable (EI), d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue (37%), les céphalées (29%), les nausées (19%), les arthralgies (10%) et la diarrhée (10%). La toux, l'anémie, la dyspnée, l'insomnie et l'anxiété, ont été plus fréquemment rapportés chez les patients recevant la ribavirine.

Tableau 7 : Etude AI444-040 - Principaux EI

Pendant le traitement, n(%)	DCV+SOF+RBV		DCV+SOF		Total N=211
	12 sem N=41	24 sem N=49	12 sem N=41	24 sem N=80	
N (mITT)	41	49	41	80	211
EI considérés comme liés traitement, n(%)					
Tous grades	26 (63,4)	40 (81,6)	22 (53,7)	42 (52,5)	130 (61,6)
Grade 3/4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EI les plus fréquents ($\geq 10\%$), n(%)					
Fatigue	15 (36,6)	18 (36,7)	16 (39,0)	29 (36,3)	78 (37,0)
Céphalées	9 (22,0)	18 (36,7)	14 (34,1)	20 (25,0)	61 (28,9)
Nausées	8 (19,5)	11 (22,4)	8 (19,5)	14 (17,5)	41 (19,4)
Arthralgies	3 (7,3)	4 (8,2)	5 (12,2)	9 (11,3)	21 (10,0)
Diarrhée	4 (9,8)	7 (14,3)	2 (4,9)	8 (10,0)	21 (10,0)

Les EI de grades 3 ou 4 ont été peu fréquents (3,3%) et aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Aucun EI biologique de grade 4 et aucun décès n'ont été rapportés.

Deux patients ont eu un EI nécessitant un arrêt de traitement : un accident vasculaire cérébral (grade 2) et une fibromyalgie (grade 3). Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Événements d'intérêt particulier

Événements cutanés

Les éruptions cutanées de grade ≤ 2 ont été plus fréquentes chez les patients recevant de la ribavirine par rapport à ceux n'en recevant pas : 9,8% (4/41) vs 4,9% (2/41) dans les groupes de traitement de 12 semaines, 16,3% (8/49) vs 6,3% (5/80) dans les groupes de traitement de 24 semaines. Tous les cas d'éruptions cutanées ont été résolus au cours de l'étude, à l'exception de 2 patients. Aucun événement cutané de grade ≥ 3 n'a été rapporté.

Événements gastro-intestinaux

Des troubles anorectaux de grades 1 et 2 ont été rapportés chez 4% des patients (3/211). Des troubles gastro-intestinaux de grades 1 et 2 ont été rapportés plus fréquemment chez les patients recevant de la ribavirine (27% dans le groupe DCV+SOF+RBV pendant 24 semaines vs 19% dans le groupe DCV+SOF pendant 24 semaines). Tous les troubles gastro-intestinaux ont été résolus au cours de l'étude. Aucun événement gastro-intestinal de grade ≥ 3 n'a été rapporté.

Événements psychiatriques

Des EI psychiatriques ont été rapportés chez 22,3% (47/211) des patients, essentiellement insomnie (9,0%), dépression (6,2%) et anxiété (5,2%). Ces EI ont été plus fréquent chez les patients recevant de la RBV aussi bien dans le groupe traité 12 semaines (34% vs 17%) que dans le groupe traité 24 semaines (29% vs 15%). Aucun événement n'a conduit à un arrêt de traitement.

Événements cardiaques

Des EI cardiaques (trouble cardiaque ou douleur thoracique) ont été rapportés chez 3,3% (7/211) des patients, principalement dans les groupes recevant la ribavirine (5/7 patients). La majorité de ces patients avaient des antécédents médicaux (6/7 patients) pouvant expliquer ces événements. Tous les EI cardiaques ont été de grade ≤ 2 ; seuls 3 ont été considérés comme liés au traitement.

9.3.2 Étude AI444-042 : DCV + PR chez les génotypes 4

Au moins un EI a été rapporté chez 96,8% des patients, le plus souvent d'intensité légère à modérée. Les EI les plus fréquemment observés ont été des EI communément associés à la bithérapie peg-interféron et ribavirine : asthénie, céphalées, prurits, syndromes grippaux, anémies, myalgies, perte d'appétit, insomnies, neutropénies et irritabilité.

Par ailleurs, la fréquence des EI de grade ≥ 3 a été similaire entre les groupes de traitement (23% vs 21%). La fréquence des EI grade 2 à 4 considérés comme liés au traitement a été plus importante dans le groupe placebo + PR (74%) que dans le groupe DCV + PR (56%). Aucun décès n'a été rapporté pendant la durée de l'étude.

Tableau 8 : Etude AI444-042 - Principaux EI

	DCV + PR	Placebo + PR
N (mITT)	82	42
Période de traitement, n(%)		
EI de grade 3/4	19 (23,2)	9 (21,4)
Arrêt de traitement lié à un EI	3 (3,7)	3 (7,1)
EI considérés comme liés au traitement Grades 2 à 4	46 (56,1)	31 (73,8)
EI les plus fréquents (>20%), n(%)		
Asthénie	46 (56,1)	24 (57,1)
Céphalées	28 (34,1)	11 (26,2)
Prurit	25 (30,5)	12 (28,6)
Syndrome grippal	23 (28,0)	13 (31,0)
Anémie	20 (24,4)	12 (28,6)
Myalgies	15 (18,3)	11 (26,2)
Diminution de l'appétit	20 (24,4)	5 (11,9)
Insomnie	18 (22,0)	6 (14,3)
Neutropénie	12 (14,6)	11 (26,2)
Irritabilité	11 (13,4)	9 (21,4)
Anomalies biologiques de grade 3/4, n(%)		
Neutrophiles	22 (26,8)	11 (26,2)
Lymphocytes	14 (17,1)	3 (7,1)
Hémoglobine	9 (11,0)	4 (9,5)
Leucocytes	9 (11,0)	1 (2,4)
Plaquettes	2 (2,4)	0 (0)
Lipase	1 (1,2)	1 (2,4)
Bilirubine totale	1 (1,2)	0 (0)
ALAT	1 (1,2)	0 (0)
ASAT	1 (1,2)	0 (0)

Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI ont été moins fréquents dans le groupe DCV + PR (3,7%) que dans le groupe placebo + PR (7,1%).

Tableau 9 : Etude AI444-042 - EI ayant conduit à un arrêt de traitement

	DCV + PR	Placebo + PR
N (mITT)	82	42
Patients avec un arrêt de traitement lié à un EI, n (%)	3 (3,7)	3 (7,1)
Troubles du système sanguin et lymphatique, n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Neutropénie	1 (1,2)	0 (0)
Troubles oculaires, n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Uvéite	1 (1,2)	0 (0)
Troubles du SNC, n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Accident cérébro-vasculaire	1 (1,2)	0 (0)
Troubles endocriniens, n (%)	0 (0)	1 (2,4)
Maladie de Basedow	0 (0)	1 (2,4)
Troubles gastro-intestinaux, n (%)	0 (0)	1 (2,4)
Douleurs abdominales	0 (0)	1 (2,4)
Troubles du système immunitaire, n (%)	0 (0)	1 (2,4)
Hypersensibilité	0 (0)	1 (2,4)

Pendant la période de traitement, des EI de grade 2 à 4 liés au traitement ont été rapportés chez 62,1% patients (77/124) : 56,1% des patients du groupe DCV+PEG-INF+RBV et 73,8% des patients du groupe PBO+PEG-INF+RBV. Les EI le plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement (> 20%) ont été les troubles généraux, les troubles du système sanguin et lymphatique et les troubles cutanés et sous-cutanés.

Tableau 8 : Étude AI444-042 - Principaux EI de grades 2 à 4 liés au traitement

	DCV+PEG-INF+RBV	PBO+PEG-INF+RBV
N (mITT)	82	42
Patients avec un EI considéré comme lié au traitement, n (%)	46 (56,1)	31 (73,8)
Troubles généraux, n (%)	24 (29,3)	11 (26,2)
Asthénie	18 (22,0)	7 (16,7)
Syndrome grippal	8 (9,8)	4 (9,5)
Troubles du système sanguin et lymphatique, n (%)	19 (23,2)	16 (38,1)
Anémie	14 (17,1)	7 (16,7)
Neutropénie	8 (9,8)	10 (23,8)
Troubles cutanés et sous-cutanés, n (%)	14 (17,1)	9 (21,4)
Prurit	6 (7,3)	1 (2,4)
Rash	4 (4,9)	1 (2,4)

Événements d'intérêt particulier

Événements hématologiques

Un EI de type pancytopénie, considéré comme lié au traitement, a été signalé chez un patient du groupe placebo + PR. Une neutropénie de grade ≥ 3 associée à une infection a été rapportée chez deux patients du groupe DCV + PR. Aucun de ces EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Événements cutanés

L'incidence des éruptions cutanées a été comparable dans les deux groupes de traitement (28% vs 33%). Aucun de ces EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Événements gastro-intestinaux

Des EI gastro-intestinaux de grade ≤ 2 ont été rapportés chez environ 15% des patients de chaque groupe. Aucun de ces événements n'a conduit à l'arrêt du traitement. Des troubles anorectaux ont été signalés chez 4,9% (4/82) des patients du groupe DCV + PR et 7,1% (3/42) des patients du groupe placebo + PR.

Événements psychiatriques

Des EI psychiatriques de grade ≤ 2 ont été rapportés chez 34% (28/82) des patients du groupe DCV + PR et 29% (12/42) du groupe placebo + PR, essentiellement des insomnies (environ 20%). Aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Événements cardiaques

Des troubles cardiaques ont été rapportés chez 2,4% des patients du groupe DCV + PR et 4,8% des patients du groupe placebo + PR. Aucun de ces EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

9.3.3 Synthèse des effets indésirables

Selon le RCP en vigueur :

« DAKLINZA en association au sofosbuvir »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : fatigue, céphalées et nausées. Aucun effet indésirable de grades 3 ou 4 n'a été rapporté. Deux patients ont arrêté leur traitement pour cause d'événements indésirables, qui étaient considérés comme non liés au traitement étudié.

DAKLINZA en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : fatigue, céphalée, prurit, insomnie, syndrome pseudo-grippal, sécheresse cutanée, nausées, appétit diminué, alopecie, rash, asthénie, irritabilité, myalgie, anémie, fièvre, toux, dyspnée, neutropénie, diarrhée et arthralgie. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant une sévérité d'au moins de grade 3 (fréquence supérieure ou égale à 1%) ont été la neutropénie, l'anémie et la lymphopénie. Le profil de sécurité du daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine était similaire à celui observé avec le peg-interféron alfa et la ribavirine seuls, y compris pour les patients avec cirrhose.

Les effets indésirables présentés dans le tableau 9 sont classés par système-organe et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 9 : Effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Fréquence	DAKLINZA en association au sofosbuvir $\pm$ ribavirine*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
fréquent	Anémie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquent	appétit diminué
Affections psychiatriques	
fréquent	dépression, anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	
très fréquent	céphalées
fréquent	sensations vertigineuses, migraine
Affections vasculaires	
fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
fréquent	toux, dyspnée, dyspnée d'effort, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
très fréquent	Nausées
fréquent	diarrhée, douleurs abdominales hautes, constipation, flatulence, reflux gastro-oesophagien, bouche sèche, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquent	prurit, sécheresse cutanée, alopecie, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
fréquent	arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
très fréquent	fatigue

* 90/211 (43%) patients ont reçu de la ribavirine en plus de DAKLINZA et du sofosbuvir. Dans cette étude, il n'y a eu aucun cas d'anémie dans les groupes de traitement dépourvus de ribavirine.

Anomalies biologiques

Dans l'essai clinique associant DAKLINZA au sofosbuvir avec ou sans ribavirine, un patient a présenté une diminution d'hémoglobine de Grade 3 ; ce patient était dans le groupe de traitement de la ribavirine. Les anomalies biologiques observées parmi les patients traités par DAKLINZA, le peg-interféron alfa et la ribavirine étaient similaires à celles des patients traités par placebo, le peg-interféron et la ribavirine. »

9.3.4 Plan de Gestion des Risques

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM du daclatasvir sont :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Toxicité hépatique
	Toxicité hématologique
	Développement de résistance
	Toxicité au cours du développement embryo-fœtale
Informations manquantes	Grossesse et allaitement
	Utilisation chez l'enfant et l'adolescent
	Utilisation chez les patients co-infectés par le VIH
	Utilisation chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B
	Insuffisance hépatique et maladie hépatique décompensée
	Transplantation hépatique

09.4 Données d'utilisation

L'indication du daclatasvir dans le cadre de l'ATU de cohorte octroyée par l'ANSM en mars 2014, était le traitement des patients adultes atteints d'infection virale C chronique, en association au sofosbuvir :

- Présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3-F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées ;
- Ou sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale ;
- Ou ont subi une transplantation hépatique et présentent une rechute de l'infection par le virus de l'hépatite C.

Le laboratoire a présenté une synthèse des données recueillies dans le cadre de cette ATU de cohorte, au 16/10/2014. A cette date, 3 798 demandes de traitement avaient été reçues et 3 481 patients avaient reçu le traitement. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : génotypes 1 (75%), 2 (1%), 3 (14%) et 4 (8%) ; score de fibrose hépatique F3/F4 chez 94% des patients ou F0-F2 avec manifestations extra-hépatiques du VHC chez 6% des patients ; transplantation hépatique chez 7% des patients et attente de transplantation hépatique ou rénale chez 5% patients. Lors de la demande d'accès au traitement par DCV, la charge virale VHC moyenne était de 5,9 log₁₀ UI/mL ($\pm$ 1,0). Le score de Child-Pugh était A pour la majorité des patients (89%), B pour 10% et C pour 1% des patients ; 6% des patients avaient une ascite et 2% une encéphalopathie hépatique.

La majorité des patients étaient en échec d'un précédent traitement (86%) par la bithérapie PR ou la trithérapie PR + IP. Une co-infection par l'hépatite B était présente chez 15 (2%) patients et une co-infection par le VIH chez 112 (13%) patients.

La réponse virologique sous traitement sur la population analysable au 16/10/14, définie par l'ARN-VHC indétectable à 12 semaines de traitement (S12), a été :

- Population globale : 96% (193/201)
- Patients cirrhotiques non transplantés hépatiques : 96% (157/163)
- Patients transplantés hépatiques : 100% (13/13)
- Patients de génotype 1 en échec à un traitement par IP : 97% (57/59).

Les données sur la réponse virologique soutenue, définie par l'ARN-VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), ne sont pas disponibles.

Depuis le début de la mise en place de l'ATU de cohorte, 258 observations de pharmacovigilance ont été notifiées parmi lesquelles 197 ont été considérées comme liées au DCV dont 22 graves. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance et n'ont entraîné aucune modification du rapport bénéfice/risque du DCV.

09.5 Résumé & discussion

Efficacité

Efficacité en association au sofosbuvir $\pm$ ribavirine (stratégie sans interféron)

Une étude de phase II (étude AI444-040), randomisée, ouverte a évalué l'efficacité du daclatasvir (60 mg une fois par jour) en association au sofosbuvir (400 mg une fois par jour), avec ou sans ribavirine, dans le traitement de l'infection chronique par VHC de génotype 1, 2, ou 3 chez 211 adultes non cirrhotiques. Chez les 167 patients infectés par un VHC de génotype 1, 126 étaient naïfs de tout traitement et 41 en échec de traitement antérieur par IP (bocéprévir ou télaprévir). Les 44 patients infectés par un VHC de génotype 2 (n=26) ou 3 (n=18) étaient naïfs de traitement. La durée du traitement a été de 12 semaines pour les 82 patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs et de 24 semaines pour les autres patients.

Une réponse virologique soutenue (RVS12) a été observée chez 99% des patients de génotype 1. Très peu de patients avec un VHC de génotype 2 et 3 ont été inclus dans cette étude : une réponse virologique a été observée chez 25/26 patients infectés par un VHC de génotype 2 et 16/18 patients infectés par un VHC de génotype 3. La réponse virologique n'a pas été influencée par le sous-type du VHC (1a/1b), le génotype IL28B ou l'utilisation de ribavirine. Chez les patients

naïfs infectés par un VHC de génotype 1, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement a été comparable à celle du groupe ayant reçu 24 semaines de traitement.

Ces données sont encore limitées et les études de phase III évaluant le daclatasvir en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) sont actuellement en cours pour valider ce résultat. Il est à noter que chez les patients de génotype 2 et 3, l'adjonction du daclatasvir au sofosbuvir ± ribavirine pendant 24 semaines ne s'est pas traduite par une meilleure réponse que celle décrite avec la bithérapie sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (pour le génotype 2) ou 24 semaines (pour le génotype 3). De plus les données sur l'utilisation de cette association pendant 12 semaines chez les patients de génotypes 2 ou 3 manquent encore.

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 4, l'efficacité a été extrapolée à partir des données obtenues chez les patients infectés par un VHC de génotype 1.

Efficacité en association au peg-interféron et à la ribavirine chez les patients de génotype 4

Une étude de phase III (étude AI444-042) contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association de daclatasvir au peg-interféron alfa et à la ribavirine (PR) dans le traitement de l'hépatite chronique C, chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 4, naïfs de traitement, ayant une maladie hépatique compensée. Les patients ont reçu du daclatasvir à la dose de 60 mg une fois par jour (n=82) ou placebo (n=42) plus PR pendant 24 semaines. Les patients du groupe daclatasvir qui avaient un ARN du VHC détectable à la semaine 4 et à la semaine 12 et les patients du groupe placebo étaient éligibles à 24 semaines supplémentaires de bithérapie PR.

La majorité des patients traités par daclatasvir (85%) a été éligible à une durée totale de traitement de 24 semaines. L'ajout du daclatasvir à la bithérapie PR s'est traduit par une augmentation du pourcentage de RVS12 par rapport à la bithérapie seule, avec un gain absolu en termes de réponse virologique soutenue d'environ 35% : 73,2% (60/82) dans le groupe daclatasvir versus 38,1% (16/42) dans le groupe placebo. La réponse a été influencée par le polymorphisme IL28B (CC : 82% ; CT-TT : 70%).

Les données sont très limitées chez les patients cirrhotiques (9 patients). De plus il n'y a pas de données chez les patients en échec d'un traitement antérieur.

Résistance

Les données issues des études *in vitro* et des études cliniques montrent que la barrière génétique de résistance du daclatasvir est relativement faible.

Dans les études cliniques en association au peg-interféron, plus de 85% des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique avaient des substitutions d'acides aminés de la protéase NS5A associées à une résistance.

Les données sont limitées pour apprécier le profil de résistance dans le cadre d'une association au sofosbuvir. L'analyse de résistance du seul patient infecté par un virus de génotype 3 ayant rechuté n'a révélé aucun nouveau variant résistant lors de la rechute autre que le polymorphisme NS5A-A30K S62I/V pré-existant.

Tolérance

Les données disponibles n'ont pas révélé de préoccupations majeures. Les données de sécurité d'emploi sont toutefois limitées, en particulier chez les patients cirrhotiques.

En association au peg-interféron et à la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : fatigue, céphalées, prurit, insomnie, syndrome pseudo-grippal, sécheresse cutanée, nausées, appétit diminué, alopécie, rash, asthénie, irritabilité, myalgies, anémie, fièvre, toux, dyspnée, neutropénie, diarrhée et arthralgie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 1\%$) ont été : neutropénie, anémie et lymphopénie. Le profil de tolérance du daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine a été similaire à celui observé avec le peg-interféron alfa et la ribavirine seuls, y compris pour les patients avec cirrhose.

En association au sofosbuvir, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : fatigue, céphalées et nausées. Aucun effet indésirable de grades 3 ou 4 n'a été signalé. Deux

patients ont arrêté leur traitement pour cause d'événements indésirables, considérés comme non liés aux traitements.

09.6 Programme d'études

Tableau 10 : Principales études en cours ou à venir

Études	Objectifs	Statut	Date de soumission des rapports d'étude
AI444038 Phase 3 non randomisée, en ouvert, traitement par DCV+PR chez des patients GT1, naïfs	Évaluer l'efficacité, l'activité antivirale, la tolérance et la pharmacodynamie	Débutée	Avril 2015
AI444043 Phase 3, en ouvert, traitement par DCV+PR chez des patients co-infectés VHC (GT1) et VIH naïfs de traitement	Évaluer l'efficacité, l'activité antivirale, la tolérance et la pharmacodynamie	Débutée	Avril 2015
AI444046 Étude observationnelle, suivi à long terme de patients VHC précédemment traités par DCV et/ou ASV	Évaluer la durée de l'efficacité, la résistance, la progression de la maladie hépatique chez des patients présentant un VHC et précédemment traités par DCV et/ou ASV	Débutée	2019
AI444215 (ALLY 1) Phase 3 chez des patients cirrhotiques en péri-transplantation (GT1 à 6)	Évaluer l'efficacité, l'activité antivirale, la tolérance et la pharmacodynamie	Débutée	Juillet 2015
AI444216 (ALLY 2) Phase 3 chez des patients naïfs de traitement, co-infectés VHC (GT1 à 6) et VIH	Évaluer l'efficacité, l'activité antivirale, la tolérance et la pharmacodynamie	Débutée	Juillet 2015
AI444218 (ALLY 3) Phase 3 chez des patients génotype 3	Évaluer l'efficacité et la tolérance du daclatasvir en association au sofosbuvir	Débutée	Non précisée
AI444052 Phase 3 chez des patients génotype 1 naïfs	Comparer l'efficacité du daclatasvir au télaprévir en association à peg-IFN + ribavirine	Terminée	Analyse en cours
AI452030 Phase 3 chez des patients atteints d'hépatite chronique C, sur fond d'hémophilie légère à modérée, naïfs de traitement ou rechuteurs au traitement par Peg-IFN et Ribavirine	Évaluer l'efficacité et la tolérance du Lambda/Ribavirine/Daclatasvir	En cours	Non précisée
AI452032 (DIMENSION) Phase 3 chez des patients naïfs de génotypes 1, 2, 3, ou 4 co-infectés par le VIH	Évaluer l'efficacité et la tolérance du peg-interféron lambda-1a en association avec la ribavirine et le daclatasvir pour le traitement de l'infection chronique par le VHC	En cours	Non précisée
AI443-102 (UNITY 1) Phase 3 chez les patients génotype 1 non cirrhotiques	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 pendant 12 semaines	En cours	Non précisée
AI443-113 (UNITY 2) Phase 3 chez les patients génotype 1 avec une cirrhose compensée	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 pendant 12 semaines	En cours	Non précisée

AI452-017 (PRINCIPAL) Phase 3 chez les patients naïfs génotypes 2 et 3	Evaluer d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Peg-IFN lambda 1a, avec ou sans daclatasvir, versus Peg- IFN alpha 2a, en association avec ribavirine	En cours	Non précisée
Plan d'investigation pédiatrique (PIP N° EMEA-001191-PIP01-11 approuvé par la décision P/0166/2012)	Évaluer l'efficacité et la tolérance dans la population pédiatrique	Planifiée	Planifié

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations françaises sur la prise en charge de l'hépatite C sont en cours d'actualisation par l'AFEF et l'ANRS, compte tenu des évolutions dans la prise en charge de cette infection due à l'arrivée de nouveaux traitements⁸.

Les traitements de l'hépatite C chronique recommandés avant la mise sur le marché du sofosbuvir sont synthétisés ci-dessous.

⁸AFEF : http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2013/20130702-140724-645/src/nws_fullText/fr/Texte%20AFEF%20ANRS%20Rapport%20hépatites%20virales.pdf

Populations	Recommandations	Références
Génotype 1	Naïfs : PR ± BOC ou TVR pendant 24 à 48 semaines	AFEF 2011, EALS 2013
	En échec d'un traitement préalable : PR + BOC ou TVR pendant 48 semaines	
Génotype 4	Naïfs : PR pendant 48 semaines	Conférence de consensus 2002
	En échec d'un traitement préalable : pas de schéma validé	Conférence de consensus 2002
Co-infectés VIH	GT1 : PR + BOC ou TVR	SPILF, AFEF, SFLS, SNFMI, 2013
	GT 4 : PR pendant 48 semaines quel que soit le génotype	Consensus 2005, Co-infection VHC /VHB – VIH
Cirrhose compensée	Traitement fortement recommandé, en l'absence de contre-indication, pour les patients atteints de cirrhose compensée, afin d'éviter les complications de l'infection chronique par le VHC qui se produisent exclusivement dans ce groupe à court et à moyen terme. Toutefois, les RVS avec PR sont plus faibles chez les patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose que chez les patients atteints de fibrose modérée. Bien que supérieure à la bithérapie, les RVS avec la trithérapie chez les patients de génotype 1 sont également affectés négativement par le stade de fibrose.	EALS 2013
Transplantation hépatique	La récurrence de l'infection par le VHC est quasi constante après transplantation hépatique pour cirrhose ou CHC liés au VHC. Une charge virale élevée, la survenue d'une hépatite symptomatique ou une forte immunosuppression seraient des facteurs d'évolution défavorable, justifiant l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques. Le traitement antiviral chez les patients en attente de transplantation empêche la réinfection du greffon si une RVS est atteinte. Cependant, plus de la moitié des patients ont des contre-indications à l'utilisation de PEG-IFN + RBV, et les réponses au traitement sont généralement très faibles dans ce groupe de patients ayant une maladie hépatique en phase très avancée. Le traitement antiviral est indiqué chez les patients ayant une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A) dans lesquels l'indication de transplantation est le CHC. Chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B, le traitement antiviral peut être offert sur une base individuelle dans les centres spécialisés, préférentiellement chez les patients avec des facteurs prédictifs de bonne réponse, tels que les patients infectés par les génotypes 2 ou 3 du VHC, ou les patients avec une charge virale faible. Les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh C ne doivent pas être traités avec des régimes à base d'un IFN-, en raison d'un risque élevé de complications potentiellement mortelles. Chez les personnes ayant une maladie hépatique sévère, qui peut être traitée avant la transplantation, le traitement antiviral doit être débuté le plus tôt possible, dans le but d'obtenir une RVS, ou au moins d'atteindre une négativité de l'ARN du VHC au moment de la transplantation. Les événements indésirables hématologiques (anémie, neutropénie, thrombocytopénie...) sont particulièrement fréquents chez les patients atteints de maladie hépatique en phase terminale à cause de l'hypertension portale. Il n'y a pas de données sur l'utilisation des trithérapies à base d'IP (BOC et TVR) dans le traitement des patients en liste d'attente, avec une maladie hépatique très avancée. Les deux IP (TVR et BOC) présentent une toxicité hématologique et un risque accru d'infections graves, de sorte que le profil d'effets secondaires dans ce groupe de patients peut être particulièrement difficile.	Conférence de consensus 2002, EALS 2013

PR : bithérapie peg-interféron + ribavirine ; IP : inhibiteur de protéase : BOC : bocéprévir et TVR : télaprévir

Les traitements de l'hépatite C chronique recommandés depuis la mise sur le marché du sofosbuvir sont synthétisés ci-dessous.

Un rapport de recommandations de la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C a été publié en mai 2014 sous la Direction du Pr Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. L'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'American Association for the study of Liver Diseases (AASLD) ont également publié des recommandations pour la prise en charge de l'hépatite C.

	Rapport Dhumeaux Mai 2014	European Association for the Study of the Liver (EASL) Avril 2014	American Association for the study of Liver Diseases (AASLD) Août 2014 (Daclatasvir n'est pas encore disponible au USA)
Génotype 1a			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² SOF + DCV (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Eligibles IFN SOF + PR (12 semaines) SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR)
			Inéligibles IFN SOF + SMV ± RBV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)
Rechuteurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	SOF + SMV ± RBV (12 semaines) SOF + PR (12 semaines ± 12 semaines de PR) SOF + RBV (24 semaines) SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR)
Non répondeurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) ² SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem rechuteurs
Non répondeurs Bocéprévir ou Télaprévir	-	SOF + DCV (24 semaines)	Eligibles IFN SOF + PR (12 semaines ± 12 semaines de PR)
			Inéligibles IFN SOF + RBV (24 semaines)
Génotype 1b			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² DCV + PR (24 semaines) ¹ SOF + DCV (12 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem génotype 1a
Rechuteurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² DCV + PR (24 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem génotype 1a
Non répondeurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) ² DCV + PR (24 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	Idem génotype 1a

Non répondeurs Bocéprévir ou Télaprévir	-	Idem génotype 1a	Idem génotype 1a
Génotype 2			
Naïfs	SOF + RBV (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines)
Rechuteurs	-	SOF + RBV (16 ou 20 semaines) SOF + PR (12 semaines)	SOF + RBV (12 semaines) SOF + PR (12 semaines)
Non répondeurs	-	Idem rechuteurs	Idem rechuteurs
Génotype 3			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) SOF + DCV (24 semaines)	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) SOF + DCV (12 semaines)	SOF + RBV (24 semaines) SOF + PR (12 semaines)
Rechuteurs	-	SOF + PR (12 semaines) SOF + DCV ± RBV (24 semaines)	SOF + RBV (24 semaines) SOF + PR (12 semaines)
Non répondeurs	-	Idem rechuteurs	Idem rechuteurs
Génotype 4			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) SOF + RBV (24 semaines) SMV + PR (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 12 semaines de PR) ² DCV + PR (12 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)	Eligibles IFN SOF + PR (12 semaines) SMV + PR (12 semaines + 12 à 36 semaines PR) Inéligibles IFN SOF + RBV (24 semaines)
Rechuteurs	-	Idem naïfs	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)
Non répondeurs	-	SOF + PR (12 semaines) ¹ SMV + PR (12 semaines + 36 semaines de PR) ² DCV + PR (12 semaines) ¹ SOF + DCV (24 semaines) SOF + SMV (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines)	Idem rechuteurs
Génotypes 5 et 6			
Naïfs	SOF + PR (12 semaines)	SOF + PR (12 semaines) SOF + RBV (24 semaines) ³	SOF + PR (12 semaines) PR (48 semaines)
Rechuteurs	-	Idem naïfs	SOF + PR (12 semaines)
Non répondeurs	-	Idem naïfs	Idem rechuteurs

PR : bithérapie peg-interféron + ribavirine ; IFN : interféron ; RBV : ribavirine ; SOF : sofosbuvir ; SMV : siméprévir ;
DCV : daclatasvir, LDP : lédipasvir

¹ La durée de traitement peut être prolongée chez les patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (ex: cirrhotiques non répondeurs à un précédent traitement par PR)

² 12 semaines de peg-interféron + ribavirine + siméprévir suivi de 12 semaines peg-interféron + ribavirine pour les patients naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement y compris cirrhotique et suivi de 36 semaines de peg-interféron + ribavirine pour les n'ayant pas répondu à un précédent traitement (répondeurs partiels et nuls)

³ En l'absence d'autre alternative thérapeutique

En attendant les recommandations françaises dans la prise en charge des malades infectés par le virus de l'hépatite C prévues en 2015, l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) a proposé des avis d'experts quant aux choix des traitements de l'hépatite C (publié le 2 décembre 2014)⁹. Ces avis d'expert présentent, par ordre de préférence, les schémas thérapeutiques recommandés, en tenant compte des antiviraux alors disponibles (y compris dans le cadre d'utilisation en ATU).

Il est à noter que les stratégies sans interféron (sofosbuvir + siméprévir ou sofosbuvir + daclatasvir) ne reposent actuellement que sur des études de phase II. Aussi, la Commission estime que ces stratégies ne doivent être utilisées que chez les patients intolérants ou

⁹ Cf. Avis d'experts de l'AFEF. Disponibles sur :

<http://www.afef.asso.fr/communication/afef/news.phtml?id=rc%2forg%2fafef%2fnws%2fNews%2f2014%2f20141201-213415-962> (consulté de 2 décembre 2014).

inéligibles à un traitement par interféron, et devant être traités de façon urgente (Cf. RCP des différents produits).

Place de DAKLINZA dans la stratégie thérapeutique

Sur la base des données disponibles, le daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, est une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant une hépatite chronique C de génotype 4.

Le daclatasvir, en association au sofosbuvir, peut avoir un intérêt pour éviter l'administration d'interféron voire de ribavirine. Cependant, sa place dans la stratégie thérapeutique est actuellement difficile à préciser du fait des données cliniques limitées concernant cette utilisation et de la rapidité d'évolution des stratégies de traitement du VHC. Aussi, le daclatasvir en association au sofosbuvir ne doit être utilisé que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron, et devant être traités de façon urgente.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose, une insuffisance hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire. Parmi les 6 génotypes du virus de l'hépatite C, le génotype 1 est prédominant.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention en association à d'autres traitements antiviraux chez les patients de génotype 1,3 et 4.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

L'hépatite C représente un fardeau de santé publique modéré. En Europe, le nombre de DALYs attribuable à l'hépatite C a été estimé en 2010 à 518 milliers (378 ; 713) pour l'hépatite C aiguë, 4141 (3542 ; 4859) pour le cancer secondaire à une hépatite C et 8575 (6840 ; 10177) pour la cirrhose secondaire à une hépatite C. Le fardeau représenté par la population des patients susceptibles d'être traités à l'heure actuelle par le daclatasvir, c'est à dire les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 3 et 4, reste modéré.

La diminution de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques C correspond à un besoin de santé publique s'inscrivant dans la cadre d'une priorité établie (GTNDO*, Plan national de lutte contre les hépatites B et C, 2009-2012).

Les données des essais cliniques ont montré un impact important du traitement par daclatasvir sur le taux de réponse virologique soutenue à 12 semaines, suggérant un impact potentiel sur la morbi-mortalité des patients traités. Cependant, en l'absence de données de morbi-mortalité, cet impact ne peut être quantifié. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

La transposabilité des résultats présentés dans les essais, à la pratique courante est discutable, en raison notamment des phénomènes de résistance qui pourraient affecter l'efficacité du daclatasvir et d'autres antiviraux (par résistance croisée), et de l'évolution attendue à court terme des modalités de prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique (mise à disposition de nouveaux traitements, modification de la stratégie thérapeutique, etc.).

Le traitement par daclatasvir, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine (pour le génotype 4), ou avec le sofosbuvir (pour les génotypes 1, 3 et 4), semble donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié, en tant qu'alternative possible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour le daclatasvir dans cette indication.

*GTNDO : Groupe technique national de définition des objectifs (DGS-2003)

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DAKLINZA est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du niveau d'efficacité virologique de la trithérapie daclatasvir + peg-interféron/ribavirine, supérieur à celui de la bithérapie peg-interféron/ribavirine chez les patients infectés par VHC de génotype 4, mais moins élevé que celui décrit avec la trithérapie sofosbuvir + peg-interféron/ribavirine,
- d'un profil de tolérance satisfaisant,
- d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement,
- d'une utilisation possible sans interféron en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) chez les patients de génotype 1, 3 et 4, sur la base de données cliniques ayant un niveau de preuve non optimal (étude de phase II et résultats préliminaires des données de l'ATU),

la Commission considère que DAKLINZA (daclatasvir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4.

011.3 Population cible

DAKLINZA est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, chez les patients adultes infectés par un VHC de génotype 1, 3 (hors génotype 3 naïfs et non cirrhotiques) et 4. Les données épidémiologiques disponibles concernant l'hépatite C sont issues principalement de l'enquête de prévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2004¹⁰.

- la prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France à environ 0,84% (IC 95% : 0,65-1,10) soit 367 055 personnes (IC 95% : 269 361 - 464 750),
- chez les personnes ayant des anticorps anti-VHC, la prévalence de l'infection chronique (ARN positif) a été estimée à 65% (IC 95% : 50 - 78), ce qui correspond à une prévalence globale dans la population à 0,53% (IC 95% : 0,40 - 0,70) soit 232 196 personnes (IC 95% : 167 869 – 296 523) âgées de 18 à 80 ans,

¹⁰ Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 - Institut de veille sanitaire, InVS, Saint-Maurice, mars 2007.

http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf

- environ 59% de ces personnes sont diagnostiquées, soit 137 228 (IC 95% : 99 210-175 245) dont 23 000 sont co-infectés par le VIH¹¹.

Sur ces bases, la population susceptible de recevoir un traitement, tous génotypes confondus, serait en moyenne de 130 000 patients (99 210 - 175 245).

Environ 60% des cas d'hépatite C en France sont de génotype 1, 19% de génotype 3 et 9% de génotype 4.

En conséquence, la population cible de DAKLINZA serait d'environ 78 000 patients de génotype 1 et 24 000 patients de génotype 3 et 12 000 patients de génotype 4, soit environ 114 000 patients.

Ce chiffre est probablement surestimé car, il s'appuie sur des données anciennes (InVs 2004) et ne prend pas en compte l'évolution de la prise en charge, avec notamment l'arrivée des bithérapies peg-interféron + ribavirine en 2004, puis des trithérapies peg-interférons + ribavirine + IP à partir de 2011, qui ont permis d'améliorer les pourcentages de guérison. Cependant, en l'absence de données épidémiologiques plus récentes il n'est pas possible de préciser cette population. Par ailleurs, il manque des données avec DAKLINZA chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée ou co-infectés par le VIH, et l'AMM actuelle ne mentionne pas son utilisation chez les patients de génotype 3 naïfs ou non cirrhotiques, ce qui devrait restreindre davantage son utilisation.

A titre purement indicatif, selon une modélisation épidémiologique (rapport Dhumeaux 2014), environ 200 000 personnes étaient porteuses chroniques du VHC fin 2013, dont 43% au stade de fibrose F0-F1, 49% au stade F2-F4 et 8% au stade de complications (cirrhose décompensée et/ou CHC). Il a aussi été estimé que si 64% des sujets ayant des anticorps anti-VHC positifs avaient jusqu'ici été dépistés, moins de 50% des sujets ayant un ARN du VHC positif l'avaient été, compte tenu de la guérison de patients grâce à un traitement. Parmi les 95 000 personnes ayant un ARN du VHC positif dépistées, environ 55 000 n'auraient jamais été traités (dont 34 000 seraient en théorie candidats à un traitement) et environ 40 000 seraient en échec de traitement (dont 29 000 seraient en théorie candidats à un retraitement).

Aussi, par extrapolation à partir de cette approche, on peut estimer à titre indicatif qu'environ 70 000 personnes, tous génotypes confondus, seraient en théorie candidats à un traitement de l'hépatite C. Si on applique à ce chiffre la prévalence des patients infectés par un VHC de génotype 1, 3 et 4, environ 61 000 personnes seraient en théorie candidats à un traitement par DAKLINZA (dont environ 30 000 au stade F2-F4, hors cirrhose décompensée).

¹¹ Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf

► Conditionnements

Les conditionnements en boîtes de 28 comprimés contenant 30 ou 60 mg de daclatasvir sont adaptés aux conditions de prescriptions selon la posologie et la durée de traitement, compte-tenu de :

- la dose quotidienne recommandée de daclatasvir, qui correspond à l'utilisation d'un comprimé de 60 mg par jour,
- la durée de traitement recommandée avec daclatasvir, qui est de 12 à 24 semaines (soit 3 ou 6 boîtes de 28 comprimés).

► Autres recommandations

DAKLINZA (daclatasvir) est une des molécules nouvelles qui, en association au sofosbuvir, pourraient permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement et de nouvelles molécules, qui seraient prescrites en association au sofosbuvir ou à d'autres molécules, sont attendues dans les mois qui viennent.

La Commission souhaite donc réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique.

Il est d'ores et déjà recommandé de proposer les nouveaux traitements en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi qu'à certaines populations particulières indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les patients co-infectés par le VIH ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1, le traitement pourrait être différé en fonction de l'évolution de la maladie¹².

L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.

¹² Cf. HAS : Recommandation du collège : Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Juin 2014. <http://www.has-sante.fr>