

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mars 2016

Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016

daclatasvir

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 BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	J05AX14 (Antiviraux d'action directe)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	DAKLINZA, en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 3 chez les adultes.

ASMR	Compte tenu des nouvelles données disponibles, notamment chez les patients infectés par un virus de génotype 3, la Commission considère que DAKLINZA (daclatasvir) conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients infectés par un VHC de génotype 3, DAKLINZA en association au sofosbuvir, représente une option thérapeutique de choix pour le traitement de l'hépatite C chronique. Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et 4, DAKLINZA en association au sofosbuvir, fait partie des options thérapeutiques.
Recommandations	Il est désormais recommandé de proposer le traitement de l'hépatite C chronique par les nouveaux antiviraux d'action directe, en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose $\geq$ F2 ainsi qu'à certaines populations particulières indépendamment du degré de fibrose, tels les patients greffés ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe), les patients hémodialysés, les patients co-infectés par le VIH, les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC, les patients infectés par un virus de génotype 3, ainsi que les patients ayant des facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique¹). Le traitement de l'ensemble des patients F0 et F1 n'est pas justifié dans l'immédiat compte tenu du caractère lentement évolutif de la maladie. Cependant les populations à risque élevé de transmission du virus (tels les usagers de drogue, femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse, personnes incarcérées...) peuvent bénéficier du traitement dans une approche globale de contrôle du VHC. L'extension du traitement à toute la population infectée par le VHC ne pourrait être envisagée que dans une approche globale de santé publique. ► Demande particulière inhérente à la prise en charge La Commission est favorable au maintien du statut de médicament d'exception.

¹ Il est à noter que, depuis mars 2016, l'EMA a entamé une évaluation visant à signaler le risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés dans le RCP des antiviraux d'action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 22 août 2014 (Procédure centralisée) Dernier rectificatif, le 8 septembre 2015 : élargissement de l'utilisation pour le génotype 3 L'AMM est associée à un PGR
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 AMM précédée d'une ATU de cohorte
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 un antiviral d'action directe, premier représentant de la classe des inhibiteurs de la polymérase NS5A du virus de l'hépatite C (VHC). Il est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes.

Son AMM initiale était restreinte au 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 ne mentionnait pas son utilisation chez les patients de génotype 2 et chez les patients de génotype 3 naïfs et non cirrhotiques.

Dans son avis du 17 décembre 2014, la Commission de la transparence a considéré que, 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),

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.

Au vu des nouvelles données cliniques disponibles, l'AMM de DAKLINZA a été modifiée en septembre 2015 pour élargir les indications chez les patients porteurs d'un virus de génotype 3. Pour le génotype 3, un traitement par DAKLINZA, en association au sofosbuvir, est désormais possible :

- pendant 12 semaines, en l'absence de cirrhose
- pendant 24 semaines, avec ou sans ribavirine, en cas de cirrhose.

Le présent avis concerne la demande par le laboratoire de réévaluer l'ASMR de DAKLINZA chez les patients infectés par un VHC de génotype 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

« 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 sans cirrhose	DAKLINZA + sofosbuvir	12 semaines
Génotype 3 avec cirrhose	DAKLINZA + sofosbuvir +/- ribavirine	24 semaines La ribavirine peut être ajoutée en fonction de l'évaluation clinique propre à chaque patient.

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.
------------	--	---

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). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Actuellement la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur des associations d'antiviraux d'action directe avec ou sans ribavirine permettant 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). La place de l'interféron est devenue très restreinte.

Avec l'arrivée des nouveaux antiviraux d'action directe un changement de paradigme s'est opéré concernant le génotype 3, devenu le génotype le plus difficile à traiter alors qu'il était considéré comme le plus facile à traiter, au même titre que le génotype 2, à l'ère de la bithérapie peg-interféron/ribavirine.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les médicaments de comparaison de DAKLINZA sont les autres antiviraux d'action directe actuellement recommandés pour le traitement de l'hépatite C chronique :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication (Génotypes)	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B					
SOVALDI (sofosbuvir) Gilead	En association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous génotypes)	14/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR II dans la prise en charge excepté pour les patients de génotypes 3 naïfs de traitement ASMR III chez les patients de génotypes 3 naïfs de traitement	Oui (Coll.)
Inhibiteurs de la protéase NS3/4A					
OLYSIO (siméprévir) Janssen-Cilag	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (Génotypes 1 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4	Oui (Coll.)
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)					
HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir) Gilead	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (Génotypes 1, 3 et 4)	04/03/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir disponibles, dans la prise en charge des patients de génotypes 1, 3 et 4	Oui (Coll.)

Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A, boostés par le ritonavir) ± Inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B					
VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) <i>Abbvie</i>	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO	Oui (Coll.)
EXVIERA (dasabuvir) <i>Abbvie</i>	(Génotypes 1 et 4)				

► Conclusion

Dans le cadre de la présente réévaluation, les comparateurs cliniquement pertinents de DAKLINZA sont les autres médicaments disponibles, utilisés en association sans interféron pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients infectés par le VHC de génotype 3.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

7.1.1 Rappel des conclusions du précédent avis de la Commission

« 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 téléprévir). 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. »

7.1.2 Nouvelles données cliniques

Pour soutenir sa demande de réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu chez les patients de génotype 3, le laboratoire a présenté :

- L'étude ALLY 3 (AI444-218)² : étude de phase III ouverte, ayant évalué l'efficacité de l'association sofosbuvir + daclatasvir, pendant 12 semaines, chez des patients de génotypes 3 naïfs ou prétraités ;
- La synthèse des données issues de l'ATU de cohorte.

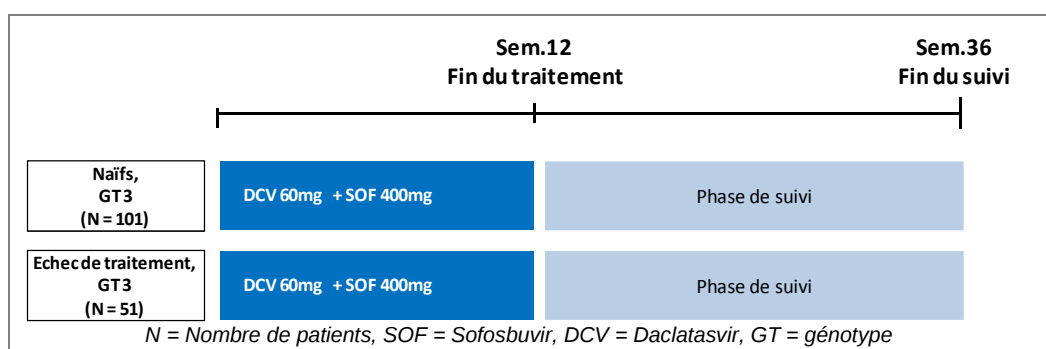
7.1.2.1 Etude ALLY 3 : DCV + SOF 12 semaines¹ chez les génotypes 3

■ Méthodologie

L'étude ALLY 3 est une étude de phase III ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association sofosbuvir + daclatasvir, pendant 12 semaines, chez des patients de génotypes 3 naïfs ou prétraités, ayant une maladie hépatique compensée. Le critère principal de jugement était la réponse virologique soutenue, définie par une charge virale < LLOQ - TD³ ou TND⁴, 12 semaines après la fin du traitement (RVS12).

Il était prévu d'inclure 100 patients naïfs de traitement et 50 patients prétraités, selon le schéma décrit par la figure 1.

Figure 1 : Schéma de l'étude ALLY 3



■ Résultats

Au total, 152 patients ont été inclus et traités : 101 patients naïfs et 51 patients prétraités. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1.

L'âge médian des patients était de 55 ans (24-73 ans) et 32 (21 %) avaient une cirrhose. Parmi les patients prétraités, 43 (84 %) avaient reçu un traitement à base d'interféron et 8 avaient reçu un autre traitement antiviral (dont 7 l'association sofosbuvir + ribavirine et 2 un traitement à base d'alisporivir, inhibiteur de la cyclophiline). La majorité d'entre eux était rechuteurs⁵ (24 patients traités par interféron et 7 patients traités par un autre antiviral). Les polymorphismes NS5A les plus connus pour réduire la sensibilité *in vitro* au daclatasvir (A30 et Y93H) avaient été détectés initialement chez 23 des 147 patients évaluable (14/147 pour A30 et 13/147 pour Y93H).

² Nelson D et al. All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study - HEPATOLOGY 2015;61:1127-1135

³ Charge virale < LLOQ - TND = charge virale non quantifiable et non détectable

⁴ Charge virale < LLOQ - TD = charge virale détectable mais inférieure à la limite inférieure de quantification

⁵ Selon la terminologie internationale utilisée, les patients non répondeurs correspondent aux patients n'ayant pas obtenu la négativation de l'ARN du VHC en fin de traitement. Ces patients peuvent être divisés en :

- répondeurs partiels : patients dont la virémie a diminué d'au moins 2 log UI/mL sans se négativer au cours du traitement ;

- répondeurs nuls : patients dont la virémie a diminué de moins de 2 log UI/mL au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

Les patients rechuteurs correspondent aux patients ayant obtenu la négativation de l'ARN VHC pendant le traitement et dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement.

Tableau 1 : Etude ALLY 3 – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	Patients naïfs	Patients prétraités	Total
N	101	51	152
Age (ans), n (%)			
Moyenne (ET)	50,3 (10,7)	56,3 (6,6)	52,3 (9,9)
< 65 ans	95 (94,1)	47 (92,2)	142 (93,4)
≥ 65 ans	6 (5,9)	4 (7,8)	10 (6,6)
Sexe, n (%)			
Hommes	58 (57,4)	32 (62,7)	90 (59,2)
Femmes	43 (42,6)	19 (37,3)	62 (40,8)
Type, n (%)			
Caucasien	92 (91,1)	45 (88,2)	137 (90,1)
Africain/Afro-Américain	4 (4,0)	2 (3,9)	6 (3,9)
Asiatique	5 (5,0)	2 (3,9)	7 (4,6)
Autres	0	2 (3,9)	2 (1,3)
Charge virale			
Moyenne log10 UI/ml, (ET)	6,20 (0,87)	6,39 (0,85)	6,27 (0,86)
< 800 000 UI/mL, n (%)	31 (30,7)	13 (25,5)	44 (28,9)
≥ 800 000 UI/mL, n (%)	70 (69,3)	38 (74,5)	108 (71,1)
Cirrhose, n (%)			
Absence	75 (74,3)	34 (66,7)	109 (71,7)
Présence	19 (18,8)	13 (25,5)	32 (21,1)
Non rapporté	7 (6,9)	4 (7,8)	11 (7,2)
Stade de fibrose, n (%)			
F0	35 (34,7)	10 (19,6)	45 (29,6)
F1	22 (21,8)	11 (21,6)	33 (21,7)
F2	5 (5,0)	9 (17,6)	14 (9,2)
F3	14 (13,9)	13 (25,5)	27 (17,8)
F4	22 (21,8)	8 (15,7)	30 (19,7)
Non rapporté	3 (3,0)	0	3 (2,0)
Génotype IL28B, n (%)			
C/C	40 (39,6)	20 (39,2)	60 (39,5)
C/T	47 (46,5)	21 (41,2)	68 (44,7)
T/T	14 (13,9)	10 (19,6)	24 (15,8)
Traitement antérieur reçu et statut vis-à-vis du traitement, n (%)			
Traitement à base d'INF	N/A	43 (84,3)	43 (28,3)
Non répondeur		7 (13,7)	7 (4,6)
Répondeur partiel		2 (3,9)	2 (1,3)
Rechute		24 (47,1)	24 (15,8)
Autre ou indéterminé		10 (19,6)	10 (6,6)
Autre traitement anti-VHC	N/A	8 (15,7)	8 (5,3)
Non répondeur		0	0
Répondeur partiel		0	0
Rechute		7 (13,7)	7 (4,6)
Autre ou indéterminé		1 (2,0)	1 (0,7)

Seule une patiente n'a pas terminé la période de traitement de 12 semaines pour cause de grossesse. Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 2.

Une RVS12 a été observée chez 90 % des patients naïfs et 86 % des patients prétraités, avec un meilleur pourcentage de réponse chez les patients non cirrhotiques (96 % en l'absence de cirrhose contre 63 % en cas de cirrhose). Plus du tiers des patients initialement porteurs de variants associés à une résistance (A30 et Y93H) n'ont pas obtenu de RVS12 (8/23). Un échec virologique a été observé chez 17 patients : 16 rechuteurs (dont 9 patients naïfs et 7 prétraités) et un non répondeur. La réponse n'a pas été influencée par le polymorphisme IL28B ou la charge virale à l'instauration du traitement chez les patients naïfs. En revanche chez les patients prétraités, la réponse a été plus faible en cas de polymorphisme IL28 non CC et en cas de charge virale élevée (≥ 800 000 UI/mL). Des variants associés à une résistance ont été identifiés chez l'ensemble des patients en échec pour lesquels le polymorphisme de la protéase NS5A a pu être déterminé. Le variant Y93H a été le plus fréquemment retrouvé (variant émergent chez 7/14 patients et préexistant chez 6/14 patients).

Tableau 2 : Etude ALLY 3 - Réponse virologique à 12 semaines (analyse ITT)

	Patients naïfs	Patients prétraités	Total
N traités	101	51	152
Analyse principale			
RVS 12, n/N (%) [IC ₉₅]	91/101 (90,1) [82,5 ; 95,1]	44/51 (86,3) [73,7 ; 94,3]	135/152 (88,8) [82,7 ; 93,3]
Analyses en sous-groupes			
Selon le statut de cirrhose, RVS 12, n/N (%)			
Absence de cirrhose	73/75 (97,3)	32/34 (94,1)	105/109 (96,3)
Présence de cirrhose	11/19 (57,9)	9/13 (69,2)	20/32 (62,5)
Non renseigné	7/7 (100)	3/4 (75,0)	10/11 (90,9)
Selon le génotype IL28B, RVS 12, n/N (%)			
CC	36/40 (90,0)	19/20 (95,0)	55/60 (91,7)
Non-CC	55/61 (90,2)	25/31 (80,6)	80/92 (87,0)
Selon la charge virale à l'inclusion, RVS 12, n/N (%)			
< 800 000 UI/mL	28/31 (90,3)	12/13 (92,3)	40/44 (90,9)
≥ 800 000 UI/mL	63/70 (90,0)	32/38 (84,2)	95/108 (88,0)

7.1.2.2 ATU de cohorte

En France, le daclatasvir a fait l'objet d'une ATU nominative à partir de juillet 2013, puis d'une ATU de cohorte entre le 4 mars et le 27 octobre 2014. Dans le cadre de l'ATU de cohorte, le daclatasvir était indiqué, en association au sofosbuvir, dans le traitement des patients adultes atteints d'infection virale C chronique :

- 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.

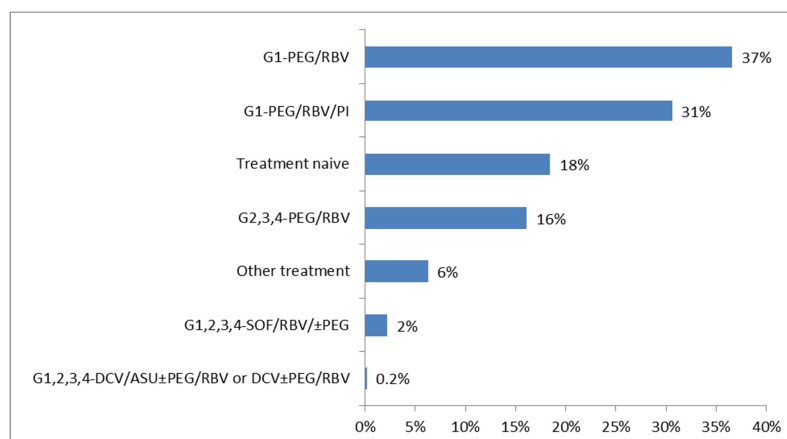
Le laboratoire a présenté le 5^{ème} rapport de synthèse des données d'efficacité recueillies dans le cadre de cette ATU de cohorte, au 3 juin 2015. A cette date, 4 186 demandes de traitement avaient été reçues dont 4 036 approuvées.

Les principales caractéristiques des patients traités sont présentées dans le tableau 3. L'âge médian des patients était de 56 ans (18-90 ans) ; 74 % des patients étaient porteurs d'un virus de génotype 1 et 15 % d'un virus de génotype 3 ; 93 % avaient un score de fibrose hépatique F3/F4 et 73 % avaient une cirrhose ; 82 % avaient reçu un précédent traitement (cf figure 2) ; 17 % avaient une co-infection VIH/VHC ; 9 % avaient reçu une transplantation hépatique et 5% étaient en attente de transplantation hépatique ou rénale. Parmi les patients de génotype 3, 77 % étaient atteints de cirrhose et 73 % avaient reçu un précédent traitement. La majorité des demandes d'ATU prévoyait un traitement par l'association sofosbuvir + daclatasvir sans ribavirine (84 % des patients) et une durée de 24 semaines de traitement (76 % des patients).

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte

	Total (Tous génotypes) N = 4 036	Génotype 3 N = 584
Age (ans), n (%)		
Médiane (Min-Max)	55,9 (18-90)	54,3 (27-83)
Sexe, n (%)		
Hommes	2 661 (67,3)	429 (74,9)
Femmes	1 291 (32,7)	144 (25,1)
Données manquantes	84	11
Charge virale		
Moyenne log10 UI/ml, (ET)	5,82 (1,06)	5,76 (1,08)
Données manquantes	300	40
Génotype du VHC, n (%)		
1	2 923 (73,9)	-
2	36 (0,9)	-
3	584 (14,8)	584 (100)
4	366 (9,3)	-
5	39 (1,0)	-
6	6 (0,2)	-
Données manquantes	82	0
Cirrhose, n (%)		
Absence	1 073 (26,8)	133 (22,9)
Présence	2 925 (73,2)	447 (77,1)
Données manquantes	38	4
Stade de fibrose, n (%)		
F0	24 (0,6)	3 (0,5)
F1	110 (2,8)	15 (2,6)
F2	131 (3,3)	20 (3,5)
F3	728 (18,6)	92 (16,0)
F3-F4	94 (2,4)	11 (1,9)
F4	2 828 (72,2)	435 (75,5)
Données manquantes	121	8
Classe Child-Pugh, n (%)		
A	2 815 (88,1)	408 (85,2)
B	325 (10,2)	52 (10,9)
C	56 (1,8)	19 (4,0)
Données manquantes	840	105
Statut vis-à-vis du traitement antérieur du VHC, n (%)		
Naïfs	730 (18,5)	159 (27,4)
Prétraités	3 224 (81,5)	421 (72,6)
Données manquantes	82	4
Co-infections, n (%)		
VIH-VHB	15 (0,4)	0
VIH	682 (19,6)	91 (15,6)
VHB	41 (1,0)	9 (1,5)
Pas de co-infection avec VIH ou VHB	3 298 (81,7)	484 (82,9)
Dose de DCV, n (%)		
30 mg	278 (7,0)	43 (7,4)
60 mg	3 637 (91,0)	534 (91,4)
90 mg	81 (2,0)	7 (1,2)
Données manquantes	40	0
Schéma thérapeutique pris dans le cadre de l'ATU, n (%)		
DCV + SOF	3 337 (83,8)	471 (80,8)
DCV + SOF + RBV	644 (16,2)	112 (19,2)
Données manquantes	55	1

Figure 2 : ATU de cohorte - Traitements antérieurs pour le VHC



N.B : Plusieurs traitements possibles par patient

Parmi les 4 036 patients traités, 2 853 dont 439 patients de génotype 3 avaient des données de suivi disponibles et un ARN-VHC détectable à l'instauration du traitement (le taux d'ARN-VHC à J0 était manquant pour 92 patients ou indétectable pour 106 patients).

Au 3 juin 2015, les résultats de RVS12 étaient disponibles pour 791 patients. Ces résultats sont présentés dans les tableaux 4 et 5. Au total, une RVS12 a été observée chez 97 % des patients (92 % à 100 % selon le génotype, la durée de traitement et la présence ou non d'une cirrhose).

Tableau 4 : ATU de cohorte - Réponse virologique à 12 semaines (tous génotypes)

	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV	Total
Patients de génotype 1			
N*	469	82	552
RVS 12, n(%)	457 (97)	81 (99)	539 (98)
Patients de génotype 3			
N*	87	20	107
RVS 12, n(%)	79 (91)	19 (95)	98 (92)
Patients de génotype 4			
N*	42	8	50
RVS 12, n(%)	41 (98)	8 (8/8)	49 (98)

* Nb de patients avec les données de RVS 12, génotype ± schéma thérapeutique disponibles

Tableau 5 : ATU de cohorte - Réponse virologique à 12 semaines en fonction de la durée de traitement et du statut de cirrhose (tous génotypes)

	12 semaines		24 semaines	
	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV
Patients cirrhotiques				
N*	109	23	337	72
RVS 12, n(%)	103 (94)	22 (96)	323 (96)	71 (99)
Patients non cirrhotiques				
N*	80	7	78	5
RVS 12, n(%)	80 (100)	7 (100)	76 (97)	5 (100)

* Nb de patients avec les données de RVS 12, schéma thérapeutique, durée de traitement et statut de cirrhose disponibles

Concernant le génotype 3, les résultats de RVS12 étaient disponibles pour seulement 113 des 584 patients traités (cf tableau 6).

Tableau 6 : ATU de cohorte - Réponse virologique à 12 semaines en fonction du traitement et du statut de cirrhose (génotype 3)

	12 semaines		24 semaines	
	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV
Patients cirrhotiques (N = 133)				
N*	92			
RVS 12, n (%)	83 (90,2)			
N** naïfs	5	1	6	1
RVS 12, n (%)	5 (5/5)	1 (1/1)	6 (6/6)	1 (1/1)
N** prétraités	23	2	36	13
RVS 12, n (%)	18 (18/23)	2 (2/2)	33 (33/36)	12 (12/13)
Patients non cirrhotiques (N = 447)				
N*	20			
RVS 12, n (%)	20 (100)			
N* naïfs	6	-	2	1
RVS 12, n (%)	6 (6/6)	-	2 (2/2)	1 (1/1)
N* prétraités	6	-	1	-
RVS 12, n (%)	6 (6/6)	-	1 (1/1)	-

* Nb de patients avec les données de RVS 12 + statut de cirrhose disponibles

** Nb de patients avec les données de RVS 12 + les informations sur le schéma thérapeutique, la durée de traitement, le statut de cirrhose, l'information naïf/prétraité également disponibles

En l'absence de cirrhose, les données ont été très limitées : une RVS12 a été obtenue chez les 20 patients pour lesquels des données étaient disponibles, quelle que soit la durée de traitement. La majorité (80 %) des patients atteints de cirrhose ont été traités sans adjonction de ribavirine et les données disponibles en association avec la ribavirine sont donc très limitées (17 patients). Une RVS12 a été observée chez 89 % des patients cirrhotiques traités sans ribavirine : 82 % (23/28) après un traitement de 12 semaines et 93 % (39/42) après un traitement de 24 semaines. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du très faible nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles.

07.2 Tolérance

7.2.1 Rappel de la précédente évaluation

Selon les données disponibles lors de la précédente évaluation par la Commission (avis du 17 décembre 2014), les effets indésirables du daclatasvir les plus fréquents étaient :

- En association au sofosbuvir : fatigue, céphalées et nausées ;
- En association à la ribavirine et au peg-interféron alfa : 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.

7.2.2 Nouvelles données

► Etude ALLY 3 : DCV + SOF 12 semaines chez les génotypes 3

Au cours de la période de traitement, au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 70 % des patients, la plupart d'intensité légère à modérée et aucun n'a conduit à un arrêt de traitement. Aucun décès n'est survenu pendant la durée de l'étude. Des EI considérés comme liés au traitement ont été signalés chez 38 % des patients. Les plus fréquents (> 5 %) ont été : céphalées (14 %), asthénie (14 %) et nausées (8 %) (cf tableau 7).

Tableau 7 : Etude ALLY 3 – Principaux EI considérés comme liés au traitement

	DCV+SOF		Total
	Patients naïfs	Patients prétraités	
N traités	101	51	152
Patients avec un EI lié au traitement	37 (36,6)	21 (41,2)	58 (38,2)
Troubles généraux, n(%)	13 (12,9)	9 (17,6)	22 (14,5)
Fatigue, n(%)	12 (11,9)	9 (17,6)	21 (13,8)
Affections gastro-intestinales, n(%)	16 (15,8)	11 (21,6)	27 (17,8)
Nausées, n(%)	7 (6,9)	5 (9,8)	12 (7,9)
Affections du système nerveux, n(%)	16 (15,8)	7 (13,7)	23 (15,1)
Céphalée, n(%)	15 (14,9)	6 (11,8)	21 (13,8)

■ ATU de cohorte

Les données de tolérance de l'ATU de cohorte sont issues du 4^{ème} rapport de synthèse couvrant la période du 4 décembre 2014 au 3 mars 2015 et portent sur 4 102 patients. A cette date, 703 déclarations de pharmacovigilances avaient été transmises au laboratoire. Parmi ces déclarations, 493 (soit 1 030 EI) ont été considérées comme liées au daclatasvir (par le médecin notificateur et/ou le laboratoire, ou par défaut en l'absence d'évaluation de la causalité par le notificateur) dont 89 (soit 121 EI) graves (cf tableau 8). Un nouveau signal relatif aux EI cardiaques a émergé de ce suivi avec la notification de 17 cas de troubles cardiaques, parmi lesquels 13 cas graves dont 4 chez des patients sans aucun antécédent cardiaque ni traitement à visée cardiaque. Deux cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont également été signalés à l'ANSM.

Au total, la plupart des effets indésirables notifiés dans le cadre de l'ATU de cohorte et considérés comme liés au traitement antiviral étaient déjà décrit dans le RCP de daclatasvir, à l'exception des effets indésirables cardiaques et des hypertensions artérielles pulmonaires.

Tableau 8 : ATU de cohorte – Principaux EI considérés comme liés au daclatasvir (au 03/03/2015)

Système-organe	EI	EI graves
Total	1 030	121
Affections cardiaques	14	13
Affections gastro-intestinales	146	8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	201	20
Affections du système nerveux	168	10
Affections psychiatriques	131	11

■ Rapport périodique d'évaluation du rapport bénéfices/risques

Le premier rapport périodique d'évaluation du rapport bénéfices/risques (PBER) fourni par le laboratoire, couvre la période du 4 juillet 2014 au 3 janvier 2015. A cette date, selon les estimations du laboratoire, 14 813 patients avaient été exposé au daclatasvir dans le cadre de sa commercialisation et 13 632 dans le cadre de son programme de développement. Au total, 639 effets indésirables avaient été signalés au cours de la commercialisation dont 148 graves et 45 effets graves avaient été rapportés au cours d'études ou de suivis post-AMM. Des cas d'hyperbilirubinémie, d'affections de la vésicule biliaire et un cas de lésions hépatiques ont été signalés en association à d'autres antiviraux. Un nouveau signal a également été mis en évidence avec la déclaration de 5 cas d'arythmies chez des patients recevant de l'amiodarone de façon concomitante à leur traitement par sofosbuvir + daclatasvir.

Suite à l'évaluation de ce PBER par l'EMA, des actions de minimisations du risque ont été ajoutées au plan de gestion des risques (ajout des risques d'arythmies et de bradycardies en association à l'amiodarone ou à d'autres médicaments bradycardisants) et le RCP a été mis à jour pour ajouter les informations suivantes :

- **Rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :**
*« Bradycardie sévère et troubles de la conduction
Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec DAKLINZA en association avec sofosbuvir lors de la co-administration avec l'amiodarone*

avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par DAKLINZA et sofosbuvir qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par DAKLINZA en association avec sofosbuvir. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par DAKLINZA en association avec sofosbuvir.

Tous les patients traités par DAKLINZA et sofosbuvir et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes. »

- Rubrique « Effets indésirables » :
« Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Daklinza en association avec sofosbuvir lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. »

L'EMA et l'ANSM ont également recommandé d'éviter l'association des combinaisons d'antiviraux directe contenant un inhibiteur de la NS5A (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir/lédipasvir) avec l'amiodarone⁶. Une lettre d'information à destination des professionnels de santé concernant le risque d'arythmies cardiaques avec lors de la co-administration de ces combinaisons avec l'amiodarone a également été diffusée par l'ANSM⁷ en mai 2015.

■ Autre information

Des cas d'augmentation de charge virale du VHB après la diminution rapide de la charge virale du VHC chez les patients traités par des schémas thérapeutiques n'incluant plus l'interféron ont été rapportés dans la littérature.

Depuis mars 2016, l'EMA a donc entamé une évaluation du risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés afin d'envisager une mise à jour des RCP des antiviraux d'action directe avec des mesures de réduction du risque. En effet, le risque connu de réactivation du VHB lors d'un traitement de l'hépatite C chronique chez les patients co-infectés VHC/VHB pourrait être accru avec les antiviraux d'action directe, du fait de leur action plus puissante sur le VHC et de l'absence d'impact sur le VHB contrairement à l'interféron⁸.

⁶ ANSM. Point d'Information. Traitement de l'hépatite C : l'ANSM et l'EMA recommandent d'éviter l'association entre des antiviraux d'action directe et l'amiodarone. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Traitement-de-l-hepatite-C-l-ANSM-et-l-EMA-recommandent-d-eviter-l-association-entre-des-antiviraux-d-action-directe-et-l-amiodarone-Point-d-Information>.

⁷ ANSM. Risque d'arythmies avec HARVONI ou SOVALDI en association avec DAKLINZA lors de la co-administration avec l'amiodarone - Lettre aux professionnels de santé. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-d-arythmies-avec-Harvoni-ou-Sovaldi-en-association-avec-Daklinza-lors-de-la-co-administration-avec-l-amiodarone-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

⁸ EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 14-17 March 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002489.jsp&mid=W00b01ac058004d5c1.

Dans l'attente des conclusions de l'EMA, l'ANSM souligne l'importance de prendre en compte le risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés traités pour leur hépatite C⁹.

07.3 Données d'utilisation

Avant l'obtention de son AMM en France, DAKLINZA a fait l'objet d'une ATU nominative puis de cohorte jusqu'au 27 octobre 2014. Selon les données issues du 5^{ème} rapport de synthèse réalisé dans le cadre l'ATU de cohorte, 4 036 demandes de traitement avaient été approuvées au 3 juin 2015 dont 2 923 (74 %) pour des patients porteurs d'un virus de génotype 1 et 584 (15 %) pour des patients porteurs d'un virus de génotype 3.

Aucunes données relatives à l'utilisation de DAKLINZA depuis l'obtention de son AMM en France n'a été fournie par le laboratoire.

08 RESUME & DISCUSSION

Le daclatasvir (DAKLINZA) est un inhibiteur de la polymérase NS5A du VHC indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Dans son avis du 17 décembre 2014, la Commission de la transparence a considéré que, 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),

DAKLINZA 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.

Le laboratoire a présenté les nouvelles données cliniques disponibles chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 et sollicite une réévaluation de l'ASMR de DAKLINZA dans cette population.

Ces nouvelles données reposent sur :

- une étude de phase III (ALLY 3), ouverte, ayant évalué l'efficacité de l'association sofosbuvir + daclatasvir, pendant 12 semaines, chez des patients de génotypes 3 naïfs ou prétraités ;
- une synthèse des données issues de l'ATU de cohorte.

Dans l'étude ALLY 3 qui a inclus 152 patients de génotype 3 (101 patients naïfs et 51 patients prétraités), une RVS12 a été observée chez 90 % des patients naïfs et 86 % des patients prétraités, avec un meilleur pourcentage de réponse chez les patients non cirrhotiques (96 % en l'absence de cirrhose contre 63 % en cas de cirrhose). Un échec virologique a été observé chez 17 patients (16 rechuteurs et un non répondeur). Des variants associés à une résistance ont été

⁹ ANSM. Retour d'information sur le PRAC de mars 2016 - Point d'Information. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Corticoides-inhales-traitement-de-la-BPCO-reevaluation-de-Zydelig-idelalisib-et-des-produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-retour-d-information-sur-le-Prac-de-mars-2016-Point-d-Information>.

identifiés chez l'ensemble des patients en échec pour lesquels le polymorphisme de la protéase NS5A a pu être déterminé. Le variant Y93H a été le plus fréquemment retrouvé (variant émergent chez 7/14 patients et préexistant chez 6/14 patients).

Selon le 5^{ème} rapport de synthèse réalisé dans le cadre l'ATU de cohorte, 4 036 demandes de traitement avaient été approuvées au 3 juin 2015 dont 584 (15 %) pour des patients de génotype 3 (77 % avec cirrhose et 73 % précédemment traités). Au moment de l'analyse, les résultats étaient disponibles pour seulement 20% des patients traités. En l'absence de cirrhose, les données ont été très limitées : une RVS12 a été obtenue chez les 20 patients pour lesquels des données étaient disponibles, quel que soit la durée de traitement. La majorité (80 %) des patients atteints de cirrhose ont été traités sans adjonction de ribavirine et les données disponibles en association avec la ribavirine sont donc très limitées (17 patients). Une RVS12 a été observée chez 89 % des patients atteints de cirrhose traités sans ribavirine : 82 % (23/28) après un traitement de 12 semaines et 93 % (39/42) après un traitement de 24 semaines. Les résultats sont à interpréter avec prudence en raison du risque important de biais compte tenu du faible nombre de patient pour lesquels les résultats étaient disponibles.

Il est à noter qu'au vu des données disponibles (réponse non optimale [63%] dans l'étude ALLY 3 après 12 semaines de traitement et pourcentage de réponse plus important après 24 semaines de traitement dans l'ATU de cohorte), la durée de traitement validée par l'AMM chez les patients cirrhotiques est de 24 semaines. Les données sont actuellement trop limitées pour évaluer l'intérêt de l'ajout de la ribavirine à ce schéma thérapeutique dans cette population.

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence en décembre 2014, le profil de tolérance du daclatasvir a été précisé avec la mise en évidence d'un nouveau signal de tolérance concernant le risque d'interaction médicamenteuse avec l'amiodarone pouvant conduire à des effets indésirables cardiaques (arythmies, bradycardie).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement la stratégie thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur des associations d'antiviraux d'action directe avec ou sans ribavirine permettant d'obtenir une efficacité importante (> 90%), 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). La place de l'interféron est très restreinte voire nulle chez la majorité des patients.

Aucune étude comparative directe entre les différentes combinaisons d'AAD n'a été réalisée et aucun traitement ne peut être considéré comme optimal pour tous les patients. Aussi, la décision et le choix thérapeutique doivent se faire en réunion de concertation pluridisciplinaire en tenant compte des recommandations disponibles^{10, 11, 12}.

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 3, l'association sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines fait partie des options thérapeutiques de choix. Une réponse virologique importante a été observée avec cette combinaison après 12 semaines mais une durée de traitement de 24 semaines (± ribavirine) est nécessaire chez les patients atteints de cirrhose.

L'association sofosbuvir + ribavirine dispose de données cliniques les plus satisfaisantes en termes de niveau de preuve. Cependant, la durée de traitement est longue (24 semaines) et la

¹⁰ Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Association française pour l'étude du foie. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations. Paris: Editions EDK; 2014.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf

¹¹ Association française pour l'étude du foie. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Paris: AFEF; 2016.

http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations_AFEF_HepatitisC_Final-02-2016.pdf

¹² 58. Liver EAftSot. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63(1):199.

réponse virologique n'est pas optimale chez les patients atteints de cirrhose et/ou en échec d'un précédent traitement. L'adjonction d'interféron à cette association permet d'accroître la réponse et de raccourcir la durée de traitement à 12 semaines.

L'association sofosbuvir/lédipasvir + ribavirine dispose également d'une AMM dans cette population mais les données sont encore limitées.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des nouvelles données disponibles, notamment chez les patients infectés par un virus de génotype 3, la Commission considère que DAKLINZA (daclatasvir) conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les patients adultes infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4.

010.2 Population cible

Selon l'avis de la Commission de la Transparence du 17 décembre 2014 et en l'absence de données épidémiologiques plus récentes, la population cible de DAKLINZA reste d'environ **78 000 patients de génotype 1, 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 les patients traités et guéris depuis 2004 et l'arrivée des nouveaux antiviraux d'action directe notamment.

La prévalence du génotype 3 dans HEPATHER est de 10% des patients pris en charge.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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 demandes

Il est désormais recommandé de proposer le traitement de l'hépatite C chronique par les nouveaux antiviraux d'action directe, en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose $\geq$ F2 ainsi qu'à certaines populations particulières indépendamment du degré de fibrose, tels les patients greffés ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe), les patients hémodialysés, les patients co-infectés par le VIH, les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC, les patients infectés par un virus de génotype 3, ainsi que les patients ayant

des facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique¹³).

Le traitement de l'ensemble des patients F0 et F1 n'est pas justifié dans l'immédiat compte tenu du caractère lentement évolutif de la maladie. Cependant les populations à risque élevé de transmission du virus (tels les usagers de drogue, les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse, les personnes incarcérées...) peuvent bénéficier du traitement dans une approche globale de contrôle du VHC.

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

► **Demande particulière inhérente à la prise en charge**

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

¹³ Il est à noter que, depuis mars 2016, l'EMA a entamé une évaluation visant à signaler le risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés dans le RCP des antiviraux d'action directe indiqués dans le traitement de l'hépatite C.