

MEDICAMENT NON FACTURABLE EN SUS DES GHS
Daklinza® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR)

Historique des modifications:

Juillet 2014/ EMA-Avis positif du CHMP pour AMM dans le traitement de l'infection chronique par le VHC en association
Octobre 2014/ Avis HAS de prise en charge post ATU // EMA : AMM
Déc 2014/ HAS - Avis CT Dakliza /SMR important/ASMR IV/ CT favorable au statut médicamenteux d'exception.
Janvier 2015/ Recommandations experts IDSA (Infectious Disease Society of America) et AASLD.
Avril 2015/ DGOS/ lettre d'instruction - Conditions d'organisation des RCP en initiation de traitement
Mai 2015/Agrément Collectivités (JO 06/05/2015) /Inscription liste rétrocession - ANSM 06/05/2015- Lettre aux professionnels de santé: (Harvoni ou Sovaldi + Daklinza) +Amiodarone = risque d'arythmies sévères

Juin 2015/ Nouvelles recommandations de l'AFEF/ situations cliniques ouvrant droit au remboursement en rétrocession / Daclatasvir en association avec dolutégravir : aucune adaptation posologique nécessaire
Juillet 2015/ nouvel EPAR risque bradycardie sévère/ troubles de la conduction association **Sovaldi/ Daklinza/ Amodiarone**
Août 2015/ HAS/Guide ALD N° 6 Hépatite C Chronique/ ANSM-MAJ Thesaurus IAM
Septembre 2015/ rév EPAR: MAJ génotype 3, étude ALLY-3, daclatasvir : substrat de l'OCT, EI revus
Novembre 2015/ HAS Avis d'efficacité Daklinza® , étude AI444043 co-infection VHC /VIH

Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)

- Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;
- Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;
- Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)

Indication AMM

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR - Product Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf)

- *Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes, en association avec d'autres médicaments (A)*

Indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie (arrêté du 15 mai 2015/ JO du 21/05/2015)

- Traitement chez l'adulte, en association avec d'autres médicaments, de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de **génotype 1, 3 ou 4**:
 - présentant un stade de **fibrose hépatique F3 ou F4**;
 - présentant un stade de **fibrose hépatique F2 sévère**;
 - **quel que soit le stade de fibrose hépatique si** :
 - **infecté concomitamment par le VIH,**
 - **ou atteint de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique,**
 - **ou atteint de lymphome B associé au VHC.**

AMM

■ Oui Européenne 22/08/2014

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/003768/WC500169345.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/06/WC500169370.pdf

Arrêté du 15 mai 2015 relatif aux conditions de prise en charge de spécialités pharmaceutiques

L'initiation du traitement est subordonnée à la tenue, d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire autorisée et formalisée** (listes de ces RCP sur le site du ministère de la santé et sur le site des ARS) DGOS - Lettre d'instruction du 30/04/2015 :

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Lettre_d_instruction_prise_en_charge_hepatite_C_30_avril_2015.pdf

Pertinence scientifique :

Deux principales études ont soutenues la 1^{ère} demande d'AMM :

- ✓ **Etude AI444-040/en association à sofosbuvir ± ribavirine (SOF± RBV):** Phase II, ouverte, ayant évalué l'administration de la combinaison Daclatasvir (DCV) + SOF± RBV (n=211) chez des patients infectés par le VHC 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). **Résultats:** Génotype 1 : Réponse virologique soutenue à 12 semaines= 99% (RVS12

= ARN-VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement) // Génotype2 : RVS12 chez 25/26 des patients inclus // Génotype 3 RVS12 chez 16/18 des patients inclus.

- ✓ **L'étude AI444-042/en association à interféron-pégylé (Peg-INF) + RBV:** phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'adjonction du DCV à la bithérapie Peg- INF+ RBV versus cette bithérapie seule, chez des patients infectés par un VHC **de génotype 4, naïfs de traitement et ayant une maladie hépatique compensée.** **Résultats:** Dans cette étude, l'adjonction du daclatasvir 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%.

AVIS CT ■ Oui 17/12/2014 ■ SMR : Important ■ ASMR : mineure (IV)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiee22012015_ct13899.pdf

- ❖ En plus des deux études AI444-040 et AI444-042, la CT a analysé les données d'efficacité et de tolérance de:
- ✓ **L'étude de suivi AI444-046 (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 (\pm 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.
- ❖ Le laboratoire a présenté à la CT d'autres études. Celles-ci n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation car ne correspondant pas au champ de l'AMM:
- ✓ **1 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 ;
- ✓ **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).
- ❖ Les études en cours ou ayant déjà évalué l'efficacité et la tolérance de daclatasvir **en association à l'asunaprévir** n'ont pas été présentées dans l'avis de 12/2014, du fait que l'asunaprévir n'ait pas l'AMM en Europe. Parmi ces études on peut citer :
- ✓ **AI443-102 (UNITY-1):** Etude de phase 3 évaluant la combinaison à dose fixe du Daclatasvir (DCV)/Asunaprévir (ASV)/ BMS-791325 chez des patients naïfs et non-répondeurs non-cirrhotiques infectés par le virus de l'hépatite C de génotype 1.
- ✓ **AI443-113 (UNITY-2):** Etude de phase 3 évaluant la combinaison à dose fixe du Daclatasvir (DCV)/Asunaprévir (ASV)/ BMS-791325 chez des patients naïfs et non-répondeurs cirrhotiques infectés par le virus de l'hépatite C de génotype 1.
- ✓ **L'étude AI452-030 (MAGNITUDE):** Etude de phase 3 évaluant la tolérance et l'efficacité du Lambda/Ribavirine/Daclatasvir chez des patients atteints d'hépatite chronique C, sur fond d'hémophilie légère à modérée, naïfs de traitement ou rechuteurs au traitement par Peginterféron alfa-2a et Ribavirine.
- ✓ **AI452-032 (DIMENSION) :** Etude de phase 3, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du peginterféron lambda-1a en association avec la ribavirine et le daclatasvir pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez des patients naïfs de traitement, de génotypes 1, 2, 3, ou 4 co-infectés par le VIH

EPAR rév 4 // 09/2015: étude ALLY-3/phase 3 (Nelson DR et al, 2015) : l'association de daclatasvir et du sofosbuvir pendant **12 semaines** était évaluée chez 152 patients infectés par un VHC de génotype 3 ; 101 patients étaient naïfs de traitement et 51 patients étaient en échec à un précédent traitement. La charge virale médiane était de 6,42 log₁₀ UI/ml, et 21% des patients avaient une cirrhose compensée. La plupart des patients (61%) avaient des génotypes IL-28B rs12979860 non-CC. La **RVS12 était atteinte chez 90% des patients naïfs de traitement et chez 86% des patients en échec à un précédent traitement.** La réponse était rapide (la charge virale à la semaine 4 montrait que plus de 95% des

patients répondaient au traitement) et n'était pas influencée par le génotype IL-28B. Les taux de RVS12 étaient plus faibles parmi les patients ayant une cirrhose. (17 patients ont présenté un échec virologique/résistance à la NS5A A30K/S, L31I, S62A/L/P/T, et Y93H).

Etude AI444043 : 301 patients naïfs de traitement atteints d'une infection à **VHC de génotype 1 et co-infectés par le VIH** (10% avec une cirrhose compensée) avaient été traités par daclatasvir en association au pegIFN/RBV. La posologie de daclatasvir était de 60 mg une fois par jour, avec des ajustements pour une utilisation concomitante d'antirétroviraux. Les patients atteignant une réponse virologique [ARN VHC indétectable aux semaines 4 et 12] arrêtaient le traitement après 24 semaines alors que ceux qui n'avaient pas atteint une réponse virologique recevaient un traitement complémentaire de 24 semaines en association avec pegIFN/RBV, pour atteindre un total de 48 semaines. **La RVS 12 avait été atteinte chez 74%** des patients dans cette étude (génotype 1a : 70%, génotype 1b : 79%) (*EPAR rév 5 /11/2015*)

AVIS D'EXPERTS :

❖ **Recommandations conjointes IDSA (Infectious Disease Society of America) et AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) pour le diagnostic, le suivi et le traitement des patients atteints par le VHC** : « le traitement de toutes les personnes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C, est nécessaire à l'exception de celles dont l'espérance de vie est limitée (moins de 12 mois), due à des comorbidités non en relation avec le foie. L'initiation en urgence du traitement est recommandée chez les patients présentant une fibrose avancée ou une cirrhose Métavir F4 ».

<http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>

❖ **06-2015** : *L'AFEF a actualisé ses recommandations sur la prise en charge de l'hépatite C.*

<http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857->

[777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf)

❖ **05-2014** : **Rapport DHUMEAUX, de recommandations du ministère chargé de la santé** sous la direction du Pr Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF sur la « **Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C en 2014** » :

- Il est d'ores et déjà souhaitable de proposer le traitement en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de **fibrose F3 ou F4**. Les patients au stade de **fibrose F2** devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts.
- Pour les patients F0 ou F1 en fonction de l'évolution de la maladie, souvent très lente durant de nombreuses années, autorisant le clinicien à surseoir à la prescription dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques, le traitement pourrait être différé.
- Il est aussi recommandé de traiter certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de **transplantation d'organe**, les **femmes ayant un désir de grossesse**, les **usagers de drogues**, les **patients co-infectés par le VIH** et les **personnes détenues** ainsi que les patients présentant des **manifestations extra-hépatiques** du virus de l'hépatite C.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002777/WC500167870.pdf

❖ **04-2014**/Recommandations de l'European Association for the Study of Liver (**EASL**):

<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>

► **HAS/Guide ALD N°6 HCC juillet 2015:**

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_vhc_actualisation_dec_2007_.pdf

► **HAS Avis d'efficacité Daklinza® 03/02/2015 :**

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/daklinza_-_avis_defficiance_m.pdf

La méthode sur laquelle repose l'évaluation économique du daclatasvir est considérée comme **acceptable** en dépit de plusieurs **réserves importantes** par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS (robustesse des données cliniques ; choix des comparateurs ; analyses de sensibilité). Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée au résultat. La CEESP ne considère pas comme recevable le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du daclatasvir dans l'ensemble de la population atteinte d'HCC (F0-F4) compte tenu de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations et de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations. Efficacité non évaluée (données insuffisantes) pour les génotypes 2

et 3.4. La CEESP -rappelle que **l'ensemble des comparateurs envisageables** doit être intégré dans l'analyse, y compris lorsque ces traitements ne sont plus recommandés ou peu utilisés, dans la mesure où les recommandations professionnelles ne sont pas fondées sur un critère d'efficacité et précise que les résultats présentés ne tiennent pas compte de tous les comparateurs actuellement envisageables et non encore inscrits sur la liste des médicaments remboursables.

Références

- ANSM 04/03/2014 ATU cohorte Daclatasvir. Début de l'ATU cohorte prévu le 17 mars 2014. PUT 03/2014:** http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9dc54d141586170d08b13eaff20f05a.pdf
RCP: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f41b35fc3f2f997d569554a05cdc3f1e.pdf
- EMA/797185/2013 // 21/11/2013: Summary on compassionate use:**
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500160499.pdf
- Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. BMS-790052, A NS5A Replication Complex Inhibitor, Combined with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive HCV-Genotype 1 or 4 Patients: **Phase 2b AI444010 Study** Interim Week 12 Results. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD 2011). San Francisco, November 4-8, 2011. Abstract 227.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP et al, ALLY-3 Study Team, 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 Apr;61(4):1127-35.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Rajender Reddy K, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinesrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, and Grasela DM, for the **AI444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection.** N Engl J Med 2014; 370:211-221 January 16, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1306218