

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**DACLATASVIR**

Nom commercial :

**DAKLINZA®**

OMEDIT IDF 2015

Version : 8

Création : Mars 2014  
Révision : Novembre 2015

### MEDICAMENT NON FACTURABLE EN SUS DES GHS

*Fin du dispositif pérenne de prise en charge en attente de financement définitif : 22/05/2015*

- **L'initiation du traitement est conditionnée par la mise en place d'une RCP.** Cette RCP doit être autorisée et formalisée selon les modalités décrites dans la lettre d'instruction cité ci-dessous :
  - Lettre d'instruction : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Lettre\\_d\\_instruction\\_prise\\_en\\_charge\\_hepatite\\_C\\_30\\_avril\\_2015.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Lettre_d_instruction_prise_en_charge_hepatite_C_30_avril_2015.pdf)
  - Liste des services experts hépatites : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/service\\_experts\\_DGOS\\_101214.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/service_experts_DGOS_101214.pdf)
  - Liste des RCP hépatites autorisées en IDF : <http://www.ars.iledefrance.sante.fr/index.php?id=182708>
  - Fiche RCP proposée pour la région IDF, (voir à la fin de ce document)

**La prise en charge** du traitement par l'Assurance maladie est, à ce jour, limitée aux seules « indications remboursables » définies par voie réglementaire<sup>1</sup>.

Aucune procédure dérogatoire n'est à ce jour prévue ou mise en place pour les situations « **HORS indications remboursables** ». **NB** : L'AFEF et/ou les sociétés savantes peuvent saisir le ministre pour faire évoluer ou non les indications remboursables.

**Classe pharmaco thérapeutique: Antiviral à action directe - Code ATC : J05AX14.**

**MAJ 11/2015 EXTRAITS EPAR - Source : EMA rév 5 du 05/11/2015**

[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)

### MODALITES DE PRESCRIPTION

- Liste I
- Inscrit sur la liste de rétrocession
  - La PUI conserve pour chaque patient la preuve de la RCP, copie de l'ordonnance et des délivrances successives
  - Délivrance au maximum pour 28 jours
- Médicament soumis à prescription médicale restreinte
  - **Médecins habilités à prescrire** : hépato-gastro-entérologues, infectiologues et internistes, **d'origine hospitalière**.
  - La décision de traiter ainsi que les modalités du suivi des patients doit être réalisé lors de **réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)**<sup>2</sup>
  - Ces RCP sont mises en place :
    - Soit **au sein des services experts** de lutte contre les hépatites virales, dans le cadre de leur mission de coordination (liste mise à jour sur le site du ministère de la santé)
    - Soit, **après accord de l'ARS**, dans d'autres établissements hospitaliers (publics ou privés). *Les médecins exerçant en milieu hospitalier, hors établissement disposant d'un service expert de lutte contre les hépatites virales, adresseront leur demande de mise en place d'une RCP à l'ARS dont dépend l'établissement (liste qui sera disponible sur le site de l'ARS)*

### POSOLOGIE

Dose recommandée de daclatasvir = **60 mg une fois par jour, par voie orale** avec ou sans nourriture.

<sup>1</sup> <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/5/15/AFSS1511294A/jo/texte>

<sup>2</sup> Voir fiche RCP AP-HP à la fin de ce document et sur site de l'AFF.

Le Daclatasvir **ne doit pas être utilisé en monothérapie** mais en **association** avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par l'hépatite C. Les RCP des médicaments co-administrés doivent également être consultés avant l'instauration du traitement par Daklinza®.

**Médicaments co-administrés et la durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Daklinza®**

Génotype VHC et population de patients*	Traitement	Durée
<b>Génotype 1 ou 4</b> sans cirrhose	Daklinza + sofosbuvir	<b>12 semaines</b> Une prolongation de la durée de traitement jusqu'à 24 semaines est à envisager pour les patients ayant été traités par une anti-protéase NS3/4A
<b>Génotype 1 ou 4</b> avec cirrhose compensée	Daklinza + sofosbuvir	<b>24 semaines</b> 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.
<b>Génotype 3 sans cirrhose</b>	<b>Daklinza+sofosbuvir</b>	<b>12 semaines</b>
<b>Génotype 3 avec cirrhose</b>	<b>Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine</b>	<b>24 semaines</b> La ribavirine peut être ajoutée en fonction de l'évaluation clinique propre à chaque patient
<b>Génotype 4</b>	Daklinza + peg-interféron alfa + ribavirine	<b>24 semaines de Daklinza en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine pendant 24-48 semaines.</b> 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 indétectable mais que l'ARN-VHC est détectable aux semaines 4 ou 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.

\* **Inclut les patients co-infectés par le VIH. Pour les recommandations posologiques avec les antirétroviraux VIH, voir « Iatrogénie/ IAM »**

\**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 (≥ F3) sans cirrhose. 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*

\* **Usage compassionnel** : les patients ayant une hépatite chronique C (quelque soit le génotype) à haut risque de décompensation ou de décès dans les 12 mois en absence de traitement étaient traités dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel. Dans une analyse préliminaire, les patients avec virus de **génotype 3** étaient traités par daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, 24 semaines de traitement étaient associées à un risque plus faible de rechute (environ 5%). La pertinence de l'ajout de la ribavirine à un schéma thérapeutique de 24 semaines n'est pas établie. Dans une cohorte, la majorité des patients avaient été traités par daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. Le taux de rechute était de 15% environ et comparable entre les patients avec un score de Child-Pugh A et B et C. Les **programmes ne permettent pas une comparaison directe de l'efficacité** entre les schémas thérapeutiques de 12 et 24 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)

- **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 médicaments co-administrés 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**

Il est peu probable que les patients présentant une réponse virologique insuffisante durant le traitement parviennent à une réponse virologique soutenue (RVS) ; ainsi, **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 suivant.

**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 :**

La co-administration de Daklinza® avec d'autres médicaments peut modifier la concentration de ces derniers et d'autres médicaments **peuvent altérer la concentration** du daclatasvir. (Voir « iatrogénie »).

**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.

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**DACLATASVIR**

Nom commercial :

**DAKLINZA®**

OMEDIT IDF 2015

Version : 8

Création : Mars 2014  
Révision : Novembre 2015

- **Oubli de doses**
- ✓ Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de daclatasvir, la dose oubliée doit être prise le plus tôt 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**
- **Insuffisance rénale**, quel qu'en soit le stade: Aucune adaptation posologique nécessaire.
- **Insuffisance hépatique**: le foie est le principal organe de clairance du daclatasvir chez l'homme
  - Aucune adaptation posologique nécessaire.
  - **Pas d'étude chez des patients infectés par le VHC atteints de cirrhose décompensée.**
  - *Dans l'étude ALLY-3, la RVS12 était atteinte chez 90% des patients naïfs de traitement et chez 86% des patients en échec à un précédent traitement. Les taux de RVS12 étaient plus faibles parmi les patients ayant une cirrhose*
- **Sujets âgés** : Aucune adaptation posologique nécessaire chez les patients âgés  $\geq 65$  ans. Données cliniques chez ces patients 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.
- **Population pédiatrique** : **NON RECOMMANDE** car sécurité et efficacité non établies dans cette population.

## ADMINISTRATION

- ✓ 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.

## MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

**Ne pas utiliser en monothérapie mais en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.**

La sécurité et l'efficacité de l'association de Daklinza® et du sofosbuvir ont été évaluées chez un nombre limité de patients cirrhotiques dans les études cliniques. D'autres études cliniques avec cette association sont en cours.

- ⚠ **Bradycardie sévère et troubles de la conduction** : cas 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**. 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 antiarythmiques.
  - 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 **débuter 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.

**⚡ Activité selon le génotype**

- ✓ 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).
- ✓ Les données soutenant le traitement de l'infection par le **génotype 2** avec Daklinza® et sofosbuvir sont **limitées**.
- ✓ Les données issues de l'étude **ALLY-3 (AI444218)** soutiennent une durée de traitement par Daklinza® + sofosbuvir de **12 semaines** chez les patients de **génotype 3 sans cirrhose naïfs** de traitement et prétraités. Des taux plus faibles de RVS ont été observés chez les patients cirrhotiques. Les données issues des programmes compassionnels en cours, qui incluaient des patients de génotype 3 cirrhotiques, soutiennent l'utilisation de Daklinza® + sofosbuvir pendant 24 semaines chez ces patients. La pertinence de l'ajout de la ribavirine à ce schéma thérapeutique n'est pas établie.
- ✓ 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, il est attendu que **cette association ait la même activité antivirale pour ce génotype que celle observée avec le génotype 1**.
- ✓ Pas d'étude chez les patients infectés par un VHC de **génotype 5 et 6** → aucune recommandation ne peut être formulée.

**⚡ SECURITE ET/OU EFFICACITE NON ETABLIES** en cas de :

- **Maladie hépatique décompensée** chez patients infectés par le VHC( voir activité selon le génotype ci-dessus)
- **Retraitement avec daclatasvir** (l'efficacité de Daklinza® chez les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de NS5A lors d'un traitement antérieur 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®. Si + 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 ; **toutes les précautions doivent être prises pour éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines de patients** (RCP)
- **Patients greffés** (avant, pendant ou après une transplantation hépatique ou une autre greffe d'organe)
- **Co-infection à VHC-VHB**

**⚡ Sujets âgés (≥ 65 ans)**

Données limitées. Dans les études cliniques associant Daklinza® au sofosbuvir ou au peg-IFN 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 du daclatasvir. ( voir IAM/document « Iatrogénie »)

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**DACLATASVIR**

Nom commercial :

**DAKLINZA®**

OMEDIT IDF 2015

Version : 8

Création : Mars 2014  
Révision : **Novembre 2015**

- ✚ **Population pédiatrique :** Daklinza® n'est **pas recommandé** chez les enfants et adolescents âgés < 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de Daklinza® n'ont pas été établies dans cette population.
- ✚ **Présence de LACTOSE → NE PAS UTILISER** chez les patients intolérants au galactose, ayant un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**DACLATASVIR**  
 Nom commercial :  
**DAKLINZA®**

OMEDIT IDF 2015

Version : 8

Création : Mars 2014  
 Révision : Novembre 2015

COMAI AP-HP



COMEDIMS AP-HP

**Fiche de synthèse RCP AP-HP Hépatite C**

Recto : à compléter par le médecin demandeur avant passage en RCP

Date de la demande :	Médecin prescripteur :	Numéro de fax :
		Hôpital :

Nom et prénom :

Date de naissance :  Homme  Femme

Médecin traitant :

**Maladie virale :**

Génotype du VHC :  1a  1b  2  3  4  5  6 autre :

ARN du VHC (UI/mL) :

(Log) :

Mode de contamination (et année) :

Date de la première sérologie HCV+ :

<b>Maladie hépatique :</b>				
Cirrhose	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
Fibroscan (kPa) :		Fibrotest :	Fibromètre :	PBH (date : ) : A F
Endoscopie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Date :	Varices œsophagiennes	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
CHC	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		Ascite	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Patient sur liste d'attente de greffe	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		Greffe hépatique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
			Date :	

<b>Manifestations extrahépatiques :</b>		
Cryoglobulinémie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Vascularite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
		Lymphome B associé <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

<b>Co-morbidités :</b>				
Taille (m) :	Poids (kg) :	Diabète	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Alcool : ..... verres/semaine		Usage de drogues en cours	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Infection VHB	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Dialyse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Greffe rénale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
				Date :
Infection VIH	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	CD4 (mm3) :	ARN VIH (UI/mL) :	

Traitement anti-VIH :

Autre traitement habituel :

<b>Bilan biologique :</b>				
ASAT (UI/L)		Bilirubine totale (µmol/L)		Hémoglobine (g/dL)
ALAT (UI/L)		Plaquettes (G/L)		Polynucléaires Neutrophiles (G/L)
GGT (UI/L)		TP (%)		Clairance créatinine (mL/min)
Albumine (g/L)		Score de Child		Score de MELD

Statut thérapeutique de la maladie :  Non traitée antérieurement  Déjà traitée\*

\*Traitements déjà réalisés :

	Durée (semaines)	Réponse
PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de protéase + PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de NS5B + ribavirine		
Inhibiteur NS5B + PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur NS5B + inhibiteur NS5A		
Inhibiteur NS5B + inhibiteur protéase		
Autre :		

**Proposition de prise en charge**

Surveillance  Nécessité d'examen complémentaires  Mise sous traitement

**Mise sous traitement**

Application du référentiel  Traitement hors référentiel  Essai thérapeutique

Médicament(s) proposé(s) :	Posologie(s) :	Durée(s) :

Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social...) :

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**DACLATASVIR**  
 Nom commercial :  
**DAKLINZA®**

OMEDIT IDF 2015

Version : 8

Création : Mars 2014  
 Révision : Novembre 2015

COMAI AP-HP



COMEDIMS AP-HP

*Verso à photocopier et à remettre au malade comme justificatif de RCP en vue de la dispensation par la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital*

Nom et prénom :	
Date de naissance :	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme

RCP « locale » ou « pôle de référence »		
Hôpital :		
Personnes présentes à la RCP et disciplines représentées*		
Hépatologue :	Infectiologue :	
Virologue :	Interniste :	
Pharmacien :	Autre :	
Proposition de prise en charge par RCP <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Nécessité d'examens complémentaires <input type="checkbox"/> Mise sous traitement		
Mise sous traitement <input type="checkbox"/> Application du référentiel <input type="checkbox"/> Traitement hors référentiel <input type="checkbox"/> Essai thérapeutique		
Médicament(s) proposé(s) :	Posologie(s) :	Durée(s) :
Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social...) :		

Validation pôle de référence	
Hôpital :	Nom du médecin et signature :
Date :	

A l'occasion du premier renouvellement à 28 jours sera réalisé à minima :  
 - le suivi de la charge virale  
 - un échange avec le professionnel en charge de l'éducation thérapeutique

Cadre réservé à la pharmacie dans le cadre du suivi de la dispensation***

\* au moins 3 disciplines représentées parmi : hépatologie, infectiologie, médecine interne, virologie, pharmacie  
 \*\* Conserver un exemplaire dans le dossier du malade et un autre par le secrétariat de la RCP pôle de référence Hépatite C  
 \*\*\* Conserver à minima une copie du verso comme justificatif de tenue du RCP pôle de référence Hépatite C à la pharmacie



**Modalités d'organisation des RCP hépatite C AP-HP**

