

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DAKLINZA (daclatasvir), antiviral à action directe

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des adultes infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1, 3 et 4

L'essentiel

- ▶ DAKLINZA a l'AMM, en association à d'autres médicaments, dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte infecté par un VHC.
- ▶ En association au sofosbuvir, le daclatasvir pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Il est souhaitable de proposer le traitement par daclastavir en priorité chez tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4 ainsi que dans certaines populations particulières. 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 maladie et du contexte du patient.
- ▶ DAKLINZA apporte un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4 compte tenu :
 - du niveau d'efficacité virologique chez les patients infectés par VHC de génotype 4 de daclatasvir + peginterféron/ribavirine, supérieur à celui à peginterféron/ribavirine, mais moins élevé que celui décrit avec sofosbuvir + peginterféron/ribavirine,
 - d'un profil de tolérance satisfaisant,
 - 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,
 - d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de l'hépatite chronique C repose actuellement sur des associations d'antiviraux d'action directe avec, selon les génotypes, l'ajout d'interféron et de ribavirine.

Il est recommandé de proposer en priorité un traitement par les nouveaux antiviraux d'action directe (sofosbuvir, daclastavir, siméprévir), chez tous les patients ayant un score de fibrose \geq F3 ainsi que dans 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.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En association au peg-interféron alfa et à la ribavirine, DAKLINZA 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, a 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 de données cliniques limitées et de la rapide évolution des stratégies de traitement du VHC. Le daclatasvir en association au sofosbuvir ne doit donc être utilisé que chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par interféron, et devant être traités de façon urgente.

Données cliniques

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

Dans une étude de phase III réalisée chez des patients adultes infectés par un VHC de génotype 4, naïfs de traitement et ayant une maladie hépatique non compliquée, la trithérapie combinant le daclatasvir au peg-interféron alfa et à la ribavirine, pendant 24 ou 48 semaines, a été supérieure à la bithérapie par peg-interféron alfa et ribavirine pendant 48 semaines, avec un gain absolu en termes de réponse virologique soutenue d'environ 35% (73,2% versus 38,1%). La majorité des patients a été éligible à une durée totale de traitement de 24 semaines.

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.

■ Efficacité en association au sofosbuvir ± ribavirine (stratégie sans interféron)

Une étude de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance du daclatasvir en association au sofosbuvir, chez 211 patients ayant une hépatite C chronique et sans cirrhose, dont 167 patients infectés par un VHC de génotype 1 (126 naïfs de traitement et 41 en échec de traitement antérieur par IP : bocéprévir ou télaprévir) et 44 patients infectés par un VHC de génotype 2 (n=26) ou 3 (n=18) 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% (166/167) des patients de génotype 1, 25/26 patients de génotype 2 et 16/18 patients de génotype 3.

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.

■ Résistance

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

■ Tolérance

Les données disponibles n'ont pas révélé d'effets indésirables majeurs. Les données de sécurité d'emploi sont toutefois limitées, en particulier chez les patients atteints de cirrhose.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DAKLINZA est important.
- DAKLINZA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 (CT-13899) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »