

Numero unique de document : CSST
Date document : 31/03/2014
Direction : INFHEP
Pôle : Maladies Infectieuses
Personne en charge : Nathalie Morgensztejn /Caroline Semaille

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

« ANTIVIRAUX DANS L'HEPATITE C » – N° 1

Séance du 14 Février 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ANTONINI Teresa	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BARDOU Marc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BARRE Jérôme	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
COUZIGOU Patrice	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MASSY-GUILLEMANT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ROZENBAUM Willy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SELLIER Pierre	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
VITTECOQ Daniel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELFRAISSY Jean-François	Expert auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DHUMEAUX Daniel	Expert auditionné par téléphone le 13/02/14			
DIALLO Alpha	Expert auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
De LEDINGHEN Victor	Expert auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PAWLOTSKY Jean-Michel	Expert auditionné par téléphone le 13/02/14			
PETROV-SANCHEZ Ventsislava	Expert auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
POL Stanislas	Expert auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour			Non	
1.2	Adoption du CR de		Sans objet	Non	
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Sans objet				
2.2					

3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Sans objet	
3.2		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	Daclatasvir, mise en place d'une ATU de cohorte	Pour discussion
4.2	Simeprevir, élargissement de l'ATU de cohorte	Pour discussion
...		
5.	Tour de Table	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	DACLATASVIR
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	Sans objet
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Tous les Experts auditionnés sont sortis de la salle :					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
- JF. Delfraissy					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
- A. Diallo					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
- V. De Ledinghen					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		
- V. Petrov-Sanchez							
- S. Pol							

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Sans objet

Nom du dossier	SIMEPREVIR
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	Sans objet
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Tous les Experts auditionnés sont sortis de la salle :					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
- JF. Delfraissy					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
- A. Diallo					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
- V. De Ledinghen					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
- V. Petrov-Sanchez					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		
- S. Pol							

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires
Sans objet

Présentation de la problématique (pour les 2 dossiers)

Contexte :

La dynamique très évolutive du développement des nouveaux antiviraux dans l'hépatite C et la publication récente de résultats très encourageants d'associations d'antiviraux sans interféron suscitent des attentes majeures au sein de la communauté scientifique et des patients, comme en témoigne les demandes croissantes d'ATU nominative reçues depuis début janvier 2014.

Dans ce contexte, un comité scientifique spécialisé temporaire a été réuni pour l'examen de 2 dossiers de demande d'ATU de cohorte permettant de répondre à la demande forte d'accès précoce à des associations d'antiviraux sans interféron chez les patients à un stade avancé de la maladie. Il s'agit d'une demande d'ATU de cohorte pour le DACLATASVIR (en association à sofosbuvir) et une demande d'élargissement de l'ATU de cohorte du SIMEPREVIR (en association à sofosbuvir).

A noter que ces deux antiviraux font actuellement l'objet de demandes d'AMM en cours d'évaluation au niveau européen.

Le Comité scientifique est constitué d'experts spécialisés dans le domaine de l'hépatite C et de la transplantation hépatique, de cliniciens infectiologues, d'un pharmacologue et d'un représentant d'un centre régional de pharmacovigilance. De plus, des experts ont également été auditionnés, compte tenu de l'intérêt scientifique majeur de leur expertise et compte tenu du fait qu'il n'a pas été possible de trouver d'expert de compétence équivalente dans le domaine concerné et qui n'ait pas de conflit d'intérêts.

Les experts suivants ont été auditionnés :

- Des représentants de l'ANRS : le Pr Jean François DELFRAISSY (Directeur ANRS), le Pr Stanislas POL (en tant que responsable scientifique de la cohorte Hepather), Ventzislava PETROV-SANCHEZ (Responsable du Service de Recherches fondamentale, clinique et thérapeutique sur les hépatites virales) et Alpha DIALLO (Responsable du Service des Vigilances des Recherches cliniques) ;
- Le Pr Victor de LEDINGHEN, en tant que représentant de l'AFEF ;
- Le Pr Jean Michel PAWLOTSKY, en tant que représentant du CNR sur les Hépatites B et C (auditionné par téléphone le 13/02/2014) ;
- Le Pr Daniel DHUMEAUX, en tant que coordonateur du rapport d'expertise et président du comité de suivi du plan hépatites (auditionné par téléphone le 13/02/2014).

La réunion s'est articulée autour d'une présentation par l'ANSM des données cliniques disponibles sur les deux produits et d'un bilan des demandes d'ATU reçues à ce jour. Une présentation a également été faite par les représentants de l'ANRS et de l'AFEF puis une synthèse des principaux éléments recueillis auprès des experts auditionnés par téléphone a été présentée par l'ANSM. Une discussion a ensuite été engagée avec les membres du comité, en l'absence des personnes auditionnées, portant en particulier sur la population cible et le schéma de traitement.

A. Donnés sur le Daclatasvir

Le Daclatasvir est le 1er représentant de la classe des inhibiteurs du complexe de réplication de la protéine non structurale NS5A du VHC.

Depuis le 16 janvier (date à laquelle l'AMM de sofosbuvir a été ratifiée par l'Union Européenne et ont été publiés dans le NEJM des résultats concernant l'association de sofosbuvir et daclatasvir sans interféron), un afflux de demande d'accès précoce à cette association a été reçu par l'ANSM nécessitant la mise en place rapide d'une ATU de cohorte. A noter que dans l'attente, des ATU nominatives sont octroyées chez les patients les plus gravement atteints ne pouvant attendre la mise en place de l'ATU de cohorte, tels que les patients en récurrence après une transplantation hépatique ou présentant des signes de décompensation hépatique.

Ainsi, alors que 108 demandes avaient été reçues entre juillet et décembre 2013, 372 demandes d'ATU ont été reçues dans la courte période du 1er janvier au 13 février 2014. Parmi ces dernières, 141 ont été octroyées chez des patients greffés ou ayant une cirrhose décompensée (ainsi que quelques cas de patients présentant une cryoglobulinémie très sévère) et 231 demandes (principalement des patients avec une cirrhose compensée) ont été mises en attente de la mise en place de l'ATU de cohorte.

L'indication proposée par les laboratoires BMS dans le cadre de l'ATU de cohorte, déposée en décembre 2013, est la suivante:

« DACLATASVIR utilisé dans le cadre de l'ATU de cohorte est indiqué en association avec d'autres antiviraux dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes à risque de décompensation ou de décès et ayant une espérance de vie inférieure à 12 mois en l'absence de traitement. »

De la présentation des données, il est admis que cet antiviral présente des caractéristiques intéressantes au plan virologique avec une activité pangénotypique (bien que son activité semble inférieure chez les génotypes 2 et 3 en comparaison au génotype 1).

Son profil pharmacocinétique est également intéressant permettant une utilisation en cas d'insuffisance hépatique (y compris sévère) ou d'insuffisance rénale/hémodialyse sans ajustement posologique.

Les données d'interaction disponibles montrent l'absence d'interaction significative avec le sofosbuvir et avec les immunosuppresseurs. Il est nécessaire d'ajuster la dose de daclatasvir à 30mg en cas de co-administration avec Atazanavir/r et à 90mg en cas de co-administration avec l'efavirenz.

L'activité antivirale de daclatasvir dans l'hépatite C chronique a été explorée dans différents schémas d'association (en association à peginterferon alpha ou lambda, en association à d'autres antiviraux directs tels que sofosbuvir, asunaprévir et BMS-791325).

Les données cliniques d'association de daclatasvir avec sofosbuvir reposent à ce jour sur une étude de phase II (A1444040, publiée dans le NEJM en janvier 2014). Cette étude, randomisée, a été conduite en ouvert chez 211 patients infectés par un génotype 1, 2 ou 3, naïfs de traitement ou en échec à un inhibiteur de protéase. Aucun de ces patients ne présentait de cirrhose histologique. La durée de traitement était de 12-24 semaines avec ou sans ribavirine.

Des taux de réponse virologique soutenue (RVS) très élevés ont été rapportés dans cette étude : La RVS à 12 semaines après l'arrêt (RVS₁₂) était de 91 à 98% selon les génotypes. Dans cette étude, il n'a pas été montré d'impact sur l'efficacité des sous-types G1a versus G1b, du polymorphisme IL28 ou de l'utilisation ou non de la ribavirine. De même il ne semble pas y avoir eu d'impact des variants NS5A pré-existants sur l'efficacité du traitement.

Concernant la sécurité d'emploi, les données non cliniques n'ont pas révélé de préoccupations majeures. De même, les données cliniques portant sur 6000 patients exposés au cours du développement dont 1000 exposés à la dose recommandée dans les principales études de phase II/III du dossier d'AMM, suggèrent un profil de risque favorable. Les données de sécurité d'emploi sont toutefois limitées chez les patients cirrhotiques (n=70 patients environ). Concernant plus particulièrement l'association de daclatasvir à sofosbuvir, les effets indésirables les plus fréquents étaient : fatigue, céphalées, nausée, arthralgie et diarrhée. Un total de 15 patients (7%) ont présenté un effet indésirable grave et 2 patients (<1%) ont arrêté le traitement du fait d'un effet indésirable. L'ajout de la ribavirine à sofosbuvir et daclatasvir a entraîné une baisse du taux d'hémoglobine : 30% dans les bras de traitement contenant de la ribavirine versus 3% dans les bras sans ribavirine.

A noter qu'un cas d'insuffisance biventriculaire aiguë d'évolution fatale a été rapporté chez un patient traité par sofosbuvir et ribavirine puis sofosbuvir et daclatasvir dans le cadre d'une ATU. Bien qu'aucun signal de toxicité cardiaque ne puisse être confirmé à ce jour, un message pour attirer la vigilance des prescripteurs a été ajouté dans les courriers accompagnant les ATU nominatives et sera également inclus dans le PUT de Daclatasvir.

B. Donnés sur le Simeprevir

Le simeprevir est le 3^{ème} représentant de la classe des inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A du VHC, après le télaprevir et le boceprevir. Par rapport à ces derniers, son activité est étendue en plus du génotype 1 au VHC de génotype 4, dont la prévalence s'accroît en Europe, en particulier en France.

En octobre 2013, une ATU de cohorte a été mise en place dans l'indication suivante:

« Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de **génotype 4**, en association **avec le peg-interféron alfa et la ribavirine**, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un **stade de fibrose F4 (cirrhose)**, avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), **en échec après traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine** ».

Au 12 février 2014, 41 patients avaient été inclus dans cette ATU de cohorte. Par ailleurs, plusieurs demandes d'ATU ont été reçues pour des patients ne rentrant pas dans le cadre de l'ATU de cohorte motivant un élargissement de cette ATU; il s'agit principalement de patients infectés par un génotype 1 ou de patients ne pouvant recevoir d'interféron pour lesquels les prescripteurs souhaitent avoir un accès précoce à simeprevir en association à sofosbuvir.

Au total, 52 demandes d'ATU nominatives ont été reçues par l'ANSM dans ce contexte. Huit ont été octroyées chez des patients dont le pronostic vital était engagé à très court terme du fait d'une cirrhose décompensée (stade Child Pugh B) et 46 ont été mises en attente de l'élargissement de l'ATU de cohorte.

L'indication revendiquée par le laboratoire dans sa demande d'élargissement déposée en janvier 2014 est la suivante :

« SIMEPREVIR, utilisé dans le cadre de l'ATU de Cohorte, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1 ou 4, en association avec d'autres médicaments, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique à un stade avancé, avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées ».

Au plan pharmacodynamique, le simeprevir présente un niveau de résistance croisée avec le telaprevir et le boceprevir sur le génotype 1. De plus, le polymorphisme Q80K caractérisé par une prévalence significative parmi les patients infectés par un VHC de génotype 1a (19% en Europe), a été identifié comme étant un facteur péjoratif de réponse virologique au simeprevir chez ces patients (différence d'environ 30% observée dans les études de phase III en association avec pegIFN+ribavirine).

L'impact de ce polymorphisme dans un schéma d'association au sofosbuvir semble moins marqué mais ne peut être exclu à ce stade. Cette problématique soulève la question de la recherche du polymorphisme Q80K avant l'initiation du traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a.

Le profil pharmacocinétique du siméprévir a été caractérisé chez l'insuffisant rénal et hépatique, avec un risque de majoration de l'exposition/toxicité chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Au plan des interactions médicamenteuses, sa co-administration avec les immunosuppresseurs n'apparaît pas nécessiter d'ajustement posologique. La possibilité de co-administration avec les antirétroviraux du VIH est limitée. En effet, en raison de l'induction des enzymes du CYP3A [efavirenz, étravirine, névirapine] ou inhibition [inhibiteurs de protéases « boostées » par le ritonavir], des modifications des concentrations plasmatiques du simeprevir sont attendues. Les seules co-administrations possibles sont avec le raltegravir, la rilpivirine, le tenofovir et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. L'association au maraviroc n'est pas documentée.

Les études cliniques ont principalement été conduites chez les patients infectés par un VHC de génotype 1. Sur la base des données des études de phase III, l'ajout du simeprevir à la bithérapie pégylée permet, de façon comparable à ce qui été observé avec boceprevir et telaprevir, d'augmenter significativement le taux de guérison chez les patients G1 naïfs ou rechuteurs (RVS de 80% chez ces patients, représentant un gain de 30-40% par rapport à la bithérapie).

Les données cliniques d'association de simeprevir avec sofosbuvir reposent à ce jour sur une étude de phase II (COSMOS, chez des patients infectés par un génotype 1). Cette étude, randomisée, a été conduite en ouvert chez 167 patients infectés par un génotype 1a ou 1b : 80 répondeurs nuls à un précédent traitement par pegIFN+ribavirine au stade de fibrose F0-F2 (cohorte 1) et 87 patients répondeurs nuls ou naïfs de traitement présentant une fibrose F3 ou une cirrhose (cohorte 2). La durée de traitement était de 12 ou 24 semaines avec ou sans ribavirine.

Des taux de réponse virologique soutenue (RVS) très élevés ont été rapportés dans cette étude. La RVS à 12 semaines après l'arrêt (RVS₁₂) était > 90% dans la cohorte 1 et les données de RVS₈ disponibles à ce jour pour la cohorte 2 indiquent également des taux de réponse très élevés chez les patients ayant une fibrose avancée : RVS₈ >90%.

Dans cette étude, il n'a pas été montré d'impact de la durée de traitement ou de l'utilisation ou non de la ribavirine. Aucun rebond virologique n'a été rapporté. A noter que tous les patients ayant rechuté (n=4) étaient infectés par un virus de génotype 1a et présentaient la mutation Q80K.

L'association de sofosbuvir et simeprevir n'a pas été spécifiquement testé chez les patients infectés par un génotype 4 à ce jour. Une étude est en cours associant simeprevir à pegIFN+ribavirine chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 (étude RESTORE portant sur environ 100 patients naïfs et prétraités, dont des patients répondeurs nuls et cirrhotiques). Bien que les données disponibles soient à ce stade préliminaires, les données de réponse virologique rapide sous traitement vont dans le sens d'une efficacité comparable à celle observée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1. En particulier, les données disponibles chez les patients naïfs et rechuteurs montrent des taux de RVS₁₂ élevés chez ces patients, de 88% et 91%, respectivement. Compte tenu du fait que sofosbuvir est actif sur les génotype 4 et que simeprevir semble avoir une activité comparable sur le génotype 1 et 4 (et de plus, la mutation Q80K ne semble pas être prévalente chez les patients infectés par un G4); l'extrapolation des résultats de COSMOS aux patients infectés par un génotype 4 a été admise (notamment au niveau européen).

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, les résultats préliminaires d'une étude réalisée chez les patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1 (C212, n= 106 patients naïfs de traitement ou prétraités suggèrent une efficacité comparable aux patients mono-infectés (à l'instar de ce qui a été précédemment rapporté avec les autres inhibiteurs de protéase).

Au plan de la sécurité d'emploi :

Les études non cliniques n'ont pas révélé de préoccupations majeures. Plus de 1000 patients ont reçu du siméprévir 150mg par jour pendant 12 semaines. L'ajout du siméprévir à la bithérapie peg-interféron alfa + ribavirine n'apparaît pas dégrader significativement le profil de sécurité d'emploi déjà connu avec ces produits.

Son profil de tolérance se caractérise en particulier par un risque d'hyperbilirubinémie, de réactions cutanées (principalement des rashes non sévères), des prurits, et des réactions de photosensibilité nécessitant des mesures de protection solaire. De plus, un risque de dyspnée en particulier chez le sujet de plus de 45 ans a été identifié.

Par ailleurs, bien que les données soient encore limitées, le profil de sécurité d'emploi du traitement par siméprévir chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC semble comparable à celui décrit chez les mono-infectés.

Enfin, environ 200 patients ayant un score de Métavir F3-F4 ont reçu du siméprévir en association à PegIFN et ribavirine. Comme attendu, le risque d'hyperbilirubinémie et d'anémie est augmenté dans cette population de patients par rapport aux patients ayant un score Métavir F0-F2.

Concernant plus particulièrement, les données de tolérance de l'association de simeprevir à sofosbuvir, les données disponibles de l'étude COSMOS n'ont pas révélé de craintes particulières, y compris chez les 41 patients cirrhotiques inclus dans cette étude. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue et les céphalées.

C. Auditions

Jean-François Delfraissy a rappelé l'importance des cohortes observationnelles mises en place par l'ANRS telles ANRS CO 22 HEPATHER et ANRS CO 23 CUPILT. Ces cohortes, de même que la cohorte ANRS CO 13 HEPAVIH chez les patients coinfectés, sont des outils pour le recueil des informations sur l'utilisation des nouveaux antiviraux du VHC dans le cadre des ATU et lors des premières années de commercialisation. L'objectif est de recueillir des informations sur l'utilisation des nouveaux antiviraux dans les populations plus difficiles à traiter qui n'ont généralement pas été inclus dans les essais cliniques, que sont les patients bénéficiant d'un traitement sous ATU ou ayant une AMM récente, et permettre d'obtenir rapidement des données pour ces patients, mais aussi de poser des questions de recherche.

A l'instar de la cohorte CUPIC, qui a inclus environ 55% des patients ayant reçu du boceprevir ou du telaprevir en ATU, il est anticipé que 50-60% des patients des ATUs de Cohorte seront inclus dans les cohortes de suivi HEPATHER et CUPILT. Pour rappel, la cohorte HEPATHER est une cohorte française observationnelle qui a pour objectif d'inclure 25 000 patients (10 000 patients infectés par le VHB et 15 000 infectés par le VHC) afin de mesurer les bénéfices et les risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hépatites B et C et en identifier les déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux. En février 2014, 8 386 patients étaient inclus dans 23 centres. La cohorte CUPILT est un observatoire des patients transplantés hépatiques présentant une récurrence virale C traités par un nouvel agent antiviral direct. Au 14 février, 60 patients étaient inclus dans cette cohorte.

Par ailleurs, l'importance du recueil des événements indésirables dans cette population de patients ayant une maladie hépatique avancée a été rappelée. Néanmoins, Jean-François Delfraissy a souligné que le recueil systématique des événements indésirables de grade 1-2, très fréquents dans cette population, était perçu comme lourd, notamment dans les services de réanimation. Des assouplissements ont été demandés par l'ANRS sur les modalités de ce recueil dans la cohorte CUPILT ou d'autres cohortes de même type.

Victor de Lédighen a présenté, au titre de l'AFEF, une synthèse d'avis d'experts sur les traitements à recommander en 2014 chez les patients à un stade avancé de la maladie tels ceux ciblés dans les ATUs. Un panel de 10 experts a participé. Il apparaît une certaine hétérogénéité dans les réponses quant aux schémas et principalement quant à la durée de traitement et l'ajout ou non de ribavirine. Par contre, certains éléments font consensus et rejoignent les avis des autres experts présents à la réunion du CSST et ceux auditionnés par téléphone.

Globalement, les éléments suivants semblent faire consensus parmi les membres présents et auditionnés :

- Population cible de l'ATU doit inclure les patients à un stade avancé de la maladie, c'est-à-dire ceux avec une cirrhose mais aussi ceux présentant un stade de fibrose avancée/pré-cirrhotique. La façon la plus appropriée de définir cette population a par contre été un point de discussion.

Par ailleurs, il a été souligné à plusieurs reprises l'importance d'inclure les patients présentant des manifestations extrahépatiques ou les patients greffés rénaux dans l'indication de l'ATU.

De plus, les patients en attente de transplantation hépatique sont également ciblés dans l'ATU. Il est admis que ces patients doivent être traités avec le traitement le plus efficace d'emblée, soit sofosbuvir en association à un autre inhibiteur direct. Par ailleurs, il a été souligné que les patients en attente de transplantation rénale étaient également en besoin urgent de traitement compte tenu de l'intérêt d'éradiquer le virus avant la greffe rénale et devaient être inclus dans l'ATU de daclatasvir (les propriétés pharmacocinétiques de cette molécule permettant cette utilisation).

Les patients présentant une rechute post-greffe doivent pouvoir bénéficier d'un traitement efficace de façon précoce.

- Place de la ribavirine : Si les experts mentionnent que l'interféron ne semble plus avoir de place dans les nouvelles stratégies thérapeutiques, la ribavirine pourrait quant à elle garder un intérêt pour optimiser la réponse au traitement dans certaines situations, notamment chez les patients cirrhotiques. Par contre, il semble faire consensus que les données disponibles à ce jour ne permettent pas de statuer de façon définitive sur l'intérêt ou non de la ribavirine. L'ajout de la ribavirine dans le schéma thérapeutique doit être évalué au cas par cas par le prescripteur.

L'utilisation du simeprévir chez les patients infectés par un génotype 1a soulève des interrogations. Il a été souligné qu'il semble plus prudent de prescrire sofosbuvir+daclatasvir dans cette situation compte tenu du potentiel impact négatif du polymorphisme Q80K sur la réponse au traitement chez les patients infectés par un génotype 1a.

Le Pr Pawlotsky précise qu'aujourd'hui, il est difficile d'apprécier l'intérêt d'un génotypage (Q80K ou mutants NS5A) avant la mise sous traitement par simeprevir ou daclatasvir. On devrait pour ces deux molécules avoir, selon lui, la même attitude c'est à dire soit faire un génotypage systématiquement avant la mise en route du traitement soit ne pas le rechercher et dans ce cas un patient G1a devrait pouvoir recevoir sofosbuvir en association à simeprevir, au même titre que sofosbuvir en association à daclatasvir. A noter que le CNR est en train de développer un test de recherche de la mutation Q80K.

Enfin, les experts se sont également interrogés sur le coût de ces nouvelles molécules. Toutefois, il a été précisé que ce n'était pas le lieu pour une telle discussion.

Les membres auditionnés sont sortis de la salle.

Il pourrait être nécessaire de façon exceptionnelle de notifier l'ATU de cohorte de Daclatasvir avant le passage en « Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé » compte tenu de la date de la commission (13 mars 2014) et de l'intérêt de mettre rapidement en place cette ATU pour donner un accès précoce à ces associations aux patients qui sont à un stade avancé de la maladie.

Questions posées (pour les 2 dossiers)	<u>Les questions posées aux membres étaient les suivantes :</u>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Définition de la population cible pour chacune des associations au regard des alternatives disponibles à ce jour 2. Définition du cadre de l'ATU et de son suivi (fiches de suivi) pour chacune des associations 3. Pour chacune des associations, peut-on considérer qu'il existe un schéma thérapeutique à privilégier à ce jour en termes de durée et d'adjonction de ribavirine
Votes :	sans objet
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif aux questions posées	<p>A l'issue de la discussion, les membres du groupe ont estimé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'indication de l'ATU de cohorte de Daclatasvir devait être la suivante : « Daclatasvir utilisé dans le cadre d'une ATU de Cohorte, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique : <ul style="list-style-type: none"> - 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 récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C.

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1 ».

- **Concernant la posologie**, il a été décidé de faire les recommandations suivantes (pour toutes les situations, y compris chez les patients en attente de greffe) :

« Daclatasvir doit être utilisé en association avec le sofosbuvir 400 mg comprimé (un comprimé par jour) pendant une **durée de 24 semaines** de traitement.

Les données limitées de l'essai AI444040 **ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'ajout de la ribavirine** dans le schéma thérapeutique. Le schéma optimal chez les patients à un stade avancé reste à déterminer ».

Les membres du CSST sont en faveur d'un schéma de traitement limité à 24 semaines chez les patients en attente de transplantation, avec retraitement en cas de rechute, au regard de l'absence de recul en termes de tolérance sur des durées d'exposition de plus de 6 mois.

- **De même pour simeprevir, les membres du groupe ont estimé que l'ATU de cohorte de simeprevir pouvait être élargie comme suit :**

"SIMEPREVIR, utilisé dans le cadre de l'ATU de cohorte, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de **génotype 1b et 4**, en **association avec d'autres médicaments**, chez les adultes ayant une maladie hépatique 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".

A noter que les patients co-infectés VIH-VHC sont inclus dans l'ATU de cohorte bien que n'apparaissant pas stricto sensu dans le libellé de l'indication.

Avis majoritaires

Le comité est en faveur de la mise en place d'une ATU de cohorte pour le Daclatasvir (en association à sofosbuvir) et d'un élargissement de l'ATU de cohorte pour le Siméprévir (en association à sofosbuvir) dans les indications mentionnées ci-dessus.

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance