

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
19 octobre 2016**

Date d'examen par la Commission : 19 octobre 2016

elbasvir/grazoprévir

ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 300 617 01)

Laboratoire MSD

Code ATC	Code ATC non encore attribué (Antiviraux d'action directe)
Motif de l'examen	Saisine de la Ministre des Affaires sociales et de la Santé en date du 19 mai 2016 sur les modalités de prise en charge de l'hépatite C par les antiviraux d'action directe, en vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	TraITEMENT de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM initiale	Date initiale : 22 juillet 2016 (Procédure centralisée)
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
Classification ATC	2015 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

En réponse à la saisine de la Ministre sur les modalités de prise en charge de l'hépatite C par les antiviraux d'action directe, la Commission émet les recommandations suivantes :

► **Recommandations inhérentes à la prise en charge**

Considérant ses recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées le 20 juin 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement avec les antiviraux d'action directe, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut désormais être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 qui ne sont pas à risque de transmission du VHC, non inclus dans les précédentes recommandations. Dans ce groupe de patients, une information détaillée sur le traitement, sa nécessaire observance, ses contraintes, avantages et inconvénients, doit être fournie ; la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie, des bénéfices et des risques attendus d'un traitement et des possibilités de traitement ultérieur avec des schémas plus courts.

► **Encadrement de la prescription**

Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision de traiter soit encadrée par des réunions de concertation pluridisciplinaire. Un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR ≥ 3) et une cirrhose est nécessaire après guérison virologique pour permettre la détection précoce du CHC dont le risque diminue mais persiste après éradication virale.

► **Demande de données**

Pour les patients peu graves, et en particulier pour les patients F0/F1 asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation sera mis en place.

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C

*Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation.
Il est complété des avis par spécialités.*

03 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Spécialités	SOVALDI	OLYSIO	DAKLINZA	HARVONI	VIEKIRAX EXVIERA	EPCLUSA	ZEPATIER	
AMM centralisées	16/01/14	14/05/14	22/08/14	17/11/14	15/01/15	06/07/16	22/07/16	
Génotypes concernées (AMM)	1 à 6	1 et 4	1, 3, 4	1, 3, 4, 5, 6	1 et 4	1 à 6	1 et 4	
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.							
Classification ATC	J J05 J05A J05AX	Anti-infectieux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux						

04 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

Depuis mai 2014, six spécialités d'antiviraux d'action directe (AAD) ont obtenus une autorisation de mise sur le marché et ont été évalués par la commission de la Transparence en vue de leur prise en charge par la collectivité (Cf Tableau 1) : SOVALDI (sofosbuvir) (1), OLYSIO (siméprévir) (2), DAKLINZA (daclatasvir) (3), HARVONI (sofosbuvir / léridipasvir) (4), VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir) et EXVIERA (dasabuvir) (5).

La mise sur le marché de ces AAD a profondément modifié la stratégie de traitement des malades infectés par le virus de l'hépatite C et la Commission a, lors de ses premières évaluations (2014), émis des recommandations définissant les populations de patients chez qui ces AAD pouvait être proposés en priorité. Il s'agissait de :

- tous les patients ayant une maladie hépatique au stade de fibrose F3 ou F4 ;
- certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose hépatique, 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.

Il a été également suggéré de traiter les patients au stade de fibrose hépatique F2 dans des délais courts.

Pour les patients au stade de fibrose hépatique F0 ou F1 asymptomatiques, considérant l'évolution très lente de la maladie durant de nombreuses années, la Commission avait estimé que le traitement pouvait être différé, en fonction de l'évolution de la fibrose et dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques.

Sur la base de cette évaluation et de celle de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), le Collège de la HAS a émis des recommandations de prise en charge par les AAD précisant les populations à traiter en priorité (6).

Lors des évaluations réalisées en 2015, la Commission a ajouté une mention particulière pour les patients infectés par un virus de génotype 3, considérant que le traitement précoce de cette population était également souhaitable.

Compte tenu du contexte rapidement évolutif dans la prise en charge de l'hépatite C chronique, la Commission avait indiqué qu'elle réévaluerait ces médicaments à court terme.

En mars 2016, lors de la réévaluation de la spécialité DAKLINZA (daclatasvir) suite au dépôt de nouvelles données chez les patients de génotype 3, la Commission a émis de nouvelles recommandations, élargissant les populations éligibles de façon prioritaire aux AAD (7).

Elle a recommandé de traiter en priorité avec les AAD :

- tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose \geq F2
- 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 hépatique).

Alors que la grande majorité de ces patients devraient avoir bénéficié d'un traitement d'ici la fin de l'année 2016, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a annoncé, le 25 mai 2016, « l'accès universel aux traitements de l'hépatite C » (8). Dans ce contexte et en vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la commission de la Transparence a été saisie par la Ministre afin de rendre un avis sur les recommandations de prise en charge de l'hépatite C chronique :

- en urgence, pour l'ensemble des patients présentant un stade de fibrose hépatique F2 ainsi que pour les patients transplantés et en attente de greffe ;
- dans un second temps, pour l'ensemble des patients atteints d'hépatite C chronique, en tenant compte de l'arrivée de deux nouvelles spécialités (EPCLUSI et ZEPATIER).

En juin 2016, la Commission a répondu à la saisine en urgence avec les recommandations suivantes :

« Dans une approche individuelle du traitement de l'infection chronique par le VHC, les AAD sont destinés en priorité aux patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose \geq F2, ainsi que de ceux qui, indépendamment du degré de fibrose, ont l'une des affections ou conditions suivantes (9) :

- greffe ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe),
- hémodialyse,
- co-infection par le VIH,
- manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C,
- infection par un virus de génotype 3,
- facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique).

Dans une approche collective du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus, à savoir :

- les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse,
- les usagers de drogues,
- les personnes incarcérées,
- ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC,
- devraient pouvoir bénéficier de ces nouveaux antiviraux d'action directe, quel que soit leur stade de fibrose hépatique. »

Le présent avis vise à actualiser les stratégies de prise en charge de l'hépatite C chronique, pour l'ensemble des patients atteints. Il concerne les antiviraux d'action directe disposant d'une AMM dans le traitement de l'hépatite C chronique (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Evaluation des AAD indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique

NOM (DCI) Laboratoire	Indication (Génotype)	Avis CT	SMR	ASMR
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B				
SOVALDI (sofosbuvir) Gilead Sciences	En association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	14/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR II dans la prise en charge excepté pour les patients de GT 3 naïfs de traitement ASMR III chez les patients de GT 3 naïfs de traitement
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 (GT 1 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4
Inhibiteur de la NS5A				
DAKLINZA (daclatasvir) Bristol-Myers Squibb	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (GT 1, 3 et 4)	17/12/2014 (Inscription) 16/03/2016 (Rééval)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)				
HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir) Gilead	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (GT 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 GT 1, 3 et 4
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (GT 1, 2, 3, 4, 5 et 6)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV , au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), dans la prise en charge des patients de GT 1 à 6
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) Abbvie	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO
EXVIERA (dasabuvir) Abbvie	VIEKIRAX/EXVIERA (GT1) VIEKIRAX seul (GT4)			
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)				
ZEPATIER (elbasvir/ grazoprévir) MSD	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 et 4 chez les adultes (GT 1 et 4)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV , au même titre que les autres AAD disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA), dans la prise en charge des patients de GT 1 et 4

05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de définir la stratégie thérapeutique du traitement de l'hépatite C chronique. Ces données sont synthétisées selon le génotype viral dans les tableaux 2 à 7.

Les données acquises de la science sur l'infection chronique par le VHC et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte (10-14).

Les données cliniques d'efficacité sont présentées en fonction du génotype du VHC et de la présence ou non de cirrhose et des antécédents de traitement par peginterféron + ribavirine \pm inhibiteur de protéase. Pour les patients non cirrhotiques, les données disponibles ne permettent pas de différencier l'efficacité en fonction du stade de fibrose (F0, F1, F2 et F3).

Abréviations des traitements : SOF : Sofosbuvir ; SIM : Simeprevir ; DCV : Daclatasvir ; LDV : Ledipasvir ; OBV : Omibitasvir ; PTV : Paritaprevir ; r : ritonavir ; DSV : Dasabuvir ; RBV : ribavirine ; VEL : Velpatasvir ; GZR: Grazoprévir ; EBV : Elbasvir

Tableau 2 : Génotype 1 - Synthèse des principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée

Traitements	Sous-groupes		Durée (Semaines)	% RVS 12 (n/N)	Etudes
SOF + DCV	Sans cirrhose		12	100 (62/62)	AI444-040 (phase II) (15)
	Cirrhose		12 (+ RBV) 24	93-100	HEPATHER (16)
	Echec PR + IP		12	100 (21/21)	AI444-040 (phase II) (15)
SOF + SMV*	Sans cirrhose		12*	97 (150/155)	OPTIMIST-1 (17)
	Cirrhose		12 12 (+ RBV) 24	83 (86/103) 91 (10/11) 100 (10/10)	OPTIMIST-2 (18) COSMOS (phase II) (19) COSMOS (phase II) (19)
	Echec PR + IP		-	-	-
SOF/LDV	Sans cirrhose		8** 12	94 (202/215) 97 (383/396)	ION-1 (20) et 3 (21)
	Cirrhose		12* 24	94 (32/34) 97 (32/33)	ION-1 (20)
	Echec PR \pm IP	Sans cirrhose	12 24	95 (83/87) 99 (85/86)	ION-2 (22)
		Cirrhose	24 (\pm RBV)	100 (44/44)	
OBV/PTV/r+DSV	Sans cirrhose	G1a	12 (+ RBV)	96 (404/422)	SAPPHIRE I (23) et PEARL IV (24)
		G1b	12	99 (207/209)	PEARL III (24)
	Cirrhose	G1a	24 (+RBV)	96 (165/172)	TURQUOISE II (25)
		G1b	12	100 (60/60)	TURQUOISE III (26)
	Echec PR + IP		-	-	-
SOF/VEL	Sans cirrhose		12	98 (251/255)	ASTRAL-1 (27)
	Cirrhose		12	99 (72/73)	ASTRAL-1 (27)
	Echec de PR + IP		12	100 (48/48)	ASTRAL-1 (27)
GZR/EBV	Sans cirrhose	G1a	12***	91 (112/123)	C-EDGE-TN (28)
		G1b	12	98 (95/97)	
	Cirrhose	G1a	12***	94 (32/34)	C-EDGE-TN (28)
		G1b	12	100 (34/34)	
	Echec PR+IP		12 (+ RBV)	96 (76/79)	C-SALVAGE (29)

*Envisageable chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de retraitement ultérieur existent (selon RCP)

**Envisageable chez les patients non préalablement traités et avec ARN VHC < 6 Million UI/mL

***16 semaines si ARN VHC initial > 800 000 UI/mL et/ou présence de certains polymorphismes spécifiques de la NS5A

¥Les données en vie réelle (étude TARGET) montrent une réponse non optimale (< 90%) sauf chez les G1b. L'étude OPTIMIST-2 montre également une réponse non optimale après 12S de traitement sans RBV chez les cirrhotiques

Tableau 3 : Génotype 2 - Synthèse des principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée

Traitement	Sous-groupes	Durée (Semaines)	% RVS 12 (n/N)	Etudes
SOF + RBV	Sans cirrhose	12	97 (59/61)** 97 (31/32)** 94 (105/112)	FISSION (30) VALENCE (31) ASTRAL-2*** (27)
	Cirrhose*	12	83 (10/12)** 95 (18/19)	FISSION (30) ASTRAL-2 (27)
	Echec PR*	12 16 12	82 (32/39) 89 (31/35) 80 (12/15)	FUSION (32) FUSION (32) ASTRAL-2 (33)
SOF/VEL	Sans cirrhose	12	100 (93/93) 99 (114/115)	ASTRAL-1 (27) ASTRAL-2 (33)
	Cirrhose	12	100 (10/10) 100 (19/19)	ASTRAL-1 (27) ASTRAL-2 (33)
	Echec PR	12	100 (22/22) 100 (16/16)	ASTRAL-1 (27) ASTRAL-2 (33)

*Une prolongation de la durée du traitement au-delà de 12 semaines, et jusqu'à 24 semaines, devrait être considérée en particulier pour les sous-groupes qui présentent un ou plusieurs facteur(s) ayant déjà été associé(s) à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (par exemple fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine)

**Patients naïfs

***ASTRAL-2 : étude contrôlée SOF+RBV versus SOF/VEL

Tableau 4 : Génotype 3 - Synthèse des principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée

Traitement	Sous-groupes	Durée (Semaines)	% RVS 12 (n/N)	Etudes
SOF + DCV	Sans cirrhose	12	96 (105/109)	ALLY 3 (34)
	Cirrhose*	12 12 (+RBV)	62 (20/32) 83 (15/18)	ALLY 3 (34) ALLY 3+ (35)
	Echec PR	12	86 (44/51)	ALLY 3 (34)
SOF/LDV	AMM cirrhose et/ou Echec	24 (+RBV)	-	ELECTRON-2 (phase II)
SOF/VEL	Sans cirrhose	12	97 (191/197)	ASTRAL-3 (33)
	Cirrhose**	12	91 (73/80)	ASTRAL-3 (33)
	Echec PR	12	89 (57/64)	ASTRAL-3 (33)

*La durée de traitement recommandée est de 24 semaines ± RBV (RVS12 < 90% après 24S avec ou sans RBV selon une étude en vie réelle¹)

** Ajout de ribavirine pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 présentant une cirrhose compensée

¹ Hézode C, de Lédinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S265.

Tableau 5 : Génotype 4 - Synthèse des principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée

Traitement	Sous-groupes	Durée (Semaines)	% RVS 12 (n/N)	Etudes
SOF + DCV	Sans cirrhose	12	-	-
	Cirrhose	12 (+RBV) 24	-	-
SOF + SMV	Sans cirrhose	12	100 (43/43)	OSIRIS 1 et PLUTO
	Cirrhose	12* 12 (+RBV) 24	100 (40/40) - -	OSIRIS 1 et PLUTO
SOF/LDV	Sans cirrhose	12	91 (31/34)	1119 (phase II)
	Cirrhose	12	100 (10/10)	1119 (phase II)
OBV/PTV/r	Sans cirrhose	12 (+RBV)	100 (91/91)	PEARL I (phase II) (36)
	Cirrhose	12 (+RBV)	97 (57/59)	AGATE I (28)
SOF/VEL	Sans cirrhose	12	100 (89/89)	ASTRAL-1 (27)
	Cirrhose	12	100 (27/27)	ASTRAL-1 (27)
GZR/EBV	Sans cirrhose	12	96 (51/53)	C-EDGE TN (28), C-EDGE CO-INFECTION (37), C-EDGE TE (38) et C-SCAPE
	Cirrhose	12**	83 (10/12)	C-EDGE TN (39), C-EDGE CO-INFECTION (37), C-EDGE TE (38) et C-SCAPE

*Envisageable chez les patients pour lesquels le risque de progression clinique de la maladie est considéré comme faible et pour lesquels des options de retraitement ultérieur existent (selon le RCP)

**Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL, la prise devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine afin de minimiser le risque d'échec au traitement (selon le RCP)

Tableau 6 : Génotypes 5 et 6 - Synthèse des principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée

Traitement	Sous-groupes	Durée (Semaines)	% RVS 12 (n/N)	Etudes
SOF/LDV	Sans cirrhose (G5) Sans cirrhose (G6)	12*	94 (30/32) 96 (22/23)	1119 (phase II) et ELECTRON-2 (phase II)
	Cirrhose (G5) Cirrhose (G6)	12*	8/9 2/2	1119 (phase II) et ELECTRON-2 (phase II)
SOF/VEL	Sans cirrhose (G5) Sans cirrhose (G6)	12*	97 (28/29) 100 (35/35)	ASTRAL-1 (27)
	Cirrhose (G5) Cirrhose (G6)	12*	5/5 6/6	ASTRAL-1 (27)

*Les données sont limitées et les schémas sont identiques à ceux recommandés pour le G1

Tableau 7 : Populations particulières - Synthèse des principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM

Traitement	SOF + DCV	SOF + SIM	SOF + LED	OBV/PTV/r +DSV	OBV/PTV/r	SOF/VEL	GZR/EBV
Génotypes AMM	1, 3, 4	1 et 4	1, 3, 4, 6	1	4	Pangénotypique (1, 2, 3, 4, 5, 6)	1 et 4
Cirrhose décompensée	12-24 (±RBV)* (ALLY-1 (40))	NR	12 (+RBV) - 24 en pré-transplantation 87-89%, en post-transplantation 75-100% (SOLAR-1 (41), G1 ou 4)	CI	12 (+RBV) 95-100% (G1, 2, 4, 6) 85% (G3) (ASTRAL-4 (42))	CI	
Pré/post transplantation	12-24 (±RBV)* (ALLY-1 (40))	NE		24 (+RBV) en post-transplantation 97% (CORAL I (43))	Idem (12 ± RBV)	NE	
Insuffisants rénaux sévères et terminaux dont des dialysés	NE	NE	NE	12 G1a 84,6% G1b 100 % (RUBY I (26, 44))	NE	12 94% (C-SURFER (44))	
Co-infectés VIH/VHC	Idem mono (ALLY-2 (45))	Idem mono (-)	Idem mono (ION-4 (46), ERADICATE)	Idem mono CI patients naïfs d'ARV (TURQUOISE I (44))	Idem mono (-)	Idem mono (C-EDGE TE (38), C-EDGE CO-INFECTION (37))	
Maladie hématologique héréditaire	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	12 94% (C-EDGE IBLD)	
Usagers de drogue sous traitement de substitution	(-)	(-)	(-)	12 + RBV 97% (M14-103(44))	(-)	12 96% (C-EDGE CO-STAR (47))	

NE = Sécurité d'emploi non établie

NR= Non recommandé

CI = contre indiqué

(-) = Absence d'étude

*Usage compassionnel

06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE (14)

Il convient de se reporter au RCP de chacune des spécialités pour plus de précision concernant le profil de tolérance des différents produits.

Le profil de tolérance des différents AAD a été globalement satisfaisant au cours des études cliniques. Environ 70 à 90% des patients, ont rapporté au moins un événement indésirable, avec une fréquence moindre pour les durées de traitement courtes (8 à 12 semaines) et en l'absence de ribavirine. La majorité de ces effets indésirables a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, selon les combinaisons, ont été la fatigue, les céphalées, l'anémie, les insomnies, les nausées, le prurit et l'asthénie. Des élévarions des ALAT et de la bilirubine ont également été observées avec les combinaisons comportant un inhibiteur de la protéase NS3/A4. Les anémies et hyperbilirubinémies ont principalement été observées dans les groupes recevant la ribavirine.

Depuis leur commercialisation, des cas de décompensation ou d'insuffisance hépatique ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients traités par ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir (48). Aussi, les traitements à base d'inhibiteurs de protéase ne sont pas recommandés chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et sont contre-indiqués chez les patients ayant une insuffisance hépatique (Child-

Pugh C). Des cas d'arythmie cardiaque ou de bradycardie ont également été signalés lors de traitements concomitants par sofosbuvir ± léridipasvir ou daclatasvir et amiodarone, contre-indiquant l'utilisation des traitements à base de sofosbuvir en association à l'amiodarone. Par ailleurs, quelques cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportés à base de sofosbuvir.

L'agence européenne du médicament (EMA) a décidé en date du 17 mars 2016 de réévaluer les antiviraux d'action directe du VHC en raison de deux signaux de tolérance (49) :

- un risque de récidive précoce de carcinomes hépato-cellulaires après un traitement curatif chez des patients traités par les AAD,
- un risque de réactivation du virus de l'hépatite B (antigène HBs positif ou antigène HBs négatif et anti HBc positif) chez certains malades co-infectés VHB-VHC et traités par antiviraux d'action directe de l'hépatite C.

La FDA a alerté le 4 octobre 2016 sur le risque de réactivation du VHB sévère avec transplantation et décès chez les patients co-infectés VHB-VHC. Ces patients ont été exclus des études cliniques et 24 cas ont été rapportés (50).

Une analyse préliminaire des résultats des cohortes ANRS CO22 HEPATHER, ANRS CO23 CUPILT et ANRS CO12 CirVir a permis de décrire deux cas de réactivation du VHB à l'occasion d'un traitement par AAD. Des augmentations de transaminases ont été également notifiées et sont en cours d'investigation.

Ces signaux de tolérance sont en cours d'évaluation par l'EMA et devraient donc être pris en compte dans la stratégie de traitement des patients.

07 AUTRES DONNEES

07.1 Résistances (14)

Parmi les nouveaux AAD actuellement commercialisés, le sofosbuvir a la meilleure barrière génétique au développement de résistances virologiques. Les autres possèdent une barrière génétique de résistance relativement faible. Il existe donc un risque important de sélection de variants résistants en cas d'échec du traitement et de résistances croisées entre les antiviraux ayant la même cible d'action. Au cours des études cliniques, environ 80% des patients en échec à un traitement avec inhibiteurs de NS5A (daclatasvir ou léridipasvir) ont développé une résistance par substitution d'acides aminés de la protéase NS5A. La majorité des patients de génotype 1 traités par le siméprévir en association au sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) en échec présentaient des substitutions de résistance dans la NS3. Avec ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ± dasabuvir, 75% des patients en échec ont présenté des substitutions de résistance à au moins un de ces antiviraux, dont 58% une résistance aux trois molécules. Avec sofosbuvir/velpatasvir, aucun échec virologique n'a été observé chez les patients de génotype 2, 4, 5 et 6. En revanche, la majorité des patients de génotype 1 et 3 en échec virologique (67% des patients de génotype 1 et 100% patients de génotype 3) avaient des substitutions de résistance de la NS5A. Avec grazoprévir/elbasvir, des substitutions de résistance aux 2 antiviraux de l'association (NS5A et NS3) ont été détectées après échec du traitement chez 62% des patients infectés par le génotype 1a, 13 % des patients infectés par le génotype 1b et 40% des patients infectés par le génotype 4. Des substitutions de résistance de la NS5A ont été plus fréquentes (81% des patients de génotype 1a, 88% de génotype 1b et 100% de génotype 4) que les substitutions de la NS3 (78% des patients de génotype 1a, 25% de génotype 1b et 40% de génotype 4).

De façon générale, les variants de résistance de NS5A semblent persister après l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques récentes, ces variants ont été également détectés dans plus de 15% des cas chez des patients naïfs de traitement. La présence de ces mutations peut avoir un impact sur l'efficacité des combinaisons comportant un inhibiteur de la NS5A (elbasvir, léridipasvir, daclatasvir, ombitasvir et velpatasvir). Les variants NS3 disparaissent généralement avec l'arrêt du traitement et ne compromettent pas les résultats d'un traitement ultérieur adapté. Par ailleurs, chez les patients de génotype 1a, la présence du polymorphisme Q80K peut avoir un impact sur l'efficacité du siméprévir et remettre en cause son utilisation.

Une description détaillée des résistances est disponible dans les résumés des caractéristiques des différents produits (cf. RCP).

07.2 Interactions médicamenteuses (14)

Le sofosbuvir présente peu d'interactions médicamenteuses et en particulier aucune avec les traitements du VIH, les immunosupresseurs ou la méthadone. A la suite du signalement de cas d'arythmies cardiaques, l'association sofosbuvir + amiodarone doit être évitée. Les autres AAD possèdent un fort potentiel d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A4), limitant leur utilisation concomitante avec de nombreux médicaments, en particulier avec certains traitements du VIH. Le ritonavir présent dans VIEKIRAX, expose à de nombreuses interactions médicamenteuses et peut entraîner une sélection de résistances aux inhibiteurs de protéase chez les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral en cours. Le RCP de VIEKIRAX mentionne que : « les patients co-infectés par le VIH sans traitement antirétroviral suppressif ne doivent pas être traités par VIEKIRAX ».

Une description détaillée de ces interactions est disponible dans les RCP et sur le site <http://www.hep-druginteractions.org>.

08 DONNES D'UTILISATION

Les modalités de prise en charge des nouveaux AAD dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaire ont fait l'objet d'une publication par le Ministère des Affaires sociale et de la Santé. Selon ce rapport, environ 1 200 RCP ont été organisées au sein des centres agréés en 2015, soit environ 24 RCP par centre, permettant l'étude de 17 750 dossiers. Le profil des patients dont les dossiers ont été présentés en RCP correspond aux critères de prise en charge défini par le Ministère (lettres d'instruction du 28 décembre 2014 et du 30 avril 2015) (51).

Les données issues de la cohorte HEPATHER ont également fait l'objet d'une présentation en Commission de la transparence par l'ANRS en septembre 2016. A ce jour, 20 687 patients infectés par le VHB et/ou le VHC (dont 14 544 infectés par le VHC), ont été inclus dans cette cohorte. Les données préliminaires présentées sont rassurantes quant à l'efficacité et la tolérance des combinaisons à base d'AAD et suggèrent un impact sur la réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les patients traités. Par ailleurs, aucune augmentation de l'incidence des récidives de CHC, ni réactivation du VHB après traitement n'ont été observés. Cependant le nombre de patients co-infectés VHB-VHC inclus dans cette cohorte est limité.

09 RESUME & DISCUSSION

Aucune étude comparative directe entre les différentes combinaisons d'AAD n'est disponible. D'une manière générale, dans les indications retenues par les AMM, les études disponibles avec les différentes combinaisons d'AAD montrent une efficacité virologique importante supérieure à 90% chez la plupart des groupes de patients, avec un bon profil de tolérance et des durées de traitement variant de 8 à 24 semaines selon les cas. La majorité des patients aux stades de fibrose modérée ou minime et en l'absence de cirrhose et d'antécédent de traitement peuvent bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines (S) sans adjonction de ribavirine (RBV).

Parmi les combinaisons disponibles, l'association fixe sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA) est la seule combinaison disposant d'une AMM pangénotype (génotype 1 à 6) avec 12 semaines de traitement pour l'ensemble des patients, sans adjonction de RBV dans la plupart des cas.

La combinaison sofosbuvir (SOVALDI) + daclatasvir (DAKLINZA) a également une activité pangénotype avec un profil d'efficacité similaire, mais son AMM est actuellement restreinte aux patients de génotype 1, 3 et 4 et la durée de traitement est plus longue chez les patients de génotype 3 avec cirrhose.

L'association fixe sofosbuvir/léripasvir (HARVONI) dispose également d'un profil d'efficacité similaire chez les patients de génotype 1, 4, 5, et 6, mais son efficacité est non optimale chez les patients de génotype 3. Une réduction de la durée de traitement à 8 semaines est possible avec cette association

chez les patients de génotype 1 ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse ; en revanche comme pour le daclatasvir, la durée de traitement est plus longue chez les patients ayant une cirrhose. Par ailleurs, la préexistence de variant NS5A pourrait avoir un impact sur l'efficacité de ces traitements, justifiant l'adjonction de RBV pour optimiser la réponse thérapeutique.

Les combinaisons comportant un inhibiteur de la protéase NS3/A4 (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir [VIEKIRAX ± EXVIERA], grazoprévir/elbasvir [ZEPATIER] ou sofosbuvir [SOLVALDI] + siméprévir [OLYSIO]) ont des AMM restreintes aux patients de génotype 1 et 4. Les réponses virologiques sont importantes avec ces combinaisons, mais nécessitent le plus souvent l'adjonction de ribavirine ou une prolongation de la durée de traitement.

Les patients infectés par un virus de génotype 1, 2 ou 4 (environ 80 % des patients en France) sont parmi ceux qui répondent le mieux avec les nouvelles combinaisons disponibles. En revanche, les résultats sont moins bons chez les patients de génotype 3 (environ 15%) et plus particulièrement en cas de cirrhose ou d'échec à un précédent traitement. Les génotypes 5 et 6 sont rares en France (<1% des patients).

Le profil de tolérance des différents AAD a été globalement satisfaisant au cours des études cliniques, mais n'est pas encore complètement connu. Depuis leur commercialisation de nouveaux signaux de tolérance ont été identifiés (réactivation du VHB, récidive précoce de carcinomes hépatocellulaires, interaction avec l'amiodarone) et doivent donc être pris en compte dans la stratégie de traitement des patients.

Il est à noter que les combinaisons à base d'AAD ont été essentiellement étudiées chez les patients ayant une atteinte hépatique (degré de fibrose) peu grave (sans cirrhose ou avec cirrhose non compliquée) et il existe encore des incertitudes quant au schéma le plus approprié chez les patients atteints d'une cirrhose non compliquée (durée optimale du traitement et rôle de la ribavirine).

Les données sont limitées chez les patients atteints de cirrhose compliquée, les patients en pré/post-transplantation, les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique ainsi que ceux ayant des comorbidités (notamment les patients co-infectés par le VIH ou le VHB) et recevant des traitements concomitants. Des études complémentaires sont attendues pour valider les résultats préliminaires disponibles dans ces populations particulières.

Le recul est insuffisant pour déterminer l'impact de ces nouveaux traitements sur la morbi-mortalité associée à l'hépatite C chronique, car les données disponibles concernent uniquement la RVS. Cependant, il est établi que la RVS est corrélée à l'éradication virale, qui est associée à l'amélioration des lésions histologiques hépatiques et à un moindre risque d'aggravation clinique (cirrhose, décompensation et carcinome hépatocellulaire). Une récente méta-analyse a montré une régression de la cirrhose après un traitement antiviral efficace (RVS), à base d'interféron + ribavirine chez 53 % des patients atteints d'hépatite C.

Le suivi hépatique reste cependant indispensable même en cas de guérison virologique, pour les patients cirrhotiques et avec fibrose sévère (F3) dont le risque d'évolution vers le carcinome hépatocellulaire diminue mais ne disparaît pas, surtout en cas de comorbidités associées (syndrome métabolique, consommation d'alcool).

L'éradication virale est également corrélée à une amélioration, voire une disparition de certaines manifestations extrahépatiques associées au VHC, avec notamment une rémission complète et prolongée des vascularites cryoglobulinémiques et des manifestations associées, ainsi que, dans une moindre mesure une amélioration significative du syndrome de fatigue qui reste, en l'absence de traitement, le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients (52).

Les données disponibles, notamment les données d'utilisation en vie réelle, suggèrent un impact sur la morbi-mortalité de ces nouvelles combinaisons. Un suivi à long terme des patients est cependant nécessaire pour documenter leur impact réel.

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur les combinaisons à base d'AAD, sans interféron (10-14). L'ensemble des options thérapeutiques sans interféron disposant d'une AMM ainsi que leurs avantages et inconvénients sont décrites en annexe.

L'ajout de la ribavirine permet, dans certains cas, de prévenir l'impact clinique des résistances virologiques.

Aucune étude clinique n'a comparé les différentes combinaisons d'AAD actuellement disponibles et aucun traitement ne peut être considéré comme optimal pour tous les patients. Il est capital d'utiliser le traitement le mieux adapté à chaque situation clinique et virologique. Le choix du traitement doit être individualisé, en accord avec le patient, l'objectif étant d'atteindre une efficacité maximale alliée à la meilleure observance, en raison du risque de développement de résistances.

Les éléments à prendre en compte lors du choix du traitement sont :

- la sévérité de la fibrose et la gravité de la maladie hépatique en cas de cirrhose,
- le génotype et la charge virale initiale,
- la démonstration de l'efficacité selon le génotype viral,
- la durée optimale de traitement,
- le risque de résistances (variants préexistants ou risque de développement de résistance),
- les comorbidités et les interactions médicamenteuses potentielles,
- les conditions de vie du patient et la tolérance attendue.

► Résistances

Les études récentes montrent la présence de variants de résistance dans plus de 15% des cas avant traitement, mais leur impact clinique est variable (53). Les tests de résistance sont encore en évaluation et mal standardisés. Leur utilisation avant l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée en routine et leur interprétation du ressort des centres de référence. Cependant, les résultats de ces tests (mutants NS5A et NS3 notamment) peuvent, dans des centres spécialisés qui y ont accès, guider l'adaptation du traitement (notamment pour le génotype 1a, le génotype 3, en cas de cirrhose et pour les patients non répondeurs à un précédent traitement par AAD).

► Populations particulières

Les stratégies thérapeutiques dans les populations particulières relèvent d'une prise en charge par des centres spécialisés et la décision thérapeutique doit se faire dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) en tenant compte des recommandations thérapeutiques. Il s'agit notamment des patients :

- en échecs d'un premier traitement par AAD,
- insuffisants rénaux si DFG < 30 mL/min, hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux,
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 (pas d'inclusion de patients Child C dans les études), des facteurs d'aggravation (âge > 65 ans, albumine < 35g/L, Na < 135MEq/L, consommation excessive d'alcool, usage de drogue IV...) ou des antécédents de cirrhose grave,
- en pré ou post-transplantation hépatique,
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire,
- co-infectés par le VIH, le VHB² ou un autre virus à tropisme hépatique,
- dont les comorbidités et/ou le traitement habituel nécessitent des précautions d'emploi et/ou la prise en compte des interactions médicamenteuses avec les AAD,
- ayant une hépatite C aigue.

² Il est à noter que, depuis mars 2016, l'EMA a démarré 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.

Le traitement des patients atteints d'hépatite C aigue (notamment la prise en charge rapide d'une éventuelle infection aigue post-exposition) peut être envisagé selon les recommandations en vigueur. Cependant, les AAD n'ayant pas encore d'AMM dans cette population, cette prise en charge devrait faire l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation.

► Principaux schémas thérapeutiques

Il existe encore des incertitudes quant au schéma le plus approprié pour les populations particulières (durée optimale du traitement, rôle de la ribavirine et gestion des interactions médicamenteuses), justifiant la mise en place des traitements dans le cadre des RCP en tenant compte des recommandations thérapeutiques.

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, les schémas thérapeutiques disponibles sont :

- les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/lédipasvir),
- les associations libres à base de sofosbuvir (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + siméprévir),
- l'association libre ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir,
- l'association fixe grazoprévir/elbasvir.

Parmi les associations à base de sofosbuvir, les combinaisons sofosbuvir/velpatasvir (12 semaines) et sofosbuvir/lédipasvir (8 à 24 semaines) disposent des données cliniques les plus satisfaisantes en termes de niveau de preuve d'efficacité et représentent de ce fait les options thérapeutiques de choix. La combinaison sofosbuvir + daclatasvir est une alternative, mais le niveau de preuve est plus faible. La combinaison sofosbuvir + siméprévir n'est plus considérée comme une option optimale en raison d'une moindre efficacité comparée aux autres associations dAAD. Elle garde cependant un intérêt pour la gestion des résistances ou lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

La combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir et l'association fixe grazoprévir/elbasvir associent des molécules de faible barrière génétique et représentent également des options thérapeutiques de choix en raison d'un bon niveau de preuve d'efficacité et de tolérance.

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2, l'association fixe sofosbuvir/velpatasvir devient l'option thérapeutique de choix avec 12 semaines de traitement.

La bithérapie sofosbuvir + daclatasvir est une alternative (10, 12), mais son niveau de preuve est faible et elle ne dispose pas d'AMM dans cette population.

La bithérapie sofosbuvir + ribavirine dispose d'un niveau de preuve d'efficacité élevé, mais n'est plus recommandée en première intention.

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 3, les associations sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines deviennent les options thérapeutiques de choix en raison d'une efficacité importante, l'adjonction de ribavirine ou une durée de traitement de 24 semaines est nécessaire chez les patients atteints de cirrhose.

L'infection par le génotype 3 est associée un risque plus élevé de survenue de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Ceci justifie la recommandation de traiter précocement les patients infectés par ce génotype (15%).

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 4, les données disponibles pour les différentes associations dAAD sont limitées et les AMM sont souvent extrapolées à partir des données obtenues avec le génotype 1.

Pour les associations à base de sofosbuvir et l'association grazoprévir/elbasvir, les schémas thérapeutiques sont identiques à ceux du génotype 1. En revanche, la combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir doit être utilisée uniquement en association à la ribavirine.

Pour les patients de génotypes 5 et 6, les associations sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/ lédipasvir représentent les options thérapeutiques de choix en raison d'une efficacité importante avec seulement 12 semaines de traitement, mais les données cliniques restent encore très limitées. La combinaison sofosbuvir + daclatasvir est une alternative (10, 12), mais ne dispose pas d'AMM dans cette population.

Le tableau 8 résume les schémas thérapeutiques préférentiels, chez les patients naïfs sans cirrhose ou avec cirrhose compensée, pour les génotypes couverts par l'AMM. Il convient de référer aux recommandations thérapeutiques pour les stratégies dans les populations particulières de patients.

Tableau 8 : Schémas thérapeutiques préférentiels chez les patients naïfs, pour les génotypes couverts par les AMM

Patients naïfs	Génotypes	SOF/VEL	SOF/LDV	SOF + DCV	OBV/PTV/ r + DSV	OBV/PTV/ r + RBV	GZR/EBV	SOF + SIM	SOF + RBV
Sans cirrhose	G1a	12	8-12	12	12		12*	16*	
	G1b	12	8-12	12	12**		12		
	G2	12		Hors AMM [†]					12
	G3	12		12					
	G4	12	12	12		12	12*	16*	12
	G5-6	12	12	Hors AMM [†]					
Avec cirrhose compensée	G1a	12	12	12	24		12*	16*	
	G1b	12	12	12	12		12		
	G2	12		Hors AMM [†]					
	G3	12		24					
	G4	12	12	12		12	12*	16*	12
	G5-6	12	12	Hors AMM [†]					

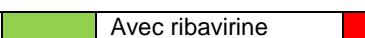
* Impact du polymorphisme NS5A et/ou charge virale (CV) > 800 000 UI/mL chez les patients GT1a nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 16 S +RBV. Les patients sans VAR NS5A préexistant et ayant une CV < 800 000 UI/mL peuvent bénéficier d'un traitement de 12 semaines sans ribavirine.

** Une durée de traitement de 8 semaines peut être envisagée (EASL 2016), mais hors AMM.

† Un traitement de 12 semaine sans ribavirine peut être envisagé (EASL 2016), mais hors AMM.

Légende

SOF : Sofosbuvir ; VEL : Velpatasvir ; SIM : Simeprevir ; DCV : Daclatasvir ; LDV : Ledipasvir ; OBV : Ombitasvir ; PTV : Paritaprevir ; r : ritonavir ; DSV : Dasabuvir ; RBV : ribavirine ; GZR: Grazoprévir ; EBV : Elbasvir

 Sans ribavirine	 Avec ribavirine	 Non recommandée
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

► Stratégie thérapeutique

Les schémas thérapeutiques préférentiels chez les patients naïfs, sans ou avec cirrhose compensée sont résumés dans le tableau 7 ci-dessus.

Compte tenu des données limitées et de la complexité de la prise en charge dans les populations particulières (cf paragraphe 8), les stratégies thérapeutiques dans ces populations ne sont pas décrites dans le présent avis.

Les schémas thérapeutiques chez ces patients doivent être définis dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) en tenant compte des recommandations spécifiques (EASL, AFEF, ANRS).

Ces schémas devront être actualisés à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique (mise à disposition de traitements plus courts).

Considérant ses recommandations en date du 14 mai 2014 (actualisées le 20 juin 2016), la qualité des résultats thérapeutiques et la bonne tolérance observée actuellement, le fait que la majorité des malades graves ont été traités au cours des 3 dernières années et le bénéfice attendu sur la qualité de vie, la Commission estime que le traitement peut désormais être proposé à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1 (non inclus dans les précédentes recommandations). Dans ce dernier groupe de patients, une information détaillée doit leur être fournie et la décision thérapeutique devra être prise en accord avec le patient, en tenant compte du caractère lentement évolutif de la maladie, des bénéfices et des risques potentiels d'un traitement et des possibilités de traitement ultérieur avec des schémas plus courts.

► Encadrement de la prescription

Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision de traiter soit encadrée par des réunions de concertation pluridisciplinaire. Un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR ≥ 3) et une cirrhose est nécessaire après guérison virologique pour permettre la détection précoce du CHC dont le risque diminue mais persiste après éradication virale.

► Demande de données

Une surveillance renforcée des effets indésirables (pharmacovigilance) est également nécessaire pour mieux documenter la tolérance des traitements dans une population plus large.

Les données épidémiologiques françaises actuellement disponibles grâce aux cohortes françaises (ANRS CO22 HEPATHER, ANRS CO23 CUPILT et ANRS CO12 CirVir) sont *a priori* rassurantes concernant les risques signalés de récidive précoce de CHC et de réactivation du VHB. Cependant, ces risques sont encore en cours d'évaluation à l'échelon international (EMA et FDA) et une vigilance particulière reste nécessaire :

- pour les patients ayant un antécédent de CHC. Il est à noter que le traitement par AAD en cas de traitement palliatif de CHC n'est pas indiqué.
- pour les patients co-infectés par le VHB.

Pour les patients peu graves, et en particulier pour les patients F0/F1 asymptomatiques qui vont choisir d'être traités, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, un suivi clinique commun aux AAD permettant de décrire leurs modalités d'utilisation, mesurer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation sera mis en place.

ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF DES DIFFERENTES OPTIONS THERAPEUTIQUES DISPOSANT D'UNE AMM CHEZ LES PATIENTS SANS CIRRHOSE OU AVEC CIRRHOSE COMPENSEE

Stratégie thérapeutique	Patients	Durée (semaines)	Commentaires (avantages/inconvénients)
Options thérapeutiques disponibles chez les patients de génotype 1			
SOF/LDV	Naïfs, sans cirrhose	8-12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve élevé (études de phase III) Efficacité importante > 90%, y compris après échec de PR ± IP 1 prise d'1 comprimé par jour Sans ribavirine pour la majorité des patients Profil de tolérance satisfaisant Barrière génétique élevée du sofosbuvir Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible barrière génétique du lédipasvir
	Naïfs, avec cirrhose compensée	12 (+RBV) – 24	
	Echec PR + IP (bocéprévir ou télaprévir) <ul style="list-style-type: none"> - sans cirrhose - avec cirrhose 	12 24	
SOF/VEL	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve élevé (études de phase III) Efficacité importante > 90%, y compris après échec de PR ± IP 1 prise d'1 comprimé par jour Sans ribavirine Profil de tolérance satisfaisant Barrière génétique élevée du sofosbuvir Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible barrière génétique du velpatasvir Peu de recul
	Naïfs, avec cirrhose	12	
	Echec PR + IP (bocéprévir ou télaprévir) <ul style="list-style-type: none"> - sans cirrhose - avec cirrhose 	12	
SOF + DCV	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante > 90%, y compris après échec d'IP Barrière génétique élevée du sofosbuvir Profil de tolérance satisfaisant Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve non optimal (étude de phase II), mais expérience clinique rassurante. Faible barrière génétique du daclatasvir Ajout de ribavirine ?
	Naïfs, avec cirrhose	12 (+RBV) – 24	
	Echec PR + IP (bocéprévir ou télaprévir) <ul style="list-style-type: none"> - sans cirrhose - avec cirrhose 	12 24	
GZR/EBV	Naïfs, sans cirrhose	G1a : 12- 16 (+RBV) G1b : 12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve élevé (études de phase III) Efficacité importante > 90%, y compris après échec de PR 1 prise d'1 comprimé par jour Profil de tolérance satisfaisant Option de choix en cas d'insuffisance rénale sévère et dialyse <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible barrière génétique Impact du polymorphisme NS5A et de la charge virale élevée chez les patients GT1a nécessitant une prolongation du traitement (16S +RBV) Nombreuses interactions médicamenteuses Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh B ou C). Peu de recul
	Naïfs, avec cirrhose	G1a : 12-16 (+RBV) G1b : 12	
	Echec PR + IP (bocéprévir ou télaprévir) <ul style="list-style-type: none"> - sans cirrhose - avec cirrhose 	NR	
OBV/PTV/r + DSV	Naïfs, sans cirrhose	GT1a : 12 (+RBV) GT1b : 12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve élevé (études de phase III) Efficacité importante > 90%, y compris après échec de PR Profil de tolérance satisfaisant Option de choix en cas d'insuffisance rénale sévère et dialyse <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible barrière génétique Nécessité d'ajout de ribavirine pour l'ensemble des patients, sauf génotype 1b 4 comprimés par jour répartis en 2 prises Nombreuses interactions médicamenteuses Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients co-infectés VIH non traités par antirétroviraux
	Naïfs, avec cirrhose	GT1a : 24 (+RBV) GT1b : 12	
	Echec PR + IP (bocéprévir ou télaprévir) <ul style="list-style-type: none"> - sans cirrhose - avec cirrhose 	NR	
SOF + SIM	Naïfs, sans cirrhose	GT1a : 12 ? GT1b : 12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Bon niveau de preuve (étude de phase III) Efficacité importante > 90%, Barrière génétique élevée du sofosbuvir Profil de tolérance satisfaisant <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible barrière génétique du simeprévir. Impact du polymorphisme Q80k chez les patients de GT1a ? Réponse non optimale en cas de cirrhose (< 90%) Ajout de ribavirine ? Nombreuses interactions médicamenteuses Mise en garde sur les risques de décompensation et d'insuffisance hépatique
	Naïfs, avec cirrhose	NR	
	Echec PR + IP (bocéprévir ou télaprévir) <ul style="list-style-type: none"> - sans cirrhose - avec cirrhose 	NR	

Options thérapeutiques disponibles chez les patients de génotype 2				
SOF + RBV	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante > 90%, Barrière génétique élevée du sofosbuvir Profil de tolérance satisfaisant Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Réponse non optimale chez les patients en échec d'un précédent traitement par PR Durée > 12 S chez les patients des facteurs associés à des taux de réponse plus faibles aux traitements à base d'interféron (fibrose/cirrhose avancée, charges virales initiales élevées, origine africaine, génotype IL28B non CC, répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine) 	
	Naïfs, avec cirrhose	16-24		
	Echec PR	16-24		
SOF/VEL	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante > 90%, Barrière génétique élevée du sofosbuvir Profil de tolérance satisfaisant Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible barrière génétique du velpatasvir Peu de recul 	
	Naïfs, avec cirrhose			
	Echec PR			
Options thérapeutiques disponibles chez les patients de génotype 3				
SOF/VEL	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante > 90%, Barrière génétique élevée du sofosbuvir Profil de tolérance satisfaisant Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible barrière génétique du velpatasvir Ajout de ribavirine chez les patients avec cirrhose Peu de recul 	
	Naïfs, avec cirrhose	12 (±RBV)		
	Echec PR	12 (±RBV)		
SOF + DCV	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante (>90%) chez les patients naïfs Barrière génétique élevée du sofosbuvir Profil de tolérance satisfaisant Peu d'interactions médicamenteuses expérience clinique rassurante <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Réponse non optimale chez les patients avec cirrhose ou en échec d'un précédent traitement Faible barrière génétique du daclatasvir Ajout de ribavirine chez les patients avec cirrhose ou en échec d'un précédent traitement 	
	Naïfs, avec cirrhose	24 (+RBV)		
	Echec PR	12-24		
SOF + PR	12		<ul style="list-style-type: none"> Intérêt potentiel pour la gestion des échecs aux choix préférentiels 	
Options thérapeutiques disponibles chez les patients de génotype 4				
SOF/VEL	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante 1 prise d'1 comprimé par jour Sans ribavirine <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible niveau de preuve Faible barrière génétique du lédipasvir Peu de recul 	
	Naïfs, avec cirrhose	12		
SOF/LDV	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante 1 prise d'1 comprimé par jour Profil de tolérance satisfaisant Barrière génétique élevée du sofosbuvir Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible niveau de preuve Faible barrière génétique du velpatasvir 	
	Naïfs, avec cirrhose	12 (+RBV) – 24		
GZR/EBV	Naïfs, sans cirrhose	12 - 16 (+ RBV si CV > 800 000 UI/ml)	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> Efficacité importante Profil de tolérance satisfaisant Option de choix en cas d'insuffisance rénale sévère et dialyse <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible niveau de preuve Faible barrière génétique Impact de la charge virale élevée nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 16 semaines Nombreuses interactions médicamenteuses Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh B ou C). Peu de recul 	
	Naïfs, avec cirrhose			

OBV/PTV/r	Naïfs, sans cirrhose	12 (+RBV)	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité importante • Profil de tolérance satisfaisant • Option de choix en cas d'insuffisance rénale sévère et dialyse <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> • Faible niveau de preuve • Faible barrière génétique • Nécessité d'ajout de ribavirine pour l'ensemble des patients • Nombreuses interactions médicamenteuses • Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients co-infectés VIH non traités par antirétroviraux
	Naïfs, avec cirrhose	12 (+RBV)	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> • Faible niveau de preuve • Faible barrière génétique • Nécessité d'ajout de ribavirine pour l'ensemble des patients • Nombreuses interactions médicamenteuses • Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients co-infectés VIH non traités par antirétroviraux
SOF + DCV	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité potentiellement importante • Barrière génétique élevée du sofosbuvir • Profil de tolérance satisfaisant • Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de données issues d'essais cliniques • Faible barrière génétique du daclatasvir • Ajout de ribavirine ?
	Naïfs, avec cirrhose	12 (+RBV) – 24	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité importante • Barrière génétique élevée du sofosbuvir • Profil de tolérance satisfaisant • Peu d'interactions médicamenteuses <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> • Faible niveau de preuve • Faible barrière génétique du siméprévir • Ajout de ribavirine ? • Nombreuses interactions médicamenteuses • Mise en garde sur les risques de décompensation et d'insuffisance hépatique
SOF + SIM	Naïfs, sans cirrhose	12	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité importante • Barrière génétique élevée du sofosbuvir • Profil de tolérance satisfaisant <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> • Faible niveau de preuve • Faible barrière génétique du siméprévir • Ajout de ribavirine ? • Nombreuses interactions médicamenteuses • Mise en garde sur les risques de décompensation et d'insuffisance hépatique
	Naïfs, avec cirrhose	12 (±RBV) – 24	<u>Avantages</u> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité importante • Barrière génétique élevée du sofosbuvir • Profil de tolérance satisfaisant <u>Inconvénients</u> <ul style="list-style-type: none"> • Faible niveau de preuve • Faible barrière génétique du siméprévir • Ajout de ribavirine ? • Nombreuses interactions médicamenteuses • Mise en garde sur les risques de décompensation et d'insuffisance hépatique

Options thérapeutiques disponibles chez les patients de génotype 5 et 6

Les données sont encore très limitées chez ces patients.

SOF : Sofosbuvir ; SIM : Simeprevir ; DCV : Daclatasvir ; LDV : Ledipasvir ; OBV/PTV/r + DSV : Ombitasvir / Paritaprevir / ritonavir + Dasabuvir ; OBV/PTV/r : Ombitasvir / Paritaprevir / ritonavir ; RBV : ribavirine

ANNEXE 2 : LETTRE DE SAISINE DE MARISOL TOURAIN, MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE AU PR LOÏC GUILLEVIN, PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre

Paris, le 19 MAI 2016

Monsieur le Président,

Suite à l'avis rendu par la Commission de la Transparence en 2014, les patients atteints d'hépatite C chronique les plus sévères (stades de fibrose hépatique F2 sévère, F3, F4 ou ceux avec certains facteurs de comorbidités) ont été jugés prioritaires pour l'accès aux nouveaux traitements antiviraux à action directe. Alors que la grande majorité de ces patients auront bénéficié d'un traitement d'ici la fin de l'année 2016, la prise en charge de tous les autres patients doit être possible. Elle s'appuiera sur les recommandations médicales et scientifiques.

Au regard des avis déjà rendus à ce jour par votre Commission, je sollicite en urgence l'avis de votre Commission sur la prise en charge de ces traitements pour l'ensemble des patients présentant un stade de fibrose hépatique F2 ainsi que pour les patients transplantés et en attente de greffe.

Par ailleurs, je souhaiterais que votre Commission procède, avant la fin du troisième trimestre de l'année 2016, à l'évaluation ou, le cas échéant, à la réévaluation de tous les médicaments remboursables de la classe thérapeutique des antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C, compte-tenu en particulier de l'arrivée prochaine de nouvelles molécules. Les avis de votre Commission feront apparaître les durées de traitement préconisées dans chaque cas. Ces avis de la Commission permettront notamment au Collège de la Haute Autorité de Santé de rendre une nouvelle recommandation quant à la prise en charge des médicaments anti-viraux à action directe.

Je souhaiterais également que la Commission de la Transparence porte, à cette occasion, un avis de synthèse relatif à l'utilisation de ces molécules dans la stratégie de traitement du virus de l'hépatite C. La Commission s'attachera à préciser dans cet avis, pour chaque situation clinique, les molécules qui présentent une efficacité équivalente, ou peuvent être utilisées indifféremment sans perte de chance pour le patient, afin d'identifier les plus efficientes à des fins d'information des prescripteurs.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma sincère considération.

Bien à vous,

Marisol TOURAINE

1. Haute Autorité de Santé. SOVALDI 400 mg, comprimés pelliculés. Boîte de 28 (CIP : 34009 277 070 7 0). Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf

2. Haute Autorité de Santé. OLYSIO 150 mg, gélules. Boîte de 7 (CIP : 34009 2788558 7). Boîte de 28 (CIP : 34009 2788564 8). Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13651_OLYSIO_PIC_INS_Avis3_CT13651.pdf

3. Haute Autorité de Santé. 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). Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiele22012015_ct13899.pdf

4. Haute Autorité de Santé. HARVONI 90 mg/400 mg, comprimés pelliculés. B/28 (CIP : 34009 300 008 8 5). Avis de la Commission de la transparence du 4 mars 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13953_HARVONI_PIC_INS_Avis2_CT%2013953.pdf

5. Haute Autorité de Santé. VIEKIRAX 12,5 mg / 75 mg / 50 mg, comprimé pelliculé. B/56 (CIP : 34009 300 078 0 8). Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14069_VIEKIRAX_EXVIERA_PIC_INS_Avis3_CT14068_CT14069.pdf

6. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Recommandation du Collège. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf

7. Haute Autorité de Santé. 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). Avis de la Commission de la transparence du 16 mars 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14851_DAKLINZA_PIC_REEV_Avis2_CT14851.pdf

8. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Discours de Marisol Touraine du 25 mai 2016 - Journée de lutte contre les hépatites virales [En ligne] 2016.

9. Haute Autorité de Santé. Antiviraux d'action directe. Avis de la Commission de la transparence du 8 juin 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

10. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 - Summary. Geneva: EASL; 2016.

11. World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: WHO; 2016.

12. Société Française d'Hépatologie. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Paris: AFEF; 2016.

13. Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, Conseil national du sida et des hépatites virales, Société Française d'Hépatologie. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Montrouge: ANRS; 2016.

14. Diatta T, Chavade D, Degos F, d'Andon A, Guillemin L. [Hepatitis C infection: Therapeutic strategies]. Presse Med 2016;45(5):495-508.

15. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370(3):211-21.

16. Pol S, Bourliere M, Lucier S, de Lédinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. Safety and efficacy of the combination Daclatasvir/sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. J Hepatol 2015;62(2 Suppl):S258.

17. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Rojter S, Schiff E, *et al.* A phase-3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 8 and 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: Optimist-1. *J Hepatol* 2015;62(2 Suppl):S270.

18. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 2015.

19. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384(9956):1756-65.

20. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(20):1879-88.

21. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(16):1483-93.

22. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(20):1889-98.

23. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1594-603.

24. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370(21):1983-92.

25. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(21):1973-82.

26. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, *et al.* Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology* 2016;150(7):1590-8.

27. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, *et al.* Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2016;65(1):33-9.

28. Asselah T, Hezode C, Qaqish B, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoris G, *et al.* Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(1):25-35.

29. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, *et al.* Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016;62(1):32-6.

30. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.

31. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001.

32. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368(20):1867-77.

33. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Foster GR, Reau N, Mangia A, *et al.* Ribavirin-Free Regimen With Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated With High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients With Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results From Astral-2 and -3 Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2016;63(8):1042-8.

34. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, *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(4):1127-35.

35. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, *et al.* Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63(5):1430-41.

36. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Omibitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385(9986):2502-9.

37. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2(8):e319-27.

38. Kwo P, Gane E, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2016.

39. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163(1):1-13.

40. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63(5):1493-505.

41. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149(3):649-59.

42. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373(27):2618-28.

43. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Jr., et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371(25):2375-82.

44. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386(10003):1537-45.

45. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2016;62(12):1489-96.

46. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373(8):705-13.

47. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016.

48. Administration USFaD. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie Silver Spring: FDA; 2015. Ref ID: 101

49. Agency EM. EMA reviews direct-acting antivirals for hepatitis C. London: EMA; 2016.

50. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C [press release]. Silver Spring: FDA2016.

51. Ministère des affaires sociales et de la santé, Direction générale de l'offre de soins, Direction générale de la santé, Sous-direction des populations et prévention des maladies chroniques, sociale. Ddls. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DGS/SP2/PP2/DSS/1C/2016/246 du 28 juillet 2016 relative à l'organisation de la prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe (NAAD). ; 2016.

52. Sène P, Cacoub P. Les manifestations extra-hépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Encycl Méd Chir Hépatologie* 2010;[7-015-B-90].

53. Chen ZW, Li H, Ren H, Hu P. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): mining the GenBank HCV genome data. *Sci Rep* 2016;6:20310.