

## *Hépatite C : « Tout vient à point à qui peut attendre... »*

Où en est-on ? Pour le moment, les médecins disposent de trois AVD, deux en AMM (autorisation de mise sur le marché) restreinte (sofosbuvir et siméprévir) et d'une molécule en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte, le daclatasvir. Ces traitements peuvent se prendre avec la bithérapie (peg-interféron+ribavirine) ou en association de deux AVD et ne sont délivrés qu'en pharmacie hospitalière, après accord de la demande.

Actuellement, ces traitements sont réservés aux « personnes à traiter en urgence », les transplantés, les personnes en attente de greffe du foie, les personnes avec une cirrhose (fibrose stade F4) et celles qui ne sont pas loin de la cirrhose (stade F3), n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques (ont déjà fait un ou des traitements) ou ne pouvant pas prendre l'interféron (contre-indications ou intolérance), ainsi que les personnes ayant des manifestations extra-hépatiques sévères (vascularite, cryoglobulinémie).

Si vous n'avez pas ces critères, vous devrez attendre que ces personnes « prioritaires » soient traitées, que les prix définitifs des traitements soient fixés et que les critères d'accès s'élargissent. Et c'est plutôt tant mieux, car en 2015 et 2016, de nouvelles associations encore plus efficaces seront disponibles, de durées plus courtes, avec une guérison virologique quasi systématique à la clé. Les études se poursuivent, et bientôt, il sera plus facile pour les médecins d'évaluer qui doit prendre quelle combinaison. Il y aura plus de choix et les traitements seront mieux connus (points forts et points faibles). Et la bithérapie peg-interféron-ribavirine disparaîtra quand le choix des molécules augmentera, quand les trithérapies sans interféron débouleront et que le prix des dites molécules sera plus raisonnable... Car actuellement, la bithérapie est encore souvent proposée avec une des deux molécules « disponibles » (sofosbuvir ou siméprévir) pour une durée de trois mois. Ces schémas ont été plus étudiés et ils coûtent moins chers (58 000 ou 37 000 euros) qu'une association de deux AVD pendant 3 mois (91 000 euros pour sofosbuvir+siméprévir) ou 6 mois (147 000 euros pour sofosbuvir+daclatasvir)... Et si vous devez faire ce schéma avec IFN, dites-vous que trois mois d'interféron, c'est beaucoup plus supportable qu'un an, voire un an et demi... Et si vous ne voulez pas d'interféron, il faut négocier et argumenter en montrant les résultats d'études. Pour connaître les schémas possibles de traitement selon le génotype et l'échec antérieur, consultez "les avis d'experts" sur le traitement du VHC sur le site de l'AFEF (<http://www.afef.asso.fr>); Les avis d'experts se basent sur les études cliniques et sont actualisés régulièrement suivant les avancées.

Nous parlons de guérison virologique en cas d'éradication du virus, mais pas de guérison de la maladie hépatique. Si vous avez une cirrhose, même en cas de succès du traitement, il y a de grandes chances que vous gardiez cette cirrhose et un suivi régulier reste indispensable (évaluation fibrose, dépistage tous les 6 mois du cancer du foie..), ainsi que le moins d'alcool possible, pour éviter la progression de la cirrhose.

**CROI 2014 & EASL 14**

Voici des nouvelles des congrès pour rêver et patienter avec sérénité, car les résultats de ces bithérapies ou trithérapies d'AVD sont mirobolants. Les études des associations d'AVD montrent qu'il devient possible de guérir la quasi-totalité des patients ayant une hépatite C, même les personnes « les plus difficiles » (échecs antérieurs, nuls répondeurs, transplantés, en attente de greffe, cirrhotiques, co-infectés VIH-VHC...). Les combinaisons sans interféron ont prouvés leur efficacité, mais la ribavirine paraît encore nécessaire pour certaines personnes (cirrhose, greffe, génotype 3..). Chaque laboratoire essaie de raccourcir les durées de traitement (ex de 6 ou 8 semaines), avec au moins deux molécules puissantes, voire 3 et d'éviter la ribavirine (qui est plus difficile finalement à déboulonner que l'interféron). Mais les personnes avec une cirrhose ou greffées devront probablement prolonger ces traitements, qui donnent beaucoup moins d'effets indésirables, ou en tout cas des effets plus supportables.

Ces nouvelles combinaisons (Abbvie, Gilead, BMS..) devraient obtenir leurs AMM européennes fin 2014 ou début 2015, mais des AMM « restreintes » de nouveau jusqu'à fin 2015. Nous espérons des ATU en attendant...

D'autres essais sont à venir et y participer peut-être une façon d'accélérer l'accès aux traitements innovants, à voir avec votre médecin. Une donnée importante se confirme de congrès en congrès, c'est le fait que les résultats des essais sont aussi bons chez les personnes co-infectées que chez les mono-infectées, en efficacité et en tolérance. Donc, on se demande pourquoi certains laboratoires sont si frileux et retardent les essais co-infection (exemple type : Abbvie), voire si faire des essais spécifiques co-infection est encore nécessaire. Les co-infectés pourraient être inclus dans les essais classiques, à la condition d'encadrer les interactions avec les ARV.

### **Les facteurs de rechute au sofosbuvir**

Le but de l'analyse anglaise était de déterminer les facteurs de rechute au sofosbuvir chez des personnes de génotype 1, 2, et 3, en compilant les résultats des études faites avec le sofosbuvir (sofosbuvir-ribavirine ou sofosbuvir-bithérapie IFN-ribavirine..). Pour le génotype 1, les schémas contenaient du Peg-IFN et pour les génotypes 2 et 3, ils étaient sans IFN. Les 6 facteurs de rechute qui ressortent sont : L'échec à un traitement antérieur (Non testé pour les génotypes 1 car tous les participants étaient naïfs), Le sexe masculin, Un poids supérieur ou égal à 75 kg, L'IL-28B non CC (marqueur génétique), La présence d'une cirrhose, Une charge virale forte au démarrage du traitement ( $\geq$  à 800 000 UI/ml).

Ces facteurs sont bien connus comme facteurs d'échec à un traitement avec de l'interféron, mais serviraient donc aussi pour d'autres schémas sans IFN. Le taux de réponse virologique soutenue (RVS ou « guérison ») à 12 semaines après le traitement était de 100 % pour les personnes n'ayant aucun facteur ou un seul facteur, de 99 % pour deux facteurs, puis de 94% pour trois facteurs, 88 % pour quatre facteurs, 68 % pour cinq facteurs et enfin il chute à 57 % pour ceux qui cumulent ces six facteurs.

Quand on décortique par génotype, c'est le génotype 2 qui s'en sort le mieux et les génotypes 1 et 3 sont ex aequo. Pour trois facteurs, les génotypes 1 et 3 ont 93 % de RVS et le génotype 2 lui 96 %. Pour quatre facteurs, les génotypes 1 et 3 = 86 % et le génotype 2 = 94 %. Pour cinq facteurs, les génotypes 1 et 3 = 62 % et le génotype 2 = 79 %. Et pour six facteurs, le génotype 2 = 67 % et le génotype 3 = 54 % (c'étaient des

génotypes 1 naïfs de traitement, donc ils ne peuvent avoir le facteur négatif d'échec à un 1er traitement).

Ces données nouvelles sont intéressantes et pratiques, et espérons-le, seront mises à jour avec des données de génotype 1 en échec de traitement et des génotypes 4. Elles serviront à évaluer quel schéma est préférable en fonction du nombre de facteurs négatifs du patient et de son virus. Mais les combinaisons de 2 ou 3 AVD semblent s'affranchir de ces facteurs prédictifs qui ont alors beaucoup moins d'impact sur la RVS.

### **Association sofosbuvir + siméprévir**

Cette combinaison a été testée dans l'étude COSMOS chez des personnes de génotype 1, nuls répondeurs à l'interféron-ribavirine ou naïfs de traitement, ayant une petite fibrose (F0, F1 ou F2) ou une fibrose avancée (F3 ou F4). La durée du traitement était de 12 ou 24 semaines et avec ou sans ribavirine. Les taux de RVS étaient supérieurs à 90 %, sans grande différence entre 12 ou 24 semaines, ni avec ou sans ribavirine. Dans le détail, pour les nuls répondeurs à petite fibrose, les taux de succès étaient de 90% pour les G1a et de 100% pour les G1b. Pour les fibroses avancées, les F3 = 98 % et les F4 = 95 % de RVS. Chez les personnes F4 (cirrhose), la RVS est de 100 % dans le groupe 24 semaines et 86 % (sans ribavirine) à 91 % (avec ribavirine) pour 12 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue, maux de tête, nausées, anémie (avec la ribavirine), démangeaisons, éruptions cutanées. Cette association pendant 12 semaines est une excellente option thérapeutique. Mais il est plus prudent, selon les experts, de ne pas proposer ce schéma aux personnes en échec d'une trithérapie de 1ère génération, à cause du risque de résistances croisées entre le siméprévir, le téléprévir et le bocéprévir.

C'est la combinaison la plus accessible actuellement, car les deux molécules ont leur AMM, mais leur prix définitif n'est pas encore fixé et leur accès est restreint (en grande partie à cause de leur coût).

### **La combinaison d'Abbvie**

Les résultats des études de la combinaison d'Abbvie s'accumulent de congrès en congrès. Il s'agit de l'ABT-450/r, antiprotéase de 2ème vague boostée par le ritonavir, coformulé avec l'ombitasvir (ABT-267) en 1 cp/jour, et le dasabuvir (ABT-333) en deux fois par jour.

> La grande étude SAPPHERE-1 a inclus des personnes non cirrhotiques de génotype 1, testant cette combinaison + ribavirine 12 semaines. La tolérance a été bonne. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées, démangeaisons, insomnie et anémie (ribavirine). Une RVS était obtenue chez 96 % (95,5 % pour les génotypes 1a et 98 % pour les génotypes 1b).

> L'étude PEARL-III, qui a inclus des personnes de génotype 1b naïves de traitement, avec une fibrose minimale (F0 et F1) et 10 % au stade F3, a comparé cette combinaison avec et sans ribavirine. Le taux de RVS était de 99 % dans les deux groupes.

> L'étude SAPPHERE-II a inclus des personnes non cirrhotiques en échec de la bithérapie. Le taux de RVS était de 96 %, sans impact du profil de réponse antérieur.

> L'étude TURQUOISE n'a inclus que des personnes de génotype 1, cirrhotiques, naïves de traitement ou en échec de la bithérapie, et comparé 12 et 24 semaines de traitement. Les résultats montrent une petite supériorité de 24 semaines (RVS à 96 %) par rapport à 12 semaines (92 %). Cette différence est due aux génotypes 1a et nuls répondeurs à la bithérapie, qui ont obtenu une RVS = 93 % pour 24 semaines et de 80 % pour 12 semaines. Les personnes de génotype 1b ont toutes guéri (sauf un), quelque soit la durée. La tolérance a été bonne. C'est une combinaison efficace et bien tolérée chez les personnes difficiles à traiter. Mais 24 semaines sont nécessaires pour les personnes cirrhotiques de génotype 1a et nuls répondeurs.

> L'étude PEARL-1 a inclus des personnes de génotype 4 non cirrhotiques, naïves de traitement ou prétraitées pour évaluer la combinaison ABT-450/r et ombitasvir avec ou sans ribavirine (pas de dasabuvir, non actif sur le génotype 4) pendant 12 semaines, les naïfs avec ou sans ribavirine et les personnes en échec (50 % de nuls répondeurs) ont toutes eu la ribavirine. Chez les naïfs, la RVS est de 100 % avec ribavirine et de 91 % sans la ribavirine. Chez les personnes en échec, la RVS à 4 semaines après le traitement était de 100 %. La RVS à 12 semaines est attendue, ainsi que le même schéma à venir chez des patients de génotype 4 cirrhotiques. La tolérance a été bonne, avec des effets indésirables modérés. Cette combinaison sera peut être une bonne option pour le génotype 4, pendant 12 semaines avec la ribavirine.

> L'étude M12-999, non terminée, a montré des très bons résultats chez des personnes de génotype 1 ayant eu une greffe du foie. Elles ont pris la combinaison des 3 (ABT-450/r+ ombitasvir+dasabuvir) et de la ribavirine, pendant 24 semaines. Pour le moment, la RVS a été de 96 %. Il n'y a pas eu de rejet d'organes.

-La combinaison d'Abbvie donne des résultats très prometteurs, souvent supérieurs à 95 %, avec une durée de 12 semaines qui paraît suffisante pour la majorité des personnes.

Mais l'étude chez les co-infectés n'a pas débuté. La demande d'enregistrement de ces molécules est en cours et va bénéficier d'un statut d'évaluation accéléré (décision attendue début 2015). Le TRT-5 et le CHV (Collectif Hépatites Virales) ont demandé en juin une ouverture d'ATU de cohorte de cette combinaison à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

### **La combinaison de Gilead**

La combinaison sofosbuvir + lédipasvir, co-formulée dans un seul comprimé (1/j) a été testée dans trois grandes études, et dans des études plus petites sur des profils spécifiques.

> L'étude ION-1 a inclus des personnes de génotype 1 (majorité de 1a) naïves de traitement, dont des cirrhotiques, avec 12 ou 24 semaines de traitement et avec ou sans ribavirine. Les taux de RVS étaient compris entre 97 et 99 % selon les groupes. La tolérance était excellente.

> L'étude ION-3 sur des personnes de génotype 1 non cirrhotiques, a testé une durée de traitement plus courte (8 semaines). Une RVS a été obtenue à 94 % pour 8 semaines contre 95 % pour 12 semaines de traitement.

> L'étude ION-2 a inclus des personnes en échec de bithérapie dont 20 % étaient cirrhotiques. Les taux de RVS de 99 % pour 24 semaines, 96 % pour 12 semaines avec ribavirine et 94 % pour 12 semaines sans ribavirine. Chez les personnes cirrhotiques, cette différence était plus marquée, avec une RVS de 100 % pour 24 semaines, et de 84 % pour 12 semaines, sans différence entre avec et sans ribavirine.

> L'étude Electron II n'a inclus que des patients « difficiles à traiter » :

-Des patients de génotype 1 en rechute de sofosbuvir, traités 12 semaines par les 2 AVD + ribavirine = 100% de RVS. (Une autre étude similaire a obtenu les mêmes bons résultats).

-Des patients de génotype 1 avec cirrhose décompensée traités 12 semaines = RVS de 65%. La durée est probablement insuffisante et la ribavirine manque cruellement.

-Des patients génotype 3 naïfs dont la moitié étaient cirrhotiques, traités par les 2 AVD avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines. Avec ribavirine, la RVS est de 100%. Sans ribavirine, la RVS est de 64%. A noter que le génotype 3 est devenu le génotype à abattre...

> L'Étude chez les personnes co-infectées VIH/VHC de génotype 1, naïves de traitement a testé les 2 AVD pendant 12 semaines. Les antirétroviraux VIH étaient Atripla ou Eviplera ou Truvada+Isentress. La RVS 12 semaines après le traitement, disponible pour plus de 50 % des patients est de 100 % et la RVS à 4 semaines est 100 % chez tous.

> Cette combinaison donne d'excellents résultats, avec une durée de traitement de 12 semaines qui paraît suffisante chez la majorité des personnes de génotype 1, voire 8 semaines pour les personnes naïves sans cirrhose. Pour les cirrhotiques, il faut probablement une durée plus longue de traitement et/ou rajouter de la ribavirine.

Une ATU sofosbuvir + lédipasvir serait la bienvenue, à un prix raisonnable. On peut rêver...

> L'étude SYNERGY comparait des associations de 3 AVD giléadiens, chez des patients de génotype 1, naïfs de traitement, 30 % avec une fibrose avancée et des fortes charges virales, qui ont pris soit SOF + LEDI pendant 12 semaines, soit SOF + LEDI et GS-9669 pendant 6 semaines, soit SOF + LEDI et GS-9451 pendant 6 semaines. La combinaison SOF + LEDI + GS-9451 (antiprotéase) est la plus puissante au niveau virologique et donne 100 % de RVS en 6 semaines ! Bon, pas de cirrhotiques dans ce bras. Une RVS de 100 % pour SOF+LEDI sur 12 semaines et de 95 % pour SOF + LEDI + GS-9669 sur 6 semaines. L'addition d'une 3ème molécule pourrait permettre une réduction de la durée de traitement à 6 semaines chez les patients de génotype 1, à vérifier sur un plus grand effectif et des profils « difficiles ».

> Gilead a aussi le GS-5816, un inhibiteur de la NS5A, efficace sur tous les génotypes, encore à la recherche de sa bonne dose mais déjà surnommé le « successeur du ledipasvir ».

## **La combinaison de BMS**

Le daclatasvir est un inhibiteur NS5A actif sur tous les génotypes, l'asunaprevir est une antiprotéase NS3 active sur les génotypes 1, 4, 5 et 6 et le BMS-325 est un inhibiteur NS5B actif sur les génotypes 1, 3, 4, 5 et 6, deux doses du BMS-325 (75 mg ou 150 mg x 2/j) ont été testées

> Cette trithérapie prise pendant 12 semaines par des patients naïfs de génotype 1, avec ou sans cirrhose a donné plus de 90 % de guérison (génotype 1a : 91% de RVS, génotypes 1b : de 94 à 100% de RVS).

> Une petite étude a évaluée les deux doses du BMS-325 avec daclatasvir et asunaprevir chez des naïfs de génotype 4 pendant 12 semaines. La RVS est de 100 % dans les deux groupes, avec un très bon profil de tolérance (effets les plus fréquents : maux de tête, diarrhées, fatigue et nausées). La dose de 75 mg du BMS-325 a été choisie.

### **L'association daclatasvir + siméprévir**

Cette combinaison, utilisée pendant 12 ou 24 semaines dans l'étude LEAGUE, avec ou sans ribavirine, a aboutit à des résistances et des résultats décevants pour les génotypes 1a (naïfs : RVS = 67% et nuls répondeurs : RVS = 0%), mais de bons résultats pour le génotype 1b mais avec ribavirine. Pour les naïfs de génotype 1b: les 2 AVD: RVS =85 % et 75% avec la ribavirine. Pour les nuls répondeurs génotype 1b : les 2 AVD : RVS =65 % et 95% avec la ribavirine. Le daclatasvir était utilisé à une faible dose (30 mg), à cause d'une interaction avec le siméprévir, mais cette interaction était moins importante que prévue. Les futurs essais seront faits avec la dose de 60 mg de daclatasvir.

### **La combinaison de Merck**

L'étude C-WORTHY évalue l'efficacité et la tolérance de la combinaison MK-5172 (inhibiteur de protéase de 2ème génération) et MK-8742 (Inhibiteur de NS5A) avec ou sans ribavirine chez des personnes de génotype 1. Ces deux molécules sont pangénotypiques (actives sur tous les génotypes) et se prennent en une prise/jour.

> Les génotypes 1, naïfs de traitement et non cirrhotiques ont reçu cette combinaison avec ou sans ribavirine pendant 8 ou 12 semaines. Le taux de RVS était de 89 % (8 semaines) à 100 % (12 semaines). La durée optimale sera plutôt de 12 semaines.

> Les personnes "difficiles à traiter" cirrhotiques et naïves et nuls répondeurs (dont 40 % de cirrhotiques) ont pris le traitement pendant 12 ou 18 semaines avec ou sans ribavirine. L'étude n'était pas terminée, mais les résultats préliminaires sont très bons. Pour les naïfs et cirrhotiques, il n'y a pas de bénéfice à prolonger le traitement ni à prendre de ribavirine : 97 % de RVS4 pour 12 semaines sans ribavirine. Pour les nuls répondeurs, les taux de RVS4 étaient supérieurs pour 18 semaines avec 96 et 100 % de RVS contre 91 et 94% pour 12 semaines. La tolérance semble très bonne (effets indésirables : fatigue, céphalées et insomnies).

> L'association des MK + ribavirine (durée de 12 semaines) a été essayée chez des personnes co-infectées, de génotype 1, non cirrhotiques, recevant de l'Isentress avec deux nucléosides. Les résultats intermédiaires montrent la même efficacité (RVS de 90 % sans ribavirine et de 97 % avec ribavirine) et la même tolérance que chez les personnes mono-infectées.

> En résumé : MK-5172 + MK-8742 avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines ou 18 semaines semble très efficace (> 90 % RVS) et bien tolérée chez des personnes difficiles à traiter. Il faut attendre les résultats définitifs des études. Chez les nuls répondeurs, une durée de 16 semaines sera testée.

**Conclusion** : ceux qui doivent être traités en priorité le seront avec les molécules dont les médecins disposent actuellement ou en essais cliniques avec les molécules en développement, et ceux qui peuvent attendre bénéficieront de combinaisons encore plus performantes, plus courtes, et bien tolérées. Car actuellement, la plus grande toxicité des AVD, ce sont leur cout, surtout celui du Sovaldi (sofosbuvir), qui est totalement injustifié et génère une entrave à l'accès aux soins et à l'application des recommandations du rapport d'experts hépatites du Pr Dhumeaux.

Marianne L'Hénaff, décembre 2014

Un grand merci aux rédacteurs d'Hepatonews.com, de la lettre de l'Hépatogastro-entérologue et de la lettre de l'infectiologue pour leurs comptes-rendus de congrès.