

EASL 2016 Barcelone

L'auberge espagnole, où il est possible d'importer ses génériques

La conférence internationale sur les maladies du foie s'est tenue à Barcelone du 13 au 17 avril 2016. Il faisait beau, même si nous n'en profitons pas beaucoup car enfermés toute la journée. Le coût et l'accès au traitement de toutes les personnes porteuses d'hépatite C étaient au cœur des présentations et des discussions dans les couloirs.

Il y a eu bien sûr encore beaucoup de résultats d'études, avec des nouvelles combinaisons (non encore commercialisées), donnant encore plus de guérisons virologiques en seulement 8 semaines de traitement et aussi avec les combinaisons déjà utilisées, en essayant de trouver quels facteurs un patient doit présenter pour avoir les mêmes bons résultats avec une durée de traitement plus courte. Car le coût et l'accès au traitement de toutes les personnes porteuses d'hépatite C étaient au cœur de toutes les présentations et de toutes les discussions dans les couloirs. Les analyses scientifiques et discussions sur les coûts acceptables se sont succédé. Plusieurs travaux ont été présentés sur l'accès, la sécurité et l'efficacité des génériques. D'ailleurs, le scoop de la conférence a été la présentation du Dr Freeman, sur la sécurité et l'efficacité des génériques d'antiviraux directs (AVD).

L'interféron est définitivement enterré pour le traitement de l'hépatite C (pas pour l'hépatite B et la D), même s'il reste beaucoup de problèmes d'accès aux AVD à cause de leurs prix. Lors de l'ouverture du congrès, les quatre grandes Sociétés savantes pour l'étude des maladies du foie des différentes régions du monde se sont retrouvées à Barcelone pour signer un manifeste qui a été envoyé à l'OMS, demandant l'éradication de l'hépatite C et le contrôle universel des hépatites virales.

Des associatifs espagnols ont manifesté devant le congrès, réclamant le traitement pour tous, des génériques, en lançant des gélules remplies de paillettes dorées, représentant la pilule en or massif, le Sovaldi du laboratoire Gilead. Les malades réclamaient l'accès au traitement pour tous à des prix raisonnables. Les Castellans catalans ont exécuté un castell, une pyramide humaine avec au sommet un enfant symbolisant l'innocence à protéger du VHC, devant les militants avec leurs pancartes et leurs porte voix interpellant les laboratoires sur les prix exorbitants des traitements. La manifestation s'est terminée par un dying, pour rendre hommage aux morts de la maladie et pour rappeler l'urgence de la situation, nous nous sommes allongés 5 minutes en plein soleil.

Les génériques d'AVD sont équivalents aux princeps, en efficacité et tolérance

Le docteur James Freeman l'a prouvé lors de l'EASL. Durant fin 2015 et début 2016, ce médecin australien a enrôlé dans son étude Redemption 1 (étude toujours en cours) tous les patients qui se procuraient une version générique des antiviraux directs, car en Australie, les AVD n'ont été disponibles et remboursés qu'en mars 2016 (soit 2 ans après la France), et c'était donc une question de vie ou de mort pour certains, en cirrhose et en échec.

Les patients ont été recrutés sur le site <http://fixhepc.com>, un buyers club qui a testé les génériques et qui aide donc les patients à trouver les bonnes molécules et un fournisseur fiable aux prix suivants :

- sofosbuvir /ledipasvir (SOF/LDV): 1 600 \$ pour 12 semaines
 - sofosbuvir /daclatasvir (SOF/DCV): 1 500 \$ pour 12 semaines,
- plus ribavirine (RBV) si besoin.

Selon la loi australienne, les personnes ont le droit d'importer 3 mois de médicaments pour leur usage personnel, idem pour l'Angleterre et pour la France .

Les patients du monde entier inscrits sur le site ont été suivis avant, pendant et après le traitement sur la plateforme de télémédecine <https://gp2u.com.au> afin de récolter les données par un bilan sanguin (génotype, degré de fibrose et charge virale...). Le site fait ensuite

parvenir au patient une ordonnance qui lui permettra d'obtenir son traitement, en le payant. Au bout de 4 semaines le site demande une autre analyse sanguine (charge virale), puis à 12 et 24 semaines. L'étude a permis à 448 patients (qui pouvaient se le payer) à travers le monde, sur les 5 continents (il y avait au moins un français, pas mal d'européens et beaucoup d'australien) d'accéder à ces produits vérifiés : 31% étaient cirrhotiques, 54% étaient des hommes et l'âge moyen était de 54 ans.

Pour les traitements, 4 personnes ont pris SOF/RBV, 205 SOF/LDV, 21 SOF/LDV/RBV, 191 SOF/DCV et 27 SOF/DCV/RBV. 4 patients sont décédés pendant l'étude, 3 ont présenté une cirrhose décompensée.

Le pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable à la fin du TT était de 99% pour l'ensemble des participants.

Le traitement par ces génériques d'AVD a conduit à des taux de RVS4 (réponse virologique soutenue 4 semaines après la fin du traitement) supérieurs à 94 % avec SOF/LDV et à 97% avec SOF/DCV. Ces taux de RVS sont similaires à ceux observés dans les essais de phase III avec les traitements princeps des laboratoires avec une excellente tolérance, mais à un prix 100 fois inférieur au traitement courant.

Le traitement de masse avec des génériques d'AVD (vérifiés car il circule aussi des génériques contrefaits) est une alternative possible là où les prix élevés empêchent l'accès au traitement princeps a été la conclusion du Dr James Freeman. Sa présentation s'est achevée par une salve d'applaudissements très longue, comme rarement entendue dans un congrès médical...

* Pour la France, L'ANSM (agence de sécurité des médicaments) n'interdit pas l'importation de médicament pour un usage personnel n'excédant pas 3 mois. Voir conditions sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f4596b7d00e7d8f56a18d619d8c839b.pdf

Faible taux de réinfection VHC chez les usagers de drogues sous substitution

Chez les usagers de drogues, avec ou sans traitement de substitution, les études présentées, ont bien montré le faible taux de réinfection _d'environ 2%_ après guérison virologique du VHC (virus hépatite C) par les antiviraux directs (AVD),. Il y a moins de réinfections que de rechutes virologiques comme le montre l'étude australienne : 300 personnes UD, 96 % d'éradication virologique par la combinaison elbasvir/grazoprevir (Merck, 1 cp/jour, devrait être commercialisé en France en fin d'année), 2% de réinfections dans les 12 mois suivant le traitement.

Forts taux de réinfection VHC chez les HSH guéris d'une 1ère infection en Europe de l'Ouest

Une épidémie d'hépatite liée au VHC, sexuellement transmissible chez des hommes infectés par le VIH, ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), associée à des pratiques sexuelles à haut risque et à un usage de drogue est décrite depuis une dizaine d'années. La réinfection par le VHC après un traitement ou guérison spontanée a été démontrée à Amsterdam et à Londres. L'objectif principal de cette analyse était de calculer l'incidence de la réinfection par le VHC chez des patients vivant avec le VIH en Europe de l'Ouest et l'objectif secondaire de chercher des facteurs associés à la réinfection et à la guérison spontanée de cette réinfection.

L'analyse rétrospective des réinfections par le VHC au sein du réseau européen (European AIDS Treatment Network ou NEAT), incluait des centres d'Allemagne, d'Autriche, de France et du Royaume-Uni.

Sur les 606 HSH ayant eu une infection par le VHC guérie, spontanément ou par un traitement :

- 150 (25%) ont eu une 1ère réinfection,
- 30 sur 70 (42%) patients inclus ont eu une 2ème réinfection,
- 4 sur 13 (31%) patients inclus une 3ème
- 1 sur 2 patients inclus une 4ème réinfection.

L'incidence globale de la première réinfection était de 7,64% personnes/années (p-a) (et l'incidence de la seconde était plus élevée de 19,9%p-a avec un risque relatif de 2,59 (IC 95 %

: 1,67-4,03).

L'incidence de la réinfection était réduite chez les patients qui avaient éradiqué spontanément le VHC par rapport aux patients traités.

Les incidences de réinfection étaient différentes selon les pays : la plus élevée à Paris (21,8/100 p-a) et la plus basse à Hambourg (5,04/100 p-a). Six pourcents des patients ont guéri spontanément de leur 1ère réinfection et 28 % de leur 2ème réinfection. La guérison spontanée de la réinfection était associée à des transaminases ALAT élevées (> 1 000 UI /ml) et à la guérison spontanée de la 1ère infection virale C.

Parmi toutes les réinfections, 113 patients ont reçu un traitement avec interféron pégylé et ribavirine avec une RVS chez 87 (78 %) patients.

Le risque de réinfection par le VHC chez les patients HSH porteurs du VIH, est de 7,6/100 p-a avec 25 % de patients réinfectés à 3 ans. La guérison spontanée est associée à un risque réduit de réinfection (HR = 0,55) et augmente les chances de nouvelle guérison spontanée (OR = 12,7). Les patients HSH avec le VIH, ayant déjà eu au moins une hépatite C et qui gardent des conduites à risque doivent être régulièrement dépistés tous les 3 à 6 mois et des stratégies de prévention doivent être associées au traitement.

Traitement de 6 semaines dans l'hépatite C aiguë (sans co-infection)

Il y a peu de données sur l'efficacité et la tolérance des AVD dans l'hépatite C aiguë. L'objectif de cette étude allemande (réseau HEP-NET) était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par sofosbuvir/ledipasvir pendant 6 semaines chez des personnes ayant une hépatite C aiguë de génotype 1, sans co-infection par le VIH. Les patients ont été traités immédiatement sans attendre une possible clairance virale spontanée. Vingt patients ont été inclus dans 10 centres entre novembre 2014 et octobre 2015.

Il y avait 60% d'hommes, d'âge moyen de 46 ± 12 ans. Les facteurs de risque étaient une transmission sexuelle chez 11 patients (55 %), des gestes médicaux/accident d'exposition au sang chez 5 patients (25 %), un usage de drogue chez 1 patient (5 %), une manucure chez 1 patient (5 %) et sans cause retrouvée chez 2 patients (10 %). Les taux moyens d'ALAT et de bilirubine élevés avant de débiter le traitement signent une hépatite C aiguë symptomatique. La charge virale moyenne était à 4,9 log₁₀ IU/ml à l'inclusion. Onze patients étaient infectés par un G1a et 9 par un G1b. Les 20 personnes ont eu une RVS12. Les symptômes gastro-intestinaux et la fatigue étaient les effets indésirables les plus fréquents. Ce schéma de traitement a été très efficace puisque toutes les personnes atteintes d'hépatite C aiguë symptomatique de génotype 1 ont guéri. Mais ces hépatites aiguës étaient toutes symptomatiques (transaminases et bilirubine élevés) et avec donc un taux de guérison spontanée qui aurait été probablement élevé.

Le schéma identique (6 semaines d'Harvoni) chez les patients infectés par le VIH et récemment contaminés par le VHC par voie sexuelle avait été moins efficace (résultats CROI 2016 : RVS12 de 77%, avec 3 échecs virologiques, une réinfection pendant le traitement et deux perdus de vue), mais ces PVVIH n'avaient pas eu d'éradication spontanée dans les six mois suivant la transmission et avaient une charge virale VHC élevée.

Cohorte ANRS HEPATHER : événements cliniques après le traitement par AVD après 18 mois de suivi

L'infection virale C peut conduire à la cirrhose, au carcinome hépatocellulaire (CHC), à la décompensation de cirrhose et au décès. Ces événements cliniques ont été déterminés chez des patients traités par antiviraux directs (AVD) dans la cohorte ANRS HEATHER (cohorte française, de suivi à long terme, incluant 15 000 patients porteurs du VHC et 10 000 porteurs du VHB dans 32 centres).

Au total, 2 156 patients porteurs du VHC, sans antécédents de CHC ou de décompensation de cirrhose, ayant débuté un traitement par AVD entre janvier 2013 et octobre 2014 ont été analysés. Les patients ont été suivis jusqu'en janvier 2016, pendant une durée moyenne de 18 mois (16-20). L'âge moyen était de 58 ans, 62% sont des hommes et 63% ont une cirrhose, le génotype majoritaire est le 1 et 23 % des patients étaient naïfs. Avec différentes combinaisons d'AVD, 90 % de ces patients ont eu une guérison virologique. Au total, 31 personnes sont mortes, dont 10 décès de cause hépatique, 94 CHC ont été dépistés et il y a eu 48

décompensations hépatiques.

L'incidence de CHC est de 1,8% pendant les 6 premiers mois sous traitement. Un an après le traitement, l'incidence du CHC décroît de 43% pour atteindre 1% entre 12 à 18 mois. La comparaison entre les patients traités et non traités montrait une diminution de 43% des cancers du foie (CHC) 12 mois après le début du traitement et une diminution de 77% des décompensations de cirrhose. Les facteurs de risque de décès étaient un âge supérieur à 58 ans et la cirrhose. Les facteurs de risque pour le CHC étaient un âge de plus de 58 ans, la cirrhose et l'absence de RVS (éradication du VHC). La guérison virologique réduit le risque de survenue de CHC chez les cirrhotiques.

Augmentation de récurrence de cancer du foie après un traitement par AVD : pas chez nous !

Deux études, dont une alarmante sur la récurrence du carcinome hépatocellulaire (CHC), survenant dans les six mois après éradication virale avec les AVD ont été présentées.

> Dans l'étude italienne, le risque de récurrence de CHC s'élevait à près de 30% dans les six mois après éradication du virus de l'hépatite C (VHC) avec les AVD chez les patients ayant une cirrhose et un antécédent de cancer du foie déjà traité.

Entre mars et novembre 2015, 344 patients présentant une cirrhose (compensée pour 90%) et traités avec des AVD (plusieurs combinaisons d'AVD) ont été inclus, dont 59 participants (17%) ayant un antécédent de CHC traité avec succès. Douze semaines après la fin du traitement par AVD, le virus avait été éliminé chez 89% des patients. Au cours des six mois de suivi, un CHC actif a été détecté chez 26 patients soit 7,6% d'entre eux (29% des patients qui avaient un antécédent de CHC, et chez 3% de ceux sans antécédent). Le fait d'avoir une cirrhose décompensée et un score élevé au Fibroscan (supérieur à 21,3 kPa) étaient deux facteurs de risque de développer un CHC. Mais le génotype viral et le régime d'AVD employé n'avait pas d'influence sur le risque ultérieur de développement ou de récurrence du CHC. Ce taux de récurrence précoce du CHC après traitement avec les AVD est "élevé". Le taux d'apparition d'un CHC est dans les normes connues chez les personnes sans antécédent de CHC. L'équipe italienne recommandait une surveillance rapprochée chez les patients cirrhotiques après éradication virologique

(note rédaction : cette surveillance après le succès du traitement chez les cirrhotiques fait partie des recommandations, car éradication du virus ne veut pas dire guérison, la cirrhose reste là et doit être surveillée et encadrée et le CHC dépisté régulièrement par échographie..) .

> Une étude espagnole publiée pendant l'EASL, a été conduite auprès de 58 patients qui avaient tous un antécédent personnel de CHC, traités pour leur hépatite C avec des nouveaux AVD. Après une médiane de 57 mois, une récurrence du CHC a été observée chez 28% des patients. En moyenne, la récurrence survenait 3,5 mois après la fin du traitement antiviral.

> L'étude autrichienne sur 441 patients (80% F4 ou cirrhose) traités par AVD a montré une RVS de 94%. 176 patients (82% F4) ont été suivis un an après le traitement et un CHC a été diagnostiqué chez 12 patients (6,8 %), dont 9 CHC nouveaux (pas d'antécédent) et 3 récurrences de CHC.

> En France, dans la cohorte Hepather et les centres ANRS, une enquête avait déjà été faite en fin d'année 2015 et ne retrouvait pas cette augmentation de risque de cancer ou de récurrence de cancers après traitement par les AVD. En rentrant de Barcelone, les responsables de la grande cohorte HEPATHER, de la cohorte CIRVIR et de la cohorte CUPILT ont analysé les données de plus de 6000 patients traités par AVD, en se concentrant sur les patients ayant eu un antécédent de CHC traité « avec succès » avant la cure d'AVD. L'objectif était d'évaluer les taux de récurrence du CHC chez ces patients. Résultats de cette analyse :

-Dans la cohorte ANRS HEPATHER, 267 patients atteints de CHC traités pour ce cancer ont été analysés, parmi lesquels 189 ont reçu des AVD et 78 n'en n'ont pas reçu. Les taux de récurrence étaient de 0,73/100 et 0,66/100 personnes-mois, respectivement.

-Dans la cohorte ANRS CIRVIR, parmi 79 patients cirrhotiques chez qui un CHC a été diagnostiqué et traité, 13 ont reçu des AVD et 66 n'en n'ont pas reçu. Les taux de récurrence étaient 1.11/100 et 1,73/100 personnes-mois, respectivement.

-Dans la cohorte ANRS CUPILT, 314 receveurs de greffe du foie pour CHC et ensuite traités avec AVD ont été analysés. Sept récurrences de CHC ont été rapportées après une période médiane de 70,3 mois après la transplantation. Le taux de récurrence était de 2,2% (soit moins

que le taux de récurrence « habituel et attendu » du CHC, (ce risque est de 8 à 20% dans les 2 premières années après greffe du foie pour CHC).

Et donc, bonne nouvelle, dans ces trois cohortes distinctes, il n'a pas été observé de risque accru de récurrence du CHC après le traitement par AVD chez les patients qui ont subi un traitement curatif du CHC, y compris la transplantation hépatique.

> Les auteurs expliquent cette différence des résultats par la grande taille des cohortes, un choix rigoureux des patients pour l'analyse qui a été focalisée sur les patients déjà traités pour le CHC en utilisant des procédures curatives (résection hépatique, ablation percutanée ou transplantation du foie), en ayant exclu les patients traités par chimio-embolisation (qui est une méthode palliative en général et non curative). L'étude espagnole qui suggère un risque élevé de récurrence du CHC a inclus des patients avec des thérapies non curatives (comme la chimio-embolisation), qui donnent un taux de récurrence précoce élevé. Conclusion : les cancers du foie sont mieux traités en France, mais pour cela, surtout pour les porteurs d'une cirrhose, il ne faut jamais sauter les RDV de dépistage par échographie, car le CHC ne peut être traité avec succès qu'à la condition d'être détecté précocement.

Première étude avec des AVD chez des adolescents

Le premier essai chez des adolescents (entre 12 et 17 ans) qui a évalué les AVD chez des adolescents porteurs du VHC utilisait Harvoni (sofosbuvir-lédipasvir), pendant 12 semaines et à la dose classique des adultes. La prévalence de l'hépatite C chez les enfants est faible en Europe et aux Etats-Unis (0,4%), mais est élevée dans certains pays (6% en Egypte). L'essai s'est déroulé aux Etats-Unis et en Angleterre, sur 100 adolescents entre 12 et 17 ans, tous avec un virus de génotype 1 (1a à 80%, plus difficile à éradiquer). Dans une très large majorité, ils avaient été contaminés par la transmission mère-enfant. Un participant sur cinq avait déjà été traité pour son VHC avec l'interferon+ribavirine, sans succès. La plupart avait une charge virale VHC importante (> à 800 000 copies/ml).

Une étude pharmacocinétique (PK) a été effectuée le 10ème jour pour confirmer que la dose adulte était appropriée pour cette population adolescente.

Douze semaines après la fin du traitement, le virus était indétectable chez 97% des participants, car trois ados ont été « perdus de vue ». Le virus était indétectable chez deux d'entre eux à la fin du traitement. Pour le troisième, le virus était indétectable après quatre semaines de traitement, puis les investigateurs ne l'ont plus revu. Sur les 96 ados qui ont atteint la semaine post-traitement 4, tous ont atteint RVS4 (100%, 96/96). Et les 78 patients qui sont arrivés à 12 semaines après le traitement ont un taux de succès virologique de 100% (RVS12 :100%, 78/78). Chez les ados traités antérieurement pour leur hépatite C, les 12 semaines d'AVD ont été 100% efficaces.

Près des trois quarts des ados ont rapporté des effets indésirables, mais aucun n'a interrompu le traitement. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des maux de têtes, de la fatigue, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Des anomalies biologiques transitoires ont été décelées chez 9% des participants, ainsi qu'une anémie modérée transitoire.

Conclusion : Les 12 semaines d'Harvoni ont conduit à des taux de RVS très élevés (entre 97 et 100 %) et le traitement a été assez bien toléré. Une évaluation plus poussée est en cours chez les enfants âgés de 3 à 11 ans .

Ces traitements n'ont pas encore l'AMM pour les enfants/ado de moins de 18 ans. Quelques enfants/ados ont été traités en France, avec une dérogation, lorsque leur fibrose évoluait ou s'ils avaient des symptômes gênants. Sinon, les médecins attendent leur majorité pour les traiter.

Option sofosbuvir+daclatasvir pour le génotype 2

Pour le génotype 2, la seule option officielle est le sofosbuvir avec de la ribavirine, qui n'est pas optimale et entraîne pas mal de rechutes virologiques (et d'anémie). L'association sofosbuvir+daclatasvir est une des options de traitement proposée par l'AFEF pour le traitement des génotypes 2, avec un niveau de preuve faible. Deux études la confortent.

La 1ère étude américaine a analysé les données de 108 patients de génotype 2 naïfs ou

prétraités inclus dans des études de phases 2 ou 3, cirrhotiques ou non, traités par sofosbuvir+daclatasvir plus ou moins RBV pendant 12 ou 24 semaines. La RVS12 a été de 97%.

La 2ème étude concernait 19 patients italiens de génotype 2, intolérants à la ribavirine, pour différentes raisons (rénales, anémie), traités par sofosbuvir+daclatasvir 12 semaines pour les non cirrhotiques (8) et 24 semaines pour les cirrhotiques (11). Le traitement a été bien toléré et, quelle que soit la durée du traitement, la RVS12 a été de 100%.

Les résultats de ces 2 études confirment que ce traitement est efficace mais la durée optimale de traitement reste à définir en fonction des profils des patients.

ASTRAL 5 : sofosbuvir/velpatasvir 12 semaines chez les patients co-infectés VIH/VHC :

L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa, pas encore commercialisée), chez des patients co-infectés VIH/VHC. Cent six patients co-infectés VIH/VHC naïfs ou prétraités, de tous génotypes (1 à 4), avec ou sans cirrhose et charge virale du VIH indétectable sous traitement antirétroviral ont été inclus et ont reçu Epclusa, 1 cp /par jour, pendant 12 semaines. Il y avait 86 % d'hommes, 29 % étaient en échec d'un traitement antérieur (principalement PEG-interferon-ribavirine) et 18% avaient une cirrhose compensée. Le taux global de RVS12 était de 95 % (92 à 100 % selon les génotypes). La cirrhose et le fait d'être naïf ou prétraité n'ont pas eu d'impact sur la RVS. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue (25 %), les céphalées (13 %), les douleurs articulaires (8 %) et les nausées (7 %), d'intensité modérée. Cette association pendant 12 semaines chez les patients co-infectés VIH/VHC de G1, G2, G3 et G4 entraîne un taux de RVS12 de 95 % (100 % chez les cirrhotiques et 97 % chez les prétraités), avec une bonne tolérance.

Harvoni dans la "vraie vie" : 8 semaines OK si respect des critères

Des données de "vraie vie" de la cohorte allemande (Deutsches Hepatitis C-Register), qui a inclus environ 9 300 patients ont été présentées : elles portent sur environ 2 000 patients ayant été traités par Harvoni (SOF/LDV ± RBV) pendant 8 ou 12 semaines. La majorité des patients avaient un génotype 1 (96%) et 4% de géno 4. Les résultats montrent des taux élevés de RVS12, avec des taux comparables selon que la durée du traitement est de 8 ou 12 semaines et sans bénéfice particulier de l'ajout de RBV. Une rechute post-traitement n'a concerné que 9 patients, tous traités pendant 8 semaines. Parmi ces patients, 2 présentaient une cirrhose Enfin, les données de tolérance en "vraie vie" confirment celles issues des essais randomisés avec très peu d'arrêts de traitement pour effets indésirables sévères. Le schéma 8 semaines= 93% de RVS12, le schéma 12 semaines =95% de RVS12.

Les critères de succès du schéma 8 semaines, déjà connus (naïfs de traitement, non-cirrhotiques, charge virale du VHC < 6 millions UI/ml) n'ont pas été respectés chez certains patients. Ces données confirment l'intérêt de ce schéma court si les critères sont respectés.

Les AVD d'Abbvie dans la vraie vie (allemande, espagnole)

> Cette étude de la cohorte allemande "vraie vie" (cohorte DHC-R) montre des résultats d'efficacité et de tolérance du traitement ombitasvir +paritaprévir + dasabuvir ± ribavirine (RBV), chez des patients porteurs d'un génotype 1 ou ombitasvir +paritaprévir pour les génotypes 4. Mille patients (26% GT1a, 60 % GT1b, 12 % G4), dont 22 % en cirrhose et 60% en échec d'un traitement antérieur) ont été traités et la RVS était disponible pour 543 d'entre eux. Les événements indésirables (en majorité légers ou modérés) les plus fréquents étaient : fatigue, démangeaisons, maux de tête et insomnie. Les taux de RVS en fonction des génotypes : 95% pour les 1a, 97% pour les 1b et 100% pour les 4. Seuls 6 patients (1,1 %) ont présenté une rechute virologique.

> L'étude espagnole a inclus 1746 patients (dont la moitié en cirrhose) avec un génotype 1 traités par paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir ± ribavirine (PrOD pour les intimes) +/- RBV pendant 12 à 24 semaines. L'analyse porte sur 1567 patients ayant atteint la RVS4. La moitié des patients étaient naïfs d'AVD, les autres rechuteurs ou non répondeurs. Plus de la moitié ont reçu de la ribavirine en plus. 92% ont été traités 12 semaines et 8% 24 semaines. Le taux de RVS12 de 97 % confirme l'efficacité. Mais il y a eu 8 décès dont trois liés au

traitement (acidose lactique, insuffisance hépatique aiguë et décompensation hépatique) et 8 cas de décompensation hépatique. L'âge et la sévérité de la cirrhose étaient liés à la survenue de ces effets indésirables graves. Cette étude confirme qu'il ne faut pas donner la PrOD d'Abbvie aux patients en cirrhose Child B et C (car risque accru de décompensation hépatique).

Zepatier chez des patients avec des maladies héréditaires hématologiques et le VHC
Les patients ayant une maladie héréditaire hématologique ont toujours été exclus des essais thérapeutiques. Le but de cette étude a été d'évaluer, contre placebo, l'efficacité et la tolérance de grazoprévir + elbasvir (Zepatier, Merck) pendant 12 semaines chez 29 patients avec une drépanocytose, 61 avec une β -thalassémie et 69 avec une hémophilie A/B ou maladie de Willebrand. L'efficacité a été bonne (RVS12 de 92% à 98% selon les génotypes). Il y a eu un impact négatif de l'existence de mutations de résistance initiales. Le profil de tolérance était bon.

Trithérapie pour retraiter des patients en échec

L'efficacité et la tolérance de la combinaison sofosbuvir + velpatasvir (inhibiteur NS5A de 2ème génération) + GS-9857 (inhibiteur de protéase de 2ème génération, actif sur tous les génotypes), en 1 fois/j, pendant 12 semaines, ont été présentées dans deux études :

> La 1ère a inclus 128 patients en échec (de géno 1 à 6), avec ou sans cirrhose, 21 % étaient naïfs d'AVD (échec bithérapie interféron-ribavirine). Des mutations de résistance initiales ont été détectées chez 60 % des patients. Ces mutations ont été sans impact sur la RVS12 (100 % pour les patients sans mutations et 99 % pour ceux avec). Un seul patient de génotype 3 avec cirrhose et mutation détectée au départ a rechuté 8 semaines après la fin du traitement. Les événements indésirables rapportés étaient les céphalées, la fatigue, la diarrhée et les nausées ; la plupart étaient d'intensité modérée, mais il y a eu 2 effets sévères. Le traitement par SOF/VEL + GS-9857 pendant 12 semaines de patients VHC de G1-6, prétraités, a permis d'obtenir un taux de RVS12 de 99 %, y compris chez ceux en échec d'AVD, sans impact des mutations de résistance initiales et avec une bonne tolérance.

> La même trithérapie de Gilead (SOF/VEL/GS-9857), avec ou sans ribavirine, 12 semaines, a été évaluée chez des patients de Géno 1, tous prétraités par AVD (parfois plusieurs fois), incluant des patients cirrhotiques. Quarante-neuf patients ont été randomisés et traités. 75% des patients avaient des mutations de résistance au départ. Il y avait une majorité d'hommes (65 %), de Caucasiens (80%), et de génotype 1a (88%, le plus embêtant des géno 1). La cirrhose était présente chez 50% des patients. 40% avaient déjà reçu un inhibiteur de NS5A (famille daclatasvir, ledipasvir), 52% avaient été exposés à une classe d'AVD, 26% avaient déjà reçu 2 classes d'AVD et 20% avaient déjà reçu 3 classes d'AVD. Le taux de RVS12 était de 98% (une seule rechute), avec les mêmes effets indésirables que dans la 1ère étude.

Nouvelle combinaison chez les patients de génotype 1 en échec et des naïfs de génotype 3

> L'étude d'Abbvie, MAGELLAN-I, a utilisé sa nouvelle association ABT-493 et ABT-530 (1 fois/j) chez les patients de génotype 1, non cirrhotiques, en échec d'un traitement par AVD.

Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ABT-493 (inhibiteur de protéase) et d'ABT-530 (inhibiteur de NS5A), tous deux pangénotypiques, chez 50 malades non cirrhotiques, en échec d'un précédent traitement contenant au moins un AVD (boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir). Plusieurs doses des deux molécules étaient comparées. Les résultats sont excellents en termes d'efficacité (selon les doses, de 95% à 100%). Les mutations de résistance initiales ne semblent pas avoir d'impact. La ribavirine semble inutile. Le profil de tolérance a été très bon, sans arrêt de traitement. Le développement se poursuit, chez des patients cirrhotiques de génotype 1, 4, 5 et 6.

> Cette même combinaison ABT-493 et ABT-530 a été testée chez 29 patients naïfs de génotype 3, pendant 8 semaines chez des patients non cirrhotiques et pendant 12 semaines avec ou sans ribavirine chez des patients ayant une cirrhose compensée. L'efficacité a été remarquable (100% de RVS12), avec une très bonne tolérance. Les événements indésirables les plus fréquents étaient les céphalées et la fatigue.

