



AFEFoie



@AFEFoie



## Traitement des hépatites virales C

### Avis d'experts n° 3 – septembre 2014

M. Bourlière (Marseille) – JP. Bronowicki (Nancy) – Ch. Hézode (Créteil) – D. Larrey (Montpellier) –

V. de Lédighen (Bordeaux) – V. Leroy (Grenoble) – S. Pol (Paris) – L. Serfaty (Paris) – A. Tran (Nice) – F. Zoulim (Lyon)

#### Préambule

Le traitement des hépatites chroniques virales C évolue chaque jour. En attendant les recommandations de l'AFEF dans la prise en charge des malades infectés par le virus de l'hépatite C prévues le 29 mai 2015, l'AFEF propose des avis d'experts quant aux choix des traitements de l'hépatite C. Ces avis d'experts sont actualisés régulièrement en fonction de l'état des connaissances. Ces avis d'experts tiennent compte aussi des recommandations d'autres sociétés savantes (EASL, AASLD). Cet avis d'expert est l'avis numéro 3.

#### Médicaments disponibles en 2014

A l'heure actuelle, l'utilisation des nouveaux traitements doit se faire dans le cadre de leur indication d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) car leur prix n'est pas encore fixé. Les indications du traitement sont donc les patients avec maladie sévère (F3F4), les patients en pré et post-transplantation d'organe, les patients avec manifestations extra-hépatiques (vascularites), et les patients en dialyse.

Les médicaments disponibles en 2014 (et probablement en 2015) sont :

- Inhibiteurs de protéase : Simeprevir (ABT-450/ritonavir)
- Inhibiteurs de NSSA : Daclatasvir (Ledipasvir et Ombitasvir)
- Inhibiteurs de NS5B : Sofosbuvir (Dasabuvir)

#### Règles de prudence

Les avis d'experts tiennent compte exclusivement des études cliniques (publiées sous forme d'articles ou de résumés dans des congrès avec comité de lecture) dont la plupart portent sur de petits effectifs. Dans certains cas, aucune étude n'est disponible et les avis d'experts sont le résultat d'analogies à partir d'étude avec des médicaments de la même classe thérapeutique.

Le terme NR (non-répondeur) correspond aux malades avec non-réponse partielle ou non-réponse nulle à un précédent traitement par interféron pégylé et ribavirine.

Les avis d'experts sont indiqués par ordre de préférence.

| <b>Génotype 1</b>           | Ordre | Traitement                                    | Durée (semaines) |
|-----------------------------|-------|---|------------------|
| Naif & rechuteur            | 1     | Sofosbuvir + Simeprevir                       | 12               |
|                             | 2     | Sofosbuvir + Daclatasvir                      | 12               |
|                             | 3     | Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine * | 12               |
| Non-répondeur (NR)          | 1     | Sofosbuvir + Simeprevir                       | 12               |
|                             | 2     | Sofosbuvir + Daclatasvir                      | 12 ou 24 **      |
| NR Telaprevir ou Boceprevir | 3     | Sofosbuvir + Daclatasvir                      | 24               |

\* Chez les malades cirrhotiques, le taux de réponse virologique soutenue avec ce schéma est d'environ 80%

\*\* Il existe peut-être un bénéfice à traiter ces malades durant 24 semaines. Cependant, les avis des experts sont partagés. En raison des contraintes économiques, certains experts conseillent un traitement de 12 semaines. En cas de rechute, ils conseillent alors un traitement de 24 semaines.

| <b>Génotype 2</b> | Ordre | Traitement                                  | Durée (semaines) |
|-------------------|-------|---|------------------|
| Naif & rechuteur  | 1     | Sofosbuvir + ribavirine                     | 12               |
| Non-répondeur     | 1     | Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine | 12               |
|                   | 2     | Sofosbuvir + ribavirine                     | 16               |

| <b>Génotype 3</b>         | Ordre | Traitement                                  | Durée (semaines) |
|---------------------------|-------|---|------------------|
| Naif                      | 1     | Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine | 12               |
|                           | 2     | Sofosbuvir + ribavirine                     | 24               |
|                           | 3     | Sofosbuvir + Daclatasvir                    | 24               |
| Rechuteur & Non-répondeur | 1     | Sofosbuvir + Daclatasvir                    | 24               |
|                           | 1     | Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine | 12               |
|                           | 3     | Sofosbuvir + ribavirine                     | 24               |

| <b>Génotype 4</b>  | Ordre | Traitement                                  | Durée (semaines) |
|--------------------|-------|---|------------------|
| Naif & rechuteur   | 1     | Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine | 12               |
|                    | 2     | Sofosbuvir + Simeprevir                     | 12               |
|                    | 2     | Sofosbuvir + Daclatasvir                    | 12               |
|                    | 4     | Sofosbuvir + ribavirine                     | 24               |
| Non-répondeur (NR) | 1     | Sofosbuvir + Simeprevir                     | 12               |
|                    | 1     | Sofosbuvir + Daclatasvir                    | 12 ou 24 **      |
|                    | 3     | Sofosbuvir + ribavirine                     | 24               |

\*\* Il existe peut-être un bénéfice à traiter ces malades durant 24 semaines. Cependant, les avis des experts sont partagés. En raison des contraintes économiques, certains experts conseillent un traitement de 12 semaines. En cas de rechute, ils conseillent alors un traitement de 24 semaines.

| <b>Génotypes 5 &amp; 6</b> | Ordre | Traitement                                  | Durée (semaines) |
|----------------------------|-------|---|------------------|
| Naif                       | 1     | Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine | 12               |
|                            | 2     | Sofosbuvir + Daclatasvir                    | 12               |
| Rechuteur & Non-répondeur  | 1     | Sofosbuvir + Daclatasvir                    | 12               |

## Cas particuliers

### **Cirrhose décompensée ou malade en attente de transplantation hépatique**

Les traitements comportant de l'interféron sont contre-indiqués. L'avis d'un Centre expert est recommandé. Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés ci-dessus peuvent être utilisés.

### **Malade dialysé**

Le traitement par interféron pégylé et ribavirine est toujours possible mais les combinaisons d'antiviraux directs devraient augmenter significativement la réponse virologique soutenue. Aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est actuellement disponible chez ces malades avec ces combinaisons. Le traitement de ces

### **Malade transplanté**

Le traitement de ces malades nécessite l'avis de centres experts (11). Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés ci-dessus peuvent être utilisés. Une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses (11).

### **Co-infection VHC VIH**

Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés chez les malades mono-infectés par le VHC peuvent être utilisés. Une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses (11).

### **Co-infection VHC VHB**

Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés chez les malades mono-infectés par le VHC peuvent être utilisés. Si la charge virale du VHB est significative, un traitement anti-VHB par analogue nucléosidique/nucléotidique est indiqué (11).

### **Vascularites symptomatiques**

Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés ci-dessus peuvent être utilisés. Le bénéfice de l'interféron pégylé chez ces malades (rapport bénéfice – risque quant aux effets indésirables) doit être bien évalué avant le traitement.

## Références

1. NEUTRINO & FISSION. Lawitz E et al. N Engl J Med 2013;368:1878-87
2. Sulkowski M et al. N Engl J Med. 2014;370:211.
3. COSMOS. Lawitz E, et al. Lancet 2014.
4. LONESTAR. Lawitz E et al. Lancet. 2014;383:515-23.
5. LONESTAR 2. Lawitz E et al. Lancet Infect Dis 2013;13:401-408.
6. VALENCE. Zeuzem S et al. N Engl J Med 2014;370:1993-2001.
7. ELECTRON. Gane EJ et al. N Engl J Med 2013;368:34-44.
8. Ruane PJ et al. EASL2014, P1243.
9. RESTORE. Moreno C et al. EASL 2014, LB1319.
10. FUSION. Jacobson I et al. N Engl J Med 2013;368:1867-77.
11. EASL clinical practice Guidelines. J Hepatol 2014;60:392-420.
12. ION1. Afdhal N et al. N Engl J Med 2014;370:1889-98.
13. ION2. Afdhal N et al. N Engl J Med 2014;370:1483-93.
14. ION3. Kowdley KV et al. N Engl J Med 2014;370:1879-88.