



Association reconnue d'utilité publique

## Traitement des hépatites virales C

### Avis d'experts 4 – décembre 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 4.

#### Médicaments disponibles actuellement

A l'heure actuelle, l'utilisation des nouveaux traitements doit se faire dans le cadre de leur indication

- d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le Sofosbuvir (en respectant les conditions de son remboursement)
- d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour les autres (même s'ils ont l'AMM) car leur prix n'est pas encore fixé.

Les médicaments actuellement disponibles sont

- Inhibiteurs de protéase : Simeprevir (OLYSIO®)
- Inhibiteurs de NS5A : Daclatasvir (DAKLINZA®)
- Inhibiteurs de NS5B : Sofosbuvir (SOVALDI®)
- Combinaison inhibiteur de Sofosbuvir et de Ledipasvir (HARVONI®)

Les détails des indications de chaque médicament sont indiqués à la fin de ce document.

#### 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). Les études avec un grand nombre de malades ont été privilégiées. Le coût du traitement a parfois été un critère de recommandation. 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.

Le terme de cirrhose décompensée comprend les cirrhoses Child B ou C ou les cirrhoses avec taux de plaquettes < 100 G/L ou albumine < 35 g/L.

Enfin, le Journal Officiel du 4 novembre 2014 a précisé les conditions de remboursement du Sofosbuvir : «Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités de cette spécialité pharmaceutique est subordonné au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante: l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue, dans les pôles de référence hépatites, d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. » Le Sofosbuvir est le seul médicament autorisé pour les malades F2 « sévères ».

## Options thérapeutiques selon le génotype et la sévérité de la maladie hépatique

Génotype 1	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
<b>Fibrose F3F4</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	2	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	3	Sofosbuvir + Simeprevir *	12
Echec Telaprevir ou Boceprevir	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + ribavirine	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	24
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir	1	Avis d'expert recommandé	
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
<b>Fibrose F2 « sévère »</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Attendre quelques mois	

\* uniquement pour les malades de génotype 1b

Génotype 2	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
<b>Fibrose F3F4</b>			
Naif & rechuteur	1	Sofosbuvir + ribavirine	12
Non-répondeur	1	Sofosbuvir + ribavirine	16
Echec Sofosbuvir + ribavirine	1	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
<b>Fibrose F2 « sévère »</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + ribavirine	12

Génotype 3	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
<b>Fibrose F3F4</b>			
Naif	1	Sofosbuvir + Daclatasvir *	24
	2	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24
	3	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
Rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24
	2	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24
	3	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + ribavirine	1	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24
	1	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir	1	Avis d'expert recommandé	
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24
	2	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24
<b>Fibrose F2 « sévère »</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + ribavirine	24

\* L'adjonction de ribavirine peut être discutée au cas par cas.

<b>Génotype 4</b>	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
<b>Fibrose F3F4</b>			
Naif & rechuteur	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	2	Sofosbuvir + Simeprevir	12
Non-répondeur	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	2	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + ribavirine	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	24
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	24
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir	1	Avis d'expert recommandé	
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	24
<b>Fibrose F2 « sévère »</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Attendre quelques mois	

<b>Génotype 5</b>	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
<b>Fibrose F3F4</b>			
Naif	1	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
	2	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	2	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
Rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	3	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
<b>Fibrose F2 « sévère »</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Attendre quelques mois	

<b>Génotype 6</b>	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
<b>Fibrose F3F4</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	2	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
<b>Fibrose F2 « sévère »</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Attendre quelques mois	

### **Cas particuliers**

#### **Malade en attente de transplantation hépatique**

Les traitements comportant de l'interféron sont contre-indiqués. Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés ci-dessus peuvent être utilisés.

#### **Malade dialysé**

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est actuellement disponible chez ces malades avec ces combinaisons. Le traitement de ces malades nécessite l'avis de centres experts.

### **Malade transplanté**

Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés ci-dessus peuvent être utilisés. Une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses.

### **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.

### **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.

### **Vascularites symptomatiques**

Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés ci-dessus peuvent être utilisés.

### **Indications de chaque médicament**

Sofosbuvir : SOVALDI®

Selon le Journal Officiel du 4 novembre 2014, le Sovaldi® est remboursé dans les indications suivantes :

- en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte présentant un stade de fibrose hépatique F2 sévère, F3 ou F4
- en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte infecté concomitamment par le VIH, quel que soit le stade de fibrose hépatique
- en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte atteint de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique, quel que soit le stade de fibrose hépatique
- en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte atteint de lymphome B associé au VHC quel que soit le stade de fibrose hépatique

Simeprevir : OLYSIO®

L'Olysis® doit être prescrit selon ses indications d'ATU de cohorte : traitement de l'infection VHC chez les malades de génotype 1 ou 4 en association avec d'autres médicaments chez les patients qui ont une maladie à un stade avancé (fibrose hépatique F3/F4 ou manifestations extra-hépatiques du VHC)

Daclatasvir : DAKLINZA®

Le Daklinza® doit être prescrit selon ses indications d'ATU de cohorte:

- maladie à un stade avancé (fibrose hépatique F3/F4 ou manifestations extra-hépatiques du VHC)
- malade sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale
- malade ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC

Sofosbuvir + Ledipasvir : HARVONI®

L'Harvoni® doit être prescrit selon ses indications d'ATU de cohorte:

- maladie à un stade avancé (fibrose hépatique F3/F4 ou manifestations extra-hépatiques du VHC)
- malade sur liste d'attente pour une transplantation hépatique
- malade ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC
- malade transplanté rénal

## 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. J Hepatol 2014 (in press).
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.
15. SIRIUS. Bourlière M et al. Lancet 2014 (soumis)

[www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr)