

Hépatite C : vers un traitement oral ?

➔ **Christophe Hézode**

(✉) Hôpital Henri Mondor, Service d'Hépatologie, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil

E-mail : christophe.hezode@hmn.aphp.fr

Introduction

Le traitement de l'hépatite chronique C est fondé sur la prise d'interféron alpha depuis 1986. Au cours des dernières années, il a beaucoup évolué, permettant progressivement une amélioration des taux d'éradication du virus de l'hépatite C (VHC). La mise au point d'une forme retard, interféron pégylé, a permis une administration hebdomadaire associée à une optimisation de l'efficacité et de la tolérance du traitement. L'introduction de la ribavirine en association avec l'interféron standard puis avec l'interféron pégylé a permis d'augmenter significativement les taux de guérison. Aujourd'hui, cette bithérapie pégylée reste le traitement de référence chez les malades infectés par un génotype non 1. Ce traitement reste sub-optimal puisqu'il est associé à des taux de guérison de 40 à 70 % en fonction des génotypes. La durée d'administration est longue, de l'ordre de 24 à 48 semaines, associée à la survenue de nombreux effets indésirables. Depuis 2011, les 2 premiers inhibiteurs de la protéase du VHC, le telaprevir et le boceprevir, ont reçu une autorisation de mise sur le marché. Ces molécules sont utilisées sous forme d'une trithérapie en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Cette trithérapie est actuellement le traitement de référence chez les malades infectés par un génotype 1, puisqu'elle a permis une augmentation du taux de réponse virologique soutenue (RVS) de l'ordre de 20 à 25 % par rapport à la bithérapie pégylée. Cet accroissement d'efficacité est associé à la survenue de nouveaux effets indésirables ou d'une fréquence et/ou d'une sévérité augmentées d'effets indésirables connus. C'est le cas des complications dermatologiques liées à l'utilisation du telaprevir et de l'anémie liée à l'administration du telaprevir ou du boceprevir, amplifiée par l'utilisation concomitante de la ribavirine. Par ailleurs, l'utilisation de ces

deux inhibiteurs est complexe, en particulier chez les malades ayant des comorbidités, en raison de nombreuses interactions médicamenteuses. Ainsi, l'enthousiasme initial a progressivement été remplacé par une certaine déception et une attente de nouveaux traitements optimaux qui associeraient efficacité élevée, bon profil de tolérance, administration orale sans interféron pégylé de courte durée.

Différentes classes d'antiviraux

L'activité antivirale de l'interféron alpha consiste essentiellement en la réduction de la production du VHC dans les hépatocytes grâce à l'activation intracellulaire de gènes qui codent pour des protéines qui ont des propriétés antivirales. Il a été clairement établi que l'action de l'interféron alpha variait d'un individu à l'autre, liée au terrain génétique, comme le génotype de l'IL28B. L'utilisation de l'interféron alpha pour le traitement de l'hépatite chronique C est remise en cause en raison de la mise au point d'autres inhibiteurs de la réplication du VHC plus puissants, indépendants du terrain génétique du malade, administrés oralement et générant peu d'effets indésirables. La mise au point de ces molécules au cours de ces dernières années est liée à la connaissance des différentes étapes et acteurs du cycle viral du VHC. Virtuellement, chaque étape est une cible potentielle pour la mise au point d'inhibiteurs. La synthèse des protéines virales et la réplication sont les deux cibles principales d'action des inhibiteurs spécifiques du VHC. Les inhibiteurs de la protéase (NS3/4A) bloquent la maturation des protéines virales après la synthèse de la polyprotéine précurseur. Le telaprevir et le boceprevir représentent les deux premiers inhibiteurs de la première vague de la première génération. Bien que ces inhibiteurs aient une

Objectifs pédagogiques

- Connaître les différentes classes d'antiviraux
- Connaître les nouvelles trithérapies avec interféron
- Quels sont les résultats et la tolérance des médicaments oraux de l'interféron
- Définir les futures combinaisons de traitement de l'hépatite chronique C

Conflits d'intérêts

Orateur ou consultant pour Abbvie, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche.

Antiviraux	Pangénotypique	Efficacité	Résistance	Tolérance
Inhibiteurs de protéase 1 ^{re} génération/vague				
Nouveaux inhibiteurs de protéase				
Inhibiteurs de NS5A				
Inhibiteurs de polymérase non-nucléos(t)idiques				
Inhibiteurs de polymérase nucléotidiques				

 Profil favorable
  Profil intermédiaire
  Profil moins favorable

Figure 1. Comparaison des profils des différents antiviraux directs

puissante activité antivirale, il existe plusieurs limitations. Les inhibiteurs de protéase sont très spécifiques car la séquence aminoacidique du domaine de la protéase NS3 diffère significativement entre les génotypes du VHC. Ainsi, l'activité antivirale est très variable d'un génotype à l'autre, rapportée principalement sur le génotype 1. Par ailleurs, la barrière génétique à la résistance qui est définie par le nombre de substitutions aminoacidi-ques requises pour conférer une résistance à la molécule est globalement faible pour le telaprevir et le boceprevir (Fig. 1). Les molécules de la deuxième vague de la première génération comme asunaprevir, simeprevir, faldaprevir et ABT-450, sont également puissantes, la couverture génotypique étant plus étendue à l'exception du génotype 3, mais la barrière contre la résistance reste faible. Enfin, les inhibiteurs de protéase de deuxième génération comme le MK5172, ont une meilleure couverture génotypique (efficacité totale sur tous les génotypes exceptée pour le génotype 3 pour lequel elle est partielle) et la barrière contre la résistance est également améliorée (Fig. 1).

Plusieurs familles d'inhibiteurs de la production de nouveaux génomes viraux (réplication virale) ont été mises au point, utilisant différents mécanismes. Les analogues de nucléotides ou de nucléosides bloquent la synthèse de la chaîne d'ARN en étant incorporés en son sein par la polymérase virale (NS5B). Ces inhibiteurs de la polymérase, comme le sofosbuvir, ont une activité antivirale puissante et pangénotypique associée à une barrière contre la résistance élevée (Fig. 1). En revanche, les inhibiteurs non nucléosidiques de

la polymérase, comme deleobuvir, ABT-333 et BMS-791325, dont le mécanisme d'action est une altération de la fonction catalytique de la polymérase par un changement conformationnel, ont généralement une activité antivirale moins puissante restreinte au génotype 1 et associée à une barrière contre la résistance faible (Fig. 1). Ainsi, ces inhibiteurs de la polymérase non nucléotidique ne peuvent pas représenter le pilier d'une combinaison antivirale mais sont plutôt des molécules d'appoint souvent utilisées en tant que troisième molécule d'une combinaison antivirale orale.

La protéine virale NS5A joue un rôle important de régulation de l'activité catalytique de la polymérase. Des inhibiteurs de la protéine NS5A, comme daclatasvir, ledipasvir, ABT-267 et PPI-668, ont une activité antivirale puissante quasi pangénotypique mais celle-ci peut varier d'une molécule à l'autre et d'un génotype à l'autre. La barrière génétique contre la résistance de ces molécules est élevée, à l'exception du génotype 1a (Fig. 1). Des inhibiteurs de NS5A de deuxième génération, comme MK8742, sont en cours de développement et auraient une activité antivirale puissante et une barrière contre la résistance élevée pour tous les génotypes.

Enfin, les inhibiteurs de la cyclophiline inhibent la réplication virale en ne bloquant pas l'activité d'une protéine du VHC mais en inhibant la cyclophiline A, protéine de l'hôte présente dans les hépatocytes, qui interagit avec la protéine NS5A et la polymérase virale. L'activité antivirale est puissante et pangénotypique puisque le mécanisme d'action ne cible pas le VHC. La barrière contre la résistance est élevée

et ces molécules qui inhibent la ciclosporine A sont dénuées d'activité anticancérine immunosuppressive.

Nouvelles trithérapies avec interféron

Inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase de la deuxième vague de la première génération vont remplacer prochainement le telaprevir et le boceprevir en raison d'une efficacité au moins similaire, d'une proportion de malades pouvant bénéficier d'un traitement court plus importante, d'un profil de tolérance meilleur et d'une simplification d'administration (une prise quotidienne).

L'efficacité et la tolérance d'une trithérapie combinant simeprevir (150 mg/jour), interféron pégylé et ribavirine ont été évaluées dans deux essais de phase III chez des malades naïfs infectés par un génotype 1. Les taux de RVS étaient de 84 %, 73 % et 60 % chez les malades F0-F2, F3 et F4, respectivement. La proportion de malades éligibles pour un traitement court de 24 semaines (réponse virologique rapide) était de 88 % avec une éradication du VHC chez 88 % d'entre eux. La présence de la mutation Q80K avant l'instauration du traitement, observée uniquement chez les malades infectés par le génotype 1a, était associée à un taux plus faible de guérison : 58 % (génotype 1a avec Q80K) versus 84 % (génotype 1a sans Q80K) versus 85 % (génotype 1b) (Fig. 2). Chez les malades prétraités rechuteurs, une autre étude de phase III a montré des taux élevés de RVS quel que soit le stade de fibrose, suggérant que ces malades étaient de bons candidats à cette trithérapie : 82 %, 73 % et 74 % chez les malades F0-F2, F3 et F4, respectivement. Environ 90 % des malades recevaient un traitement court de 24 semaines avec un taux de RVS de 83 %. La présence de la mutation Q80K chez les malades rechuteurs infectés par le génotype 1a, diminuait significativement l'efficacité de cette trithérapie, une éradication étant obtenue chez 47 % contre 78 %, avec et sans mutation, respectivement. Le génotype 1b était associé à une RVS dans 86 % des cas (Fig. 2). L'ensemble de ces études montre que chez ces malades faciles à traiter, naïfs et rechuteurs, cette trithérapie est très efficace, à l'exception des malades naïfs cirrho-

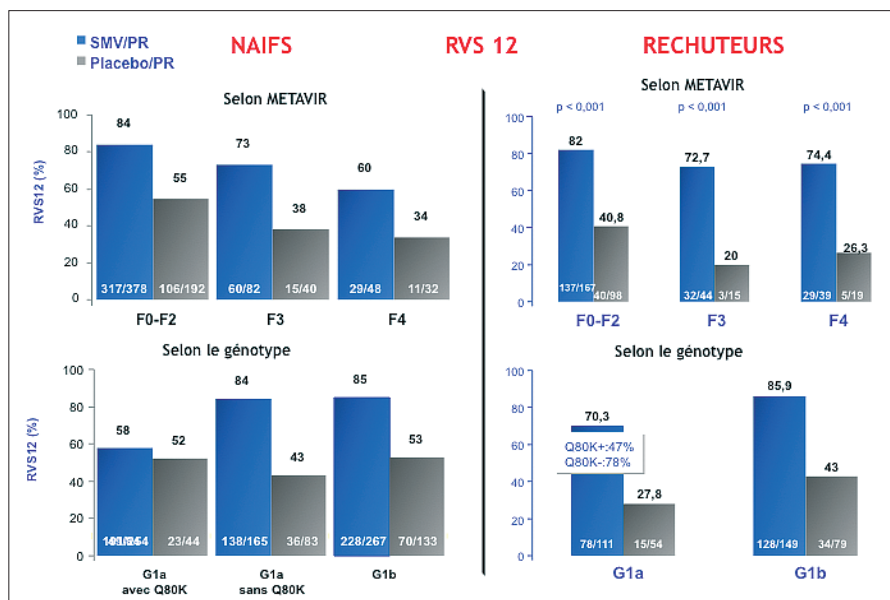


Figure 2. Efficacité de la trithérapie interféron pégylé, ribavirine et simeprevir chez des malades naïfs et rechuteurs

tiques, et permet d'administrer un traitement court de 24 semaines dans la majorité des cas (traitement guidé par la réponse). Le profil de tolérance est bon et la prise du simeprevir est simple (une fois par jour). Cependant, la mutation Q80K doit probablement être cherchée chez les malades de génotype 1a et sa présence doit remettre en cause l'utilisation de cette trithérapie chez ces malades. Chez les malades prétraités, répondeurs partiels ou répondeurs nuls, les seules données disponibles sont issues d'essais de phase II et semblent montrer que cette trithérapie pourrait être une stratégie intéressante chez les malades répondeurs partiels mais peu appropriée chez les malades répondeurs nuls en raison d'un taux de RVS voisin de celui rapporté avec le boceprevir et le telaprevir. Les résultats des essais de phase III sont en attente.

Cette trithérapie est en cours d'évaluation des malades infectés par un génotype 4. Une analyse intermédiaire a montré que près de 90 % des malades naïfs et rechuteurs étaient éligibles pour un traitement court de 24 semaines et que le taux de RVS était supérieur à 90 % chez ces malades. Les résultats définitifs de cet essai de phase III seront connus courant 2014.

En résumé, la trithérapie interféron pégylé alpha, ribavirine et simeprevir doit recevoir une autorisation de mise sur le marché en 2014 et deviendra l'un des nouveaux traitements de référence de l'hépatite chronique C de génotype 1 et 4. Une stratégie de traitement guidée par la réponse sera appliquée chez

les malades naïfs et rechuteurs non cirrhotiques, la durée de traitement étant courte (24 semaines) en cas de réponse virologique rapide. Dans tous les autres cas, la durée de traitement restera classique de 48 semaines.

L'efficacité et la tolérance du Faldaprevir, un autre inhibiteur de la protéase de la deuxième vague de la première génération a également été évaluées chez les malades infectés par un génotype 1 dans 3 études de phase II (SILEN-C1, C2 et C3). Chez les patients naïfs, le taux global de RVS était de 83 %, avec la dose de faldaprevir la plus forte et il atteignait 92 % chez les malades qui avaient une réponse virologique rapide et qui étaient traités pendant 24 semaines, la durée d'administration du faldaprevir étant de 12 semaines. Chez les malades traités répondeurs partiels ou répondeurs nuls, sans cirrhose, le taux de RVS le plus élevé était de 50 % chez les répondeurs partiels et de 35 % chez les répondeurs nuls, suggérant de nouveau qu'une trithérapie avec un inhibiteur de la protéase de première génération n'est pas adaptée chez les malades prétraités ayant une réponse nulle. Au cours de ces trois essais, le profil de tolérance du faldaprevir a été marqué par la survenue d'éruptions cutanées, d'une photosensibilité impliquant l'utilisation de crème solaire au long cours pendant le traitement, ainsi qu'une toxicité digestive (nausées, vomissements et diarrhée). Par ailleurs, la prise de faldaprevir peut être associée à une élévation transitoire de la bilirubine libre, liée à

l'inhibition d'un transporteur. Ces résultats ne montrent pas de gain significatif en termes d'efficacité et de tolérance de l'utilisation du faldaprevir par rapport au telaprevir ou au boceprevir à l'exception de l'anémie. Ainsi, le développement et l'utilisation du faldaprevir se fera probablement dans le cadre de combinaisons orales dans le futur.

D'autres inhibiteurs de la protéase de la seconde vague de la première génération et l'inhibiteur de deuxième génération (MK5172) ont été également testés, combinés à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Des résultats intéressants ont été observés au cours de ces études mais, dans le futur, l'utilisation de ces inhibiteurs de la protéase se fera dans le cadre des combinaisons orales et non en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine.

Inhibiteur de la polymérase nucléotidique

Le sofosbuvir, analogue nucléotidique de la polymérase du VHC, est administré à la dose de 400 mg/jour en une prise et a un profil pharmacologique favorable, sans effet de l'alimentation sur l'absorption du médicament et avec des interactions médicamenteuses limitées. Un essai de phase II a montré que 12 semaines de traitement par interféron pégylé, ribavirine et sofosbuvir permettaient d'obtenir une RVS chez environ 90 % des malades et que la prolongation jusqu'à 24 semaines n'était pas associée à un taux de RVS plus élevé. Un essai de phase III (NEUTRINO) a inclus 327 malades naïfs, principalement infectés par le génotype 1 mais également par les génotypes 4, 5 et 6. Le traitement n'était pas guidé par la réponse et la durée du traitement était de 12 semaines pour tous les malades, même en cas de cirrhose. L'étude n'était pas contrôlée et le taux de RVS rapportée avec la trithérapie a été comparé à un taux « historique » de 60 %. Une virosuppression a été obtenue chez tous les malades, plus de 90 % ayant un ARN du VHC indétectable dès la deuxième semaine de traitement. Une éradication du VHC a été obtenue globalement chez 89 % des malades et chez 93 % des non cirrhotiques. La cirrhose avait un impact négatif sur la réponse, mais 80 % des malades ayant une cirrhose éliminaient le VHC, ce chiffre étant le plus élevé jamais observé chez ces malades. L'autre facteur indépendant lié à la

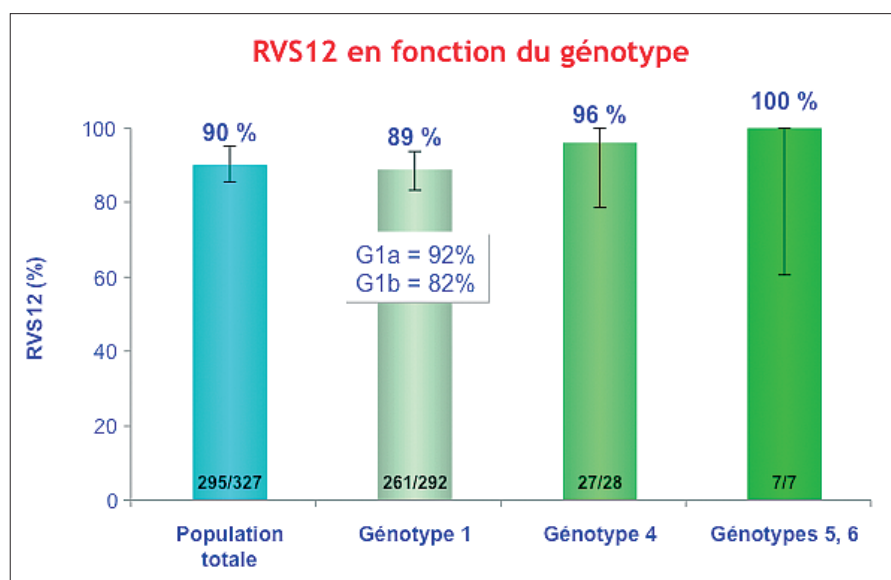


Figure 3. Efficacité de la trithérapie interféron pégylé, ribavirine et sofosbuvir chez des malades naïfs

réponse était le génotype de l'IL28B, ces malades CC répondant mieux que les non CC. Le taux de RVS était 10 % supérieur chez les malades de génotype 1a (92 %) comparés à ceux de génotype 1b (82 %) (Fig. 3). Cette différence pourrait être due au fait que la proportion de malades non CC et cirrhotiques était plus élevée chez les malades de génotype 1b par rapport à ceux de génotype 1a. Aucun échappement thérapeutique n'a été rapporté en cours de traitement et tous les échecs virologiques étaient liés à la survenue d'une rechute, sans émergence de variants résistants. La survenue d'une rechute suggère que pour certains malades, notamment ceux ayant une cirrhose, la prolongation du traitement pourrait permettre d'augmenter le RVS. La tolérance de cette trithérapie était globalement bonne, aucun effet indésirable nouveau n'a été rapporté et le pourcentage d'arrêt prématuré de traitement en raison de la survenue d'effets indésirables n'était que de 2 %. Chez les malades prétraités, aucun résultat n'est disponible avec cette trithérapie, cependant chez les malades naïfs de génotype 1 combinant trois facteurs de mauvaise réponse à l'interféron pégylé et à la ribavirine, incluant IL28B non CC, charge virale forte et stade de fibrose F3-F4, le taux de RVS était de l'ordre de 70 % suggérant que les taux d'éradication virale pourraient être élevés avec cette trithérapie, chez les malades prétraités.

Une RVS a été également rapportée chez 96 % des 28 malades infectés par un génotype 4 et chez les 7 malades infectés par les génotypes 5 et 6 (Fig. 3).

Enfin, cette trithérapie a été évaluée chez des malades infectés par les génotypes 2 et 3, en échec de la bithérapie pégylée. Le nombre total de malades, ainsi que celui des cirrhotiques étaient restreints mais 93 % à 100 % (génotype 2) et 83 % (génotype 3) d'entre eux éliminaient le VHC, suggérant l'intérêt de cette stratégie pour le génotype 3, les combinaisons orales étant très efficaces pour le génotype 2.

En résumé, le sofosbuvir recevra une AMM en 2014 et cette trithérapie, très efficace, courte (12 semaines pour tous les malades), facile à administrer, bien tolérée deviendra l'un des traitements de référence de l'hépatite C pour tous les génotypes, excepté le génotype 2.

Inhibiteur de NS5A

Les résultats de la trithérapie combinant interféron pégylé, ribavirine et daclatasvir (inhibiteur de NS5A en une prise quotidienne) sont limités et issus principalement des essais de phase IIb. Chez les malades naïfs infectés par un génotype 1, une RVS était rapportée chez environ 65 % des malades (gain de 30 % par rapport à la bithérapie pégylée). Le bénéfice était plus prononcé pour le génotype 1b, 87 % versus 31 %, que pour le génotype 1a, 58 % versus 38 %. Cette différence peut être expliquée par une barrière contre la résistance plus élevée pour le génotype 1b que pour le génotype 1a. Les malades qui recevaient un traitement court de 24 semaines (réponse virologique rapide) éradiquaient le VHC dans 83 % des cas. Tous les douze malades infec-

tés par un génotype 4 traités par cette trithérapie (daclatasvir 60 mg/jour) ont éliminé le VHC. Globalement le profil de tolérance était similaire entre les bras trithérapie et le bras contrôle. Chez les malades prétraités, les taux de RVS ne sont pas connus et les taux de réponse à la 12^e semaine de traitement n'étaient que de 57 % et 34 % chez les malades répondeurs partiels et nuls, respectivement, suggérant que cette trithérapie n'est pas adaptée à ces malades en échec.

Une façon d'améliorer l'efficacité de cette trithérapie a été d'associer l'asunaprevir pour aboutir à une quadrithérapie. Une étude de phase II, portant sur 41 malades majoritairement infectés par le génotype 1a, répondeurs nuls sans cirrhose, a montré un taux de RVS supérieur à 90 % avec un bon profil de tolérance pour 24 semaines de quadrithérapie. Les résultats d'une étude de phase III incluant plus de 400 malades en échec dont certains avec cirrhose et infectés par un génotype 4 seront connus courant 2014.

Le daclatasvir a également été évalué chez des malades naïfs infectés par les génotypes 2 et 3. Le but de cette étude contrôlée était de savoir s'il était possible de réduire la durée du traitement à 12 ou 16 semaines avec cette trithérapie chez des malades qui avaient une réponse virologique rapide. Pour le génotype 2, le taux de RVS était de 83 % pour la trithérapie, atteignant 94 % chez les malades traités 16 semaines contre 63 % pour la bithérapie pégylée (24 semaines). Pour le génotype 3, le taux de RVS était de 67 % et 69 % pour la trithérapie, 73 % chez les malades ayant une réponse virologique rapide et de 59 % pour la bithérapie pégylée suggérant l'absence de supériorité de la trithérapie sur la bithérapie pégylée.

En résumé, le daclatasvir en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine semble être principalement efficace chez les malades naïfs infectés par les génotypes 1b, 2 et 4. La quadrithérapie, combinant en plus l'asunaprevir, pendant 24 semaines semble être une stratégie efficace et bien tolérée chez des malades en échec. L'utilisation du daclatasvir qui pourrait recevoir une autorisation d'utilisation temporaire ou de mise sur le marché prochainement devrait être réservée à la quadrithérapie avec interféron pégylé et aux combinaisons antivirales orales.

Traitements oraux de l'hépatite chronique C

Deux grandes approches sont possibles pour le développement de stratégies antivirales orales sans interféron. La première est fondée sur l'administration d'un inhibiteur nucléotidique de la polymérase (sofosbuvir), seul ou en combinaison avec un autre inhibiteur ayant une barrière contre la résistance plus faible comme principalement les inhibiteurs de la protéase et de NS5A, avec ou sans ribavirine. La deuxième stratégie est fondée sur la combinaison de 3 molécules antivirales qui ont à l'échelon individuel une barrière contre la résistance faible, tels les inhibiteurs de la protéase, non nucléosidiques de la polymérase et de NS5A, avec ou sans ribavirine.

Combinaisons orales avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase

L'efficacité et la tolérance du sofosbuvir associé à la ribavirine pendant 12 semaines ont été évaluées et comparées à celle de 24 semaines d'interféron pégylé et de ribavirine.

Chez les malades infectés par un génotype 2, le taux de RVS était supérieur pour le traitement oral par rapport à la bithérapie pégylée quel que soit le stade de fibrose : 98 % *versus* 82 % en l'absence de cirrhose et 91 % *versus* 62 % en cas de cirrhose, respectivement (Fig. 4). Deux durées d'administration, 12 ou 16 semaines, ont été évaluées chez des malades prétraités. Chez les malades n'ayant pas de cirrhose, la durée de 12 semaines de traitement semblait optimale avec une éradication du VHC chez 96 % des malades. En revanche, chez les malades cirrhotiques, la prolongation du traitement jusqu'à 16 semaines était associée à un gain d'efficacité, le taux de réponse virologique soutenue passant de 60 % (12 semaines) à 78 % (16 semaines) (Fig. 4). L'ensemble de ces résultats, obtenus principalement chez des malades américains, a été confirmé dans une étude européenne de phase III, les taux d'éradication virale étaient supérieurs à 90 % à l'exception des malades cirrhotiques en échec où ils étaient de 88 % (Fig. 5). En réalité, 27 malades cirrhotiques prétraités ont été inclus dans les essais, soulignant la difficulté de déterminer la durée optimale du traitement chez ces malades.

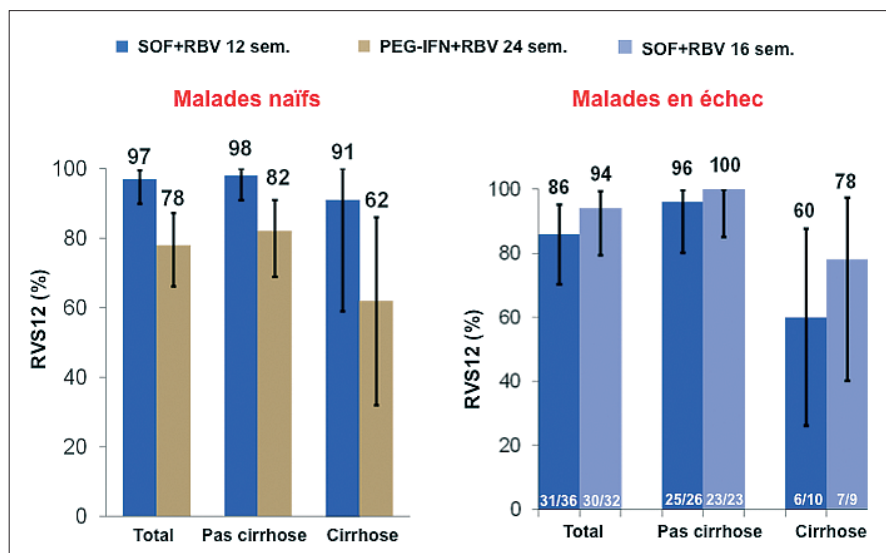


Figure 4. Efficacité du sofosbuvir et de la ribavirine pendant 12 à 16 semaines chez des malades de génotype 2

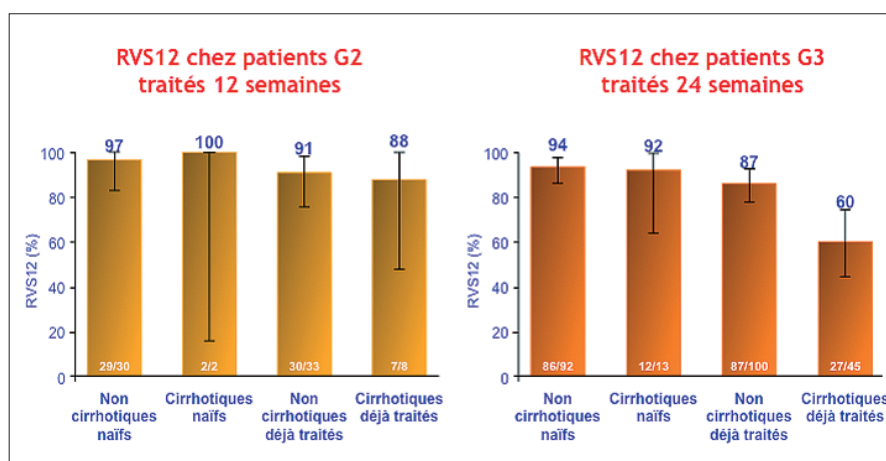


Figure 5. Efficacité du sofosbuvir et de la ribavirine pendant 12 semaines chez les malades de génotype 2 et pendant 24 semaines chez des malades de génotype 3

En résumé, la combinaison sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines sera le nouveau traitement de référence de l'hépatite chronique C de génotype 2, quel que soit le statut du malade et le stade de fibrose. Cette combinaison devient le premier traitement oral disponible pour le traitement de l'hépatite chronique C.

Chez les malades infectés par un VHC de génotype 3, la situation est différente : l'efficacité de 12 semaines de sofosbuvir et de ribavirine chez des malades naïfs n'était pas supérieure à celle de 24 semaines de bithérapie pégylée : 61 % *versus* 71 % (en l'absence de cirrhose) et 34 % *versus* 30 % (en cas de cirrhose), respectivement (Fig. 6). L'échec virologique avec le sofosbuvir était lié à une rechute dans tous les cas, suggérant la possibilité d'une « insuffisance » thérapeutique. La prolonga-

tion de la durée de traitement de 12 à 16 semaines a été évaluée chez des malades prétraités. Elle était associée à une amélioration du taux de RVS, passant de 37 % à 63 % chez les malades non cirrhotiques et de 19 % à 61 % chez les malades cirrhotiques, respectivement. Cependant, les stratégies thérapeutiques fondées sur l'administration du sofosbuvir et de la ribavirine pendant 12 à 16 semaines n'ont pas permis d'obtenir des taux d'éradication virale supérieurs à 63 %, suggérant que ces durées de traitement n'étaient pas optimales et qu'il était nécessaire d'évaluer 24 semaines chez ces malades. Dans une étude européenne, le bénéfice de la prolongation du traitement a été clairement établi puisqu'une RVS était observée chez environ 90 % des malades, à l'exception des cirrhotiques prétraités chez lesquels le taux de RVS n'était que de 60 % (Fig. 5).

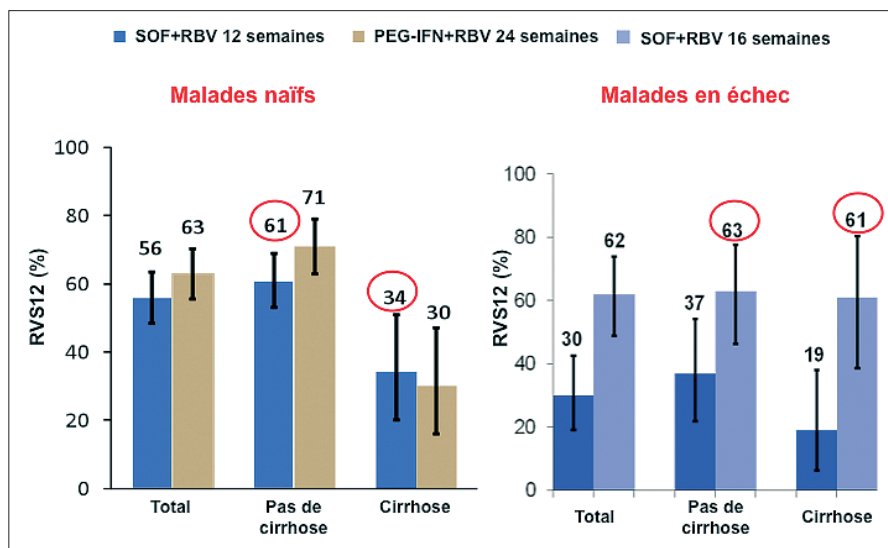


Figure 6. Efficacité du sofosbuvir et de la ribavirine pendant 12 à 16 semaines chez des malades de génotype 3

En résumé, la combinaison sofosbuvir et ribavirine est efficace et peut devenir l'une des stratégies thérapeutiques pour les malades de génotype 3, mais la durée de traitement doit être plus longue que celle proposée pour les malades de génotype 2 c'est-à-dire 24 semaines. En 2014, la trithérapie interféron pégylé, ribavirine et sofosbuvir de 12 semaines pourrait devenir le traitement de référence du génotype 3, au même titre que la bithérapie sofosbuvir et ribavirine pendant 24 semaines, en particulier chez les malades intolérants ou inéligibles pour l'interféron pégylé.

La combinaison sofosbuvir et ribavirine a été étudiée chez un nombre limité de malades infectés par un génotype 1. Dans une étude de phase II, les taux de RVS, pour 12 semaines de traitement, étaient très différents selon le statut du malade, variant de 10 % chez les malades répondeurs nuls à 84 % chez des malades naïfs, suggérant que cette durée courte n'était pas adaptée au génotype 1. Une étude pilote a testé l'association sofosbuvir et ribavirine chez des malades de génotype 1 naïfs dont 80 % d'Afro-Américains, considérés comme plus difficiles à guérir que les Caucasiens. Chez les 25 malades ayant reçu 24 semaines de sofosbuvir et une dose classique de ribavirine, le taux de RVS était de 68 %, suggérant que 24 semaines n'est pas la durée optimale pour tous les malades de génotype 1. Ces résultats sont à confronter aux 77 % de taux de RVS obtenus chez des patients traités pendant 24 semaines par sofosbuvir et dose croissante de ribavirine après

récidive post-transplantation hépatique de l'infection virale C. Ces malades étaient infectés par un génotype 1 dans 83 % des cas et avaient une fibrose avancée ($\geq F3$) dans 63 % des cas. La prise de 24 semaines de sofosbuvir en combinaison à la ribavirine chez 29 malades d'origine égyptienne infectés pour un génotype 4 a été associée à l'absence de détection de l'ARN du VHC 4 semaines après l'arrêt du traitement chez 100 % des malades naïfs et chez 93 % des prétraités. Ces taux étaient supérieurs à ceux observés avec 12 semaines de traitement. Ainsi, la combinaison sofosbuvir et ribavirine pourrait être une option intéressante chez les malades ayant une contre-indication ou étant intolérants à l'interféron. Cette stratégie a été secondairement étudiée chez des malades en attente de transplantation hépatique avec une durée d'administration de 24 à 48 semaines ou jusqu'à transplantation hépatique. Elle a permis l'absence de réinfection du greffon chez environ deux-tiers des malades. Dans cette expérience, l'existence d'un ARN indétectable depuis au mois 1 mois avant la greffe n'a été associée à une réinfection du greffon que dans un cas. La possibilité d'utiliser un traitement antiviral sans interféron est une étape cruciale chez les malades en attente de transplantation.

L'un des traitements antiviraux oraux semblant le mieux adapté chez les malades de génotype 1 est la combinaison du sofosbuvir à un inhibiteur de NS5A avec ou sans ribavirine. Dans une étude incluant un nombre limité de malades naïfs et non cirrhotiques,

l'association, sofosbuvir, ledipasvir (inhibiteur de NS5A), et ribavirine pendant 8 semaines a permis d'obtenir une éradication virale chez tous les malades. En revanche, une durée plus courte de 6 semaines était associée à 68 % de RVS. Ces résultats suggèrent qu'un traitement très court de 8 semaines pourrait être suffisant pour guérir avec cette combinaison des malades faciles à traiter. Dans la même étude, des malades prétraités et cirrhotiques ont reçu la même combinaison pendant 12 semaines et de nouveau tous les malades ont éradiqué le virus, suggérant que 12 semaines de cette combinaison pourraient être une durée optimale pour les malades plus difficiles à traiter. Une autre étude, avec des effectifs également limités, a comparé cette combinaison pendant 8 semaines avec ou sans ribavirine chez des malades naïfs non cirrhotiques et pendant 12 semaines avec ou sans ribavirine chez des patients en échec de la trithérapie dont la moitié avait une cirrhose. Dans les deux situations, les taux de RVS étaient de 95 % et 100 % sans et avec ribavirine, respectivement, suggérant que l'utilisation de ribavirine pourrait être optionnelle. Des essais de phase III sont en cours et permettront d'établir clairement la stratégie *ad hoc* en termes de durée et de nécessité ou non d'associer la ribavirine pour chaque situation. En résumé, cette combinaison sofosbuvir, ledipasvir avec ou sans ribavirine pendant 8 à 12 semaines semble être un traitement optimal chez les malades infectés par un génotype 1, quel que soit le statut du malade et le stade de fibrose. Cette combinaison pourrait obtenir une autorisation de mise sur le marché en 2015.

D'autres excellents résultats ont été obtenus par l'association sofosbuvir et daclatasvir (inhibiteur de NS5A) avec ou sans ribavirine pendant 24 semaines chez des malades faciles à traiter (naïfs et non cirrhotiques) infectés par un génotype 1, 2 ou 3. Les résultats les plus intéressants avec cette stratégie ont été rapportés chez des malades infectés par un génotype 1, non cirrhotiques et en échec de la trithérapie avec telaprevir ou boceprevir. Une RVS été observée dans 95 % à 100 % des cas. La question est de savoir si la durée de cette combinaison ne pourrait pas être réduite à 12 semaines, en gardant la ribavirine chez les malades les plus difficiles à traiter. Elle pourrait être en théorie efficace chez les malades infectés par un génotype 4. Lorsque le daclatasvir

obtiendra une autorisation temporaire d'utilisation ou son autorisation de mise sur le marché il sera possible de combiner les deux molécules.

Une autre stratégie possible est l'administration du sofosbuvir avec un inhibiteur de la protéase avec ou sans ribavirine. Les résultats d'une étude de phase II sur deux cohortes d'environ 80 malades chacune, incluant des répondeurs nuls, F0-F2 pour l'une et des malades naïfs ou répondeurs nuls F3-F4 pour l'autre, ont montré des taux de réponse virologique soutenue supérieurs à 90 % que les malades aient reçu 12 ou 24 semaines de traitement avec ou sans ribavirine (Fig. 7). Seuls trois cas d'échec virologique ont été observés dans la première cohorte, il s'agissait d'une rechute dans tous les cas chez les malades infectés par le génotype 1a et chez lesquels la mutation Q80K était trouvée initialement. Fondé sur ces résultats, une combinaison sofosbuvir et simeprevir pendant 12 semaines pourrait devenir la première stratégie sans interféron optimale et disponible dès 2014, les deux molécules ayant une autorisation de mise sur le marché, pour les malades de génotype 1. Cependant, le profil de résistance du simeprevir étant proche de celui du telaprevir ou du boceprevir (résistances croisées), cette stratégie thérapeutique n'est pas recommandée en cas d'échec à la trithérapie comme peut l'être l'association sofosbuvir et un inhibiteur de NS5A. L'activité antivirale du sofosbuvir et du simeprevir étant puissante sur le génotype 4, cette combinaison pourrait être également intéressante chez ces malades.

Combinaisons orales avec inhibiteurs de la protéase, non nucléosidique de la polymérase et de NS5A

La combinaison asunaprevir (inhibiteur de la protéase de la deuxième vague de la première génération) et daclatasvir (inhibiteur de NS5A) a montré pour la première fois la possibilité d'obtenir une éradication virale sans interféron et sans ribavirine chez les malades infectés par un génotype 1. Dans cette première expérience, il avait été clairement établi que le sous-type du VHC jouait un rôle majeur puisque l'élimination du VHC était fréquente chez les malades de génotype 1b mais plus rare chez ceux de génotype 1a. Cette différence est expliquée par le fait que l'efficacité d'une combi-

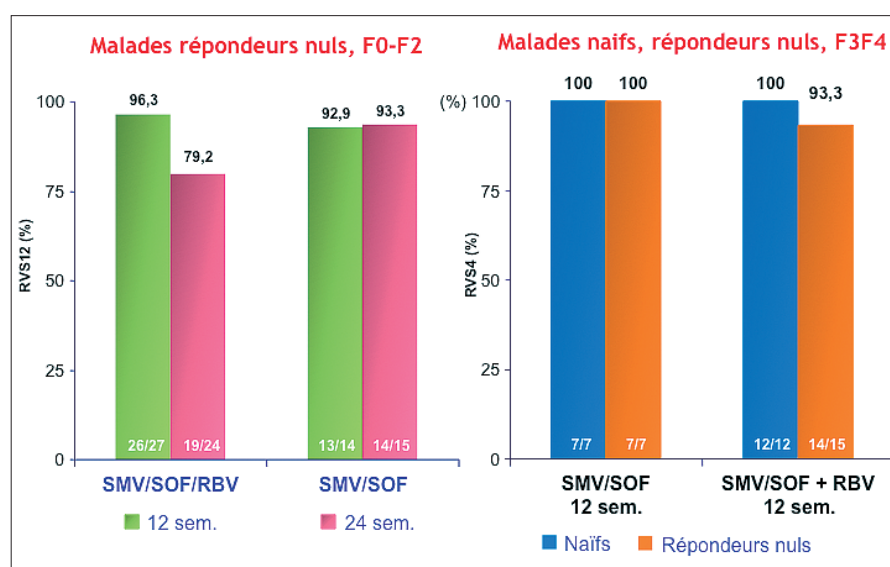


Figure 7. Efficacité de la combinaison sofosbuvir et simeprevir avec ou sans ribavirine

naison orale dépend de la puissance antivirale des molécules administrées mais également de la barrière contre la résistance. Cette dernière est faible pour les inhibiteurs de la protéase comme l'asunaprevir et pour le daclatasvir pour le génotype 1a. En revanche elle est élevée pour le daclatasvir pour le génotype 1b. Ainsi, la barrière contre la résistance de la combinaison est plus élevée pour le génotype 1b que pour le génotype 1a. L'association asunaprevir et daclatasvir administrée pendant 24 semaines a poursuivi son développement mais uniquement chez les malades infectés par un génotype 1b. Une éradication du VHC a été obtenue chez 78 % de malades répondeurs nuls et dernièrement un taux voisin de 80 % a été rapporté chez des malades non répondeurs, majoritairement non cirrhotiques et japonais. Les résultats d'une étude de phase III incluant plus de 700 malades seront connus en 2014. Cette stratégie est intéressante puisqu'elle ne contient ni interféron ni ribavirine et qu'elle est bien tolérée mais elle demeure suboptimale en raison d'une durée de traitement de 24 semaines, d'un taux de RVS inférieur à 90 % et d'une utilisation restreinte aux malades de génotype 1b. En pratique, il y aura une place très limitée pour cette combinaison dans le futur arsenal thérapeutique contre le VHC. L'amélioration de l'efficacité de cette combinaison doit passer par une augmentation de la barrière contre la résistance, notamment chez les malades infectés par un génotype 1a. La solution explorée a été l'ajout d'un inhibiteur non nucléosidique de la polymé-

rase (BMS-791325) pendant 12 semaines chez 166 malades naïfs. Le traitement a été bien toléré et le taux de RVS était supérieur à 90 % que les malades soient infectés par un génotype 1a ou 1b. Le nombre de malades ayant une cirrhose était limité et le taux de RVS était voisin de 85 %. Ces résultats suggèrent que la combinaison de 3 molécules ayant une barrière individuelle contre la résistance faible aboutit à une barrière globale contre la résistance de la combinaison élevée. Des essais de phase III débiteront fin 2013 pour évaluer cette stratégie thérapeutique sur un nombre plus important de malades naïfs, ou prétraités, cirrhotiques ou non. En résumé, cette combinaison asunaprevir, daclatasvir et BMS-791325 sans interféron et sans ribavirine pourrait représenter une combinaison thérapeutique optimale chez les malades infectés par un génotype 1 si les résultats actuels sont confirmés par les essais de phase III. L'asunaprevir, le daclatasvir et le BMS 791325 ayant une activité antivirale sur le génotype 4, cette combinaison pourrait être également intéressante chez ces malades.

L'efficacité et la tolérance du faldaprevir (inhibiteur de protéase de la deuxième vague de la première génération) et du deleobuvir (inhibiteur non nucléosidique de la polymérase) ont été étudiées chez les malades infectés par un génotype 1. Les taux de RVS étaient inférieurs à 50 % pour le génotype 1a en raison d'une barrière contre la résistance globale de la combinaison faible. En revanche, le taux de RVS était de 85 % chez les malades infectés par un génotype 1b qui recevaient

Tableau I. Autorisations de mise sur le marché et coût

	ATU de cohorte / coût mensuel	AMM
Sofosbuvir	oui / 18651 euros	01/2014
Simeprevir	oui / 11666 euros	05/2014
Daclatasvir	prévue mars 2014 / ?	09/2014
Sofosbuvir + ledipasvir	? / ?	début 2015
ABT-450 + ABT-333 + ABT-267	? / ?	début 2015
Asunaprevir + daclatasvir + BMS-791325	? / ?	2016

28 semaines de cette combinaison associée à la ribavirine. Cependant, cette stratégie reste suboptimale en raison, d'une durée de 28 semaines, de son efficacité restreinte au génotype 1b et d'effets indésirables cutanés et gastro-intestinaux. L'amélioration de cette combinaison pourrait passer par l'ajout d'un inhibiteur de NS5A.

Une autre combinaison sans inhibiteur nucléotidique de la polymérase, ABT-450 (inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir), ABT-333 (inhibiteur non nucléosidique de la polymérase) et ABT-267 (inhibiteur de NS5A) avec ou sans ribavirine, semble tout à fait intéressante. Dans une étude de phase 2, différentes combinaisons de ces trois inhibiteurs ont été testées pendant 12 à 24 semaines avec et sans ribavirine chez les malades infectés par un génotype 1, naïfs ou répondeurs nuls. Globalement, les taux de RVS les plus élevés ont été observés chez les malades qui recevaient les trois antiviraux avec la ribavirine et ils n'étaient pas différents pour 12 et 24 semaines de traitement : 96 % et 90 % chez les malades naïfs et 93 % et 95 % chez les malades répondeurs nuls, respectivement. Ces résultats suggèrent que 12 semaines est la durée optimale de cette combinaison chez des malades non cirrhotiques. Pour le génotype 1a, les taux de RVS les plus élevés ont été rapportés avec combinaison des trois inhibiteurs avec la ribavirine, 98 % chez les malades naïfs et 89 % chez les malades répondeurs nuls. En revanche, pour le génotype 1b, tous les malades éradiquaient le VHC quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée, suggérant que l'utilisation de la ribavirine ne semble pas indispensable chez ces malades non cirrhotiques. La tolérance du traitement était excellente, les effets indésirables rapportés étaient minimes, peu fréquents, et seuls 2 % des malades ont arrêté le traitement prématurément en raison d'effets indésirables. Les études de phase III incluant des malades cirrhotiques sont en cours. Ce

traitement oral pourrait recevoir une autorisation de mise sur le marché en 2015 (Tableau I).

Du fait d'une modification de la loi en décembre 2013, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'une molécule n'est pas synonyme de liberté de prescription, ni de remboursement automatique pour l'ensemble des malades atteints d'hépatite chronique C. En résumé, les médicaments qui reçoivent une autorisation de mise sur le marché peuvent être prescrits uniquement chez les malades qui relèvent de l'indication de l'autorisation temporaire d'utilisation jusqu'à l'obtention du nouveau prix de l'autorisation de mise sur le marché. En pratique, il faut environ 9 mois pour que le prix de l'autorisation de mise sur le marché soit connu, c'est-à-dire que le sofosbuvir devrait être accessible pour tous les malades à l'automne 2014 et le simeprevir début 2015. En attendant le nouveau prix, le sofosbuvir est indiqué pour le traitement des malades adultes atteints d'infection virale C chronique qui : a) présentent une maladie à un stade avancé (c'est-à-dire F3F4) pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées, ou b) sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique, ou c) ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C, agressive. Il est délivré en rétrocession hospitalière et le prix mensuel actuel est de 18 651 euros, soit environ 56 000 euros pour 3 mois et 112 000 pour 6 mois. Dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation, le simeprevir est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique C due au virus de génotype 4, en association avec l'interféron pégylé alfa et la ribavirine, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le VIH, en échec après un traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine. Il est possible que les

indications de l'autorisation temporaire d'utilisation s'étendent au cours du temps et que, par conséquent, les possibilités de traitement au moment de l'autorisation de mise sur le marché du simeprevir soient plus larges. Le coût mensuel actuel du simeprevir est de 11 666 euros, soit environ 35 000 euros pour 3 mois.

Conclusion

Les résultats obtenus avec ces traitements oraux sans interféron sont encore pour la plupart préliminaires mais suffisent pour prédire la disparition prochaine des traitements fondés sur l'interféron pégylé. Les traitements oraux sans interféron seront disponibles dès 2014 pour le génotype 2 et la combinaison sofosbuvir et ribavirine deviendra le traitement de référence dans cette indication. Pour le génotype 3, la trithérapie interféron pégylé, ribavirine et sofosbuvir pendant 12 semaines sera un des deux traitements de référence mais chez les malades inéligibles ou intolérants à l'interféron pégylé alpha, l'association sofosbuvir et ribavirine pendant 24 semaines sera une alternative thérapeutique de choix. Finalement, chez les malades infectés par les génotypes 1 et 4, les trithérapies interféron pégylé, ribavirine et sofosbuvir pendant 12 semaines ou interféron pégylé, ribavirine et simeprevir pendant 24 à 48 semaines deviendront transitoirement les deux traitements de référence dans cette indication. Cependant, ces deux antiviraux (sofosbuvir et simeprevir) obtenant une autorisation de mise sur le marché dès 2014, ils pourraient être associés et devenir la première combinaison orale disponible chez ces malades. Celle-ci pourrait être réservée aux malades les plus sévères, inéligibles ou intolérants à l'interféron pégylé alpha. Ces approches seront complétées par l'arrivée progressive sur le marché de nombreuses autres molécules appartenant aux différentes familles et par de nombreux résultats d'études cliniques, générés avec différents types de combinaison. Des associations plus élaborées vont être rapidement développées, en particulier celles fondées sur des comprimés contenant plusieurs molécules fabriquées par le même laboratoire pharmaceutique, permettant ainsi de réduire le nombre de comprimés à prendre en une seule prise quotidienne. Des nouveaux résultats, principale-

ment issus des essais de phase III ou d'expériences de « vraie vie », permettront de mieux définir les stratégies sans interféron, optimales pour chaque type de malades.

Références

1. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: Guidelines by the French association for the study of the liver. *Liver Int* 2012;32:1477-92.
2. Jesudian AB, Jacobson IM. Optimal treatment with telaprevir for chronic HCV infection. *Liver Int* 2013;33(suppl 1):3-13.
3. Maasoumy B, Manns MP. Optimal treatment with boceprevir for chronic HCV infection. *Liver Int* 2013;33(Suppl 1):14-22.
4. Bourlière M, Wendt A, Fontaine H, Hézode C, Pol S, Bronowicki JP. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver Int* 2013;33(Suppl 1):46-55.
5. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO2O-CUPIC)-NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59:434-41.
6. 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;369: 678-89.
7. 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;368:1867-77.
8. Schmidt WN, Nelson DR, Pawlotsky JM, Sherman KE, Thomas DL, Chung RT. Direct acting antiviral agents and the path to interferon independence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Jul 17 [Epub ahead of print].

LES QUATRE POINTS FORTS

La trithérapie interféron pégylé, ribavirine et simeprevir pendant 24 à 48 semaines sera un des nouveaux traitements de référence de l'hépatite C, sauf pour les génotypes 2 et 3.

La trithérapie interféron pégylé, ribavirine et sofosbuvir pendant 12 semaines sera un des nouveaux traitements de référence de l'hépatite C, sauf pour le génotype 2.

La bithérapie orale sofosbuvir et ribavirine pendant 12 semaines sera le nouveau traitement de référence de l'hépatite chronique C de génotype 2.

À partir de 2015, des combinaisons orales, courtes (8 à 12 semaines), bien tolérées, faciles à prendre, permettront d'obtenir une éradication de l'hépatite chronique C chez au moins 90 % des malades quel que soit leur statut (naïfs ou en échec).

Questions à choix unique

Question 1

Le simeprevir est :

- ☐ A. un inhibiteur de deuxième génération de la protéase du VHC
- ☐ B. administré en deux prises quotidiennes
- ☐ C. administré en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine pour le traitement des génotypes 2 et 3
- ☐ D. administré en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine pour le traitement des génotypes 1 et 4
- ☐ E. moins efficace en cas de présence de la mutation Q80K en pré-thérapeutique chez les malades infectés par le génotype 1b

Question 2

Le sofosbuvir est :

- ☐ A. un inhibiteur de NS5A du VHC
- ☐ B. administré en association avec la ribavirine pendant 12 semaines pour le traitement du génotype 2
- ☐ C. administré en association avec la ribavirine pendant 12 semaines pour le traitement du génotype 3
- ☐ D. administré en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 24 semaines pour le traitement des génotypes 1 et 4
- ☐ E. associé à l'émergence de variants résistants en cas de rechute

Question 3

Parmi ces propositions, citez la réponse exacte :

- ☐ A. La combinaison orale asunaprevir et daclatasvir pendant 24 semaines est associée à un taux de RVS voisin de 80 % chez les malades infectés par le génotype 1a, identique au génotype 1b
- ☐ B. La tolérance de la combinaison sofosbuvir ribavirine est égale à celle du traitement par IP de première génération
- ☐ C. La combinaison orale sofosbuvir et ledipasvir n'est pas efficace chez les malades en échec de la trithérapie avec telaprevir ou boceprevir
- ☐ D. La combinaison sofosbuvir-ribavirine n'est pas efficace chez les malades en pré- et post-transplantation