

## Traitement de l'hépatite C selon le génotype en 2014

**Docteur Vincent Leroy**

Clinique d'Hépatogastroentérologie,

Pôle DIGI-DUNE, CHU et INSERM/UJF U823, IAPC, IAB,

Grenoble

Des progrès spectaculaires ont été récemment réalisés dans le traitement de l'hépatite C. Plusieurs antiviraux directs sont actuellement disponibles : il s'agit du sofosbuvir (SOF) qui a une AMM, du daclatasvir (DCV) et du siméprévir (SMV) qui sont disponibles en ATU. Leur utilisation est pour l'instant restreinte aux malades ayant une fibrose avancée (F3 ou F4). Ces molécules peuvent être combinées entre elles ou avec Peg-IFNa et ribavirine (RBV). Les options thérapeutiques dépendent essentiellement du génotype viral. L'objectif de ce texte est de résumer les principaux résultats obtenus avec ces combinaisons. Le lecteur pourra consulter les recommandations de l'EASL et de l'AFEF 2014 qui permettent une aide à la décision thérapeutique.

### **Génotype 1**

#### ***Combinaisons avec l'interféron***

L'efficacité d'une trithérapie Peg-IFNa + RBV + sofosbuvir (400 mg par jour en une prise) pendant 12 semaines a été testée dans l'étude de phase III NEUTRINO qui a inclus 327 malades naïfs dont 291 de génotype 1, dont 17% étaient cirrhotiques [1]. Le taux de RVS était globalement de 89%, et de 80% en cas de cirrhose. La tolérance était comparable à celle décrite en bithérapie. Il faut noter qu'aucun résultat n'est disponible avec ce schéma chez les malades en échec de bithérapie pégylée. D'après l'AMM, la durée du traitement peut être prolongée à 24 semaines en cas de facteurs prédictifs d'échec au traitement, mais cette recommandation n'est étayée par aucune donnée. L'efficacité du SMV a été évaluée

dans trois études randomisées de phase III chez des malades de génotype 1, naïfs ou rechuteurs à la bithérapie. Les taux de RVS étaient globalement plus élevés dans les groupe SMV que dans le groupe contrôle (80% vs 50%). Une réponse rapide à S4, synonyme de traitement court de 24 semaines, était observée dans 91% des cas. Cette combinaison ne paraît donc pas compétitive par rapport au schéma NEUTRINO. De même, les résultats des études de phase III de La combinaison DCV + Peg-IFNa + RBV dont les résultats de phase III seront prochainement publiés ne devrait pas être utilisée.

### ***Sofosbuvir + daclatasvir***

Cette combinaison a été testée chez 167 malades de génotype 1 en majorité non cirrhotiques [2]. Un premier groupe de 126 malades naïfs de traitement a été randomisé dans plusieurs bras ayant une durée de 12 ou 24 semaines avec ou sans RBV. Le taux global de RVS était en intention de traiter de 95%, sans différence entre les bras. Une RVS était ainsi observée chez 95% des 41 malades ayant reçu le schéma le plus simple associant sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines. Un deuxième groupe de 41 malades en échec de trithérapie avec le télaprévir ou le bocéprévir a été randomisé en deux bras de traitement de 24 semaine avec ou sans RBV. Les taux de RVS étaient respectivement de 95% et 100%. La présence d'une mutation de résistance aux antiprotéases n'avait pas d'impact sur les cinétiques virales précoces qui étaient impressionnantes, avec près de 80% des malades ayant un ARN du VHC non détectable à la semaine 2 de traitement. La tolérance était très satisfaisante et globalement meilleure dans les bras sans RBV, les effets secondaires les plus fréquents étant la fatigue, les nausées et les céphalées. Cette combinaison est donc une excellente option thérapeutique en particulier chez les malades en échec d'inhibiteurs de protéase. Les résultats devront être confirmés dans les études de vraie vie chez les malades cirrhotiques incluant les formes sévères, et des interrogations persistent chez ces malades sur l'intérêt de prolonger la durée du traitement jusqu'à 24 semaines et d'ajouter la RBV.

### ***Sofosbuvir + simeprevir***

Cette combinaison a été testée chez 167 malades de génotype 1 dans l'étude COSMOS dont les résultats ont été récemment présentés [3]. Une première cohorte de 87 malades a inclus des malades répondeurs nuls à une bithérapie ayant une fibrose F0F2. Dans une deuxième

cohorte de 80 malades, les malades étaient exclusivement F3 ou F4, naïfs ou en échec de bithérapie. Une randomisation en 4 bras était effectuée dans chaque cohorte sur la durée du traitement (12 vs 24 semaines) et sur l'administration ou non de RBV. Les malades étaient majoritairement de génotype 1a, dont près de 40% exprimaient le polymorphisme Q80K susceptible de conférer une résistance modérée au siméprévir. Les taux de RVS étaient en intention de traiter supérieurs à 90%, sans différence entre les bras de traitement. En analyse per-protocole, les taux de succès étaient dans la cohorte 1 de 100% chez les malades de génotype 1b et 1a sans mutation Q80K, et de 90% chez les malades 1a ayant la mutation Q80K. Dans ces cas, les échecs survenaient exclusivement chez des malades ayant un génotype IL28B TT. Ces données n'étaient pas retrouvées dans la cohorte 2 récemment présentées au congrès de l'EASL en avril 2014, montrant des taux de RVS de 100% pour les génotypes 1b, 95% pour les 1a sans Q80K et 96% pour les 1a avec Q80K. La combinaison sofosbuvir + simeprevir pendant 12 semaines paraît donc être une excellente option thérapeutique. L'intérêt de la ribavirine chez les malades ayant une cirrhose plus avancée reste à démontrer. Si la recherche de la mutation Q80K ne paraît pas indispensable (bien que recommandée dans le cadre de l'ATU) il paraît en revanche difficile de proposer ce schéma aux malades en échec de trithérapie de première génération en raison du risque de résistances croisées entre le siméprévir, le téléprévir et le bocéprévir.

## **Génotypes 2 et 3**

### ***Sofosbuvir + Peg-IFNa + RBV***

Le sofosbuvir a essentiellement été testé dans des protocoles sans Peg-IFNa et assez peu de données d'association sont disponibles. Dans une étude de phase II, un sous-groupe de 25 malades (15 génotypes 2 et 10 génotypes 3) dont la moitié étaient cirrhotiques ont reçu du sofosbuvir à la dose de 400 mg / jour en association à Peg-IFNa / RBV pendant 12 semaines [4]. La tolérance était excellente. Le taux de RVS était en intention de traiter de 92% (et 100% en analyse per protocole). Dans l'étude de phase II LONESTAR II le taux de RVS observé avec ce schéma était de 83% chez 24 malades dont 12 étaient cirrhotiques [5]. Malgré leur

faible puissance ces études suggèrent qu'une trithérapie courte avec le sofosbuvir donne des résultats au moins similaires à ceux rapportés pour le génotype 1.

### ***Sofosbuvir + ribavirine***

Dans l'étude de non-infériorité FISSION, 256 malades naïfs de génotype 2 ou 3 ayant reçu SOF + RBV pendant 12 semaines ont été comparés à 243 malades traités par bithérapie conventionnelle [1]. L'efficacité était identique dans les deux groupes, avec un taux de RVS de 67%. Une différence était toutefois observée selon le génotype, avec des taux de RVS respectivement de 97% vs 78% pour le génotype 2, et de 56% vs 63% pour le génotype 3. Chez les malades cirrhotiques de génotype 3, une RVS n'était observée que dans 34% et 30% des cas. Les échecs de traitement étaient systématiquement liés à une rechute, que la cinétique de décroissance virale initiale ne permettait pas de prédire. Des résultats très similaires ont été rapportés dans l'étude POISITRON ayant inclus 207 malades ayant une contre-indication à Peg-IFNa et traités par sofosbuvir et RBV 12 semaines [6]. Les taux de RVS étaient de 92% chez les malades de génotype 2, 68% en cas de génotype 3 sans cirrhose et 21% en cas de génotype 3 avec cirrhose. Finalement, l'étude FUSION, présentée dans le même article, a comparé deux durées de traitement (12 vs 16 semaines) chez 195 malades en échec de bithérapie. Les taux de RVS étaient globalement meilleurs dans le bras 16 semaines (73% vs 50%), cette différence étant plus marquée dans le génotype 3 (62% vs 30%) que dans le génotype 2 (94% vs 86%). Il apparaît donc qu'une bithérapie sofosbuvir + RBV de 12 à 16 semaines est très efficace chez les malades de génotype 2 y compris ceux en échec de bithérapie, mais donne des résultats inférieurs pour les malades de génotype 3 en particulier les cirrhotiques et ceux en échec de bithérapie. Dans une étude récente, une durée plus longue de 24 semaines a été testée chez 250 malades de génotype 3 dont 23% étaient cirrhotiques et 58% en échec de bithérapie [7]. Le taux global de RVS était de 85%, les meilleurs résultats étant observés chez les malades naïfs sans cirrhose (95%). En revanche, une RVS n'était observée que dans 60% des cas chez les cirrhotiques en échec de bithérapie. Cette option ne paraît donc pas optimale pour cette population, et paraît inférieure à la trithérapie avec Peg-IFNa et RBV. En cas de rechute après une combinaison courte (12-16 semaines) de sofosbuvir + RBV, un retraitement par trithérapie avec Peg-IFNa

et RBV paraît d'ailleurs plus efficace qu'un traitement prolongé de 24 semaines par sofosbuvir + RBV.

### ***Sofosbuvir + daclatasvir***

Cette combinaison a été testée chez 26 malades de génotype 2 et 18 malades de génotype 3, naïfs et essentiellement non cirrhotiques, traités pendant 24 semaines avec ou sans RBV [2]. Une RVS était observée chez 92% des génotypes 2 et 89% des génotypes 3, sans différence selon l'adjonction de RBV. Ces résultats qui ne semblent pas supérieurs à ceux de la combinaison sofosbuvir + RBV doivent être pris avec précaution en raison du faible nombre de malades. Cette option paraît donc devoir être réservée aux malades cirrhotiques en échec de bithérapie et ayant une contre-indication

### **Génotype 4**

Peu de données ont jusque-là été rapportées. Dans l'étude NEUTRINO ayant essentiellement inclus de génotype 1, 28 malades de génotype 4 ont reçu une trithérapie de 12 semaines avec le SOF avec un taux de succès de 96% [1]. Dans une étude encore non publiée menée chez 60 malades d'origine Egyptienne dont 20% de cirrhotiques, une combinaison sofosbuvir + RBV de 24 semaines permettait d'obtenir une RVS chez 100% des malades naïfs et 87% des malades en échec de bithérapie. Les résultats étaient inférieurs dans les bras de 12 semaines, avec une RVS dans 79% et 59% des cas. Ces résultats paraissent toutefois fragiles en raison du faible nombre de malades inclus. Bien qu'il n'existe pas de données, il est possible d'utiliser dans le cadre de l'ATU des combinaisons sofosbuvir + daclatasvir ou sofosbuvir, permettant par extrapolation des données du génotype 1 d'envisager une durée plus courte de traitement de 12 semaines et d'espérer une efficacité supérieure.

### **Références**

- 1 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Stuart C, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;369:678-9.

- 2 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
- 3 Jacobson I, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi Z, Corregidor A, Sulkowski M. SVR results of a once daily regimen of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in cirrhotic and non cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naive and prior null responder patients : the COSMOS study. *Hepatology* 2013;58:1379A.
- 4 Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-8.
- 5 Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland RH, An D, Symonds WT. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provide high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without cirrhosis : results from the Lonestar 2 study. *Hepatology* 2013;58:1380A.
- 6 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.
- 7 Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with genotype 2 or 3 : the VALENCE trial. *Hepatology* 2013;58:733A.