



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ETUDE DU FOIE

Association reconnue d'utilité publique

## Traitement des hépatites virales C

### Avis d'experts 5 – janvier 2015

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. Cet avis d'expert est l'avis numéro 5.

### Médicaments actuellement disponibles

Les médicaments actuellement disponibles sont

- Inhibiteurs de protéase : Simeprevir (OLYSIO®), Paritaprevir/r
- Inhibiteurs de NS5A : Daclatasvir (DAKLINZA®), Ledipasvir, Ombitasvir
- Inhibiteurs de NS5B : Sofosbuvir (SOVALDI®), Dasabuvir (EXVIERA®)
- Combinaison de Sofosbuvir et de Ledipasvir (HARVONI®)
- Combinaison de Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX®)

Les détails des indications de chaque médicament sont récapitulés 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). Le niveau de preuve de chaque proposition thérapeutique a été défini comme suit :

A : études de phase 3, ou études contrôlées ou études de plus de 100 patients

B : études pilotes

C : aucune donnée disponible, avis d'expert

Lorsqu'un schéma thérapeutique est indiqué avec un niveau de preuve A, aucun avis d'expert de niveau C n'a été retenu.

Le terme de cirrhose décompensée correspond aux cirrhoses Child B ou C. La classification du stade F3 étant délicate, deux catégories ont été proposées : soit F2F3, soit F4. Cependant, dans certains cas, certains malades F3 pourront être traités selon les schémas thérapeutiques des malades F4 en fonction de critères cliniques ou paracliniques appréciés par le clinicien.

Avec toute la prudence requise, les seuils de définition de la cirrhose qui peuvent être utilisés sont : Fibrotest > 0,74, Fibromètre > 0,85, et élasticité hépatique mesurée par Fibroscan > 12,5 kPa.

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

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Génotype 1a cirrhose</b>			
Naïf	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
Echec PEG - ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	24	A
<b>Génotype 1b cirrhose</b>			
Naïf	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
Echec PEG - ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	A
<b>Génotype 1a et 1b cirrhose</b>			
Echec Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	24	C
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12 ou 24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12 ou 24	C
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir ou Ledipasvir	Avis d'expert recommandé		
<b>Génotype 1a et 1b avec cirrhose décompensée</b>			
Naïf & échec PEG-ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
<b>Génotype 1a et 1b Fibrose F2F3</b>			
Naïf & échec PEG-ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine §	12	A
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
Echec Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A

§ pour les patients de génotype 1b, la ribavirine n'est pas nécessaire.

Génotype 2	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Cirrhose</b>			
Naïf & rechuteur	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Non-répondeur	Sofosbuvir + ribavirine	16	B
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naïf & échec PEG-ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
<b>Fibrose F2F3</b>			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + ribavirine	12	A

<b>Génotype 3</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Cirrhose</b>			
Naif	Sofosbuvir + Daclatasvir *	24	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
Echec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir ou Ledipasvir	Avis d'expert recommandé		
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naif & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
<b>Fibrose F2F3</b>			
Naif & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + ribavirine	24	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B

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

<b>Génotype 4</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Cirrhose</b>			
Naif	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
Echec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	C
	Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir	Avis d'expert recommandé		
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naif & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
<b>Fibrose F2F3</b>			
Naif & échec PEG-Ribavirine	Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Sofosbuvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C

<b>Génotype 5</b>	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Fibrose F2F3F4</b>			
Naïf	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	C
Echec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	C

<b>Génotype 6</b>	Traitement	Durée (semaines)	
<b>Fibrose F2F3F4</b>			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B

## Cas particuliers

### Malade en attente de transplantation hépatique

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 et à la durée de traitement qui peut être différente de celle des malades non transplantés.

### 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

Les critères de prescription et de remboursement des différents médicaments évoluant dans le temps, il est indispensable de respecter la réglementation en vigueur et les indications de chaque médicament. L'AFEF publie régulièrement sur son site internet l'évolution des règles d'utilisation de ces médicaments. Les indications ci-dessous sont celles du mois de janvier 2015.

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

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. »

Pour savoir si un patient a une fibrose F2, l'avis d'expert sur l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique pour initier un traitement peut être utilisé ([www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr)).

Simeprevir : OLYSIO®

L'Olysio® 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

Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX®) + Dasabuvir (EXVIERA®) avec ou sans ribavirine selon leur indication d'ATU de cohorte : patients de génotype 1 présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC).

Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX®) avec ribavirine, selon son indication d'ATU de cohorte : patients de génotype 4 ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC).

## 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;370:211-21.
3. COSMOS. Lawitz E, et al. Lancet 2014;384:1756-65.
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 2015 (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 ID 2014 (in press)
16. TURQUOISE. Poordad F et al. N Engl J Med 2014; 370: 1973-82.
17. SAPPHIRE. Feld JJ et al. N Engl J Med 2014; 370: 1594-603.
18. PEARL. Ferenci P et al. N Engl J Med 2014; 370:1983-92.
19. CORAL. Kwo PY et al. N Engl J Med 2014; 371: 2375-82.
20. SAPPHIRE. Zeuzem S et al. N Engl J Med 2014; 370:1604-14.

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