

Journée de réflexion scientifique 2013

Hépatite C

Mieux anticiper les situations d'urgence

Greffe du foie, coinfection, nouvelles molécules anti-VHC

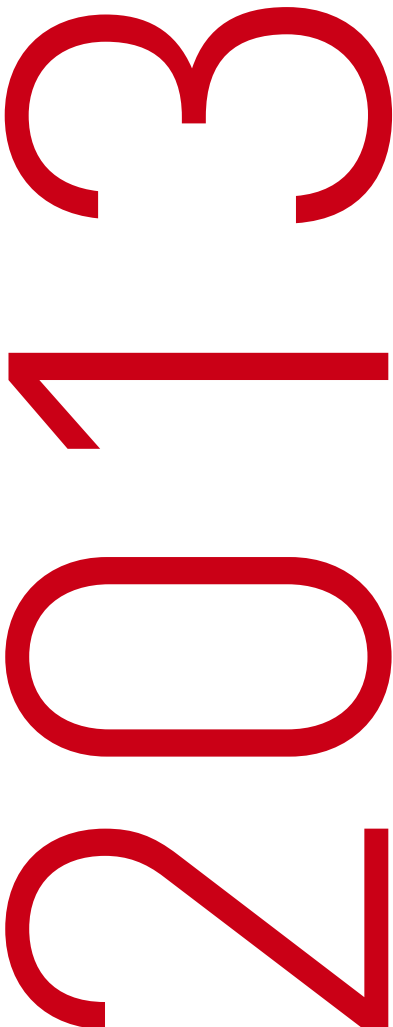
Cette année, la journée de réflexion scientifique du TRT-5 a porté sur l'hépatite chronique C et la coinfection VIH-hépatite C. A ce titre, elle était organisée conjointement avec le Collectif Hépatites Virales (CHV).

En pleine révolution thérapeutique pour ce qui concerne le VHC, le programme de cette journée a offert d'abord la possibilité, pour les personnes concernées, de s'approprier les nouvelles données sur les traitements de l'hépatite C et de la coinfection VIH-VHC.

Simultanément, la réflexion menée ensemble - personnes atteintes et milieu associatif, chercheurs, industriels du médicament, institutionnels - a porté sur deux problèmes très actuels et urgents en relation avec l'hépatite C, et particulièrement la coinfection VIH-VHC : l'accès précoce aux nouvelles molécules anti-VHC pour les personnes en situation critique (via les ATU : Autorisations Temporaires d'Utilisation), et l'accès à la transplantation hépatique (greffe du foie) dans un contexte de pénurie de greffons.

Cette brochure constitue la synthèse des échanges de la journée.

**GRUPE INTERASSOCIATIF
TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**



Sommaire

Ouverture Marianne L'Hénaff et Laurent Rossignol	p. 1
HÉPATITE C CHRONIQUE, CIRRHOSE, COINFECTION VIH : LES TRAITEMENTS ACTUELS	
Traitements antiviraux de l'hépatite C en AMM en 2013 Hélène Fontaine	p. 2
Retraitement avec télaprévir ou bocéprévir chez les coinfectés, essais TélapréVIH et BocépréVIH Laurent Cotte	p. 4
Aspects évolutifs et thérapeutiques de l'infection VIH/VHC au travers de la cohorte HEPAVIH Dominique Salmon	p. 5
LES TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C EN PÉRI-TRANSPLANTATION CHEZ LES MONO- ET COINFECTÉS	
Place des traitements anti-VHC avant et après transplantation Didier Samuel	p. 6
TABLE-RONDE « GREFFE »	
Améliorer l'accès à la greffe notamment pour les coinfectés VIH-VHC.....	p. 8
LES TRAITEMENTS EN PHASE D'ÉVALUATION AVEC ET SANS INTERFÉRON	
Les traitements en phase d'évaluation avec et sans interféron Stanislas Pol	p. 10
Les essais cliniques ANRS HC30 QUADRIH et ANRS HC31 SOFTRIH Éric Rosenthal	p. 12
Le système des ATU en France Alban Dhanani	p. 13
TABLE-RONDE « ATU »	
Améliorer l'accès précoce aux nouveaux médicaments pour les populations prioritaires dont les coinfectés VIH-VHC	p. 14
Conclusion Hugues Fischer	p. 16
Sauver l'usage compassionnel des médicaments	p. 17

Glossaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARV : AntiRétroViraux
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
EATG : European Aids Treatment Group
CV : Charge Virale
HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire
IFN : Interféron
IFN-peg : Interféron pégylé
IP : Inhibiteur de Protéase (Antiprotéase)
Naïf (de traitement) : patient n'ayant jamais été traité
RBV : Ribavirine
RVS : Réponse Virologique Soutenue
VHC : Virus de l'Hépatite C

Introduction

Marianne L'Hénaff, Arcat, CHV, TRT-5 et Laurent Rossignol, TRT-5

En 2013, de nouvelles molécules viennent révolutionner le traitement de l'hépatite C. L'arrivée de ces nouveaux médicaments (dits « antiviraux à action directe ») ouvre des perspectives de guérison à des personnes jusqu'ici considérées comme difficiles à traiter ou en impasse thérapeutique.

D'un point de vue éthique, ces personnes – les plus avancées dans la maladie - devraient être les premières bénéficiaires de ces nouveautés mais, pour des raisons de stratégie industrielle, elles sont trop souvent exclues des essais cliniques et des ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation), qui permettent de bénéficier d'un médicament avant son autorisation de mise sur le marché. Les réticences reposent sur le fait que ces personnes pourraient faire baisser les taux de succès thérapeutique dans les essais cliniques et/ou mal tolérer ces traitements, avec à la clé, des effets indésirables graves et le possible arrêt du développement d'une molécule prometteuse. Au-delà des drames individuels, une autre conséquence de ce blocage est de masquer les variations individuelles des patients liées au sexe, à l'âge et aux facteurs de comorbidités.

Par ailleurs, la pénurie de greffons hépatiques est une constante en France, mais elle s'aggrave actuellement et devrait continuer à s'aggraver dans le futur. Parmi les personnes vivant avec le VHC, les personnes coinfectedes VIH-VHC sont particulièrement touchées par ce phénomène puisqu'elles subissent une atteinte hépatique spécialement délétère.

Dans ce contexte, le TRT-5 a décidé de dédier sa journée de réflexion scientifique 2013 à l'hépatite chronique C et à la coinfection VIH-hépatite C, en lien avec le Collectif Hépatites Virales (CHV).

Cette journée vise à permettre aux personnes concernées de s'approprier les nouvelles données sur les traitements de l'hépatite C et de la coinfection VIH-VHC. Elle offre également l'occasion aux chercheurs, industriels du médicament, institutionnels, personnes atteintes et milieu associatif de discuter publiquement de deux problèmes très actuels pour tenter d'ouvrir de nouvelles pistes : l'accès précoce aux nouvelles molécules anti-VHC pour les personnes en situation critique (via les Autorisations Temporaires d'Utilisation), et l'accès à la transplantation hépatique (greffe du foie) dans un contexte de pénurie. ■

Cette journée de réflexion scientifique a donné lieu à la rédaction d'un document de plaidoyer (4 pages) intitulé « **POSITION DU TRT-5 SUR L'ACCÈS AUX SOINS DANS LES SITUATIONS D'URGENCE LIÉES À L'HÉPATITE C, À LA COINFECTION VIH-VHC ET À LA GREFFE HÉPATIQUE** ». Ce document est disponible sur demande auprès de la coordination du TRT-5.

Hépatite C chronique, cirrhose, coinfection VIH : les traitements actuels

Traitements antiviraux de l'hépatite C en AMM en 2013

Hélène Fontaine

Praticien hospitalier, hépatologie, hôpital Cochin, Paris. Hépatologue référente à l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Co-investigatrice des cohortes ANRS CUPIC et Hépathér.

VHC : qui est concerné ?

367.000 personnes ont une sérologie positive (0,84 % de la population)

- dont 65 % virémiques
- 41 % ignorent leur statut

Disparité en fonction du sexe :

- Femme : 0,66 %
- Homme : 1,02 %

Prévalence plus forte en Île-de-France et Sud-Est (1,1 %)

Mortalité : 3.600 personnes/an.

Mon intervention concerne les traitements actuellement autorisés pour l'hépatite C. L'intérêt du traitement est de diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite C. Le but est d'obtenir une guérison virologique, également appelée éradication virale prolongée ou réponse virologique soutenue (RVS), définie par l'absence de virus dans le sang 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Par quoi traiter ?

Depuis le début des années 1990, les progrès thérapeutiques ont été importants. Jusqu'en 2011, le traitement de référence était l'association de l'interféron et de la ribavirine, pendant 24 à 48 semaines, permettant de traiter de façon efficace 55 % des patients. Cette efficacité varie en fonction du génotype. Elle est environ de :

- 70 à 80 % chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3, avec un traitement de 24 semaines et de faibles doses de ribavirine
- 45 % pour les patients infectés par un génotype 1 ou 4, avec un traitement de 48 semaines et des doses plus fortes de ribavirine.

L'arrivée des inhibiteurs de protéase de première génération début 2011 a prouvé une meilleure efficacité pour les patients infectés par un génotype 1. Les molécules télaprévir et bocéprévir ont été disponibles en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en janvier 2011, pour les patients en cirrhose non compliquée et en échec d'un traitement préalable. Ces ATU ont été élargies aux patients coinfectés à partir de mai 2011 pour le bocéprévir et juillet 2011 pour le télaprévir. Ces molécules ont obtenu leur AMM respectivement en septembre et décembre 2011.

L'indication de l'AMM est d'utiliser ces médicaments avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez les patients ayant une hépatite chronique due au VHC de génotype 1, avec des maladies hépatiques compensées (cirrhose comprise), jamais traités, ou en échec d'un traitement préalable comprenant de l'interféron.

L'efficacité du traitement par trithérapie est systématiquement meilleure que par bithérapie, chez les patients jamais traités comme chez ceux en échec d'un précédent traitement.

L'efficacité de ces trithérapies dépend de la réponse au précédent traitement et de la fibrose (plus les lésions de fibrose sont sévères, moins le traitement est efficace). Ainsi, on arrive à guérir environ 80 % des patients rechuteurs, mais seulement 30 % des patients répondeurs nuls à l'interféron et à la ribavirine. Ces variations dépendent de l'historique du patient, de la sévérité des lésions au niveau du foie. C'était déjà le cas avec la bithérapie : plus les lésions s'aggravent, plus l'efficacité du traitement diminue : de 60 à 35 % chez les répondeurs partiels, de 35 à 15 % pour les répondeurs nuls.

Comment se déroule le traitement ?

Le traitement avec télaprévir comprend une phase de trithérapie (avec peginterféron, ribavirine) pendant 12 semaines, puis une bithérapie avec peginterféron jusqu'à la 48^e semaine. Si le virus est supérieur à 1000 UI/ml à partir de la 4^e semaine ou toujours positif à partir de la 24^e semaine, il n'est pas utile de prolonger le traitement.

La durée du traitement avec le télaprévir peut être réduite à 24 semaines pour les patients jamais traités auparavant ou rechuteurs, sans cirrhose et un dosage du virus négatif dans le sang à partir de la 4^e semaine de traitement et chez les patients mono-infectés.

Avec le bocéprévir, le traitement comprend une phase de bithérapie peginterféron, ribavirine pendant 4 semaines, avant d'introduire le bocéprévir pour un maximum de 48 semaines. Si le virus est supérieur à 100 UI/ml à partir de la 12^e semaine, le traitement est arrêté.

Avec le bocéprévir, on peut réduire le traitement à 28 semaines, à condition que les patients soient naïfs, non cirrhotiques et que le virus soit négatif à partir de la 8^e semaine. Dans les deux cas, le traitement reste de 48 semaines pour les patients coinfectés.

Choix du traitement

Les deux inhibiteurs de protéase présentent avantages et inconvénients : moins de comprimés pour le télaprévir (6 par jours versus 12), durée du traitement plus courte, mais il y a de possibles effets secondaires cutanés qui nécessitent un avis spécialisé en cas de survenue. Avec le bocéprévir, des anomalies du goût diminuent la qualité de vie des patients. Dans les deux cas, il faut que les patients soient disponibles pour le suivi (consultations, transfusions...).

Avant le traitement, il s'agit de vérifier :

- **L'indication du traitement.** En 2011, il était recommandé de débiter rapidement le traitement pour les patients avec des lésions sévères, et des facteurs de sévérité au niveau du foie (surcharge en graisse, coinfection VIH-VHB), et de traiter sans urgence les patients ayant des lésions moyennes. En 2013, dans l'attente des médicaments plus efficaces et mieux tolérés, on traite donc prioritairement les patients ayant des lésions importantes.

- **L'absence de contre-indication à vérifier** avec un bilan en fonction des antécédents du patient. Il faut évaluer ses conditions de vie : logement, transport, entourage familial et médical, profession.

- **Les interactions médicamenteuses** sont plus fréquentes avec le télaprévir et le bocéprévir. Il faut les vérifier avant le traitement et se préoccuper de la contraception, dont l'effet est diminué.

- **L'éducation** doit toucher le patient et son entourage. Elle concerne le schéma thérapeutique, les conditions de prise des traitements, la technique de l'auto-injection, la nécessité de la surveillance biologique virologique et clinique.

La surveillance est intense : prise de sang toutes les semaines pendant un à deux mois, puis une fois toutes les deux semaines pendant le 3^e mois de traitement, puis une fois par mois. Le dosage du virus est surveillé 12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Limites du télaprévir et du bocéprévir

Ces molécules sont relativement peu efficaces pour les répondeurs nuls ayant mal ou peu réagi à l'interféron et à la ribavirine, en particulier les patients cirrhotiques qui sont les plus importants à traiter. L'autre limite, ce sont les effets secondaires qui s'ajoutent à ceux de la bithérapie : l'anémie, plus profonde et plus difficile à traiter avec l'érythropoïétine (EPO), les effets secondaires cutanés, les anomalies du goût.

En conclusion, pour les patients en génotype non 1, les traitements restent l'interféron et la ribavirine avec des pourcentages d'efficacité variant de 50 à 80 %. Pour le génotype 1, la trithérapie est utilisée avec des pourcentages d'efficacité d'environ 75 %.

Le télaprévir et le bocéprévir sont moins efficaces sur les génotypes non 1, en particulier non efficaces sur le génotype 3.

Questions de la salle

Question : Vous n'avez pas évoqué les sous-types IL28b et les facteurs de réponse comme les allèles CC, TC et TT. Et les réponses dans la vraie vie ont montré des surprises. Il faudrait peut-être distinguer parmi les cirrhotiques, selon le score Child.

H. Fontaine : Le gène IL28b a plusieurs phénotypes, CC, TC ou TT : le génotype CC est associé à de meilleurs résultats en termes de guérison virologique avec l'interféron et la ribavirine au cours de la bithérapie par interféron et ribavirine. Comme cette association est beaucoup plus faible avec l'utilisation du télaprévir et du bocéprévir, on s'en sert peu en pratique au cours des trithérapies. Cela pourrait permettre d'individualiser un sous-groupe de patients qui pourraient être guéris sans trithérapie.

Les effets secondaires de la trithérapie sont plus fréquents que chez les non cirrhotiques. Certains dosages biologiques permettent de distinguer les patients à haut risque qu'il est préférable de traiter par de nouvelles molécules et les patients à faible risque que l'on peut traiter par trithérapie avec une surveillance renforcée. Les trithérapies incluant du bocéprévir et du télaprévir seront rapidement remplacées par d'autres traitements dès début 2014, plus efficaces et mieux tolérés.

Retraitement avec télaprévir ou bocéprévir chez les coinfectés, essais TélapréVIH et BocépréVIH

Laurent Cotte

Praticien hospitalier, spécialiste en hépato-gastro-entérologie, Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.
Investigateur principal de l'étude ANRS TélapréVIH

La moitié des patients coinfectés VIH-VHC ne sont pas guéris du VHC, le génotype 1 est le plus fréquent dans cette population et 59 % des génotypes 1 traités sont en échec de traitement. Quand on essaie de retraiter par bithérapie ces patients en échec, la probabilité de réponse est de 10 à 20 % et très faible pour les répondeurs nuls. Il était donc urgent de retraiter les patients coinfectés en échec de traitement. C'est pourquoi l'ANRS a lancé en 2012 deux études multicentriques dans cet objectif, suite aux résultats intéressants d'études par trithérapie menées chez des patients naïfs coinfectés (RVS : 74 % avec télaprévir et 63 % pour bocéprévir). Le design de ces deux essais est différent des schémas de référence, l'objectif étant d'avoir le maximum d'efficacité et de tolérance.

Pour TélapréVIH, une phase initiale de 4 semaines de bithérapie précède une trithérapie de 12 semaines, avant une nouvelle phase de bithérapie. Les patients coinfectés nous semblent répondre plus lentement, nous avons prévu de suivre les patients pendant 72 semaines. BocépréVIH comprend une phase de 4 semaines de bithérapie avant la trithérapie prolongée jusqu'à la fin du traitement, qui peut durer jusqu'à 72 semaines en cas de réponse lente.

Les posologies sont standard, sauf dans le cas de prise d'efavirenz (Sustiva®) où le télaprévir est augmenté (1.125 mg x 3). Les facteurs de croissance sont tous autorisés (pour les globules rouges, les blancs et les plaquettes). Les règles d'interruption du traitement sont l'échappement virologique ; le critère de jugement est la réponse virologique soutenue 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Ces deux essais concernent des adultes coinfectés VIH-VHC de génotype 1, en échec d'un traitement antérieur, sous traitement ARV stable depuis 3 mois, avec des CD4 supérieurs

à 200/ml et une charge virale inférieure à 50 copies. Les antirétroviraux autorisés étaient ceux dont les données d'interactions le permettaient et une biopsie hépatique devait avoir été faite pour les patients cirrhotiques, dans les 3 dernières années.

Dans TélapréVIH, 70 patients ont été inclus, et 69 ont débuté le traitement. À 16 semaines, 8 ont arrêté le traitement, 7 pour effets indésirables et 1 pour échec.

Dans BocépréVIH, 69 patients ont été inclus, et 64 ont débuté le traitement. À 16 semaines, 12 ont arrêté le traitement, 5 pour effets indésirables et 7 pour échec.

Les patients inclus ont en moyenne 50 ans, tous ont des CD4 relativement élevés. 70 % ont le sous-type 1a, qui répond moins bien, et 40 % sont cirrhotiques ou pré-cirrhotiques.

Les résultats montrent un fort taux de réponse virologique à la semaine 16 : 88 % des patients ont une CV indétectable avec le télaprévir. Cette réponse précoce n'est pas impactée par le stade de fibrose, ni par la réponse antérieure à Peg-RBV, ni par le type d'ARV. Le taux de réponse est très bon chez les patients cirrhotiques et chez les répondeurs nuls.

La situation est moins claire sous bocéprévir, ses effets sont moins rapides, paraissent moins bons chez les répondeurs nuls et il y a plus d'échecs virologiques.

Les deux traitements sont associés à une forte toxicité, beaucoup d'anémie ayant nécessité de l'EPO ou des transfusions, et des rashes cutanés sous télaprévir.

Ces résultats laissent présager un taux de réponse virologique soutenue important à la semaine 24. La majorité des patients sera guérie, mais il faudra se pencher sur les toxicités et le rapport bénéfice-risque.

Aspects évolutifs et thérapeutiques de l'infection VIH/VHC au travers de la cohorte HEPAVIH

Dominique Salmon

Professeur, responsable de l'unité de pathologie infectieuse et référente infectiologue du groupe hospitalier Cochin – Pôle Médecine, Paris.
Coordonnatrice de la cohorte ANRS C013 HEPAVIH.

La cohorte HEPAVIH est prospective, multicentrique, nationale. Au 1^{er} septembre 2013, elle a inclus 1.335 patients soit chroniquement coinfectés VIH-VHC, soit guéris du VHC après traitement ou spontanément. Il s'agit en majorité d'hommes contaminés par toxicomanie par voie intraveineuse, d'âge médian 45 ans. 68 % ont une charge virale indétectable, presque tous sont sous traitement ARV avec des génotypes difficiles (1 ou 4), et 25 % sont cirrhotiques.

Événements hépatiques

64 événements hépatiques sont recensés chez 59 patients : 34 décompensations hépatiques et 25 cancers qui surviennent dans la quasi-totalité des cas chez les patients cirrhotiques. En octobre 2013, 105 patients sont décédés. L'hépatite C est la cause du décès dans 42 % des cas. Ensuite viennent les cancers non liés au VIH ou au VHC, le sida, les causes cardiovasculaires, des infections pulmonaires, des overdoses, des suicides. Une partie importante de ces décès aurait pu être évitée par la prévention des facteurs de risque : tabac, alcool, insulino-résistance.

Les traitements

61 % des patients ont déjà bénéficié d'au moins un traitement contre le VHC. Le taux de réponse virologique soutenue (RVS) est de 46 % avec la bithérapie peginterféron-ribavirine. L'accès au traitement est lié à des facteurs de sévérité de la fibrose et à des facteurs personnels pris en compte par le médecin. Le fait d'avoir des enfants, une maladie cardiovasculaire ou une insuffisance respiratoire diminuent la probabilité d'être traité.

L'impact des nouvelles molécules a été observé grâce à HEPAVIH. Visiblement, les infectiologues préfèrent le télaprévir (73 traitements) au bocéprévir (17 traitements). Les patients sont en majorité en échec de

traitement antérieur et cirrhotiques, donc parmi les plus urgents à traiter. Les réponses initiales sont bonnes : 80 % de réponse à la semaine 12 avec télaprévir, mais on note une diminution d'efficacité à 48 semaines. 25 % des patients arrêtent prématurément le traitement pour échecs virologiques ou effets secondaires, après une durée moyenne de 4,5 mois de traitement.

Bénéfices du traitement

Deux bénéfices très importants sont notés : la réduction du risque de complications hépatiques et la régression de la fibrose. Dans la cohorte, les patients ont un Fibroscan® tous les ans, et on note une diminution significative de la fibrose pour les patients avec RVS et une petite diminution provisoire chez les autres. Cet effet sur la fibrose est à mettre en parallèle avec la moindre incidence cumulée des complications chez les patients avec RVS. Ces résultats doivent être confirmés.

Perspectives

La cohorte se poursuivra pour au moins 4 ans, et s'élargira à un observatoire des nouvelles molécules en ATU et en AMM précoce, et au suivi post-essai des patients inclus dans les protocoles de l'ANRS. Cette cohorte a montré que chez le patient cirrhotique, l'incidence des événements est élevée et les décès sont prioritairement de cause hépatique. Le traitement réduit le risque d'événements et de fibrose. Chez le patient non cirrhotique, on observe une émergence de décès par cancers non VHC (pulmonaires) et par événements cardiovasculaires. Il faut donc contrôler les facteurs de risque (tabac, lipides...). Enfin, l'accès au traitement doit être amélioré : la moitié des patients jamais traités ont une indication au traitement. ■

Les traitements de l'hépatite C en péri-transplantation chez les mono- et coinfectés

Greffe du foie chez les patients infectés par le VHC avec et sans coinfection par le VIH. Place des traitements anti-VHC avant et après transplantation

Didier Samuel

Professeur, centre hépatobiliaire, directeur médical du programme de transplantation hépatique, hôpital Paul-Brousse, Villejuif

En Europe, les indications de transplantation évoluent : les progrès des traitements permettent une diminution des patients avec cirrhose décompensée (B ou C), mais on constate une augmentation des transplantations pour carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose virale B ou C. Lors d'une transplantation hépatique (TH) pour cirrhose virale, le VHC récidive : dans neuf cas sur dix, il reste de l'ARN viral dans le sang, la réinfection est constante. Dans l'immense majorité des cas, une hépatite aiguë survient dans les 4 mois suivant la transplantation, évoluant vers l'hépatite chronique et la cirrhose. Certains patients font une hépatite cholestatique, qui entraîne une insuffisance hépatique et un risque de décès de 50 %. Ceux qui en échappent évoluent vers une cirrhose de façon accélérée. Cette forme est précoce (dans la 1^{ère} année post-greffe) et survient chez 5 % des patients mono infectés, plus fréquemment chez les coinfectés.

Les courbes de survie du registre européen montrent qu'avec ou sans CHC, la survie des patients transplantés pour hépatite C est inférieure à celle des patients infectés par le

virus B ou B-delta. Deux stratégies sont à notre disposition : un traitement antiviral pré-greffe, ou post-greffe.

Traitement pré-greffe

Le traitement pré-greffe est difficile en cas de cirrhose décompensée, en raison des risques de détérioration des fonctions hépatiques, mais certains patients à fonction hépatique conservée peuvent être candidats à la transplantation.

L'autre stratégie, c'est un traitement plus court : si on obtient une CV négative au moment de la transplantation, 30 % seulement des patients se réinfectent.

De nouvelles approches sont en essai, pour traiter des patients en trithérapie. L'ANRS nous soutient pour l'essai BOCEPRETRANSPLANT : 60 patients en attente de greffe sont inclus. Les résultats ne sont pas encore connus, la tolérance a été mauvaise, les complications septiques élevées.

L'avenir pour les patients cirrhotiques en attente de greffe est représenté par des thérapies sans interféron en raison de la très mauvaise tolérance de l'interféron chez le cirrhotique.

Traitement antiviral après transplantation hépatique

Paradoxalement, le traitement chez un patient transplanté est plus facile : le patient reprend des forces, son état général est meilleur.

Dans les essais de bithérapie après greffe, les taux de RVS sont aux alentours de 30 % pour le génotype 1, de 60 % pour le génotype 3. Des problèmes de tolérance se posent pour 60 % des patients.

Un essai de trithérapie post-transplantation a eu lieu sur 79 patients :

- 35 traités avec le bocéprévir, pour 48 semaines après une phase de lead-in de 4 semaines,
- 19 avec une phase de lead-in de télaprévir, puis en trithérapie,
- 25 en trithérapie télaprévir/PegIFN/RBV sans lead-in.

Ces patients étaient majoritairement des hommes, infectés par le génotype 1b, seuls 6 et 20 % étaient receveurs IL28b CC, certains des patients étaient non répondeurs à un traitement antérieur, avec des charges virales de 6,6 log.

En fin de traitement, dans le groupe télaprévir, la réponse virologique est de 43 % ; dans le groupe bocéprévir de 60 %. À la semaine 12, dans le groupe télaprévir, la RVS est de 40 % ; dans le groupe bocéprévir de 51 %. C'est historique, il y a eu un gain d'efficacité probable par rapport à la bithérapie, mais cela a un prix : l'intolérance est responsable de 20 % des arrêts prématurés de traitement dans le groupe bocéprévir, 30 % dans le groupe télaprévir. L'anémie est l'effet secondaire numéro 1 : recours à l'EPO dans 95 % des cas, aux transfusions dans 50 % des cas...

Patients coinfectés

Le VHC représente 70-80 % des indications de transplantation pour les personnes coinfectées. On sait depuis dix ans, que même sous immunosuppresseur, on n'accélère pas la maladie VIH. En revanche, la récurrence virale C est sévère : elle est responsable de la moitié des décès des patients coinfectés. D'autre part, le taux d'hépatites fibrosantes cholestatiques est très élevé (20%) avec une survie faible à 2 ans.

Les patients coinfectés VIH-VHB ont une survie excellente avec une prophylaxie immunoglobulines + NUC, sans récurrence du VHB. En revanche, pour les patients coinfectés VIH-VHC, la survie est de 55 % à 5 ans. Nous avons besoin de traitements antiviraux directs.

Conclusion

Avant transplantation, les traitements antiviraux avec IFN chez les cirrhotiques seront difficiles. Les traitements sans interféron sont nécessaires.

Dans les traitements sans interféron, il y a des opportunités de combinaisons sofosbuvir + RBV, sofosbuvir + inhibiteur NS5 ± RBV et d'autres.

Après transplantation, les résultats de la triple thérapie montrent une RVS améliorée mais limitée par la tolérance (30 % d'arrêt du traitement). Là aussi, des traitements sans IFN sont attendus, avec les mêmes molécules. Cependant, un certain nombre de patients auront toujours besoin de l'IFN, ceux qui ont résisté aux bithérapies, trithérapies, peut-être pour des durées plus courtes.

Questions de la salle

Question : Vous parlez très peu des facteurs d'exclusion de la greffe : triple infection VHB-VHC-VIH, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

D. Samuel : Les contre-indications à la transplantation hépatique ont diminué de façon considérable. On n'a pas cessé d'étendre les indications, l'âge des receveurs augmente (jusqu'à 70 ans). La triple infection n'est pas une contre-indication, les antécédents de cancer non plus. Quelques limites existent certes : avec l'HTAP, les résistances pulmonaires sont trop élevées. Mais certains patients ont été transplantés en cas de régression de l'HTAP sous traitement médical.

Question : Avez-vous une solution miracle pour faire comprendre aux Français qu'il faut donner des organes ?

D. Samuel : Il y a eu un effort important de l'Agence française de la biomédecine qui a permis d'augmenter le nombre de greffes de 600 par an à 1.100 actuellement. Ce chiffre stagne depuis plusieurs années. Le taux de prélèvement chez les donneurs d'organes est de 24/million, la partie assez haute en Europe, mais beaucoup moins qu'en Espagne (34/million). Il ya des alternatives : le don familial, le don entre vivants... ■

Table-ronde « Greffe »

Améliorer l'accès à la greffe hépatique, notamment pour les coinfectés VIH-VHC

Jean Valaca, transplanté suite à une hépatite C, membre de Transhépate, D^r Laurent Cotte, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, D^r Hélène Fontaine hôpital Cochin, P^r Dominique Salmon, hôpital Cochin, P^r Didier Samuel, hôpital Paul Brousse, D^r Christian Jacquelinet, Agence de la biomédecine.

Jean Valaca À 61 ans, j'ai subi trois greffes de foie. J'ai appris que j'avais le VHC en 1997 et j'avais déjà une cirrhose. J'ai eu ma première greffe en janvier 1998, puis une deuxième deux jours plus tard pour rejet du greffon. Puis j'ai fait six ans de trithérapie en alternance un an sur deux, avec interféron, ribavirine et amantadine, qui n'ont pas marché. En 2010, j'ai eu une troisième greffe et une récurrence du VHC. J'ai bénéficié d'une ATU en janvier 2012 pour la trithérapie avec le télaprévir. Deux mois après, le virus était négatif. J'ai continué la bithérapie pendant un an, et 8 mois après l'arrêt de tout traitement, je suis toujours négatif ! J'ai 99,9% de chances d'être guéri. La greffe m'a sauvé la vie, permis d'attendre les nouvelles molécules et de tenir le coup pendant douze ans.

1. Améliorer l'accès à la greffe notamment pour les coinfectés VHC-VIH

M. L'Hénaff : Est-ce qu'il y a encore beaucoup de personnes qui n'ont jamais été traitées ?

H. Fontaine : Certains patients refusent d'être traités, mais ceux qui n'ont jamais été traités ont des lésions faibles (stade F1), et ils attendent les nouvelles molécules, que l'on pourra utiliser sans interféron, avec moins d'effets indésirables et plus d'efficacité. Nous mettons alors l'accent sur la prévention des facteurs qui peuvent aggraver l'hépatite : alcool, surpoids, cholestérol, triglycérides et diabète. Il y a aussi quelques patients qui ont des contre-indications absolues à l'IFN (état cardiologique, maladies psychiatriques non stabilisées).

D. Salmon : Chez les coinfectés c'est un peu différent, on voit dans la cohorte HÉPAVIH que 30% de ceux qui ont décompensé leur hépatite n'ont jamais été traités, ce qui signifie qu'il y a eu perte de chance.

M. L'Hénaff : Pourquoi les patients en cirrhose ou en impasse thérapeutique arrivent-ils trop tard dans le parcours pré-greffe ? Le rapport d'experts VIH indique qu'il faut adresser les patients cirrhotiques coinfectés à un transplantateur avant la première décompensation.

D. Samuel : La question de la greffe se pose pour un patient qui a une cirrhose, un CHC, ou qui a décompensé (hémorragie, ascite). J'explique depuis longtemps qu'il faut adresser les patients au plus tôt aux centres de greffe, y compris les coinfectés. Cela nécessite une relation de confiance entre médecins, pour un suivi en alternance selon le niveau de gravité. Les médecins référents doivent accepter un regard extérieur, ne pas faire d'autocensure. Je pense qu'il faut tirer la sonnette d'alarme au premier épisode de décompensation. Avant, l'infection VIH était une contre-indication à la greffe, il n'y avait pas de notion réelle de pronostic. À un moment donné, il faut poser la question, même si on répond que c'est trop tôt.

L. Cotte : Quand les patients ont une aggravation de la maladie hépatique, je les adresse aux transplantateurs. Cette notion de parcours de soin est extrêmement importante, il faut avoir une vision de ses limites et des idées très claires sur quand adresser les patients pour avis.

M. L'Hénaff : Les scores sont-ils bien adaptés à la coinfection ?

D. Samuel : L'impression est qu'à scores de MELD égaux, les patients coinfectés vont moins bien, que les résultats de la transplantation sont moins bons. Mais je ne suis pas arrivé à le prouver. Aux États-Unis, le débat a eu lieu dans

les centres qui greffent les patients coinfectés VIH-VHC ou VIH-VHB, mais ils ne sont parvenus à convaincre ni les scientifiques ni les autorités. Nous travaillons dessus.

C. Jacquelinet : L'Agence de la biomédecine ne cherche pas à donner un accès à la greffe identique à tout le monde, mais à minimiser le risque de décès ou de retrait de la liste d'attente pour aggravation de la maladie. C'est un critère d'efficacité par rapport à l'urgence à greffer. En l'état actuel, les patients avec une cirrhose VHC ont un risque de décès inférieur à ceux qui ont une cirrhose biliaire ou autre. Le MELD fonctionne assez bien pour prioriser l'accès à la greffe. On a appris à faire « pas trop tôt, mais pas trop tard ».

M. L'Hénaff : Il y a quand même 30 % de décès chez les patients coinfectés sur liste d'attente...

C. Jacquelinet : Il reste un degré de mortalité en liste d'attente incompressible, lié non pas au score mais à l'inscription trop tardive sur la liste.

2. Comment diminuer la pénurie de greffons ?

J. Dubouclez : On a aujourd'hui en France un greffon utilisable pour 2,3 patients qui attendent. Des solutions résident-elles dans de nouvelles techniques de don, dans certains aspects législatifs ?

C. Jacquelinet : La pénurie d'organes n'est pas une fatalité, il suffit de donner les moyens aux prélèvements. En 1997, le taux de donneurs était de 15 par million d'habitants, 800 greffes de foie étaient pratiquées par an. En 2011, on relève 1.164 greffes hépatiques. Il y a aussi la possibilité d'avancer sur le don à cœur arrêté. Des réflexions ont lieu aussi sur l'affinement du rapport bénéfice-risque avec des donneurs à critères étendus (foies âgés, stéatosés). Je reste optimiste par rapport au dernier plan Greffe.

D. Samuel : Les critères d'acceptation des donneurs ont complètement changé en vingt ans : autrefois les donneurs étaient de jeunes accidentés de la route, aujourd'hui, il s'agit de victimes d'AVC. 25 % des greffons prélevés le sont sur des personnes de plus de 70 ans. Par chance, le foie est un organe qui vieillit assez bien, mais en théorie, le risque d'évolution fibrosante et de récurrence C est plus sévère avec un donneur de 70 ans. Mais nous n'avons pas trop le choix.

Nous sommes depuis des années arrivés à un plateau de 1.100 greffes, avec des greffons plus âgés. Quand le score de MELD a été mis en place en 2007, on a purgé la liste d'attente et amélioré l'accès à la greffe. Maintenant la liste d'attente se remplit plus vite qu'il n'y a de greffes. Nous évoquons même parfois des dons du vivant, entre membres de la famille. Les critères actuels (mort encéphalique) ne permettent pas d'augmenter le pool de greffons, mais pourraient changer en 2014.

M. L'Hénaff : En Espagne, ils ne tiennent pas compte de l'avis de la famille si la personne décédée avait signifié son accord, ils greffent des foies VHC+ à d'autres VHC+, et font beaucoup de greffes sur cœur arrêté...

D. Samuel : L'Agence de la biomédecine a autorisé un protocole dérogatoire pour greffer des foies VHC+ à des malades VHC+, mais les centres de transplantation sont réticents car nous voulons traiter le VHC avant la greffe. Pour les donneurs avec le VHB, ça fonctionne, avec une prophylaxie pour empêcher la transmission du VHB. Pour le VHC, les choses peuvent évoluer. Nous aurons moins peur de transmettre le virus VHC, si dans deux ans, la probabilité de contrôler le virus avec les nouvelles molécules est de 100 %.

M. L'Hénaff : Nous demandons de pouvoir transplanter les organes des séropositifs VIH à d'autres séropositifs VIH, pour que les coinfectés soient greffés plus tôt. Il y a beaucoup de décès dans le VIH. Aux États-Unis, une étude sérieuse a été menée : estimation de la mortalité, état des organes, en vue de l'autoriser par une loi. Nous souhaitons engager une réflexion similaire, évaluée du point de vue médical et juridique. Il faut aussi que les séropositifs soient d'accord, aussi bien donneurs que receveurs.

D. Salmon : Quand on greffe, on est prêt à prendre un risque. Regardons les causes de décès des séropositifs : on ne pourrait prendre ni les décès par cancer ni ceux par infections opportunistes et il y a des causes de décès inconnues... En pratique, ce n'est pas facile. Il faut identifier les groupes de patients avec des critères acceptables, en utilisant l'enquête Mortalité 2010.

C. Jacquelinet : Un groupe de réflexion peut très bien se mettre en place. ■

Les traitements en phase d'évaluation avec et sans interféron

Stanislas Pol

Professeur, unité d'hépatologie, hôpital Cochin, Paris. Inserm U-1016, coordonnateur de la cohorte ANRS Hépathér.

Trois composantes cliniques sont à prendre en considération pour la prise en charge de l'infection virale C : la maladie hépatique (risques de cancer et de cirrhose), les manifestations de vascularite cryoglobulinémique et les complications cutanées, neurologiques, rénales associées, etc.

Le fait d'avoir une infection active présente un impact hépatique connu (surmortalité par cirrhose et cancer). Mais l'observation des cohortes VHC nous a enseigné que l'activation lymphocytaire liée à l'inflammation chronique avait un impact sur la mortalité extra-hépatique : à Taiwan, la mortalité extra-hépatique est deux fois plus élevée en cas d'infection active. Un bénéfice extra-hépatique est donc espéré des nouveaux traitements, à côté du bénéfice hépatique associé à la guérison.

Quand traiter ?

Il est intéressant de traiter à tout moment, de l'hépatite aiguë à chronique.

Les taux de guérison de l'hépatite aiguë sont de 90 à 95 % avec une mono- ou une bithérapie standard, de 75 % pour la population coinfectée VIH. L'essentiel des progrès thérapeutiques est attendu pour les situations les plus sévères, où les résultats sont les moins bons.

En Europe, les indications de traitement vont probablement évoluer grâce à l'évolution de l'efficacité et de la tolérance des molécules.

Tous les facteurs prédictifs de la réponse sont importants aujourd'hui, ils le seront moins demain. Si ce n'est la fibrose, qui restera un élément majeur dans la décision thérapeutique.

Aujourd'hui, les données avec les trithérapies sont identiques pour les personnes coinfectées et mono-infectées : la guérison est associée à une réduction de la mortalité globale et les bénéfices associés sont également constants. Les hépatotoxicités observées il y a dix ans chez les coinfectés étaient liées aux médicaments. Avec les nouvelles molécules, on retrouve une progression naturelle de la fibrose, identique chez les patients mono- et coinfectés.

Futur prometteur

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont disponibles aujourd'hui, grâce à la recherche sur le VIH et les hépatites et les modélisations des protéines virales. Les protéines virales non structurales (protéase NS3, polymérase NS5B ou du complexe NS5A) peuvent être inhibées par des antiviraux directs qui seront combinés à moyen terme. De nouveaux inhibiteurs de protéase apparaissent après le télaprévir et le bocéprévir, sans oublier le développement d'inhibiteurs de l'entrée du virus ou du relargage du virus, des outils supplémentaires dans la stratégie thérapeutique combinée.

En fonction des situations virologiques et physiopathologiques, l'idée est de combiner deux, trois ou quatre antiviraux directs et éventuellement de les associer à des drogues dont l'activité antivirale est ciblée sur des protéines de l'hôte – inhibiteurs de cyclophiline qui modifient la réplication virale, vaccinothérapies, interféron lambda, etc.

Autour d'un noyau de produits approuvés, de nombreux autres sont attendus. Il est difficile d'être exhaustif, citons :

- le sofosbuvir, le premier inhibiteur nucléotidique de la polymérase du VHC,
- le daclatasvir, le premier inhibiteur NS5A, qui a donné des résultats encourageants,
- le siméprévir, le premier inhibiteur de protéase de deuxième vague, qui sera approuvé en 2014,
- le MK-5172, un inhibiteur de protéase de deuxième génération, qui montre des bons résultats chez des patients naïfs non cirrhotiques avec un génotype 1 ou 2,
- l'asunaprévir, qui a moins d'efficacité que le précédent chez les génotypes 1, mais de très bons résultats chez les génotypes 4.

Certes, restent les effets secondaires, comme l'anémie, mais nous avons appris à réduire les doses de ribavirine. Il y a également le nombre important des comprimés : 6 pour le téléprévir, 12 pour le bocéprévir, qui s'ajoutent aux 4 à 6 de ribavirine. Et les interactions médicamenteuses qui justifient des ajustements avec les antirétroviraux.

Mais ces nouveaux antiviraux permettent d'augmenter les chances de succès : de 45 % de réponse virologique soutenue avec la bithérapie à 70-75 % avec la trithérapie de première génération, entre 70 et 95 % de chances de succès avec les multithérapies avec ou sans interféron.

Ainsi, l'essai N a montré des résultats inédits : il a consisté en une trithérapie sofosbuvir, interféron, ribavirine pendant 12 semaines sur des patients jamais traités. Le taux de guérison est de 90 %, et de 80 % chez les cirrhotiques infectés par un génotype 1. Les résultats sont également très bons pour les génotypes 4, 5, 6. Aucun essai n'avait encore montré de tels résultats avec un traitement si court chez les cirrhotiques.

Traitements sans interféron

Le graal de demain, c'est les traitements sans interféron : imaginons des bi-, tri- ou quadrithérapies, avec une meilleure tolérance autorisée par l'absence des effets neuropsychiques de l'interféron. Les données récentes montrent des taux de guérison entre 30 et 98 %, mais obtenues chez des patients non cirrhotiques, éventuellement naïfs.

La bithérapie sofosbuvir + ribavirine pour 12 semaines a montré autour de 90 % de RVS pour les génotypes 2, 60 % pour les génotypes 3 et 19 % chez des patients cirrhotiques, mais avec 24 semaines de traitements, 88 % pour le génotype 3 et 60 % chez les cirrhotiques.

Un autre essai de bithérapie sofosbuvir et lédipasvir avec ribavirine montre 95 à 100 % de réponse virologique soutenue chez des patients en échec de trithérapie.

Aujourd'hui, les études sont en phase II, n'incluent pas assez de patients pour avoir une idée définitive. Il faut attendre les essais de phase III. Certaines combinaisons orales sont extrêmement bien tolérées, avec parfois des effets psychostimulants délicieux pour les patients. D'autres ont une tolérance très mauvaise. Il faut se libérer de l'idée que si c'est oral, c'est bien toléré. 12 semaines de trithérapie avec l'interféron seront peut-être mieux tolérées que 24 semaines avec certaines trithérapies orales. Certaines contre-indications seront considérées comme relatives sur des durées de traitement différentes. N'oublions pas que l'interféron érigé aujourd'hui en épouvantail, a guéri des milliers de patients ces vingt dernières années.

En pratique, il est possible de considérer que demain, tout le monde sera guéri avec ces nouveaux traitements, même si ces très bons résultats ont été obtenus chez les patients faciles à traiter. Ces populations particulières sont à traiter rapidement. Enfin, le défi du dépistage reste urgent, et les aspects médico-économiques seront à prendre en compte.

Les essais cliniques ANRS HC30 QUADRIH et ANRS HC31 SOFTRIH

Éric Rosenthal

Professeur, Service de médecine Interne, CHU de Nice

Le besoin d'alternatives thérapeutiques est grand pour les « répondeurs nuls » à une bithérapie peginterféron/ribavirine, a fortiori si la fibrose est importante et pour ceux en échec après une trithérapie incluant un inhibiteur de la protéase (bocéprévir et télaprévir) ou ayant prématurément interrompu une trithérapie pour intolérance à l'interféron ou à l'inhibiteur de protéase.

Des schémas thérapeutiques plus simples, mieux tolérés, si possible sans interféron, doivent être évalués en association avec les antirétroviraux dans le cadre de la coinfection. C'est la raison des deux études de l'ANRS QUADRIH et SOFTRIH.

QUADRIH

C'est une étude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance d'une quadrithérapie (asunaprévir, daclatasvir, ribavirine et interféron pégylé) chez des patients coinfectés VIH-VHC de génotype 1 ou 4, répondeurs nuls à un traitement antérieur par interféron pégylé et ribavirine.

Une phase initiale de bithérapie de 4 semaines précède 24 semaines de quadrithérapie.

L'objectif principal est d'évaluer la RVS, observée 12 semaines après la fin du traitement. Les objectifs secondaires visent l'évaluation de la tolérance clinique et biologique de la quadrithérapie ; et la description de l'évolution des symptômes perçus et de l'observance.

Résultats de l'étude : CROI 2015

Inclusion : 89 patients

SOFTRIH

C'est un projet accepté par l'ANRS, qui se mettra en place début 2014, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie orale par une combinaison sofosbuvir/lédipasvir (GS-5885) à dose fixe et ribavirine chez des patients coinfectés VIH-VHC de génotype 1 prétraités par un inhibiteur de la protéase.

L'objectif principal est d'estimer le taux de réponse virologique soutenue à 12 semaines après un traitement de 24 semaines chez des patients coinfectés VIH-VHC génotype 1, cirrhotiques ou non, déjà traités par une trithérapie avec un inhibiteur de protéase, et en échec ou intolérants à ce traitement. Les objectifs secondaires visent l'évaluation de la tolérance (attendue comme meilleure sans interféron).

- Objectif d'inclusion : 70.

Le système des ATU en France

Alban Dhanani

Directeur adjoint, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares, ANSM.

Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet avant sa commercialisation d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Mais depuis 1994, il existe la possibilité de mettre des médicaments à disposition à titre exceptionnel bien avant l'octroi d'une AMM, par le biais d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).

Critères octroi des ATU

Une ATU peut être accordée à titre exceptionnel si :

- Traitement de maladies graves ou rares,
- Pas d'alternative thérapeutique appropriée en France,
- La mise en œuvre du traitement ne peut être différée,
- Présomption d'efficacité et de sécurité du médicament.

L'**ATU nominative** est demandée par un médecin hospitalier, pour un patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai clinique.

L'ATU est accordée pour une durée déterminée dans la limite d'un an maximum, avec éventuellement une demande de renouvellement. Le médecin doit informer le patient sur les caractéristiques du médicament et la portée de l'ATU et inscrire la procédure d'information dans le dossier médical du patient.

L'**ATU de cohorte** est demandée par un laboratoire, pour un groupe de patients répondant à certains critères (pathologie, indications thérapeutiques...).

Le laboratoire a déposé une demande d'AMM ou s'engage à le faire dans un délai déterminé. La demande s'accompagne d'un dossier spécifique (format proche d'un dossier d'AMM) comprenant notamment un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT).

L'ATU de cohorte est autorisée pour un an, renouvelable sur demande du laboratoire deux mois avant la date d'expiration de l'ATU.

Dans le cadre des ATU de cohorte, un centre régional de pharmacovigilance est désigné pour assurer le suivi de pharmacovigilance.

Ces médicaments ne peuvent être prescrits que par des médecins hospitaliers et dispensés par les pharmacies hospitalières.

En 2012, 26.300 ATU nominatives ont été délivrées pour 221 médicaments qui ont concerné environ 15.000 patients (46 % pour des pathologies neurologiques, 25 % pour des maladies infectieuses et des maladies métaboliques rares).

La création des ATU a permis de conférer un statut à des médicaments dépourvus d'AMM. L'accès précoce aux soins est un processus évolutif en fonction des données disponibles. C'est un outil précieux qui permet un accès précoce, selon des modalités bien définies, à des traitements innovants bien avant l'obtention de l'AMM. Mais il ne doit pas freiner la réalisation d'essais cliniques qui permettent de documenter l'efficacité et le profil de risque du médicament. ■

Table-ronde « ATU »

Améliorer l'accès précoce aux nouveaux médicaments pour les populations prioritaires dont les coinfectés VIH-VHC

Maxime Journiac, membre de l'EATG, ancien membre du TRT5, du CHV et de SIS, Pr Stanislas Pol, hépatologue à Cochin, Pr Éric Rosenthal, interniste à Nice, Nathalie Morgensztejn, responsable du pôle Maladies infectieuses de l'ANSM, Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, Pr Daniel Dhumeaux, président du comité national de lutte contre les hépatites virales, Frédéric Bassi, pharmacien responsable Bristol Myers-Squibb, Bogdana Coudsy, directrice médicale Janssen Therapeutics EMEA, Guillaume Walckenaer, directeur des affaires médicales Gilead France.

Maxime Journiac J'ai 59 ans, je suis coinfecté VHC/VIH/VHB. J'ai été diagnostiqué d'une hépatite non A non B en 1976, puis en 1986, du VIH et VHB. Depuis 2004, je souffre d'une HTAP. Je suis à un stade avancé de cirrhose F4 Child B7, le VIH est contrôlé. Mon parcours VHC : 3 biopsies hépatiques (1977, 1997, 2002), 6 traitements : interféron classique en 1997 et 1999, bithérapie en 2002 et 2004 et deux essais de trithérapie. J'ai obtenu le télaprévir en octobre 2011, mais j'ai arrêté au bout de 17 jours pour interactions entre télaprévir et bosentan (traitement de l'HTAP) : j'ai été hospitalisé une semaine pour syndrome confusionnel sévère. Fin 2012, j'ai repris du télaprévir, mais à la 10^e semaine, j'ai dû l'arrêter car j'ai eu une thrombopénie sévère, une transfusion en urgence et une infection grave qui m'a valu 3 semaines à l'hôpital. Mes options ? Attendre les essais avec les nouvelles molécules ? Oui, mais il n'y a pas ou peu d'essais cliniques associant 2 ou 3 molécules sans IFN chez les cirrhotiques. La greffe du foie ? C'est difficile à cause de l'HTAP. Attendre passivement l'évolution de la maladie tout en espérant qu'elle soit lente, afin d'être encore là à l'arrivée des nouvelles molécules ? Mon choix est de me battre pour l'accès aux molécules, la mise en place des essais cliniques et l'ouverture de programmes d'accès compassionnel. L'industrie devrait faire dès le début des essais de phase II a, des études d'interactions et il faudrait inclure des malades avancés dès les essais de phase II b, pour recueillir des données de sécurité pour ces malades. Je préfère le terme d'accès compassionnel, plus européen, à celui d'ATU nominative. Les freins aux essais d'accès compassionnel sont : - la mauvaise volonté des laboratoires qui ont peur de « salir » leurs données avec des malades trop avancés, et coinfectés ; - la compétition effrénée et le refus de certains laboratoires de travailler ensemble pour associer 2 ou 3 molécules sans interféron ; - la peur des autorités sanitaires qui craignent un danger. Ne rien faire, n'est-ce pas faire courir un risque plus grand au malade qu'intervenir ?

1. Recherche

M. L'Hénaff : Qu'en est-il de l'engagement des laboratoires à faire des essais sur les personnes cirrhotiques, coinfectées en impasse, et à étudier les interactions entre ARV et anti-VHC ?

B. Coudsy : Nos équipes ont mis en place très tôt des études d'interactions du siméprévir. Une étude chez des coinfectés a été présentée à la CROI, les résultats finaux seront présentés bientôt. Cela permettra de savoir quels ARV peuvent être associés.

G. Walckenaer : Les patients les plus difficiles ont été considérés et deux études chez les coinfectés ont montré peu d'interactions entre le sofosbuvir et les ARV (PHOTON 1 et 2). Des études ont été menées chez les pré- et post-transplantés, et chez les cirrhotiques décompensés. Une étude française avec l'association sofosbuvir/lédipasvir va être menée chez des patients en échec des IP (Sirius). Et, pour SOFTRIH, la recherche des interactions du ledipasvir et des ARV est faite.

R. Persiaux : Les populations les plus difficiles à traiter ne sont pas au centre des préoccupations des labos, il y a des essais sous la pression des agences de régulation et de la communauté, mais ils sont menés trop tard.

F. Bassi : Les patients enrôlés dans nos essais en France sont au nombre de 1.430, dont 770 encore sous traitement. Tous les cas de figure sont balayés pour le dossier AMM, dont les interactions. En juillet, nous avons mis à disposition daclatasvir et asunaprévir en ATU nominative à titre gracieux.

M. L'Hénaff : Comment l'ANRS peut-elle obtenir les nouvelles molécules et faire des essais avec des combinaisons qui n'ont jamais été essayées chez les coinfectés ?

JF. Delfraissy : Nous avons réussi à l'ANRS à faire au sein des ATU une recherche souple et simple, grâce à nos liens positifs avec l'industrie. Les cohortes CUPIC, Hépathér, etc. nous permettent de recueillir des infos que nous partageons avec elle. Pour les grands essais d'AMM, ce sont quasiment les agences du médicament (FDA, EMA) qui en font le design. Pour les populations plus difficiles, c'est compliqué d'obtenir les molécules précocement de l'industrie, surtout pour combiner des molécules sans AMM. Il y a des enjeux de toxicité pour les malades avancés, donc le risque d'avoir des effets indésirables graves et de passer les molécules à la trappe. Pour tester des combinaisons, il faut se situer juste dans le post- AMM : les compagnies sont alors plus souples.

S. Pol : Il y a des risques liés au développement trop rapide des molécules, j'ai encore en tête l'IP d'Inhibitex, développé très vite mais qui a fait 15 morts, ou un antiviral VHB évalué en 2 mois à l'origine de 50 patients transplantés ou morts. Il serait possible d'envisager des systèmes à géométrie variable avec de très grands essais et des accès compassionnels parallèles pour des patients plus graves, en prenant la responsabilité médicale des accidents...

M. Journiac : Élargissons le débat au niveau européen. Lors de la 6^e rencontre de Sitges à l'initiative de l'EATG, un accord de principe a été signé par les laboratoires pour ouvrir des essais compassionnels quand les phases III commencent. Et en cas de gros pépin, il y a un consensus pour dire que cela ne retarde pas le dossier d'évaluation.

N. Morgensztejn : L'agence européenne se nourrit des agences nationales qui conservent un rôle. Il y a des situations individuelles qui justifient des prises de risques, mais sans se lancer dans l'inconnu : des essais chez l'animal permettent de voir les interactions entre deux molécules. Sur l'aspect compassionnel, nous œuvrons pour un message global au niveau européen.

2. ATU

R. Persiaux : Pourriez-vous nous faire un état rapide des demandes d'ATU nominatives accordées pour le sofosbuvir (AMM attendue début 2014) ?

N. Morgensztejn : Depuis novembre 2011, l'ANSM a octroyé une centaine d'ATU nominatives pour des patients cirrhotiques en impasse thérapeutique, pour des patients en attente de greffe et des transplantés. Le laboratoire n'a accepté que les demandes des transplantés avec récurrence sévère du VHC. Mais la situation évolue, une ATU de cohorte est mise en place, le laboratoire va donner le médicament en pré-transplantation.

R. Persiaux : Pour le sofosbuvir, seul un tiers des personnes dont l'ATU avait été validée par l'ANSM ont eu accès au produit. Pourquoi Gilead USA n'a pas fourni le médicament aux personnes en urgence ? Avez-vous peur d'effets indésirables qui viendraient «salir» la réputation de la molécule ?

G. Walckenaer : Lorsque la mise à disposition compassionnelle a été réfléchie au niveau mondial il y a un an, nous avons pensé aux patients transplantés qui couraient un risque vital à court terme. L'ATU nominative suit cette indication. On a travaillé avec l'ANSM et l'ANRS sur un projet d'ATU de cohorte pour les pré- et post-transplantés et sur deux essais pour les personnes en échec de traitement, dont des coinfectés. Cela ne se fait qu'en France : dans le reste du monde, le produit n'est donné qu'aux transplantés. Aux États-Unis, les experts ont décidé que la présomption de tolérance n'était pas au rendez-vous.

M. L'Hénaff : En tout cas, tout le monde a été très déçu. Personne ne s'attendait à ça, ni l'ANSM, ni les médecins, ni les associatifs, et encore moins les malades.

N. Morgensztejn : En janvier, j'ai écrit aux laboratoires pour évoquer le cas des patients en impasse. Les demandes d'ATU sont émises par des cliniciens référents, nous pensons que la présomption de tolérance du sofosbuvir était suffisante.

D. Dhumeaux : Je suppose que Nathalie Morgensztejn ne prend pas ses décisions seule, qu'elle s'entoure des meilleurs hépatologues français. La décision prise par l'agence et les hépatologues indique qu'on peut y aller pour ces patients cirrhotiques graves. Or, vos éminents hépatologues américains prennent une décision inverse. Pourquoi des conclusions diamétralement opposées ?

JF. Delfraissy : Il y a une exception culturelle avec les ATU en France, et c'est grâce à vous tous et aux scientifiques. Aux États-Unis, il y a une plus grande crainte des effets indésirables. Essayons d'étendre le système à l'Europe sans régresser en France.

3- Danger sur les ATU

R. Persiaux : Il y a un danger sur l'accès post-AMM : le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) comporte un article 39, qui prévoit de restreindre l'accès à ces traitements lors de l'AMM aux seules situations d'urgence thérapeutique établies avant l'AMM, c'est-à-dire les indications de l'ATU de cohorte (ici, les pré- et post-transplantation), tant que le prix final n'est pas publié au Journal Officiel. Cela va repousser d'un an leur accès pour les patients, même s'ils sont sans alternative thérapeutique.

JF. Delfraissy : Je ne vois pas comment le législateur pourrait limiter les indications de l'AMM à celles de l'ATU précédente.

G. Walckenaer : Nous avons découvert cet article du PLFSS comme vous ! Cela participe de la difficulté que nous avons à faire comprendre aux équipes aux États-Unis comment nous travaillons en France.

D. Dhumeaux : Deux voies sont possibles : si on ne peut pas modifier le texte, la seule façon d'avoir les molécules serait alors d'élargir les indications des ATU de cohorte, mais c'est un peu artificiel et pourrait mettre en péril l'ensemble du système des ATU. Ou arriver à faire modifier ce texte. Tout le monde a réagi, mais sans résultat.

Intervention : Vous, les industriels, oubliez que si le dispositif des ATU a été maintenu, c'est parce que le TRT-5 et le CHV se sont battus. Il y a un manque de culture de l'industrie : rien n'est capitalisé alors que ça fait 20 ans que les associations demandent une prise en compte des plus vulnérables, l'accès précoce...

B. Coudsic : Nous travaillons avec BMS et pour nous, c'est important de pouvoir mettre à disposition nos molécules. Le siméprévir est en ATU et des études sont en cours avec des molécules de Gilead et BMS.

Mot de conclusion

Hugues Fischer, Act Up-Paris, TRT-5

Nous assistons aujourd'hui à une accélération du temps dans le VHC. Cette myriade de molécules qui débarque, c'est intéressant ! Mais comment va-t-on résoudre le cas des personnes exclues des essais cliniques, des ATU, de la greffe ? Avec notre expérience acquise dans le VIH, nous avons réuni les laboratoires et les agences autour de la table, sans résoudre toutes les questions, mais le dialogue est possible !

G. Walckenaer : Je reviens sur les revendications des associations, il est vrai que dans l'équipe Gilead US, il y a du rattrapage à faire en termes de compréhension de ces enjeux. La culture du VIH, avec la prise de pouvoir des associatifs n'est pas intégrée par l'ensemble de l'industrie.

F. Bassi : Nous sommes ouverts à toute discussion et travaillons avec les autorités, pour développer nos produits, dans l'objectif qu'ils arrivent rapidement sur le marché.

D. Dhumeaux : M. Dhanani a rappelé que l'ATU n'est pas couplée à l'investigation. Le suivi, c'est juste de la pharmacovigilance et nous proposons que les ATU de cohorte soient couplées à du recueil de données dans les cohortes de l'ANRS.

M. Journiac : Il ne faut pas confondre l'ATU de cohorte, une sorte de pré-AMM avec déjà un aspect commercial, et l'ATU nominative servant à obtenir (gratuitement) quelques traitements pour des patients en urgence.

N. Morgensztejn : J'ai commencé à l'agence par les ATU, c'est ma culture : permettre l'accès aux traitements comme pour le VIH en 1995-1996. Les ATU vont contribuer au changement majeur dans le VHC.

É. Rosenthal : Le lien dont a parlé D. Dhumeaux entre ATU et investigation est important, en particulier dans les maladies rares. Avec les centres labellisés Maladies Rares, nous avons des données importantes issues des ATU.

S. Pol : Finissons sur une note positive : il y a 20 ans, les ATU ne donnaient pas de connaissance, aujourd'hui si. Et ne nous comportons pas comme des enfants gâtés : certains pays, comme le Portugal, n'ont pas les premières IP. L'Italie vient seulement de les avoir. ■

Bien sûr, chacun a son agenda. Le TRT-5 s'intéresse aux situations d'urgence et demande aux agences de structurer le débat. Les industriels considèrent la planète comme leur champ d'action. Quoi qu'il en soit, le système des ATU peut générer quelque chose, accélérer le mouvement, parce que c'est intéressant de faire de la recherche à partir des ATU, pour permettre un accès aux plus vulnérables.

Nous avons ouvert le débat, nous allons continuer à l'alimenter. Le TRT-5 travaille sur un document de plaidoyer (*position paper*) pour détailler de façon structurée la position des associations de malades. Cette journée n'était que le début de nos travaux sur cette question. ■

Sauver l'usage compassionnel des médicaments

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est un dispositif spécifique à la France, permettant depuis 1994 l'accès précoce à des médicaments en attente de commercialisation pour des personnes en situation d'échec ou d'impasse thérapeutique dont le pronostic vital est engagé. Les ATU nominatives (ATUn) sont délivrées pour un malade à la demande et sous la responsabilité de son médecin à l'hôpital. L'ATU de cohorte (ATUc) est délivrée pour un groupe de patients répondant à certains critères précis définis par l'ANSM, à condition que le fabricant en accepte le principe. Depuis 2011, notre collectif se mobilise devant les différentes mesures qui menacent les ATU, un acquis historique des acteurs de la lutte contre le sida qui permet aussi de sauver des vies dans des pathologies telles que les cancers et les hépatites virales.

La Loi de sécurité du médicament (décembre 2011) entendait répondre au principe d'une plus grande vigilance à la sécurité sanitaire et à la surveillance de l'usage des médicaments. Le TRT-5 a plaidé auprès des parlementaires pour trouver un juste équilibre entre le renforcement de la sécurité sanitaire et la protection des intérêts des malades dans leur besoin d'accès précoce aux médicaments innovants. Nous avons notamment soutenu le maintien d'un dispositif d'ATU nominatives permettant de répondre aux besoins des malades en urgence thérapeutique, seuls à même d'évaluer avec l'avis de leur médecin les bénéfices potentiels d'accès à une nouvelle thérapie par rapport aux risques. Le texte retenu *in fine* apporte cependant de sérieuses limites à l'octroi d'ATU nominatives, privilégiant les ATU de cohorte et les essais cliniques permettant la constitution des dossiers d'AMM.

Le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2014, débattu dans un contexte économique contraint, s'est une nouvelle fois attaqué au dispositif des ATU. L'article 39 du PLFSS devait préciser les conditions de prise en charge de ces médicaments, en application de la loi précitée. Le TRT-5 s'est associé à d'autres collectifs et associations pour alerter les parlementaires sur les dangers que faisait courir aux personnes malades la première version de cet article, et leur proposer des amendements constructifs.

L'article 39 du PLFSS 2014 dans sa première version prévoyait que les catégories de patients dont l'indication de traitement n'était pas incluse dans les ATU de cohorte initiales n'aient pas accès au remboursement des médicaments une fois l'AMM obtenue, même en l'absence d'alternative thérapeutique. Cela aurait constitué une régression par rapport à la situation antérieure (accès garanti pour tous les patients concernés entrant dans les indications de l'AMM), et aurait retardé l'accès aux médicaments innovants répondant à un problème de santé publique non couvert. Ce projet aurait entraîné un risque de perte de chance tel que défini dans l'article L 1111 du Code de la santé publique pour l'ensemble des patients sans alternative thérapeutique appropriée, dont l'état de santé, sans relever de l'urgence et des conditions très strictes des ATU établies avant l'AMM, peut néanmoins se dégrader pendant le laps de temps entre l'AMM et la fixation du prix par le comité économique des produits de santé (CEPS), où les associations ne sont pas autorisées à siéger.

Les collectifs et associations mobilisés ont proposé au législateur un amendement visant à maintenir un accès aux médicaments innovants pour les patients ne disposant pas d'alternative thérapeutique appropriée dans le respect des indications de l'AMM ou dans une indication ayant fait l'objet d'une ATU. L'objectif étant d'éviter que la santé des patients sans alternative thérapeutique soit mise en péril en raison de la lenteur des négociations entre la firme et le CEPS.

Le texte final, amendé par le gouvernement, prévoit une saisie, pour avis, de la Haute Autorité de Santé (HAS) par l'ANSM avant la mise en place de l'AMM dans un délai de deux semaines à compter de l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA). La HAS devra se prononcer au plus tard un mois après l'obtention de l'AMM.

Le texte retenu répond en partie à nos inquiétudes, notamment concernant les délais de décision entre les différentes étapes, mais continue cependant à apporter certaines limites d'accès. Dans le cas où les indications de l'ATU sont plus restrictives que l'AMM en cours d'obtention, seules les personnes en échec thérapeutique pourront bénéficier rapidement du traitement, les autres personnes devant attendre que les négociations sur le prix et le taux de remboursement soient terminées, soit 8 à 10 mois. Nous poursuivrons la lutte pour conserver et améliorer le système des ATU qui contribue à la performance du système de santé français.



GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Actions Traitements

190 boulevard de Charonne, 75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00 – Fax : 01 43 67 37 00
www.actions-traitements.org
Carole Damien / Jean-Pierre Fournier / Caroline Gasiglia / Eric Salat

Act Up-Paris

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89 – Fax : 01 48 06 16 74
www.actupparis.org
Hugues Fischer / Jonas le Bail

Act Up-Sud Ouest

10 bis rue du Colonel Driant, 31400 Toulouse
Tél : 05 61 14 18 56
Guy Molinier

AIDES

Tour Essor
14 rue Scandicci, 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 46 – Fax : 01 41 83 46 19
www.aides.org
Emmanuel Cook / Renaud Persiaux

Arcat

94-102 rue de Buzenval, 75020 Paris
Tél : 01 44 93 29 29 – Fax : 01 44 93 29 30
www.arcat-sida.org
Marianne L'Hénaff

Dessine Moi Un Mouton

1, villa des Pyrénées, 75020 Paris
Tél : 01 40 28 01 01 – Fax : 01 40 28 01 10
www.dessinemoiunmouton.org
Georges Point

Nova Dona

104 rue Didot, 75014 Paris
Tél : 01 43 95 81 75 – Fax : 01 43 95 81 76
Christian Huchet

Sida Info Service

190 boulevard de Charonne, 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 – Fax : 01 44 93 16 00
www.sida-info-service.org
Marek Korzec / Annie Le Palec

SolEnSi

24 rue du Lieutenant Lebrun, 93000 Bobigny
Tél : 09 72 31 69 50
www.solensi.org
Hélène Pollard

Coordination du TRT-5

Yann Mazens / Laurent Rossignol
Tour Essor, 14 rue Scandicci
93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 11 – Fax : 01 41 83 46 19

Pour écrire à la coordination : coordination@trt-5.org
Vous pouvez aussi écrire à chaque membre du TRT-5 à l'adresse suivante : nom@trt-5.org

Nous remercions nos partenaires qui ont rendu possible cette journée scientifique



et les laboratoires AbbVie, Bristol Myers-Squibb, Gilead, Janssen, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Mylan, Boehringer Ingelheim, Sinclair Pharma, InnaVirVax.



Rédaction :

Christelle Destombes et les membres du TRT-5

Maquette originale : Gaëlle Krikorian

Mise en page : Dire & Lire

Imprimé sur papier recyclé