

## Note de presse

# Nouveaux traitements contre l'hépatite C : premières données d'efficacité en vie réelle

Les antiviraux à action directe (AAD) sont en passe de révolutionner la prise en charge des patients atteints par l'hépatite C. Cependant, à l'heure actuelle, les données sur l'efficacité, la tolérance de ces nouveaux traitements proviennent principalement d'essais thérapeutiques réalisés sur des effectifs de patients relativement peu importants. Avec la mise en place de cohortes, de plus en plus de données en vie réelle sur un grand nombre de patients et pendant une durée de suivi plus longue sont désormais disponibles.

Lors du 50<sup>ème</sup> congrès de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) qui se déroule à Vienne du 22 au 26 avril, ce sont deux grandes cohortes françaises, mises en place par l'ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites), qui dévoilent pour la première fois les données d'efficacité en vie réelle de deux AAD : le sofosbuvir associé ou non au daclatasvir. Les cohortes ANRS CO22 HEPATHER et ANRS CO23 CUPILT, exceptionnelles par leur ampleur ou pour le type de patients qu'elles étudient, montrent d'une part que la combinaison de ces deux molécules est efficace chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 et d'autre part qu'il est possible de guérir l'infection virale C chez les patients les plus gravement atteints, les patients transplantés hépatiques présentant une réinfection de leur greffon.

## 1. ANRS HEPATHER : confirmation en vie réelle de l'efficacité de nouveaux traitements

La cohorte ANRS CO22 HEPATHER, est exceptionnelle par son ampleur : lancée mi-2013, elle est la plus grande cohorte au monde sur les hépatites virales avec actuellement plus de 17.000 patients atteints d'une hépatite chronique B ou C inclus. Parmi ceux infectés par le virus de l'hépatite C, près de 3.500 ont été ou sont traités par des antiviraux à action directe (AAD). Une série d'analyses des données a été réalisée pour déterminer l'efficacité d'une combinaison de deux AAD pour laquelle on ne dispose pas de données en vie réelle.

Au total, 409 patients infectés par le virus de l'hépatite C de génotype 1 ont été inclus dans l'analyse. Une majorité d'entre eux était en situation difficile : 78% avaient une cirrhose et 75% étaient en échec d'un précédent traitement. Ces patients ont reçu la combinaison sofosbuvir (inhibiteur de la polymérase du VHC) et daclastavir (inhibiteur de la région NS5A du VHC) associée ou non à la ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. (*Abstract 1*)

Les résultats présentés en communication orale le 25 avril 2015 lors du 50<sup>ème</sup> congrès de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) par le Pr Stanislas Pol (Hôpital Cochin, AP-HP, Inserm UMS20, Institut Pasteur, Paris), investigateur coordonnateur de la cohorte ANRS

CO22 HEPATHER, précisent l'efficacité de ces nouvelles molécules en fonction du profil clinique des patients.

Pour les patients cirrhotiques recevant seulement la combinaison sofosbuvir et daclatasvir, un traitement de 12 semaines permet pour 76% d'entre eux d'avoir une charge virale indétectable 4 semaines après l'arrêt du traitement. Prolonger la durée d'un tel traitement à 24 semaines permet d'élever ce taux à 94%.

Lorsque la ribavirine est ajoutée à cette combinaison de molécules le taux de réponse est fortement augmenté : avec 12 semaines de traitement, 100% des patients présentent une réponse virologique soutenue à 4 semaines.

Chez les patients non cirrhotiques, on constate que, quelle que soit la durée du traitement (12 ou 24 semaines) avec ou sans ribavirine, 100% des patients présentent une charge virale indétectable 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Combinée ou non à la ribavirine, l'association sofosbuvir et daclastavir s'avère bien tolérée : seuls 9% des patients ont présenté des effets indésirables sérieux, motivant un arrêt de traitement chez 3%.

« Grâce à la cohorte ANRS CO22 HEPATHER, nous avons la confirmation en vie réelle qu'un traitement de 12 semaines est suffisant pour induire une viro-suppression chez la très grande majorité des patients indique le Pr Pol. Pour les patients cirrhotiques, l'ajout de la ribavirine peut s'avérer nécessaire. Si ces données venaient à être confirmées sur une période de suivi plus longue, cela représenterait une avancée très importante pour la prise en charge des patients ».

*La cohorte ANRS CO22 HEPATHER reçoit le soutien de MSD, Janssen, Gilead, BMS, Roche, Abbvie et est menée en collaboration avec l'AFEF.*

#### **Contact scientifique :**

Pr Stanislas Pol

[stanislas.pol@aphp.fr](mailto:stanislas.pol@aphp.fr)

## **2. ANRS CUPILT : efficacité démontrée de nouvelles molécules après transplantation hépatique**

Les patients transplantés hépatiques suite à une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) présentent très souvent une réinfection de leur greffon. Cette récurrence du VHC évolue rapidement vers la fibrose hépatique et la cirrhose et constitue la première cause de mortalité chez ces patients. Parvenir à traiter efficacement et rapidement cette récurrence constitue un enjeu majeur pour leur survie.

Lancée en octobre 2013, la cohorte ANRS CO23 CUPILT dont l'investigateur principal est le Pr Georges-Philippe Pageaux (Service d'hépatogastroentérologie, CHU Saint-Eloi, Montpellier) a pour objectif d'évaluer, en vie réelle, l'efficacité virologique des nouvelles molécules, les antiviraux à action directe (AAD), chez ces patients. L'efficacité et la tolérance de différents traitements à base de sofosbuvir ont été évaluées en vie réelle au sein de deux études. Les résultats sont présentés en communications orales le 25 avril 2015 lors du 50<sup>ème</sup> congrès de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) qui se déroule à Vienne (Autriche).

La première étude menée par Audrey Coilly (Hôpital Paul Brousse, AP-HP, Villejuif) a évalué pour la première fois les traitements combinant le sofosbuvir (inhibiteur de la polymérase du VHC) et le daclatasvir (inhibiteur de la région NS5A du VHC) avec ou sans ribavirine. (*Abstract 2*)

A partir de juillet 2013, 256 patients, transplantés hépatiques et ayant une récurrence de leur hépatite

C ont reçu ce traitement pendant 12 ou 24 semaines. Les résultats présentés se concentrent sur 130 patients ayant terminé le traitement et dont le délai de suivi est suffisant pour juger de la guérison. Pour 48% d'entre eux, un précédent traitement post-transplantation hépatique avait échoué. Les chercheurs montrent que la combinaison sofosbuvir-daclatasvir est très efficace : 96% des patients présentent une charge virale du VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement. Finalement seuls 2 échecs virologiques sont constatés : un échappement et une rechute. Des effets secondaires sérieux, principalement au niveau hématologique, sont survenus chez 23% des patients. Aucune interaction avec les immunosuppresseurs n'a été observée mais une surveillance reste indispensable.

La seconde étude, menée par le Pr Jérôme Dumortier (Hospices civils de Lyon, Lyon) et présentée par le Pr Georges-Philippe Pageaux à l'EASL, s'est intéressée aux cas les plus graves de récurrence du VHC post-transplantation : les patients étaient au stade pré-cirrhotique (F3) ou cirrhotique (F4). 65 patients ont reçu pendant 12 ou 24 semaines l'un des quatre schémas thérapeutiques suivant : Sofosbuvir+daclatasvir (38 patients), Sofosbuvir+daclatasvir+ribavirine (20 patients), Sofosbuvir+ribavirine (5 patients), Sofosbuvir +ribavirine+Peg-IFNa (2 patients). 12 semaines après l'arrêt du traitement, plus de 95% des patients présentent une charge virale indétectable quel que soit le traitement reçu. Des effets indésirables sérieux ont été observés chez 25% des patients et 9 patients recevant de la ribavirine ont dû arrêter leur traitement. Enfin, peu d'interactions avec les immunosuppresseurs ont été constatées. (*Abstract 3*)

Ces deux études montrent pour la première fois en vie réelle qu'une guérison de l'infection virale C chez les patients transplantés hépatiques présentant une réinfection de leur greffon, patients très difficiles à traiter, est possible. Avec les nouveaux antiviraux à action directe, plus de 95% des patients guérissent. Avec un schéma thérapeutique court et simplifié on aboutit à une bonne efficacité, une tolérance globalement satisfaisante et un faible risque d'interactions avec les immunosuppresseurs. La prolongation de la cohorte permettra d'avoir confirmation de ces résultats avec un plus grand nombre de patients.

## Contacts scientifiques :

Pr Georges Philippe Pageaux  
[gp-pageaux@chu-montpellier.fr](mailto:gp-pageaux@chu-montpellier.fr)

Pr Jérôme Dumortier  
[jerome.dumortier@chu-lyon.fr](mailto:jerome.dumortier@chu-lyon.fr)

Dr Audrey Coilly  
[audrey.coilly@pbr.aphp.fr](mailto:audrey.coilly@pbr.aphp.fr)

## Sources

### Abstract 1 - Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-monoinfected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER\*

Stanislas Pol<sup>1, 2</sup>, Marc Bouliere<sup>3</sup>, Sandy Lucier<sup>4</sup>, Victor De Ledinghen<sup>5, 6</sup>, Fabien Zoulim<sup>7, 8</sup>, Céline Dorival-Mouly<sup>9</sup>, Sophie Métivier<sup>10</sup>, Dominique Larrey<sup>11, 12</sup>, Albert Tran<sup>13, 14</sup>, Christophe Hezode<sup>15, 16</sup>, Jean-Pierre Bronowicki<sup>17, 18</sup>, Didier Samuel<sup>19, 20, 21</sup>, Patrick Marcellin<sup>22, 23</sup>, Jean-Pierre Zarski<sup>24, 25</sup>, Anne Minello<sup>26</sup>, Laurent Alric<sup>27, 28</sup>, Jean-Claude Trinchet<sup>29</sup>, Pierre Nahon<sup>29</sup>, Dominique Guyader<sup>30, 31</sup>, Olivier Chazouillères<sup>32, 33</sup>, Ghassan Riachi<sup>34</sup>, Véronique Loustaud-Ratti<sup>35, 36</sup>, Xavier Causse<sup>37</sup>, Philippe Mathurin<sup>38</sup>, Isabelle Hubert-Fouchard<sup>39</sup>, Isabelle Rosa<sup>40</sup>, Yves Benhamou<sup>41, 42</sup>, Jérôme Gournay<sup>43</sup>, Jean-Jacques Raabe<sup>44</sup>, François Raffi<sup>45</sup>, Ventzislava Petrov-Sanchez<sup>46</sup>, Alpha Diallo<sup>47</sup>, Hélène Fontaine<sup>48, 49</sup>, Fabrice Carrat<sup>4</sup> on behalf of Hepather Study Group

<sup>1</sup>Department of Hepatology, Cochin Hospital, <sup>2</sup>INSERM UMR20, Pasteur Institute and René Descartes University, <sup>3</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Saint Joseph, <sup>4</sup>INSERM UMR-S 1136, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris, <sup>5</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, <sup>6</sup>INSERM U1053, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, <sup>7</sup>Department of Hepatology, Hospices Civils de Lyon, <sup>8</sup>INSERM U1052, Université de Lyon, Lyon, <sup>9</sup>INSERM UMR-S 1136, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris, <sup>10</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, CHU Purpan, Toulouse, <sup>11</sup>Liver unit, Hôpital Saint Eloi, <sup>12</sup>INSERM1040, Université de Montpellier, Montpellier, <sup>13</sup>Digestive Center, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, <sup>14</sup>U1065-8, INSERM, Nice, <sup>15</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, <sup>16</sup>INSERM U955, Université Paris-Est, Créteil, <sup>17</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, <sup>18</sup>INSERM U954, Université de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy, <sup>19</sup>Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, Villejuif, <sup>20</sup>UMR-S785, Université Paris-Sud, Villejuif, <sup>21</sup>U785, INSERM, Villejuif, <sup>22</sup>Department of Hepatology, Hôpital Beaujon, APHP, <sup>23</sup>INSERM CRB3, Université Paris-Diderot, Clichy, <sup>24</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalo-Universitaire, <sup>25</sup>U823,

INSERM, Grenoble, <sup>26</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, CHU de Dijon, Université de Bourgogne, Dijon, <sup>27</sup>Department of Internal Medicine and Digestive Diseases, Purpan Hospital, <sup>28</sup>UMR-152, Toulouse III University, Toulouse, <sup>29</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Jean Verdier, AP-HP, Bondy, <sup>30</sup>Liver disease unit, CHU Rennes, <sup>31</sup>U991, INSERM, Rennes, <sup>32</sup>Department of Hepatology, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, <sup>33</sup>Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Paris, <sup>34</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, CHU Charles Nicolle, Rouen, <sup>35</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, CHU Dupuytren, <sup>36</sup>U1092, UMR INSERM, Limoges, <sup>37</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology and Digestive Oncology, CHR La Source, Orléans, <sup>38</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Régional et Universitaire Claude Huriez, Lille, <sup>39</sup>Liver-Gastroenterology Department, CHU Angers, Angers, <sup>40</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil, <sup>41</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, <sup>42</sup>INSERM, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris, <sup>43</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, <sup>44</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Régional, Metz, <sup>45</sup>Division of Infectious Diseases, University Hospital of Nantes, Nantes, <sup>46</sup>Unit for Basic and Clinical research on viral hepatitis, <sup>47</sup>Service de recherches cliniques et thérapeutique, French National Agency for research on Aids and viral Hepatitis, <sup>48</sup>Department of Hepatology, Hôpital Cochin, APHP, <sup>49</sup>INSERM USM20, Pasteur Institute and René Descartes University, Paris, France

### **Abstract 2 – The association of sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation : results from a large French prospective multicentric ANRS CO23 CUPILT cohort**

Audrey Coilly\* <sup>1, 2</sup>, Claire Fougerou<sup>3</sup>, Victor De Ledinghen<sup>4</sup>, Pauline Housset-Debray<sup>5</sup>, Christophe Duvoux<sup>5</sup>, Vincent Di Martino<sup>6</sup>, Sylvie Radenne<sup>7</sup>, Nassim Kamar<sup>8</sup>, Louis D'Alteroche<sup>9</sup>, Vincent Leroy<sup>10</sup>, Valérie Canva<sup>11</sup>, Pascal Lebray<sup>12</sup>, Christophe Moreno<sup>13</sup>, Jerome Dumortier<sup>14</sup>, Christine Silvain<sup>15</sup>, Camille Besch<sup>16</sup>, Philippe Perre<sup>17</sup>, Danielle Botta-Fridlund<sup>18</sup>, Rodolphe Anty<sup>19</sup>, Alexandra Rohel<sup>20</sup>, Alain Renault<sup>21</sup>, Hélène Danjou<sup>21</sup>, Jean-Charles Duclos-Vallee<sup>1, 2</sup>, Georges-Philippe Pageaux<sup>22</sup>

<sup>1</sup>AP-HP Hopital Paul Brousse, <sup>2</sup>UMR-S 785, Univ Paris-Sud - INSERM, Villejuif, <sup>3</sup>CHU de Rennes, Rennes, <sup>4</sup>CHU de Bordeaux, Bordeaux, <sup>5</sup>AP-HP Hopital Henri-Mondor, Creteil, <sup>6</sup>CHU de Besançon, Besançon, <sup>7</sup>HCL - Hopital de la Croix Rousse, Lyon, <sup>8</sup>CHU de Toulouse, Toulouse, <sup>9</sup>CHU de Tours, Tours, <sup>10</sup>CHU de Grenoble, Grenoble, <sup>11</sup>CHRU de Lille, Lille, <sup>12</sup>AP-HP Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, <sup>13</sup>Université Libre de Bruxelles - Hopital Erasme, Brussels, <sup>14</sup>HCL - Hopital Edouard Herriot, Lyon, <sup>15</sup>CHU de Poitiers, Poitiers, <sup>16</sup>CHRU de Strasbourg, Strasbourg, <sup>17</sup>Centre hospitalier departemental de Vendee, La Roche sur Yon, <sup>18</sup>AP-HM CHU La Conception, Marseille, <sup>19</sup>CHU de Nice - Hopital de l'Archet, Nice, <sup>20</sup>ANRS, Paris, <sup>21</sup>CHU de Rennes - Hopital Pontchaillou, Rennes, <sup>22</sup>CHU de Montpellier - Hopital Saint Eloi, Montpellier, France

### **Abstract 3 – Treatment of severe HCV-recurrence after liver transplantation using sofosbuvir based regimens: the ANRS CO23 Cupilt study**

Jerome Dumortier<sup>1</sup>, Danielle Botta-Fridlund<sup>2</sup>, Audrey Coilly<sup>3</sup>, Vincent Leroy<sup>4</sup>, Claire Fougerou-Leurent<sup>5</sup>, Helene Danjou<sup>5</sup>, Sylvie Radenne<sup>1</sup>, François Durand<sup>6</sup>, Nassim Kamar<sup>7</sup>, Vincent di Martino<sup>8</sup>, Victor de Ledinghen<sup>9</sup>, Pauline Housset-Debray<sup>5</sup>, Louis d'Alteroche<sup>10</sup>, Christophe Duvoux<sup>11</sup>, Filomena Conti<sup>12</sup>, Valérie Canva<sup>13</sup>, Alpha Diallo<sup>14</sup>, Alexandra Rohel<sup>14</sup>, Jean-Charles Duclos-Vallée<sup>3</sup>, Georges-Philippe Pageaux<sup>15</sup> and the ANRS CO23 CUPILT study group

<sup>1</sup>hospices civils de Lyon, LYON, <sup>2</sup>Hôpital de la Conception, MARSEILLE, <sup>3</sup>hôpital Paul Brousse, VILLEJUIF, <sup>4</sup>CHU Grenoble, GRENOBLE, <sup>5</sup>CHU Rennes, Rennes, <sup>6</sup>hôpital Beaujon, Cllichy, <sup>7</sup>CHU Toulouse, TOULOUSE, <sup>8</sup>CHU Besançon, Besançon, <sup>9</sup>CHU Bordeaux, Bordeaux, <sup>10</sup>CHU Tours, TOURS, <sup>11</sup>hôpital Mondor, CRETEIL, <sup>12</sup>hôpital St Antoine, PARIS, <sup>13</sup>CHU Lille, LILLE, <sup>14</sup>ANRS, PARIS, <sup>15</sup>CHU Montpellier, MONTPELLIER, France

### **Contacts presse :**

Marie-Christine Simon

Responsable du service information scientifique et communication

[marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

Noëlla Lefebvre

[noella.lefebvre@anrs.fr](mailto:noella.lefebvre@anrs.fr)

Chargée de communication scientifique

[Plus d'actualités sur le 50<sup>ème</sup> congrès de l'Association européenne pour l'étude du foie \(EASL\) sont consultables sur le site Internet de l'ANRS](#)