

Médicaments de l'hépatite C

Emmanuelle Bondon-Guitton

Pas de conflits d'intérêt

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de
PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament
CHU de Toulouse, Faculté de Médecine
37 allées Jules Guesde, 31 000 TOULOUSE
www.BIP31.fr

Historique

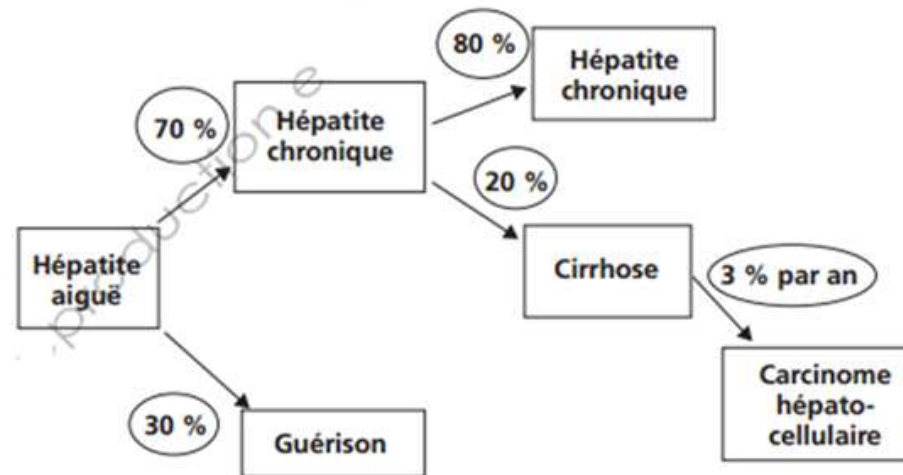
- **Années 70** : *Transfusion en masse* → nombreuses hépatites post-transfusionnelles (HPT). Hépatite « non A - non B »
- **Années 80** : Origine virale démontrée
- **1989** : Isolement partiel et séquençage du VHC
- **Mars 1990** : Création du premier test de dépistage

Mode de transmission par le **sang +++**

Risque de transmission	
VIH	0,3%
VHC	<3%
VHB	30%

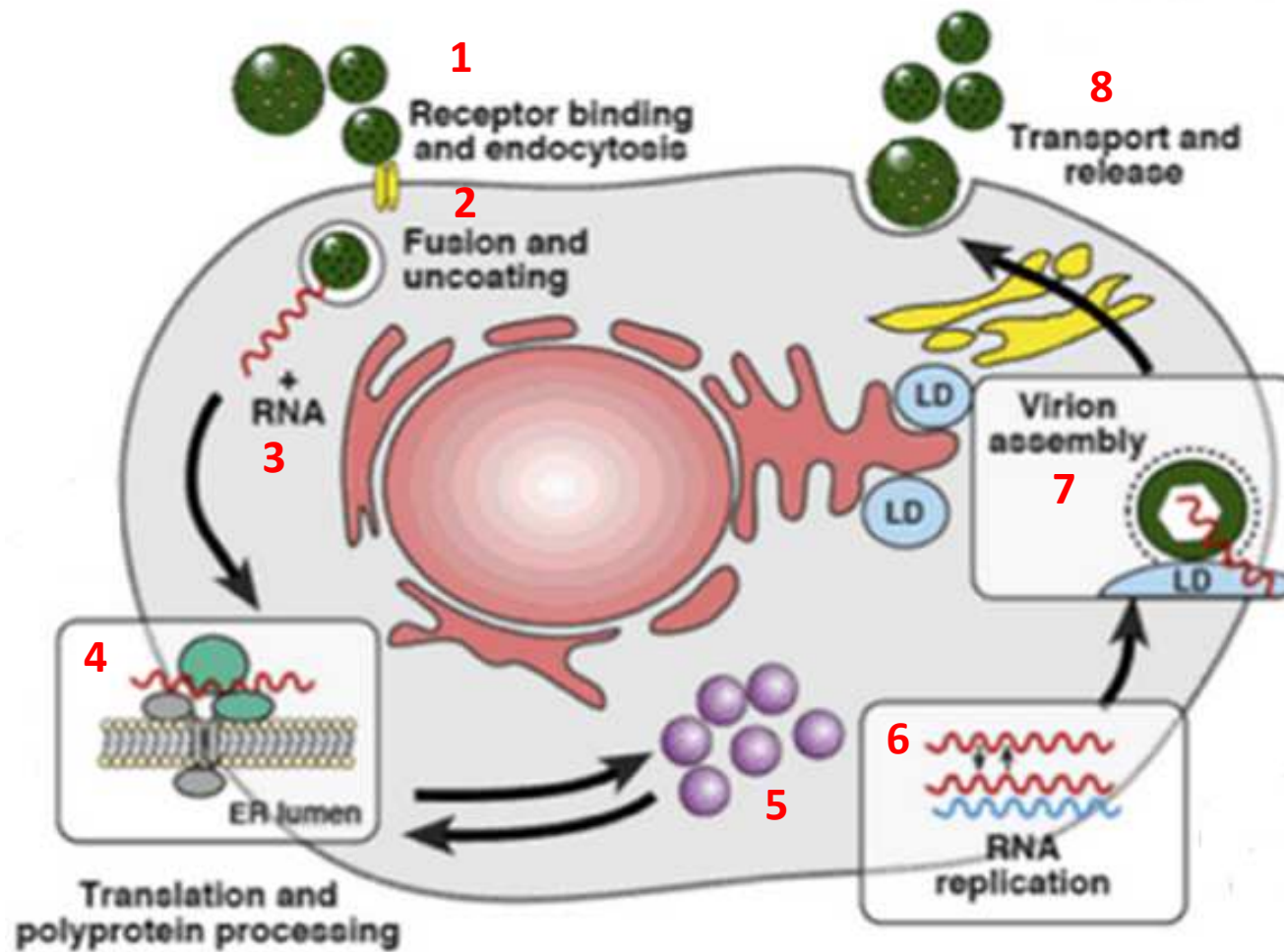
Epidémiologie

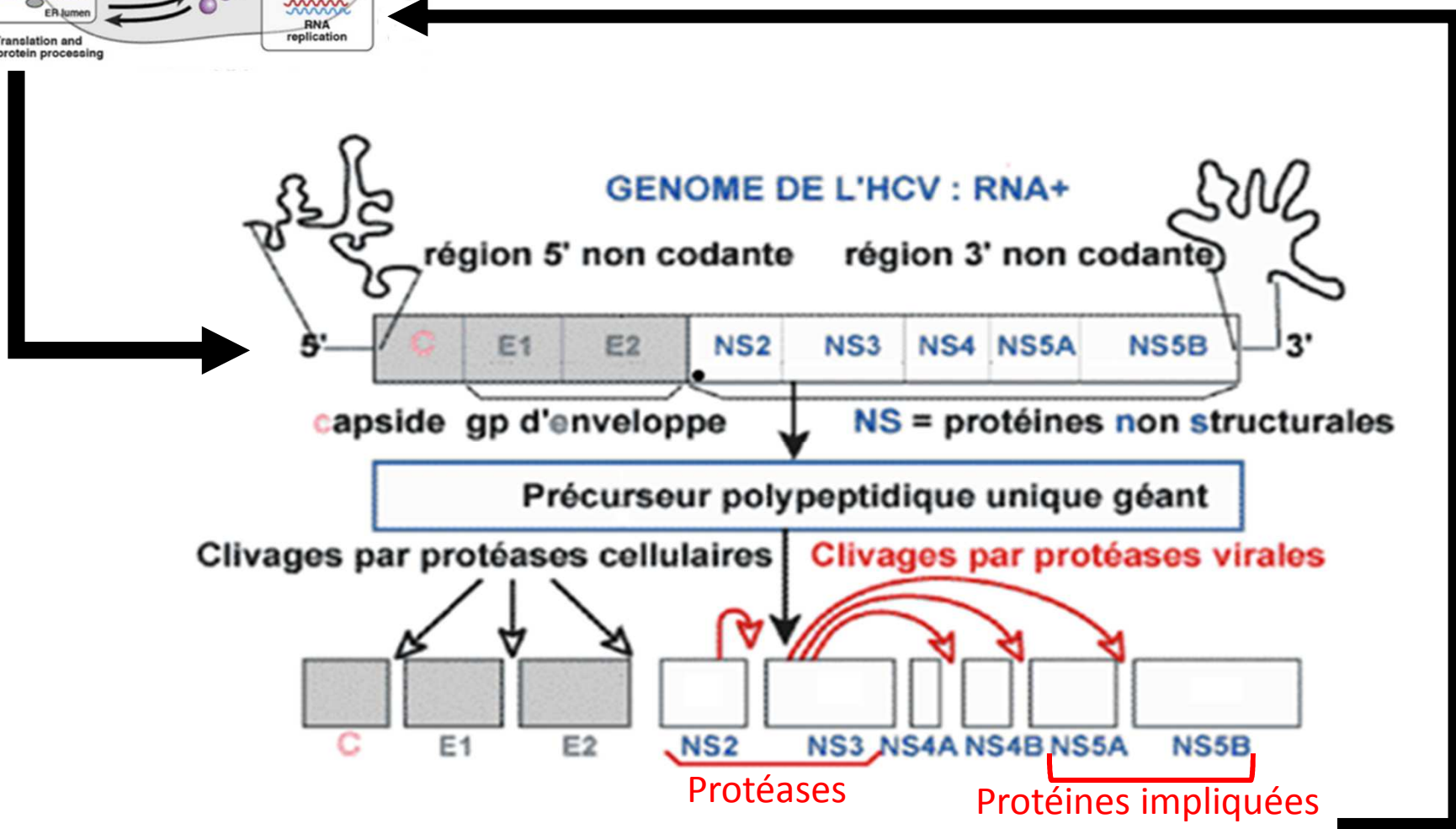
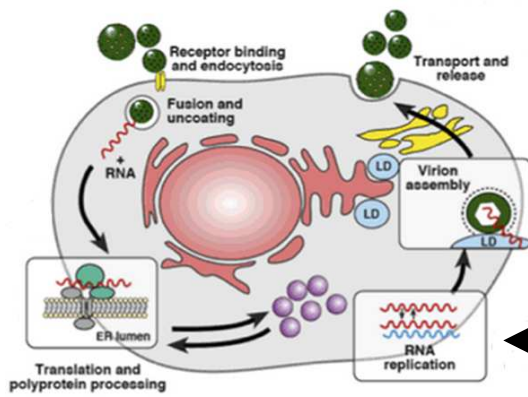
- Prévalence faible en France <1%
- Incidence annuelle : 2 700 et 4 400 personnes
- Génotypes 1 +++, 2, 3, 4, 5, 6



Cycle de réplication du VHC

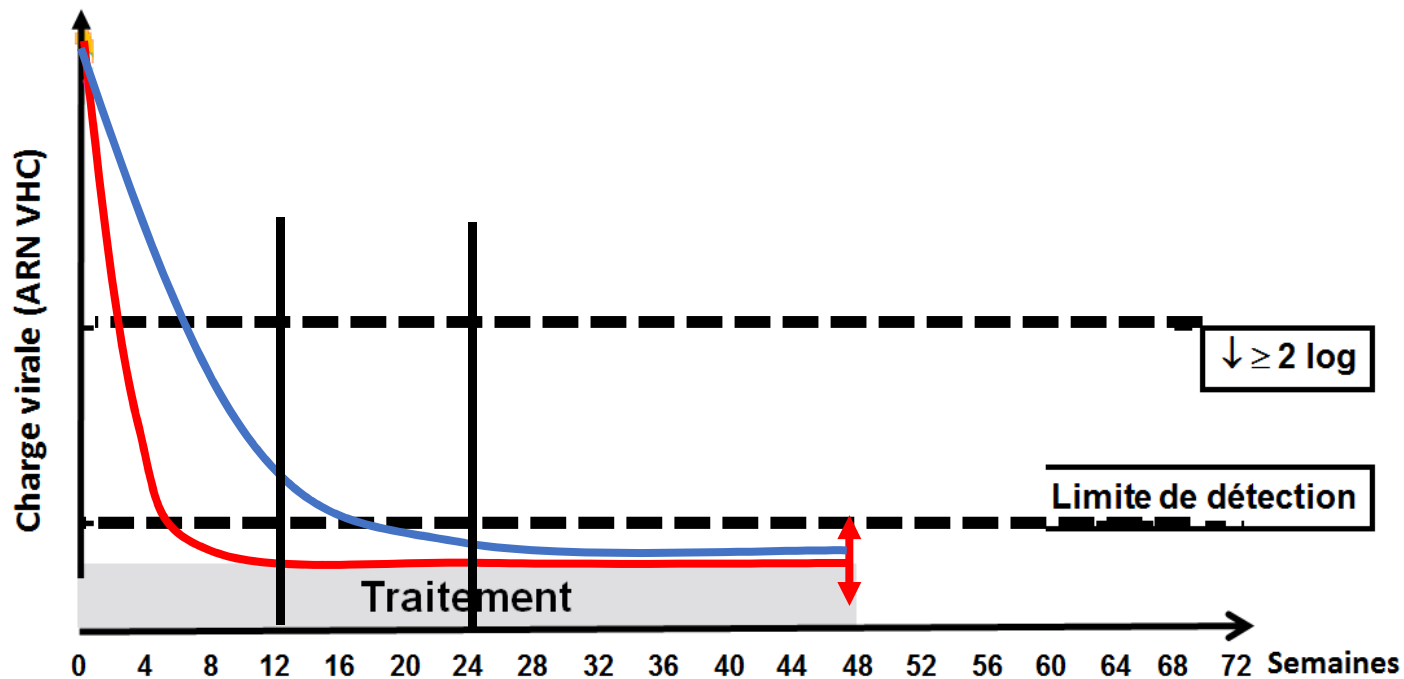
HEPATOCYTE





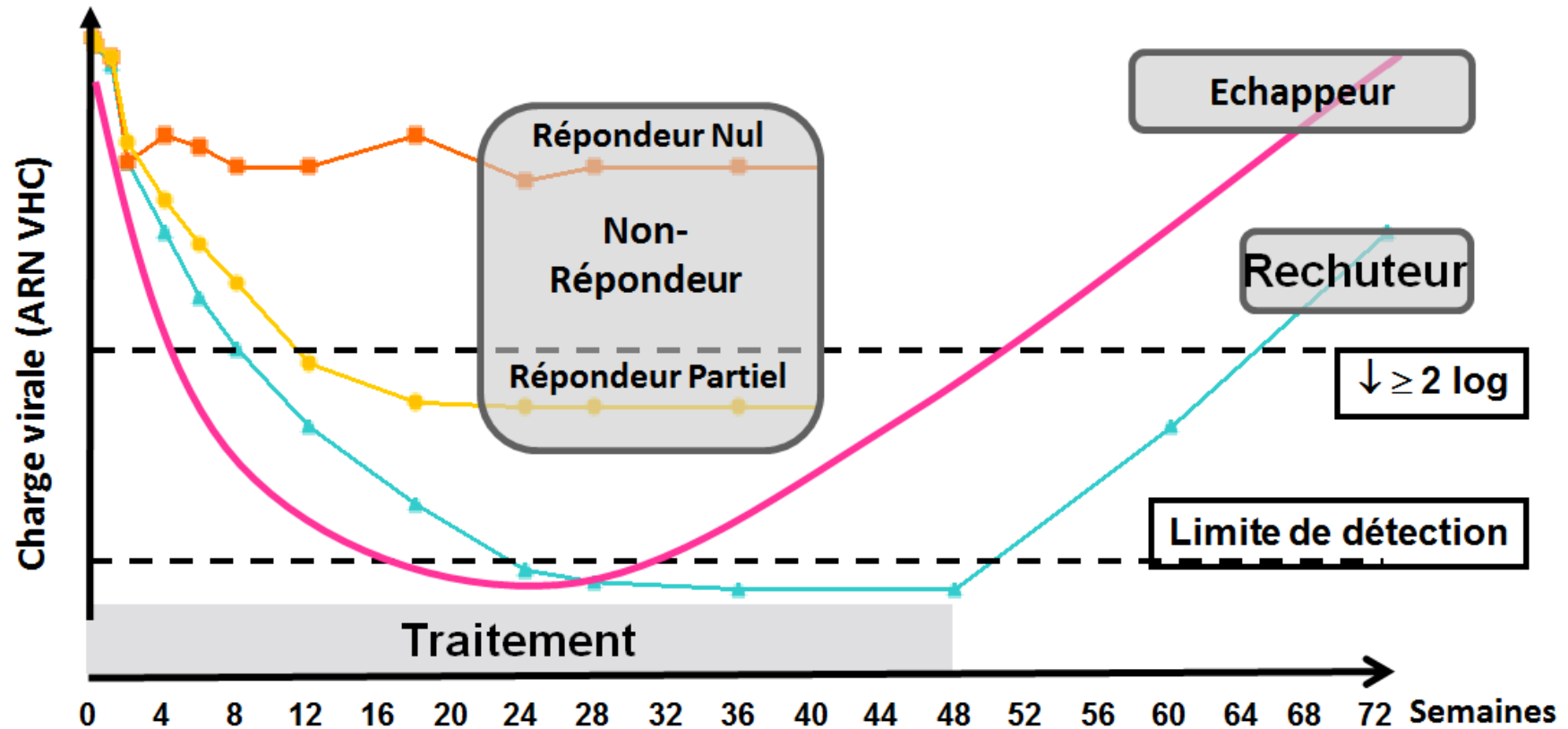
Traitement de l'hépatite C

- Prise en charge fonction de la sévérité de la maladie
 - **Stade de fibrose \geq F2**
 - F0-F1 : en fonction des co-facteurs d'aggravation
- Réponse virologique (génotype 1)



Réponse Virale Soutenue (RVS) : indétectable 24 semaines après arrêt

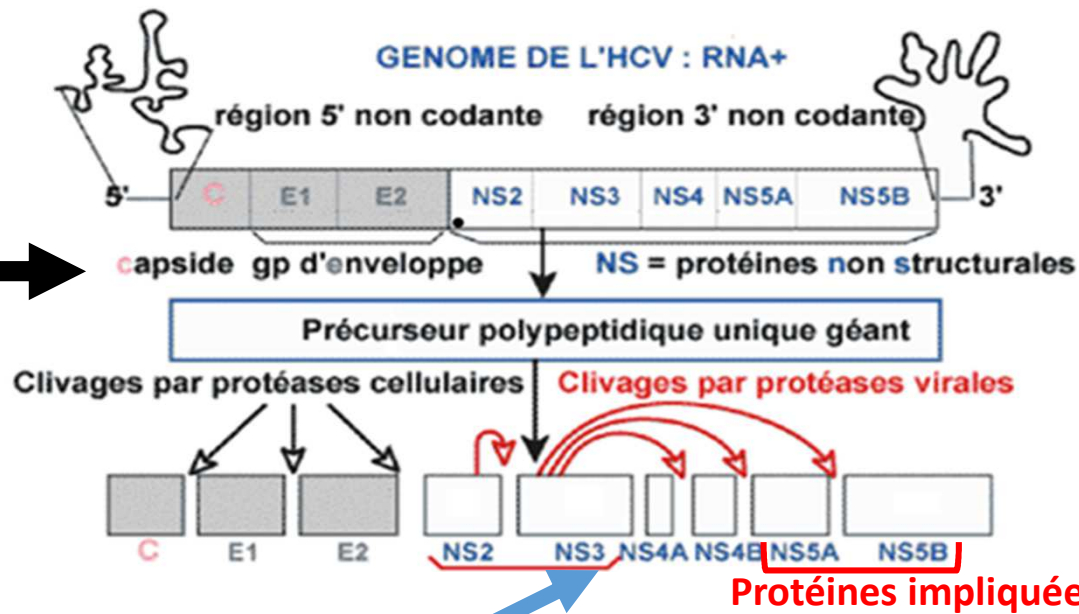
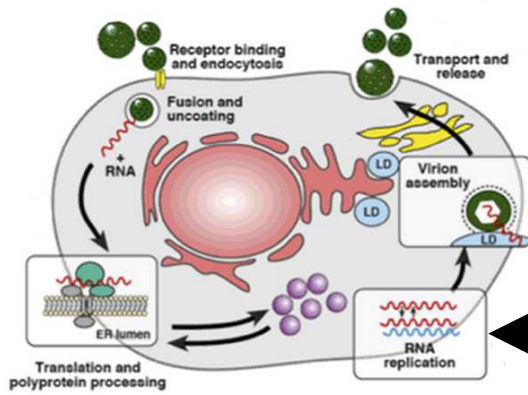
Echec du traitement de l'hépatite C



Médicaments de l'hépatite C

- **1991** : MONOTHERAPIE INF alpha
- **1999** : BITHERAPIE INF alpha + ribavirine
- **2001** : BITHERAPIE INF alpha **pégylé** + ribavirine
- **Après 2011... Antiviraux à Action Directe**

Cibles des Antiviraux à Action Directe



Inhibiteurs de Protéase
 bocéprévir, télaprévir
 siméprévir, paritaprévir

Inhibiteurs NS5A
 daclatasvir,
 lédirasvir, ombitasvir

Inhibiteurs NS5B
 sofosbuvir,
 dasabuvir

Sofosbuvir SOVALDI® - Inhibiteur de NS 5B

Hépatite C : le nouveau hold-up des labos

LE MONDE SCIENCE ET TECHNO | 08.07.2014 à 14h59 • Mis à jour le 09.07.2014 à 15h20 |



L'arrivée de nouvelles molécules, appelées antirétroviraux d'action directe (AAD), change la donne pour traiter voire éradiquer l'hépatite C. Seul inconvénient : leur coût est jugé exorbitant.

41 000 € pour 3 mois en France (Peg-riba 2500 €)

Conflit autour d'un traitement contre l'hépatite C

Médecins du monde attaque le brevet du **sofosbuvir** de Gilead, un traitement innovant au prix « exorbitant »

La bataille autour du sofosbuvir, médicament révolutionnaire contre l'hépatite C, se poursuit. Mardi 10 février, l'organisation médicale humanitaire Médecins du monde (MDM) a attaqué le brevet de ce traitement, commercialisé depuis 2013 sous le nom de Sovaldi, auprès de l'Office européen des brevets. Tout en reconnaissant une avancée thérapeutique majeure, MDM conteste que cette molécule du laboratoire américain Gilead Sciences soit suffisamment innovante pour être couverte par un brevet. Surtout, elle juge son prix « exorbitant » et dénonce l'absence de génériques.

Le sofosbuvir a tout pour plaire : un traitement administré uniquement par voie orale, deux fois plus court que les autres traitements de référence, moins d'effets secondaires et surtout un taux de guérison dépassant les 90 %. Tout pour plaire, sauf son coût : variable selon les pays, il atteint 41 000 euros en France et 74 000 euros aux États-Unis pour un traitement complet de douze semaines.

Des frais qui risquent d'exclure des soins de nombreux malades. Or, selon un rapport du professeur Daniel Dhumeaux de 2014, qui recommande de traiter les patients dès une atteinte du foie modérée, quelque 120 000 malades de l'hépatite C auraient besoin de ces médicaments en France. Pour Jean-François Corty, directeur des opérations France de MDM, il s'agit « de relancer le débat sur le problème de fixation des prix du médicament en France ».

L'histoire du sofosbuvir a commencé le 21 novembre 2011, lorsque Gilead Sciences a fait l'acquisition de Pharmasset, une société de biotechnologie détentrice de trois candidats médicaments au stade des essais cliniques pour le

traitement de l'hépatite C. Cette infection du foie due à un virus (VHC) évolue dans 80 % des cas vers la chronicité et une dégradation du fonctionnement hépatique, aboutissant dans 10 % à 20 % des cas à une cirrhose, et plus rarement à un cancer du foie.

Le coût d'acquisition de Pharmasset a été évalué à 11 milliards de dollars (9,7 milliards d'euros), bien au-dessus de la valeur estimée de cette société, pour écarter les concurrents. L'investissement s'est finalement révélé plus que juteux : le 3 février, Gilead Sciences a annoncé des ventes d'un montant de 10,3 milliards de dollars pour la seule année 2014. Sans compter celles d'un autre de ses médicaments, Harvoni, combinant en un seul comprimé le sofosbuvir et une autre molécule inhibant le VHC, qui ont rapporté 2,1 milliards de dollars depuis son autorisation en octobre 2014.

« Manque d'activité inventive »

En septembre 2014, plusieurs associations, dont SOS Hépatites, MDM et Aides, se sont élevées contre le prix jugé « exorbitant » du sofosbuvir. Elles ont demandé – sans effet – au ministère français de la santé de prendre une licence d'office sur le médicament afin d'autoriser des fabricants de génériques à le produire à coût très réduit. Gilead, de son côté, a justifié ce montant élevé par les coûts de développement (notamment les essais cliniques qu'il a financés) et les nombreux cancers du foie évités. « C'est comme si on calculait le prix d'un airbag sur la base du coût des vies humaines qu'il sauve », ironise Céline Grillon, responsable du plaidoyer pour la réduction des risques à MDM.

Le principe actif du sofosbuvir dérive d'une molécule au nom de code RO2433. Cette dernière ne



peut pas pénétrer toute seule dans les cellules hépatiques infectées par le VHC. Pour qu'elle y parvienne, il faut lui adjoindre un groupement chimique qui permettra sa transformation dans les cellules du foie en une forme active dite « RO2433-TP ». Le sofosbuvir est l'une des formes de la

molécule d'origine pourvue du groupement chimique.

Pharmasset a déposé en 2005 une première famille de brevets sur le RO2433 et les formes produites par sa transformation dans le foie, ainsi que sur plusieurs milliers d'autres molécules apparentées. La demande est toujours en

cours d'examen par l'Office européen des brevets, indique MDM. Une seconde famille de brevets a ensuite été déposée, couvrant les différentes combinaisons chimiques entre le RO2433 et le fameux groupement chimique permettant l'entrée dans le foie. L'Office européen des brevets a accordé en

« C'est comme si on calculait le prix d'un airbag sur la base du coût des vies humaines qu'il sauve »

CÉLINE GRILLON
responsable du plaidoyer pour la réduction des risques à Médecins du monde

mai 2014 un brevet couvrant les différentes formes du RO2433 pourvu du groupement chimique, dont le sofosbuvir.

MDM conteste le bien-fondé de ce brevet. L'association s'appuie sur deux arguments : le « manque d'activité inventive » et le fait que « l'objet du brevet s'étende au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée initialement. »

Sur le premier point, MDM fait valoir que l'ajout du groupement chimique découlait de l'état de la technique. Cette découverte est en effet issue des travaux menés par l'équipe du Pr Chris McGuigan, à l'université publique britannique de Cardiff, et publiés en 2007. Sur le second motif d'opposition, MDM souligne que la demande de brevet a été déposée avant que le sofosbuvir soit identifié. À l'époque, insiste MDM, le sofosbuvir « n'était qu'une molécule parmi les milliers d'autres potentiellement actives sur lesquelles Pharmasset revendique la priorité ». La procédure, qui prévoit que Gilead Sciences examine les arguments invoqués et y répond, devrait durer au moins un an et demi à deux ans. ■

Données d'efficacité

- Etudes de Phase III **sofosbuvir + peg-riba**
- Efficacité élevée chez les patients les plus difficiles à traiter
 - **Génotypes 1, 4, 5, 6** (NEUTRINO) → **RVS12 = 90,6%**
 - **VIH-VHC** (PHOTON-1)
 - **Patients en pré-transplantation** (TRANSPLANT 2)
 - **Patients cirrhotiques**
- Efficacité **chez les génotypes 2 et 3** (FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE)
 - Naïfs ou échec d'un précédent traitement
 - **Sofosbuvir + riba pendant 12 sem.** ≈ peg-riba pendant 24 sem. (**RVS12 = 67%**)
 - +++ pour génotype 2 (12 sem.) versus génotype 3 (24 sem.) : **RVS12 = 93% vs. 84%**

Effets indésirables

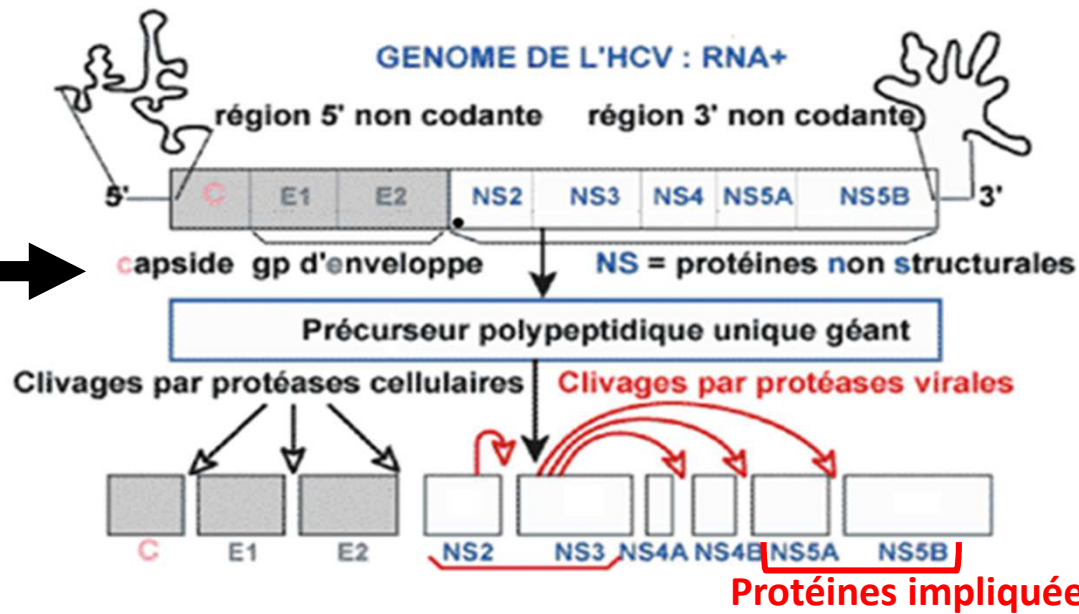
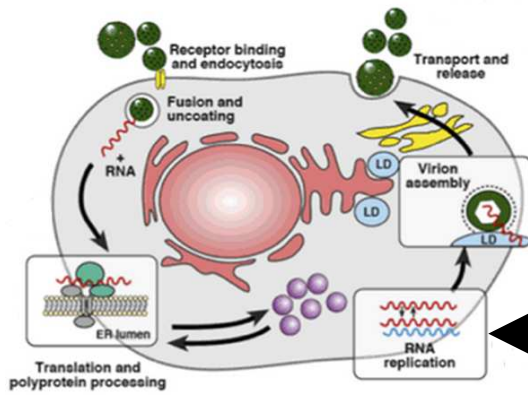
- Rhinopharyngite, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombopénie, insomnie, dépression, céphalée, trouble de l'attention, dyspnée d'effort, gêne abdominale, RGO, hyperbilirubinémie, alopécie, arthralgie myalgies, dorsalgie

Résistance

- Pas de résistance décrite
- Barrière génétique forte

Interactions avec les inducteurs de la P-gp

- Rifampicine
- Millepertuis
- Carbamazépine
- Phénytoïne



Inhibiteurs NS5A
daclatasvir,
lédipasvir, ombitasvir

Données d'efficacité

- **Génotype 4**

- Phase III

- **Daclatasvir + peg-riba** > peg-riba pendant 24 semaines

- **RVS12 = 73% vs. 38%**

- Génotypes 1, 3, 4

- Phase II + données d'ATU

- Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine

Daclatasvir DAKLINZA®- Inhibiteur de NS 5A

Effets indésirables

- Asthénie, insomnie, céphalée, irritabilité, prurit, éruption cutanée, sécheresse cutanée, alopécie, syndrome grippal, myalgie
- Hématologiques, hépatiques (PGR)

Résistance +++

- Substitution d'un AA région N-terminale de la protéine NS5A
- Barrière génétique **faible**

Interactions

Substrat du CYP3A4 et de la P-gp

- **Inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp**
 - Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
 - Rifampicine, rifabutine, rifapentine
 - Dexaméthasone à usage systémique
 - Millepertuis
- **Inhibiteurs du CYP3A4**
 - Bocéprévir, télaprévir, ritonavir
 - Kétoconazole, fluconazole...
 - Diltiazem, vérapamil, nifédipine, amlodipine

Bradycardie sévère – 3 cas en France

Genre	Age	Médicaments	Symptômes	Délais
H	50 ans	sofosbuvir + daclatasvir + amiodarone + propranolol	Bradycardie sinusale et syncope	H+3
F	61 ans	sofosbuvir + daclatasvir + amiodarone + aténolol	Bradycardie sinusale et arrêt cardiaque	H+0,5
H	59 ans	sofosbuvir + ribavirine	Bradycardie sinusale	J+10

- Mécanisme mal connu : Pharmacocinétique, pharmacodynamique ?
- Amiodarone : inhibiteur du CYP3A4, interaction avec le daclatasvir ?
- Beta-bloquant : délai de survenue + court

ALERTE de l'ANSM en février 2015

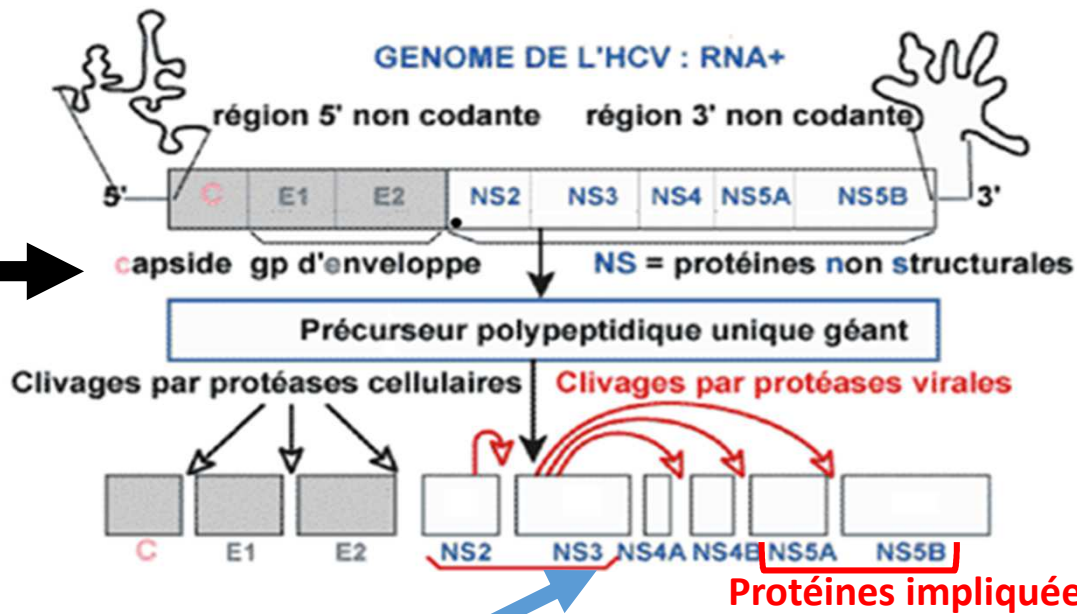
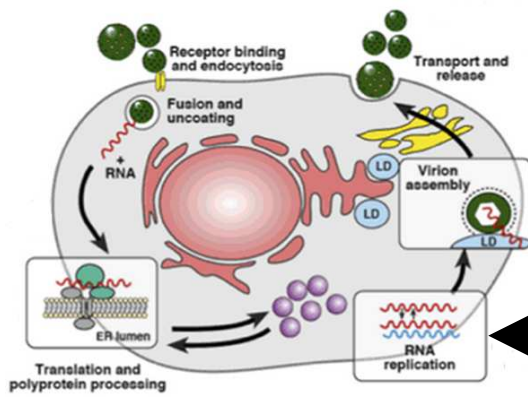
L'ANSM recommande par précaution :

➤ d'être particulièrement vigilants lors de toute initiation de **sofosbuvir et/ou de daclatasvir** chez les patients ayant des troubles du rythme cardiaque, en particulier s'ils sont traités par amiodarone, une potentielle majoration de l'effet bradycardisant ne pouvant être exclue.

➤ d'alerter ces patients sur la nécessité de consulter immédiatement en cas de survenue de symptômes pouvant faire évoquer un trouble du rythme (malaise, essoufflement, étourdissement...)

↳ *Analyse détaillée des cas d'arythmie demandée à la firme*

↳ *Emettre des recommandations (AVRIL 2015)*



Inhibiteurs de Protéase
 bocéprévir, télaprévir
 siméprévir, paritaprévir

Siméprévir OLYSIO®- Inhibiteur de protéase 2^{ème} génération

Données d'efficacité

- **Génotypes 1 et 4**

- Phase III
 - **siméprévir + peg-riba** > peg-riba
 - Naïfs → **RVS12 = 80% vs. 50%**
 - Rechuteurs → **RVS12 = 73% vs. 37%**

- **Génotype 1**

- Répondeurs nuls ou partiels
 - siméprévir + peg-riba** ≈ IP de 1^{ère} génération + peg-riba (RVS12 = 54%)
- Naïfs
 - siméprévir + peg-riba** < sofosbuvir + peg-riba (RVS12 = 80% vs. 90%)
- siméprévir + sofosbuvir +/- ribavirine (Phase II)

Siméprévir OLYSIO®- Inhibiteur de protéase 2^{ème} génération

Effets indésirables

- Dyspnée, nausées, constipation, hyperbilirubinémie, anémie, prurit
- **Eruptions cutanées, photosensibilité (PGR)**

Résistance

- Substitution d'un AA sur NS3 = polymorphisme **q80k** (10-15%)
- Barrière génétique **moyenne**
- Résistance croisées avec le télaprévir et le bocéprévir

Interactions

Substrat du CYP3A4

- **Inducteurs puissants du CYP3A4**
 - Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
 - Rifampicine, rifabutine, rifapentine
 - Dexaméthasone à usage systémique
 - Millepertuis
- **Inhibiteurs de CYP3A4**
 - Bocéprévir, télaprévir, ritonavir
 - Kétoconazole, fluconazole...
 - Diltiazem, vérapamil, nifédipine, amlodipine,

Associations fixes – Prescription hospitalière

- **HARVONI®** = **lédipasvir** Inhibiteur NS 5A + **sofosbuvir** Inhibiteur NS 5B
 - Etude ION – Génotype 1
 - RVS 12 = 94-99%
- **VIEKIRAX®** = **ombitasvir** Inhibiteur NS 5A + **paritaprévir/ritonavir** IP 2^{ème} génération
 - Etudes SAPPHERE, PEARL, TURQUOISE– Génotype 1
 - RVS 12 = 92-100%

En association avec :

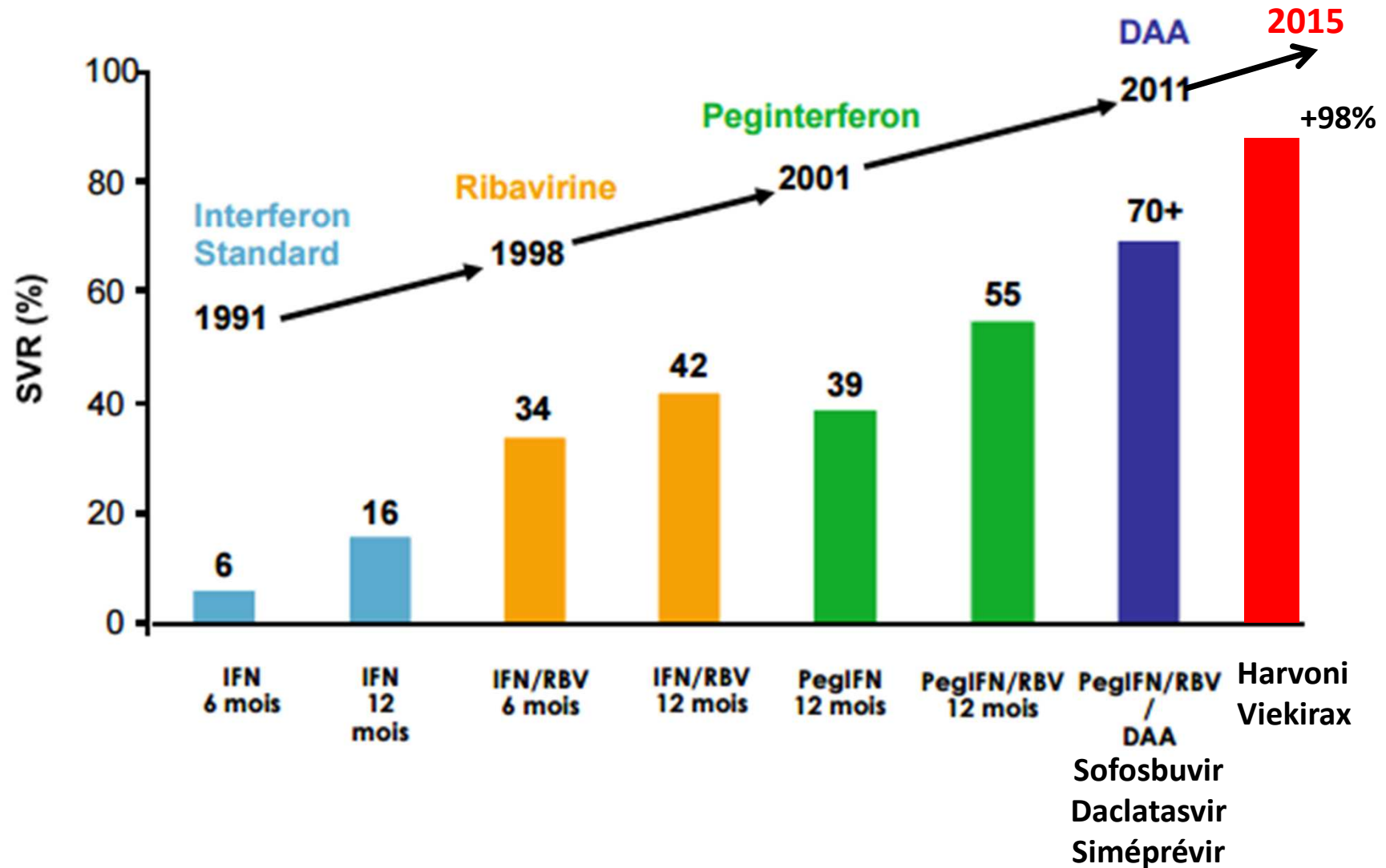
- Le **dasabuvir**, avec ou sans ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au **VHC de génotype 1** chez des patients adultes présentant une **maladie à un stade avancé** (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant **des manifestations extra-hépatiques du VHC**).
- La **ribavirine**, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de **génotype 4** chez des patients adultes présentant une **maladie à un stade avancé** (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC).

Indications des Antiviraux à Action Directe

RESTREINTES à cause de leur PRIX

- Stade avancé (F3-F4) et certains F2
- Liste d'attente pour transplantation hépatique
- VIH-VHC
- Manifestations extra hépatiques

Evolution de l'efficacité au cours du temps



En résumé

	Inh. NS 5B sofosbuvir	Inh. NS 5A daclatasvir	IP 2 ^{ème} G siméprévir
Génotypes	1-2-3-4-5-6	1-2-3-4	1-4
Effets indésirables	Bradycardie sévère	Bradycardie sévère	Eruptions cutanées, photosensibilité
Résistance	-	+++	++
Interactions	P-gp	CYP3A4 P-gp	CYP3A4
ASMR	Modérée pour génotype 3 Et Importante pour les autres	Mineure	Mineure

Perspectives

En développement

- IP : danoprévir, sovalprévir, asunaprévir, faldaprévir
- Inhibiteur de NS 5A : samatasvir

Simplifier la prise en charge

Développement d'un vaccin contre le VHC

- Mise au point difficile car plusieurs génotypes et variabilité antigénique
- Génotype 1b

[Sci Transl Med](#). 2014 Nov 5;6(261):261ra153. doi: 10.1126/scitranslmed.3009185.

A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory.

[Swadling L](#)¹, [Capone S](#)², [Antrobus RD](#)³, [Brown A](#)¹, [Richardson R](#)¹, [Newell EW](#)⁴, [Halliday J](#)⁵, [Kelly C](#)⁵, [Bowen D](#)¹, [Fergusson J](#)¹, [Kurioka A](#)¹, [Ammendola V](#)², [Del Sorbo M](#)², [Grazioli F](#)², [Esposito ML](#)², [Siani L](#)², [Traboni C](#)², [Hill A](#)³, [Colloca S](#)², [Davis M](#)⁶, [Nicosia A](#)⁷, [Cortese R](#)⁸, [Folgori A](#)², [Klenerman P](#)⁵, [Barnes E](#)⁹.



Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport
Prise en charge Hepatites 2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf)

RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2014

Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux
et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DU COLLÈGE

Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD)

Juin 2014

[http://www.has-
sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-
07/hepatite c prise en charge anti viraux aad.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf)

MERCI DE VOTRE ATTENTION

"All the News That's Fit to Print"

The New York Times

Today: 64.1. Really hot. Global warming hot. High: 98. Low: 97. Tomorrow: 80%. Chance of hurricane: 90%. Chance of food. Yesterday: Tropical Storm Florence ravaged Brooklyn a Manhattan. Weather Map on page D15.

VOL. CLIV NO 53,011 **MONDAY, MAY 15, 2023** 12 DOLLARS

HCV ELIMINATED FROM PLANET

Deadly bloodborne virus cured. Joins list of untimidating diseases; polio, consumption, scurvy, cabin fever.

By **Rómulo A. Tenés**

Voltaire, in his *Dictionnaire Philosophique* said: "What? A rigorous test is requested to affirm that the surface of a sphere is equal to that of the quadruple of the surface of the circle around its central point..." and yet does it not have to be rigorous, for example, in certifying the whole of Picasso's false work between 1901 and 1907 which was undoubtedly made by his father, José Ruiz Blasco? Or the centenary canvas, 1903 "Dama en Eden Concert" as a true one?

Well, dear investors in art, that is how it is. In leading artbusiness, contrary to the most elemental common sense, and to the exclusive benefit of unscrupulous art merchants, science is not used in certifying Picasso's work.

A grotesque example of this is Josep Palau i Fabre, "biographer", whose only merit resides in allowing Picasso to his own benefit. A clumsy hearing aid to his ear, he pretends to listen, expecting the paintings to speak. He is deaf. Fine.

Cure Attributed to Stem Cell Research

But, surprise! Concepción, Claude, and Patricia Ruiz-Picasso defend the victims, dummy, and grotesquely irrational system of certifying the work of their father. To their own benefit, and with catastrophic results: thousands of false works, and the subsequent loss of credit.

Would an investor in art allow such an individual to enter his company entrusted with its management, or as an instructor for his children?

Why then does he accept him in his investments in art? why does he not demand modern, rigorous, scientific certificates?

"Dama en Eden Concert", blindly remained silent in the face of the grotesque system of certifying its virginity.



From: **Silvia RAYALA**

"Dama en Eden Concert", oil on canvas, 80x59 cm, Picasso 1903. Signed in the top right-hand corner, with scientific certificates issued by Doctor Marianne Tauber from the Swiss Institute for Art Research, PhD in Chemical Engineering, Françoise Servais, from Louisiana and Barcelona University; and by Historian and friend of Picasso, Pierre de Champville, Pierre Delle says in his Dictionary that "We owe Champville the best study on Picasso's pictorial sources, written about in his book *Ombre et azote*, Paris 1962. Analysed by X-Ray, appearing on the sub-layer, is the father of the artist reading. Picasso marked the frame with the numbers "323" and "323".

Which is verified in a Calligraphy Report dated 27th December 2002 by 10 expert calligraphers Ms. Rosa Torrens Bole and Ms. Silvia Tarrago Goerri, for Barcelona, Spain.



Hepatologists Party Like it's 1999.

Which is verified in a Calligraphy Report dated 27th December 2002 by 10 expert calligraphers Ms. Rosa Torrens Bole and Ms. Silvia Tarrago Goerri, for Barcelona, Spain.



Which is verified in a Calligraphy Report dated 27th December 2002 by 10 expert calligraphers Ms. Rosa Torrens Bole and Ms. Silvia Tarrago Goerri, for Barcelona, Spain.

Former President Bush indicted for War Crimes



Rómulo-Antoni Tenés, Spain, researcher and artist, is the author of 4 books *Freud Picasso*. He takes to Goya's New Caprices Exhibition for proof found at the National Library of Spain, Vanguardia, 11.8.81-. He achieved removal of a false painting, attributed Darío de Regoyos from the Prado Museum news flash by *PLUTON* and *SP*: 999 Press Agency 20.08.1989. He participated in the *Homage to Picasso 1881* at *Silvia J Gallery* along with Henry Moore, Child Taylor, Miró, Rafael Alberti, Carriac Diez, Baura, and other famous artists. La Vanguardia, dated 8-03-1983, he published a study on Picasso's plagiarisms the horse in the Guernica, which was said