



Efficiences d'une prise en charge intégrée des nouveaux traitements du VHC par AADs

J. Chas¹, MG. Lebrette¹, L. Lassel¹, A. Adda¹, S. Guessant²,
C. Amiel³, S. Chevaliez⁴, G. Peytavin⁵, G. PIALOUX¹

1-Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Tenon, UPMC, France

2-Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Tenon, Paris, France

3-Service de Virologie, Hôpital Tenon, UPMC, Paris, France

4-Service de Virologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

5-Service de Pharmacologie, Hôpital Bichat, Paris, France

Conflits d'intérêts

- **Consultant ou board**
 - Abbvie
- **Orateur avec honoraires**
 - Abbvie, Gilead, BMS
- **Financement participation à des congrès**
 - Abbvie

Généralités

- **Rationnel** : AADs coûteux, RCP obligatoires, manque de données de vraie-vie → SMIT, Hôpital Tenon-APHP, Paris, France : mise en place de **RCP bimensuelle + protocole d'encadrement interne** depuis Mars 2014
- **Objectifs** : Juste prescription (AFEF), évaluation de l'observance, l'ETP, la qualité de vie, la tolérance, le monitoring pharmacologique, le contrôle de l'efficacité virologique, l'analyse des échecs virologiques.
- **Méthodes** : Suivi prospectif per/post-thérapeutique mensuel en aval de la RCP : visite médicale, bilan biologique (dosages pharmacologiques des ARV et AADs, virologie) et ETP.

Surveillance Active des DAA à Tenon

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITES POUR UNE HEPATITE C CHRONIQUE EN HDJ – NOUVELLES MOLECULES 2014

Cette étude a pour but de standardiser la prise en charge des patients atteints d'une hépatite C chronique en hôpital de jour, et concerne la phase IV des nouvelles molécules directement actives 2014

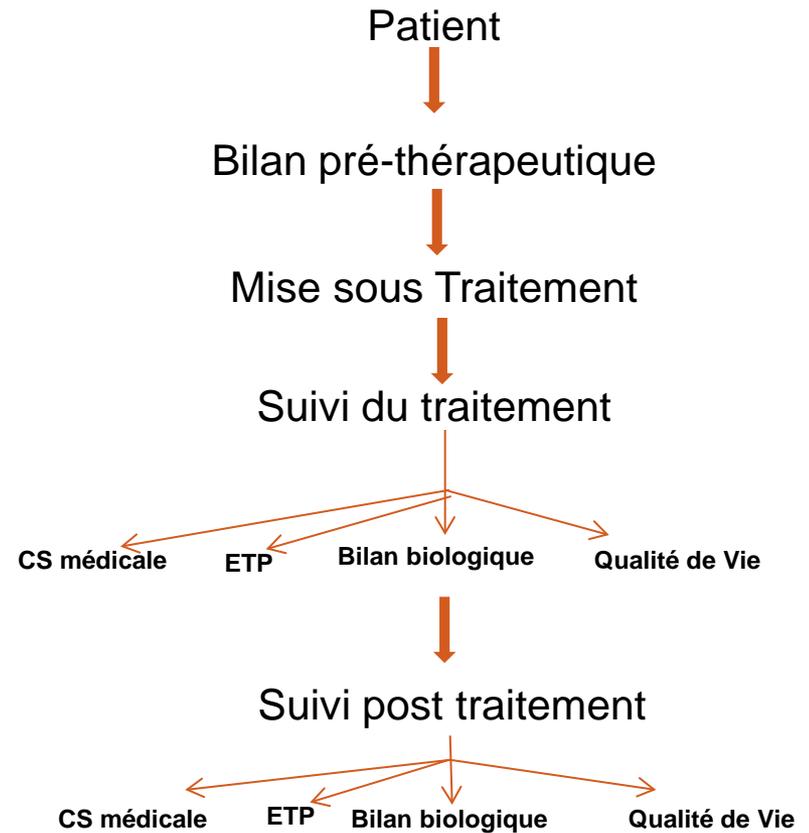
Planning des visites

	Données baseline *	Bio standard**	Dosage ARV	Dosage Riba	Dosage DAA	Dosage des toxiques	Fibrotest	Fibroscan	Réponse viro	Effets secondaires	Questionnaire santé	Questionnaire SLAM/ NDS	Peau ***
J 0	X	X	X			x	X				X	X	
S1		X											
S 4		X	X	X	X	x			X	X			
S 8		X								X			
S 12		X					X	X	X	X	X	X	
S 24		X					X	X	X	X	X	X	
M1 post fin TT		X							X				
M3 post fin TT		X					X	X	X		X	X	

*Données Baseline : recueil des données démographiques, virologiques, les antécédents de traitement, l'évaluation de la fibrose, les comorbidités, les autres traitements

**Bio standard : immuno-virologique et métabolique

***Questionnaire peau : à remplir en cas d'effets secondaires cutanés (annexe 1)



Résultats (1)

Du 01/03/2014 au 02/03/2016

260 dossiers passés en RCP

62 pts non éligibles aux AADs *

163 pts mis sous AADs

- 9 PDV
- 1 DCD
- 1 arrêt/intolérance
- 1 arrêt/dysobservance majeure
- 42 pts en cours de traitement

Observance = 94%

109 pts avec données disponibles de RVS12
au 13 Mai 2016

← Population analysée

* Selon recommandations AFEF et conditions de remboursement

Résultats (2)

Démographie et caractéristiques VIH

	N = 109
Caractéristiques Démographiques	
Âge médian (range)	52 (27-80)
Sexe masculin	86 (79%)
Monoinfection ou Coinfection	
VIH/VHC	69 (63%)
VHC	40 (37%)
Caractéristiques VIH	
Durée médiane infection VIH, année (range)	20 (1-31)
Mode de contamination VIH :	
<i>Homosexuel</i>	38 (55%)
<i>Usagers de drogues IV</i>	26 (38%)
<i>Hétérosexuel</i>	5 (7%)
Médiane des TCD4+/mm3 (range)	653 (128-1468)
CV VIH < 50 cp/ml	107 (97%)

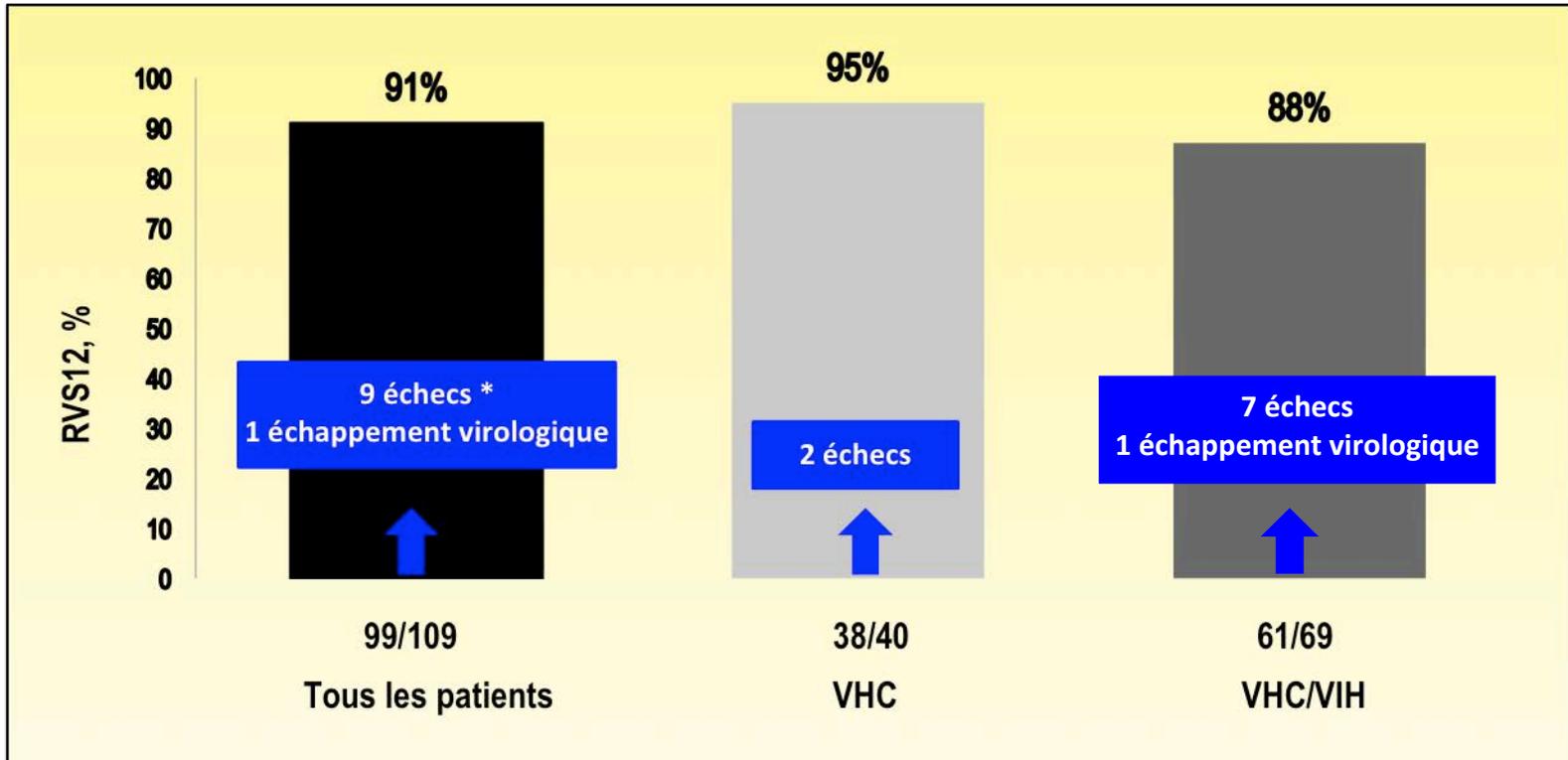
Résultats (3)

Caractéristiques VHC

	N = 109		N = 109
Facteurs de risque VHC		Stade de fibrose (Fibrotest)	
<i>Usagers de drogues IV</i>	38 (35%)	<i>F0-F1</i>	17 (15,5%)
<i>Homosexuel</i>	26 (24%)	<i>F2</i>	23 (21%)
<i>HSH/NDS/Slam</i>	13 (12%)	<i>F3</i>	25 (23%)
<i>Hétérosexuel</i>	9 (8%)	<i>F4</i>	44 (40,5%)
<i>Transfusion</i>	7 (6,5%)		
<i>Vaccination (Egypte)</i>	6 (5,5%)	ARN-VHC (log UI/ml)	6,05 (4,1-7,45)
<i>Dialyse</i>	1 (1%)		
<i>Inconnu</i>	9 (8%)	Traitement VHC antérieur	
		<i>Naïfs</i>	54 (49,5%)
Génotype VHC (GT)		<i>Pré-traités</i>	55 (50,5%)
<i>GT1</i>	53 (48,5%)		
<i>GT2</i>	1 (1%)	Slam actif ou passif	10 (9%)
<i>GT3</i>	14 (13%)		
<i>GT4</i>	40 (36,5%)		
<i>GT6</i>	1 (1%)		

Résultats (4)

Taux de RVS12 globale (N=109) selon le statut monoinfecté VHC ou coinfecté VIH-VHC
(p=0,214)



RVS12 globale = 91%

* - 9 échecs avec analyse phylogénique : rechutes
- 1 échappement virologique à S4

Résultats (5)

Types de DAA, durée de traitement et taux de RVS12

DAA (Durée de traitement)	Patients (N=109)	RVS12 (N=109)	Genotype
SOF/RBV (12s)	1	0 (0/1)	GT2 = 1
SOF/RBV (24s)	11	82% (9/11)	GT1 = 5 GT3=4 GT4=2
SOF/RBV/Peg-IFn (12s)	3	100% (3/3)	GT3=2 GT4=1
SOF/DCV (12s)	13	100%(13/13)	GT1=8 GT3=2 GT4=3
SOF/DCV (24s)	17	94%(16/17)	GT1=8 GT3=2 GT4=7
SOF/DCV/RBV (12s)	3	100% (3/3)	GT3=1 GT4=2
SOF/DCV/RBV (24s)	2	100%(2/2)	GT3=2
SOF/SMV (12s)	3	100%(2/2)	GT4=3
SOF/SMV (24s)	1	0(0/1)	GT1=1
SOF/LDV (12s)	35	91%(32/35)	GT1=23 GT4=11 GT6=1
SOF/LDV/RBV (12s)	7	86% (6/7)	GT1=6 GT4=1
SOF/LDV/RBV (24s)	2	100%(2/2)	GT1=1 GT3=1
2D/RBV (12s)	11	91%(10/11)	GT4=11

1 échec : GT2

2 échecs : GT1a et GT4

1 échec : GT1a

1 échec : GT1a

3 échecs : GT1a, GT1e, GT1b

1 échec : GT4d

1 échec : « GT4a » *

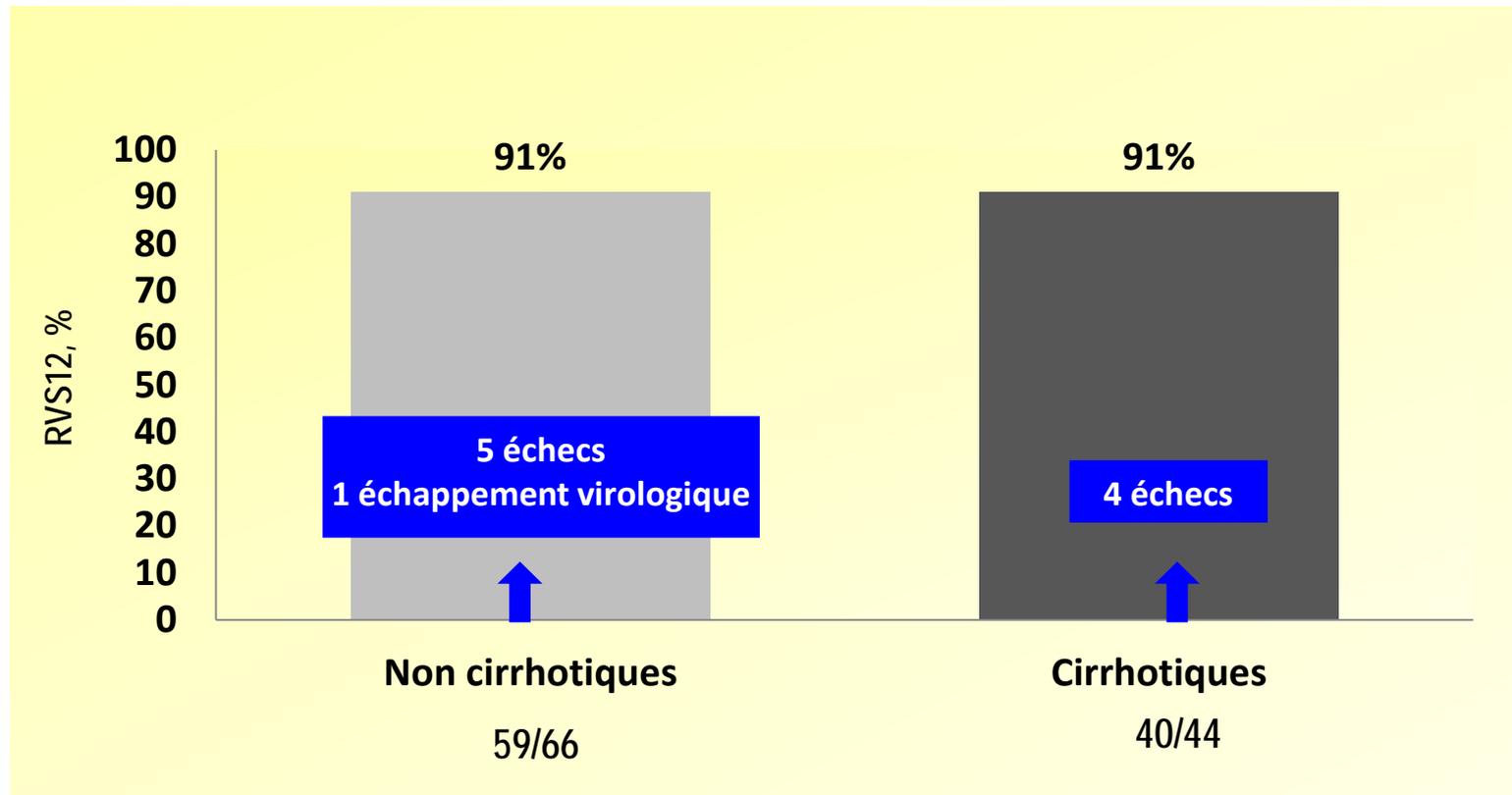
Rechute

Echappement virologique à S4

* GT de départ fait en ville : GT4 → analyse du pvt du J0 : GT3

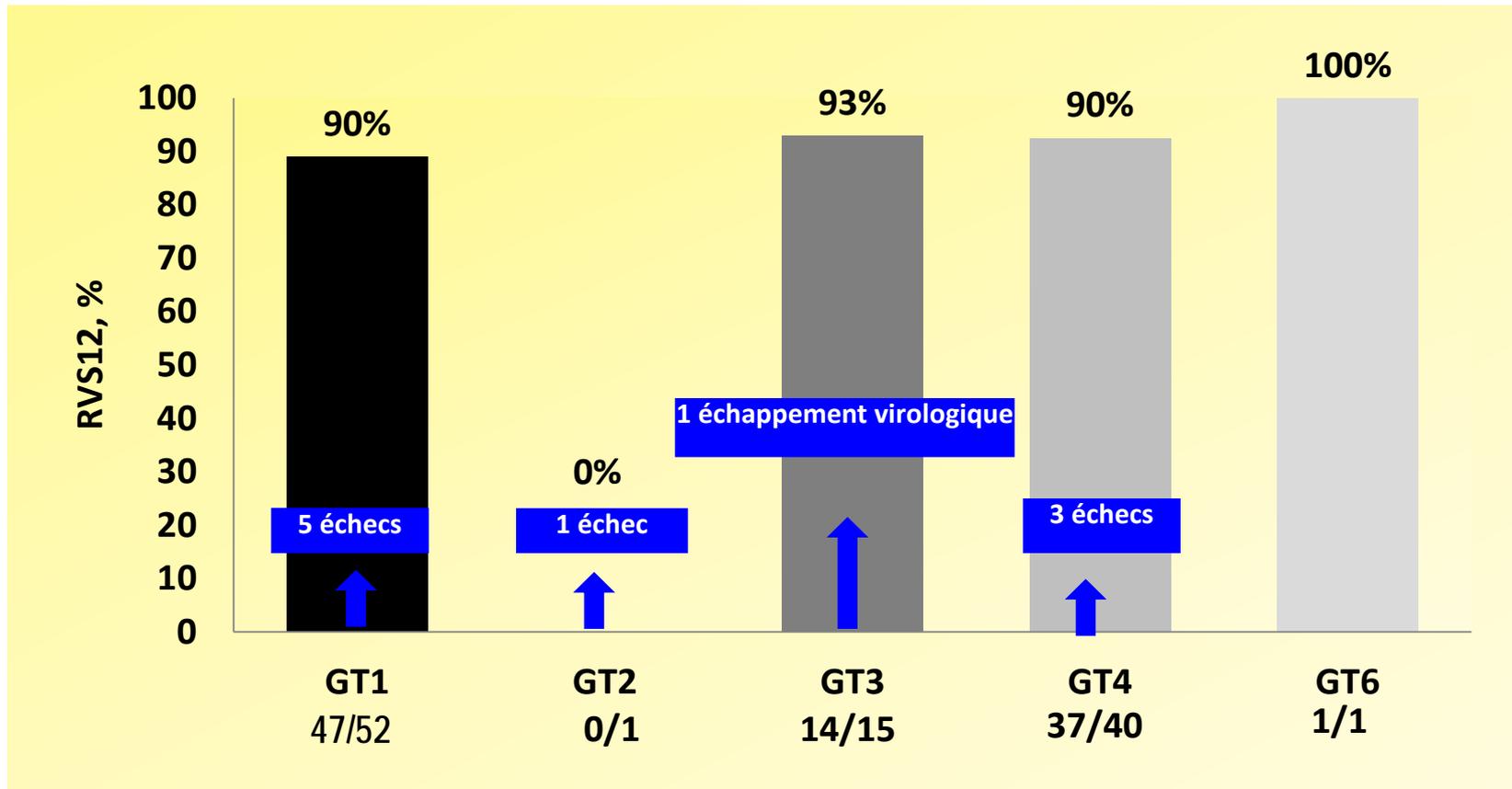
Résultats N = 108 (6)

Taux de RVS12 selon le statut de cirrhose ($p = 0,754$)



Résultats (7)

Taux de RVS12 selon le génotype VHC (p = 0,905)



**GT3 : - 8 non cirrhotiques et 6 cirrhotiques
- 8 naïfs et 7 prétraités**

Résultats (8)

Caractéristiques des patients en échec de traitement

N = 10

Caractéristiques du VHC								Résistance VHC			Retraitement
VIH/VHC ou VHC	Type et Durée de traitement	Génotype VHC	Fibrose	Expérience pegIFN/RBV	Observance	PK AADs à S4 de trt	Temps de l' échec	NS3/4A	NS5A	NS5B	Traitement Durée
A VIH/VHC	SOF/RBV 24s	1a	F3	Répondeur partiel	Venu à toutes les visites	SOF 007 = NA RBV = 3778 ng/ml Dosages optimaux	S12 post trt	Absence	Absence	Absence	SOF/LDV/RBV 12s
B VIH/VHC	SOF/RBV 24s	4	FOF1	Arrêt pour intolérance	Venu à toutes les visites	SOF 007 = NA RBV = 2377 ng/ml Dosages optimaux	S4 post trt	Absence	L28T, L30Q	Absence	SOF/LDV/RBV 12s
C VIH/VHC	SOF/SMV 24s	1a	F3	Naïf	Venu à toutes les visites	SOF 007 = 67 ng/ml SMV = 2047 ng/ml Dosages faibles Absorption intestinale différée	S20 post trt	M80K	M28V	Absence	SOF/LDV/RBV 24s
D VIH/VHC	SOF/DCV 24s	1a	F4	Arrêt pour intolérance	Venu à toutes les visites	SOF 007 = 260 ng/ml DCV = 95 ng/ml Dosage SOF optimal Dosage DCV faible : Pb d'absorption intestinale	S12 post trt	I132V	Q30R, L31M, Y93H, H58P	C316N	SOF/SMV/RBV 24s
E VIH/VHC	SOF/LDV 12s	4a	F4	Répondeur nul	Venu à toutes les visites	SOF 007 = 640 ng/ml LDV = 152 ng/ml Dosages optimaux	S12 post trt	Absence	Absence	Absence	SOF/DCV/RBV 24s

Résultats (9)

Caractéristiques des patients en échec de traitement

N = 10

Caractéristiques du VHC								Résistance VHC			Retraitement
VIH/VHC Ou VHC	Type et Durée de traitement	GT VHC	Fibrose	Expérience pegIFN/RB V	Observance	PK DAAs à S4 de trt	Temps de l' échec	NS3/4A	NS5A	NS5B	Traitement Durée
F VHC	SOF/LDV 12s	1e	F4	Naïf	Venu à toutes les visites	SOF 007 = 802 ng/ml LDV = 338 ng/ml Dosages optimaux	S4 post trt	V36I, I132V	Non amplifiable	Absence	SOF/DCV/RBV 24s
G VHC	SOF/LDV 12s	1b	F3	Naïf	Venu à toutes les visites	SOF 007 = 381 ng/ml LDV = 456 ng/ml Dosages faibles Absorption intestinale différée	S12 post trt	Absence	L31M, A92K	Absence	SOF/SMV/DCV/R BV24s
H VIH/VHC	SOF/LDV/RBV 12s	4d	F4	Non répondeur	Venu à toutes les visites	SOF 007 = 378 ng/ml RBV = 861 ng/ml LDV = 311 ng/ml Dosages SOF/LDV optimaux Dosage RBV faible	S4 post trt	Absence	Absence	Absence	SOF/DCV/RBV 24s
I VIH/VHC	SOF/RBV 12s	2a	F2	Rechuteur	Venu à toutes les visites	SOF 007 = 98 ng/ml RBV = 1040 ng/ml Dosage SOF optimal Dosage RBV faible	S6 post trt	Absence	L31M, A92K	Absence	non retraité
J VIH/VHC	2D/RBV 12s	« 4a » mais GT 3	F2	Naïf	Venu à toutes les visites	Paritaprévir = 9 ng/ml Ombitasvir = 55 ng/ml Ritonavir = 213 ng/ml RBV = 197 ng/ml Dosage Ombitasvir optimal Dosage Paritéprévir/RBV faible : pb absorption intestinale	Echappement à S4 de trt` mais erreur de génotypage initial	Absence	Absence	Absence	non retraité

Résultat (10)

Tolérance

- **1 Décès** : à S6 de SOF/DCV sans étiologie clairement établie (nombreuses comorbidités)
- **3 EIG** :
 - 1 angor sous SOF/DCV (patient sous amiodarone) : arrêt trt à S14/24 (SVR12 obtenue)
 - 2 anémies sévères par surdosage en RBV (transfusion)
- **Principaux EI : 47%**
 - Asthénie (50%)
 - Céphalées (26%)
 - Insomnie (15%)
 - Anxiété (7%)

Conclusion

- Dans cette cohorte prospective « de la vraie-vie », le taux de SVR 12 est de 91 %
 - Échecs virologiques type rechutes dans la grande majorité des cas (90%).
- SOF/RBV était la combinaison de AADs la moins efficace (RVS12 = 82%).
- Le taux de RVS12 est comparable chez les mono-infectés versus les co-infectés VIH/VHC, quel que soit le statut cirrhotique, quel que soit le GT.
- Place importante de l'ETP : pas de recontamination dans cette étude.
- Observance optimale (94%); Bonne tolérance
- Échecs imparfaitement expliqués par la pharmacologie et par la virologie... attention aux interactions médicamenteuses (IPP?)
- Importance de vérifier le génotype VHC avant toute initiation de AADs
- Importance de l'observatoire nationale des résistances aux AADs (Henri Mondor)

Remerciements

Alain Landau, Bassel Bachour, Salima Allaf, Pélagie Thibault, Mohammed Hamidi, Sophie Le Nagat, Ana Canestri, Guillaume Bellaud, Barthélémy Lafont-Desmurs, Bernard Cardon, Régis Missonnier, Gérard Israël, Michel Ohayon, Philippe Mariot, Daniel Gosset, Laurent Wormser, Sophie Besnier, Sandra George, Caroline Montfort, Beryl Boissavy, Sandra Cousseau, Stéphanie Huon, Jeanne Foucoïn, Jessica Berdougou, Véronique Schneider.