

# «BEST OF» INFECTIOLOGIE

## « Bon usage des anti-VHC »



**Gilles  
PIALOUX**

**APHP (Tenon)  
UPMC (ParisVI)  
Vice Pdt SFLS  
[www.vih.org](http://www.vih.org)**



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie  
**Bordeaux**  
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au  
vendredi 13 juin 2014  
Palais des congrès de Bordeaux

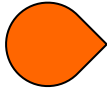
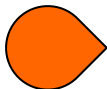
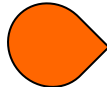
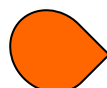




## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant : PIALOUX Gilles**

**Titre : BEST OF « bon usage des anti-VHC »**

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au  
vendredi 13 juin 2014  
Palais des congrès de Bordeaux



**Membre de board, d'un conseil scientifique,  
intervenant ou invité dans un symposium d'un laboratoire  
pharmaceutique :**

**Abbott, AbbVie, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Gilead, MSD, Pfizer,  
Roche, Schering-Plough, Nephrotec, Tibotec, ViiVHealthcare**

**Parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique : Aucune**

**Membre du COS de AIDES**

**Investigateur de ANRS-IPERGAY**

**Investigateur principal de l'essai ANRS « CUBE »**

**Cette présentation n'illustre pas les  
habitudes de prescription de l'auteur  
ni de son équipe mais fournit une  
vue des éléments scientifiques  
sélectifs issus de la bibliographie.**

# PubMed

## « hepatitis infection »

<b>2013</b>	<b>3958 *</b> <b>publications</b> 1831 Hcv treatment
<b>(Mai) 2014</b>	<b>1954</b> <b>publications</b> 877 Hcv treatment

\* record absolu

EDITORIAL

April 16, 2014.



## Therapy for Hepatitis C — The Costs of Success

Jay H. Hoofnagle, M.D., and Averell H. Sherker, M.D.

EDITORIAL

April 26, 2013.

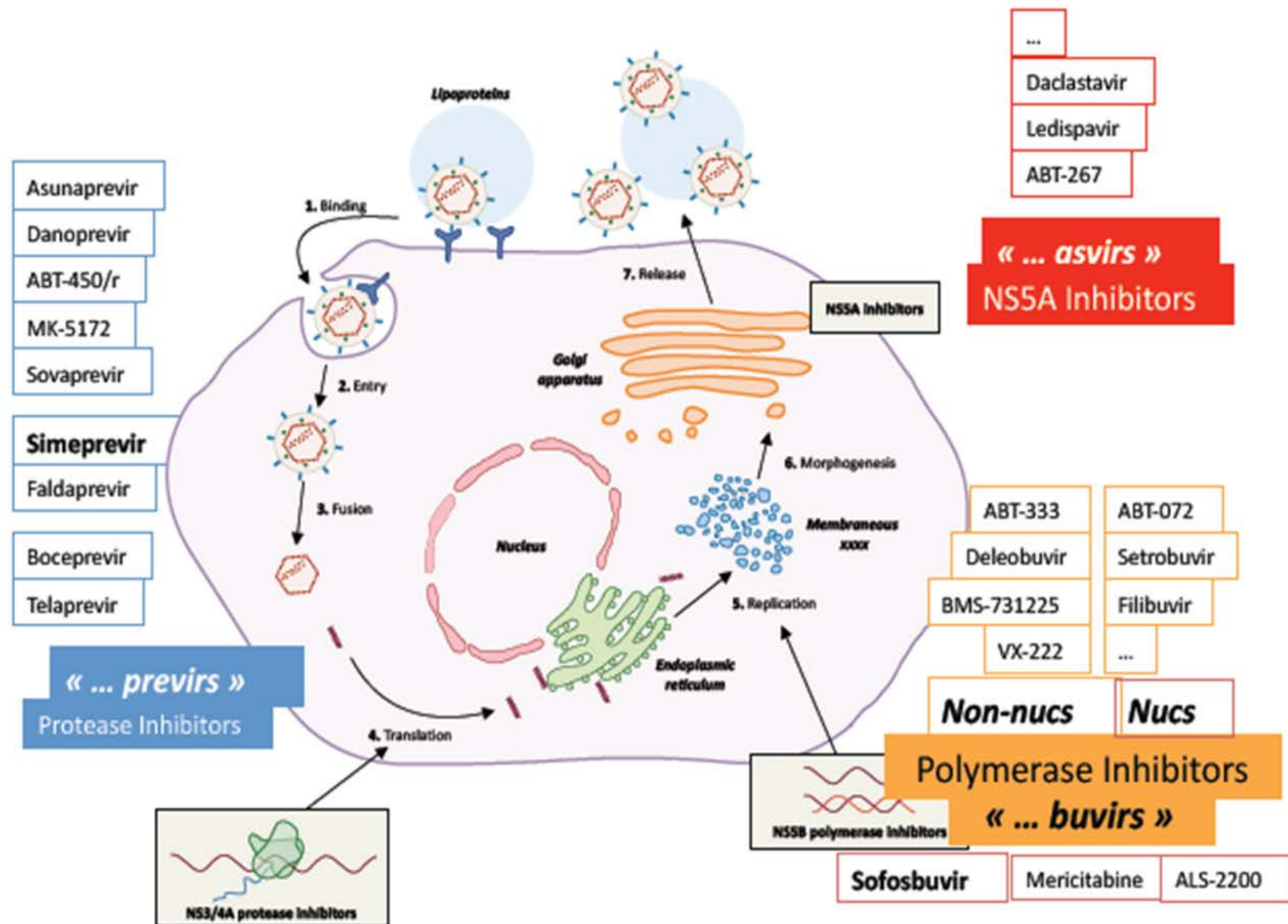


## HCV Treatment — MORE ROOM FOR INFECTIOLOGIST ?

Joost P.H. Drenth, M.D., Ph.D.



# Antiviraux anti-VHC





# Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Ira Jacobson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Anna S. Lok, M.D., Federico Hinestrosa, M.D., Paul J. Thuluvath, M.D., Howard Schwartz, M.D., David R. Nelson, M.D., Gregory T. Everson, M.D., Timothy Eley, Ph.D., Megan Wind-Rotolo, Ph.D., Shu-Pang Huang, Ph.D., Min Gao, Ph.D., Dennis Hernandez, Ph.D., Fiona McPhee, Ph.D., Diane Sherman, M.S., Robert Hindes, M.D., William Symonds, Pharm.D., Claudio Pasquinelli, M.D., Ph.D., and Dennis M. Grasela, Pharm.D., Ph.D., for the A1444040 Study Group

## ABSTRACT

### BACKGROUND

All-oral combination therapy is desirable for patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. We evaluated daclatasvir (an HCV NS5A replication complex inhibitor) plus sofosbuvir (a nucleotide analogue HCV NS5B polymerase inhibitor) in patients infected with HCV genotype 1, 2, or 3.

### METHODS

In this open-label study, we initially randomly assigned 44 previously untreated patients with HCV genotype 1 infection and 44 patients infected with HCV genotype 2 or 3 to daclatasvir at a dose of 60 mg orally once daily plus sofosbuvir at a dose of 400 mg orally once daily, with or without ribavirin, for 24 weeks. The study was expanded to include 123 additional patients with genotype 1 infection who were randomly assigned to daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks (82 previously untreated patients) or 24 weeks (41 patients who had previous virologic failure with telaprevir or boceprevir plus peginterferon alfa-ribavirin). The primary end point was a sustained virologic response (an HCV RNA level of <25 IU per milliliter) at week 12 after the end of therapy.

### RESULTS

Overall, 211 patients received treatment. Among patients with genotype 1 infection, 98% of 126 previously untreated patients and 98% of 41 patients who did not have a sustained virologic response with HCV protease inhibitors had a sustained virologic response at week 12 after the end of therapy. A total of 92% of 26 patients with genotype 2 infection and 89% of 18 patients with genotype 3 infection had a sustained virologic response at week 12. High rates of sustained virologic response at week 12

From Johns Hopkins University (M.S.S.) and Mercy Medical Center (P.J.T.) — both in Baltimore; Bristol-Myers Squibb, Hopewell (D.F.G., T.E., D.S., C.P., D.M.G.), and Bristol-Myers Squibb, Princeton (M.W.-R., S.-P.H.) — both in New Jersey; Fundacion de Investigacion, San Juan, Puerto Rico (M.R.-T.); University of Pennsylvania, Philadelphia (K.R.R.); Southern California GI and Liver Center, Coronado (T.H.); Weill Cornell Medical College, New York (I.J.); University of Texas Health Science Center, San Antonio (E.L.); University of Michigan, Ann Arbor (A.S.L.); Orlando Immunology Center, Orlando (F.H.); Miami Research Associates, South Miami (H.S.); and University of Florida, Gainesville (D.R.N.) — all in Florida; University of Colorado Denver, Aurora (G.T.E.); Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT (M.G., D.H., F.M.); Skillman, NJ (R.H.); and Gilead Sciences, Foster City, CA (W.S.). Address reprint requests to Dr. Sulkowski at the Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 N. Wolfe St., 1830 Bldg., Rm. 445, Baltimore, MD 21287, or at [msulkowski@jhmi.edu](mailto:msulkowski@jhmi.edu).

**«*Choisir, c'est renoncer*»**

**André GIDE**

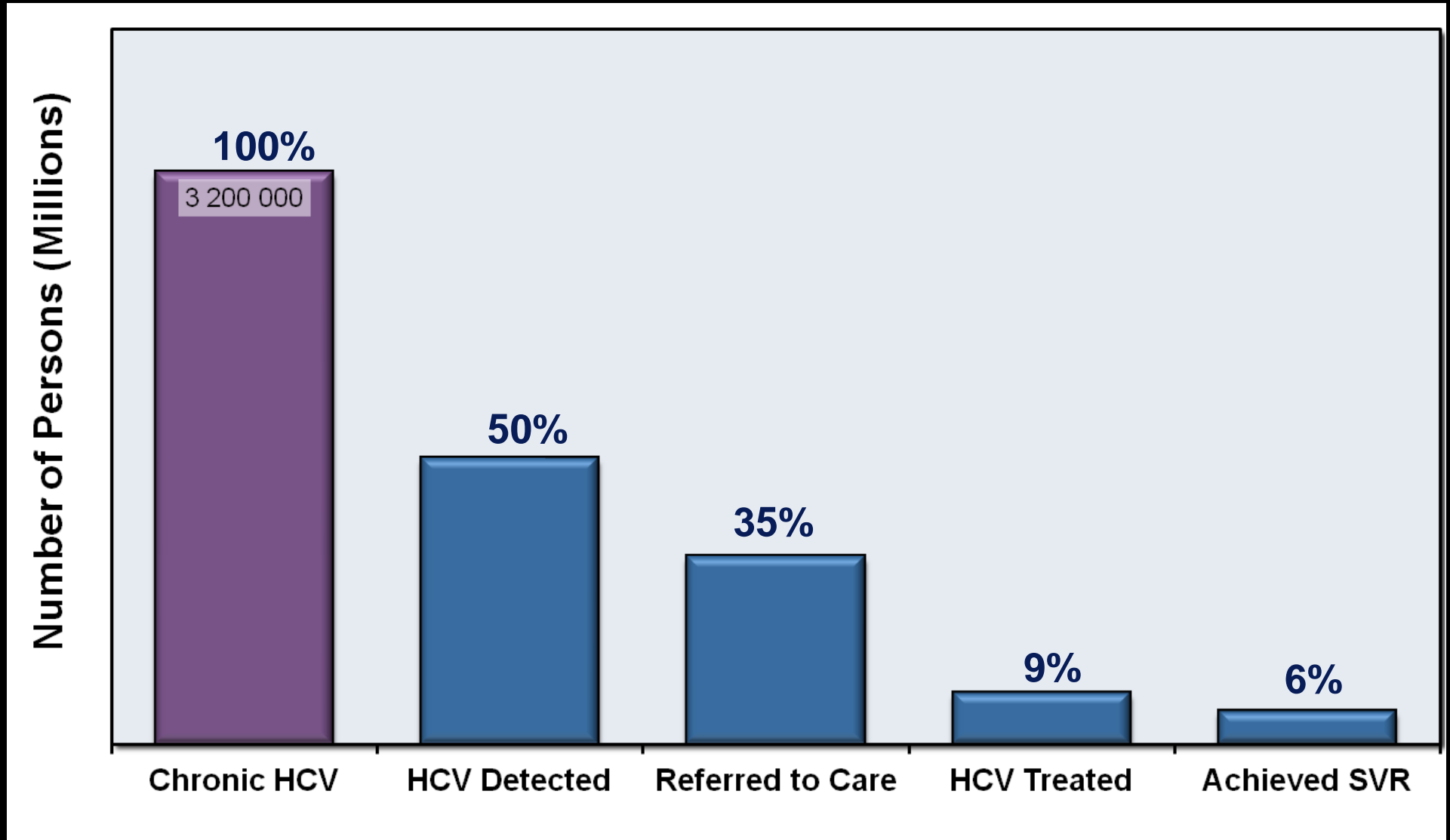


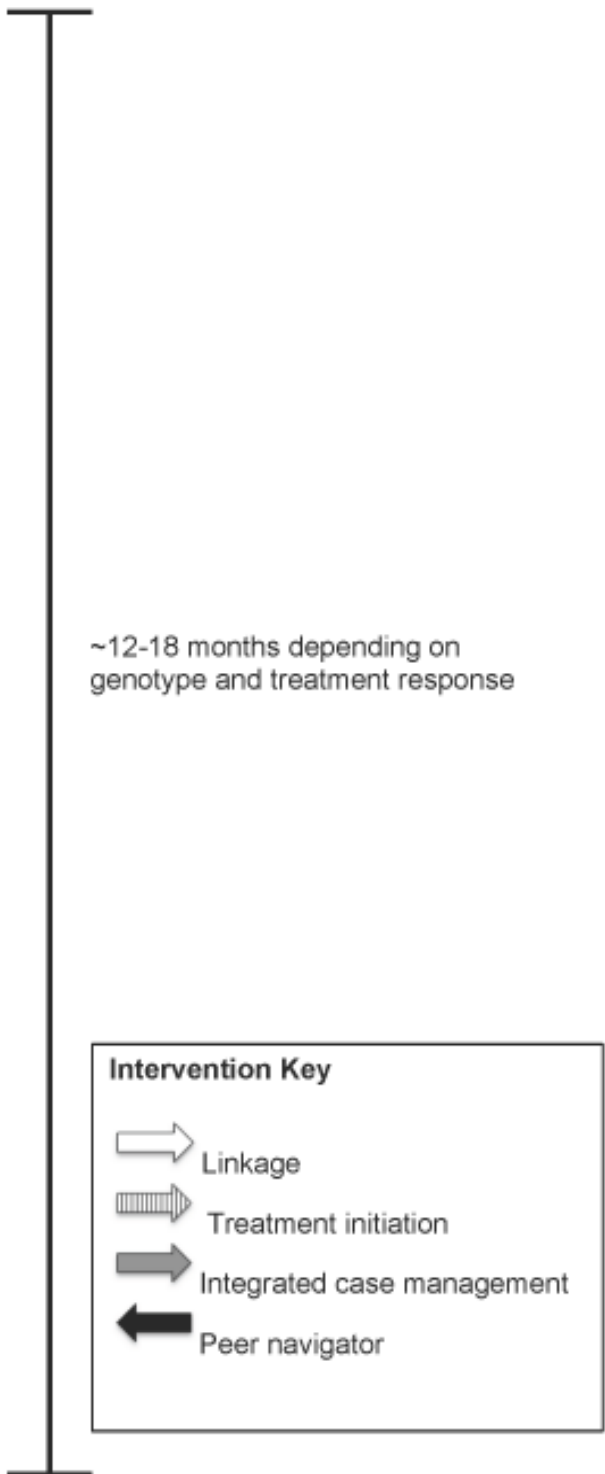
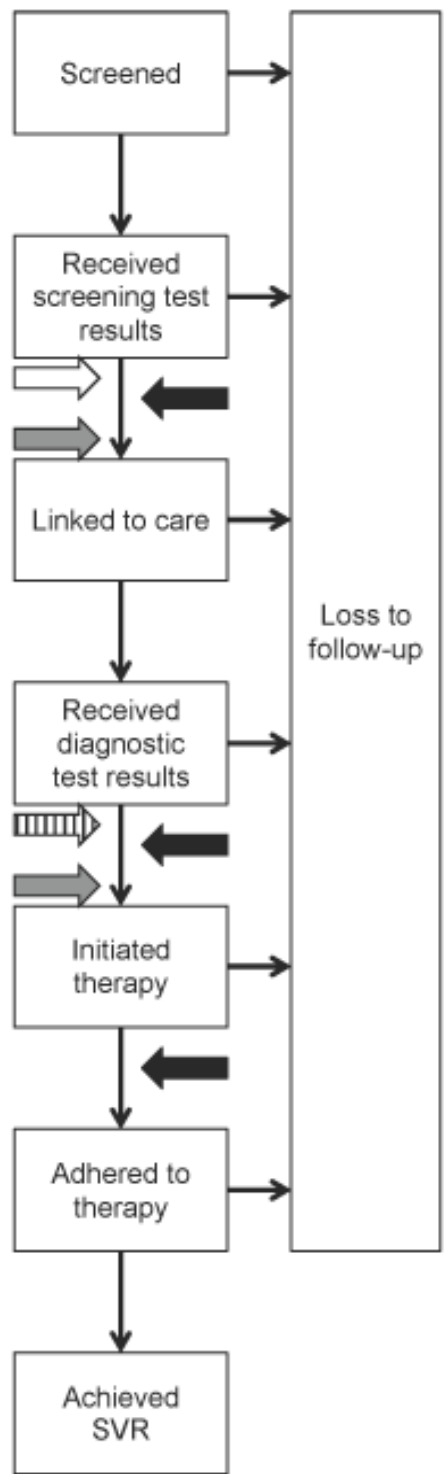
# The Hepatitis C Cascade of Care: Identifying Priorities to Improve Clinical Outcomes

**Benjamin P. Linas<sup>1,2\*</sup>, Devra M. Barter<sup>1</sup>, Jared A. Leff<sup>3</sup>, Sabrina A. Assoumou<sup>1</sup>, Joshua A. Salomon<sup>4</sup>, Milton C. Weinstein<sup>5</sup>, Arthur Y. Kim<sup>6</sup>, Bruce R. Schackman<sup>3</sup>**

**1** HIV Epidemiology and Outcomes Research Unit, Section of Infectious Diseases, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, United States of America, **2** Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America, **3** Department of Healthcare Policy and Research, Weill Cornell Medical College, New York, New York, United States of America, **4** Department of Global Health and Population, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America, **5** Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America, **6** Massachusetts General Hospital Boston, Massachusetts, United States of America

# Cascade Hépatite C aux USA (2013)







WJG

World Journal of  
Gastroenterology

Online Submissions: [http://www.wjgnet.com/esps/  
bpgoffice@wjgnet.com](http://www.wjgnet.com/esps/bpgoffice@wjgnet.com)  
doi:10.3748/wjg.v19.i44.7846

World J Gastroenterol 2013 November 28; 19(44): 7846-7851  
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)  
© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

WJG 20<sup>th</sup> Anniversary Special Issues (2): Hepatitis C virus

## Hepatitis C virus control among persons who inject drugs requires overcoming barriers to care

Marija Zeremski, Jon E Zibbell, Anthony D Martinez, Steven Kritz, Bryce D Smith, Andrew H Talal

**Table 1 Most common barriers to engagement of persons who inject drugs into care for hepatitis C virus infection**

Domain	Specific barrier
Patient-level	Low perceived treatment need Fear of side effects Lack of knowledge of serostatus Fear of liver biopsy Needles may promote relapse Coexisting mental health diagnosis Lack of insurance, poverty, low socioeconomic status
Physician-level	Concerns about reinfection Biases against PWID Adherence concerns Dual diagnoses
Health system-level	Navigation can be complex Mistrust between PWID and medical community High cost of HCV treatment Stigmatization in health care venues

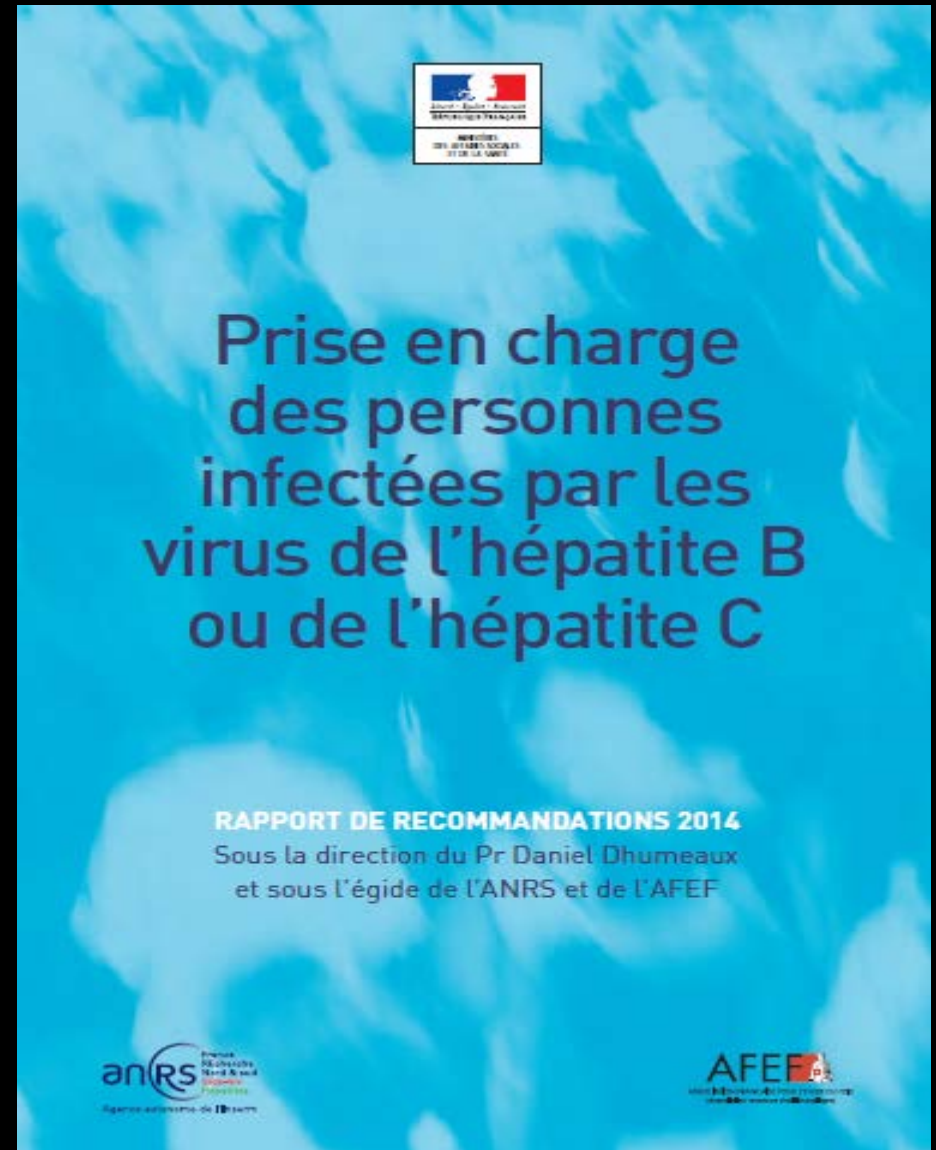
HCV: Hepatitis C virus; PWID: Persons who inject drug.



# France

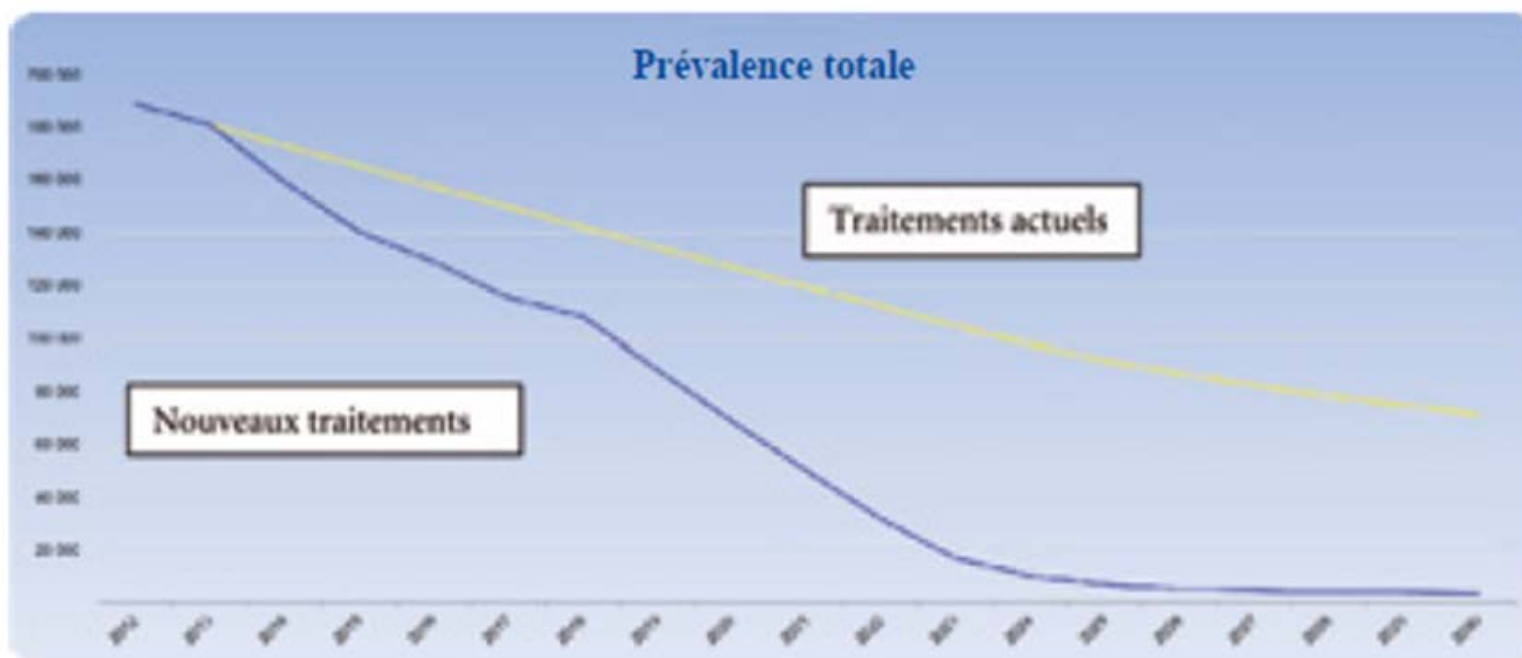
## *Recommandations*

1. Poursuivre une stratégie de dépistage ciblé des infections virales B et C en fonction des facteurs de risque de contamination comme cela est actuellement recommandé, mais associer à cette stratégie une information de grande ampleur de la population générale et des médecins généralistes. Cette action pourrait s'inscrire dans le cadre du contrat d'objectifs et de moyens entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et l'État et faire l'objet d'un objectif de santé publique proposé à chaque médecin.
2. Élargir les stratégies de dépistage aux populations suivantes :
  - hommes âgés de 18 à 60 ans,
  - femmes enceintes dès la première consultation prénatale, en évaluant régulièrement ces stratégies.
3. Associer dans tous les cas la recherche des trois virus VHB, VHC et VIH, compte tenu des similitudes épidémiologiques et de la possibilité et de l'intérêt de tests groupés.
4. Associer les trois marqueurs recommandés par la HAS (AgHBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc) pour le dépistage du VHB dans la nomenclature des actes de biologie médicale et rembourser intégralement ce test.
5. Faire que les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) développés pour les infections virales B et C favorisent le dépistage des populations qui ne fréquentent pas les structures médicales classiques. Une formation des intervenants non professionnels de santé qui proposeront ces tests est indispensable, afin que le dépistage soit accepté et soit suivi d'une prise en charge adaptée.
6. Conseiller les personnes dépistées dont les tests sont négatifs, en les informant des possibilités de contamination en cas de poursuite des conduites à risque et en leur proposant, selon leurs facteurs de risque, une vaccination contre l'hépatite B.

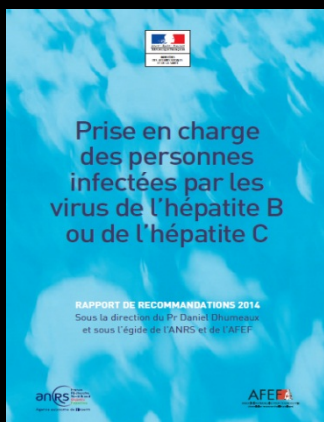




Le traitement actuel (trithérapie interféron pégylé-ribavirine-antiprotéase de première génération pour le génotype 1 et bithérapie interféron pégylé-ribavirine pour les autres génotypes) a été comparé, en termes d'impact sur la prévalence, la mortalité et le nombre de cirrhoses, à l'utilisation des nouveaux traitements plus efficaces, mieux tolérés et plus courts. Avec ces nouveaux traitements, administrés en 2014 et 2015 chez des patients ayant une fibrose F2-F4, puis à tous les patients quel que soit le stade de fibrose à partir de 2016, le nombre de patients infectés par le VHC diminuerait de plus de 68 000 patients, et 8 100 morts et 8 200 cirrhoses seraient évités. Les deux stratégies sont représentées dans la *Figure 1*.



**Figure 1.** Prévalence de l'infection à VHC de 2012 à 2030 : traitements actuels *versus* nouveaux traitements (*cf.* détails dans le texte).



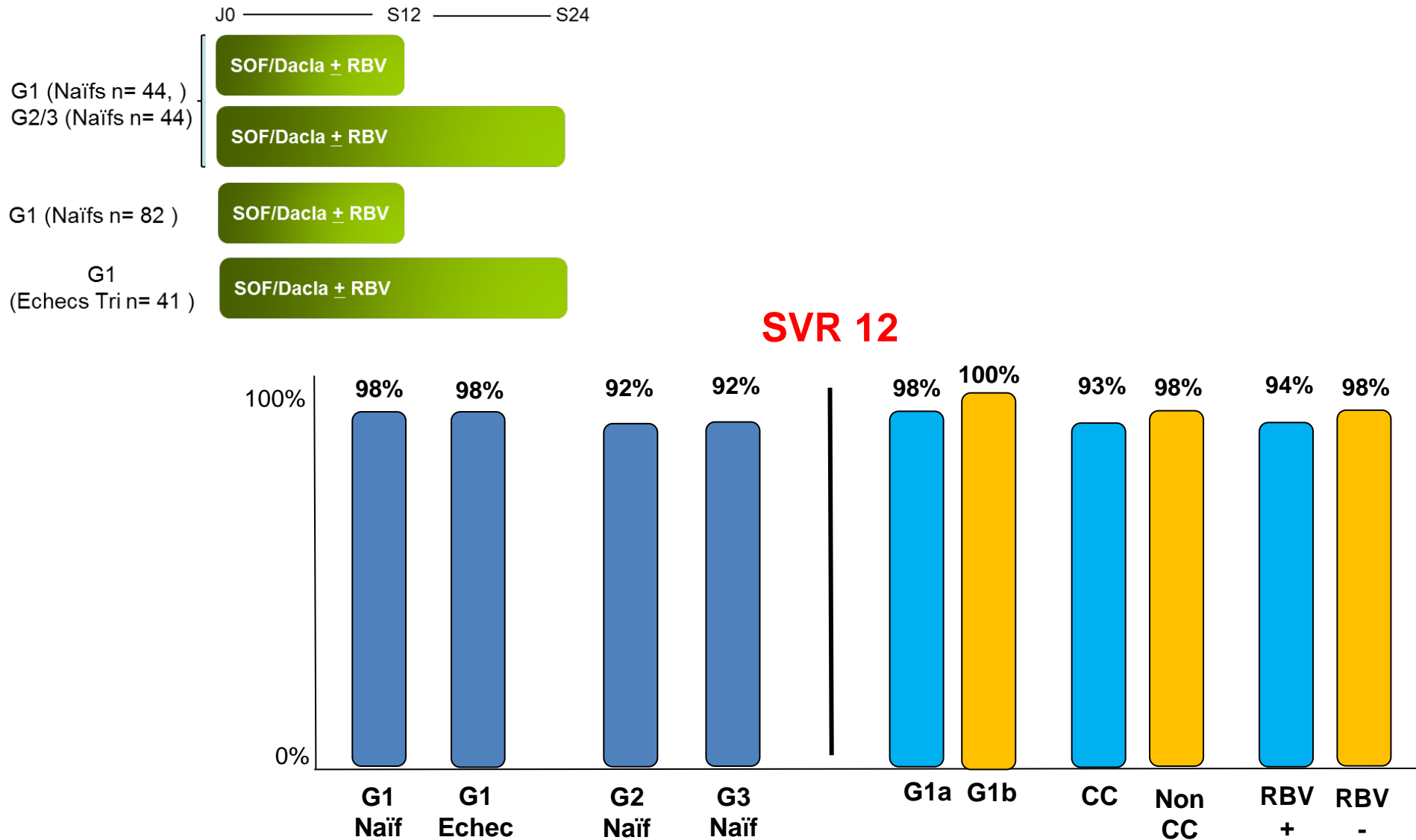
ORIGINAL ARTICLE

# Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Ira Jacobson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Anna S. Lok, M.D., Federico Hineostroza, M.D., Paul J. Thuluvath, M.D., Howard Schwartz, M.D., David R. Nelson, M.D., Gregory T. Everson, M.D., Timothy Eley, Ph.D., Megan Wind-Rotolo, Ph.D., Shu-Pang Huang, Ph.D., Min Gao, Ph.D., Dennis Hernandez, Ph.D., Fiona McPhee, Ph.D., Diane Sherman, M.S., Robert Hindes, M.D., William Symonds, Pharm.D., Claudio Pasquinelli, M.D., Ph.D., and Dennis M. Grasela, Pharm.D., Ph.D., for the A1444040 Study Group

# Sofosbuvir/Daclatasvir ± RBV

## G1/2/3 Naïfs et Echechs Trithérapie



**Table 3. Adverse Events during the Treatment Period.**

Adverse Event	Previously Untreated				Previously Treated		
	Treatment for 24 Wk		Treatment for 12 Wk		Treatment for 24 Wk		
	Groups A and B: Lead-in SOF and DCV (N=31)	Groups C and D: DCV and SOF (N=28)	Groups E and F: DCV and SOF and RBV (N=29)	Group G: DCV and SOF (N=41)	Group H: DCV and SOF and RBV (N=41)	Group I: DCV and SOF (N=21)	Group J: DCV and SOF and RBV (N=20)
	<i>number of study participants (percent)</i>						
Any adverse event	25 (81)	26 (93)	26 (90)	38 (93)	38 (93)	16 (76)	20 (100)
Adverse event occurring in $\geq 25\%$ of patients in any group*							
Fatigue	9 (29)	14 (50)	9 (31)	16 (39)	15 (37)	6 (29)	9 (45)
Headache	5 (16)	8 (29)	11 (38)	14 (34)	9 (22)	7 (33)	7 (35)
Nausea	5 (16)	9 (32)	9 (31)	8 (20)	8 (20)	0	2 (10)
Grade 3 or 4 adverse event	0	2 (7) <sup>†</sup>	2 (7)	1 (2)	1 (2)	0	1 (5)
Discontinuation of treatment due to adverse event <sup>‡</sup>	0	1 (4)	1 (3)	0	0	0	0
Serious adverse event <sup>§</sup>	2 (6)	4 (14)	2 (7)	1 (2)	0	0	1 (5)
Grade 3 or 4 laboratory abnormality occurring in $\geq 3$ patients across all groups							
Phosphorus <2.0 mg/dl	0	1 (4)	1 (3)	0	3 (7)	0	0
Glucose							
Fasting value >250 mg/dl	0	1 (4)	1 (3)	1 (2)	0	1 (5)	0
Random value >250 mg/dl	0	0	1 (5) <sup>¶</sup>	0	0	1 (5)	1 (5)

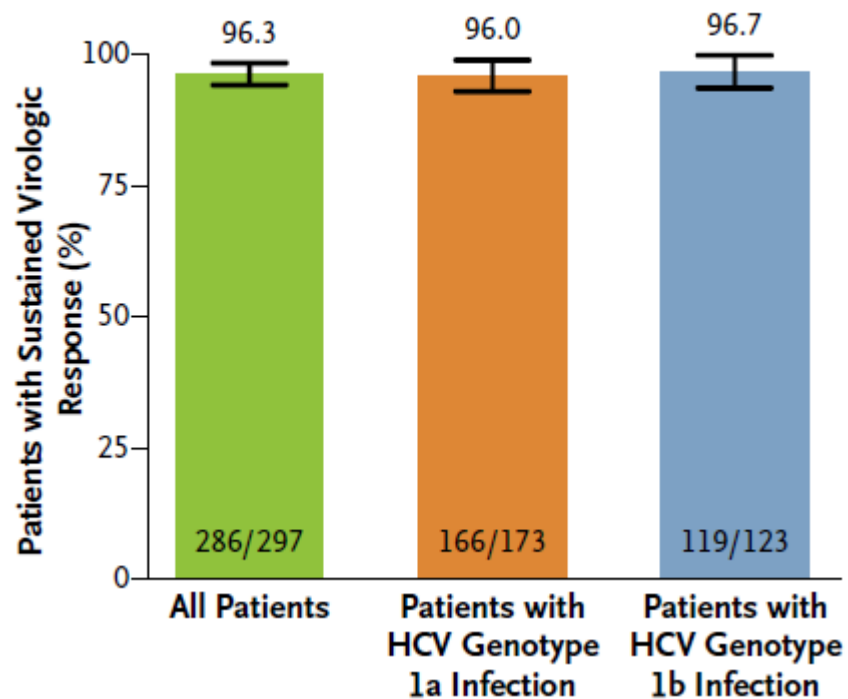


ORIGINAL ARTICLE

# Retreatment of HCV with ABT-450/r- Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin

Stefan Zeuzem, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Tolga Baykal, M.D.,  
Rui T. Marinho, M.D., Ph.D., Fred Poordad, M.D., Marc Bourlière, M.D.,  
Mark S. Sulkowski, M.D., Heiner Wedemeyer, M.D., Edward Tam, M.D.,  
Paul Desmond, M.D., Donald M. Jensen, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D.,  
Peter Varunok, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Junyuan Xiong, M.S.,  
Tami Pilot-Matias, Ph.D., Barbara DaSilva-Tillmann, M.D., Lois Larsen, Ph.D.,  
Thomas Podsadecki, M.D., and Barry Bernstein, M.D.

This article was published on April 10,  
2014, at [NEJM.org](http://NEJM.org).



**Figure 1.** Sustained Virologic Response in the Entire Active-Regimen Group and According to Hepatitis C Virus (HCV) Genotype.

Shown is the rate of sustained virologic response at post-treatment week 12 among all patients receiving the active regimen (ABT-450 with ritonavir [ABT-450/r], ombitasvir, dasabuvir, and ribavirin) during the double-blind period, as well as the rates among patients with HCV genotype 1a infection and those with HCV genotype 1b infection. The numbers at the bottom of each bar are the number of patients with a sustained response and the total number of patients. The I bars indicate 95% confidence intervals.

## RETREATMENT OF HCV WITH ANTIVIRAL AGENTS

**Table 2.** Virologic Response in Patients Receiving the Active Regimen during the Double-Blind Period.

Variable	Sustained Virologic Response at Post-Treatment Wk 12	Virologic Failure		Premature Treatment Discontinuation*
		During Treatment†	Relapse‡	
		<i>no. of patients/total no. (%)</i>		
All patients	286/297 (96.3)	0	7/293 (2.4)	4/297 (1.3)
Type of prior response				
Relapse	82/86 (95.3)	0	1/83 (1.2)§	3/86 (3.5)
Partial response	65/65 (100)	0	0	0
Null response	139/146 (95.2)	0	6/145 (4.1)¶	1/146 (0.7)

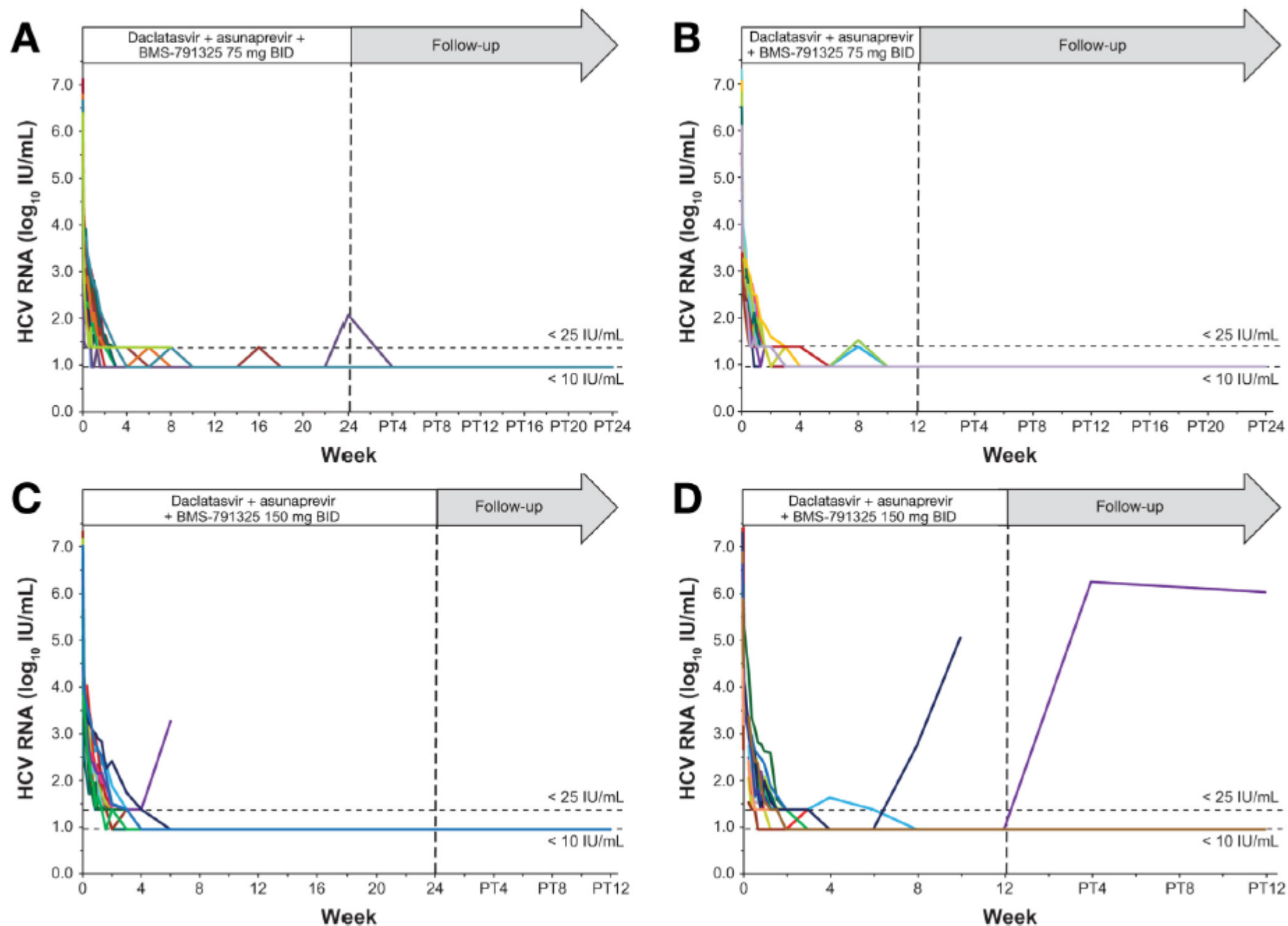
# Efficacy of an Interferon- and Ribavirin-Free Regimen of Daclatasvir, Asunaprevir, and BMS-791325 in Treatment-Naive Patients With HCV Genotype 1 Infection

Gregory T. Everson,<sup>1</sup> Karen D. Sims,<sup>2</sup> Maribel Rodriguez-Torres,<sup>3</sup> Christophe Hézode,<sup>4</sup> Eric Lawitz,<sup>5</sup> Marc Bourlière,<sup>6</sup> Veronique Loustaud-Ratti,<sup>7</sup> Vinod Rustgi,<sup>8</sup> Howard Schwartz,<sup>9</sup> Harvey Tatum,<sup>10</sup> Patrick Marcellin,<sup>11</sup> Stanislas Pol,<sup>12</sup> Paul J. Thuluvath,<sup>13</sup> Timothy Eley,<sup>2</sup> Xiaodong Wang,<sup>2</sup> Shu-Pang Huang,<sup>14</sup> Fiona McPhee,<sup>15</sup> Megan Wind-Rotolo,<sup>14</sup> Ellen Chung,<sup>2</sup> Claudio Pasquinelli,<sup>2</sup> Dennis M. Grasela,<sup>2</sup> and David F. Gardiner<sup>2</sup>

# Le concept de tri DAA

- **ETUDE PILOTE**
- **66 patients génotype 1a**
- **4 groupes (deux doses deux durées)**
- **PROOF OF CONCEPT de TROIS DAA**
- **Inhibiteur de protéase + inhibiteur NS5A + inhibiteur non nucleosidique NS5B**
- **61/64 en SVR 12 (idem 12 ou 24 semaines)**
- **2 échappements, une rechute**
- **Aucun effet secondaire Grade > 2**





**Figure 1.** (A–D) HCV-RNA levels over time for individual patients in groups 1–4. Patients were treated with daclatasvir (60 mg, orally, once daily), asunaprevir (200 mg, orally, twice daily), plus (A) BMS-791325 75 mg twice daily for 24 weeks, (B) BMS-791325 75 mg twice daily for 12 weeks, (C) BMS-791325 150 mg twice daily for 24 weeks, (D) or BMS-791325 150 mg

9 April 2014

Research Article



# Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naïve patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS ~~12188~~)

Sylvie Deuffic-Burban<sup>1,2,\*</sup>, Michaël Schwarzingger<sup>2</sup>, Dorothee Obach<sup>2</sup>, Vincent Mallet<sup>3,4,5,6</sup>,  
Stanislas Pol<sup>3,4,5</sup>, Georges-Philippe Pageaux<sup>7</sup>, Valérie Canva<sup>8</sup>, Pierre Deltenre<sup>9</sup>,  
Françoise Roudot-Thoraval<sup>10</sup>, Dominique Larrey<sup>7</sup>, Daniel Dhumeaux<sup>11</sup>,  
Philippe Mathurin<sup>1,8</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>2,12</sup>

Table 2. Annual mean costs (SD) attributable to chronic hepatitis C: ambulatory costs (never-treated and after HCV treatment failure) and hospitalization costs (no death and in-hospital death) [21].

Liver disease stage	Ambulatory costs, €		Hospitalization costs, €	
	Never-treated	After treatment failure	No death	In-hospital death
Fibrosis F0 to F2	70 (10)	53 (12)	278 (1087)	337 (1377)
Fibrosis F3	128 (22)	86 (15)		
Cirrhosis, compensated (F4)	228 (20)	71 (18)	1295 (3732)	6450 (11,422)
Cirrhosis, decompensated				
First year or stable		96 (21)	8122 (9177)	11,059 (11,226)
Progressive			15,032 (17,552)	19,935 (20,639)
HCC		-	11,745 (11,634)	16,643 (14,137)
Liver transplant				
First year		-	56,021 (40,329)	90,712 (55,462)
Following years		-	5445 (11,123)	15,911 (23,307)

**Conclusions:** Treatment with IFN-based new DAAs at stage  $\geq$ F2 is both effective and cost-effective compared to TVR/BOC triple therapy. Awaiting IFN-free regimens and then treating regardless of fibrosis is more efficacious, except in F4 patients; however, the cost-effectiveness of this strategy is highly dependent on its cost.



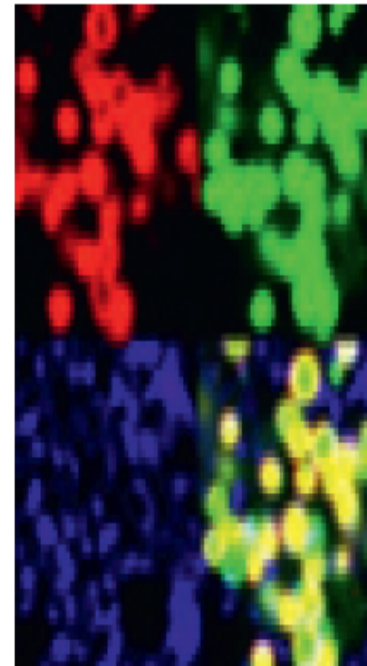
*médecine/sciences* 2013 ; 29 : 998-1003

> Le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) a singulièrement progressé ces deux dernières décennies. Depuis 15 ans environ, la combinaison de l'interféron  $\alpha$  pégylé et de la ribavirine permet d'obtenir un taux de réponse virologique prolongée, assimilable à une guérison, chez 45 % des patients infectés par un génotype 1, 65 % de ceux infectés par un génotype 4, 70 % de ceux infectés par un génotype 3 et environ 85 % de ceux infectés par un génotype 2. Une meilleure compréhension du cycle répliatif du VHC a permis le développement d'antiviraux directs spécifiques du virus ciblant les protéines virales (la protéase NS [non structural] 3/4A, la polymérase NS5B,

## Virus de l'hépatite C

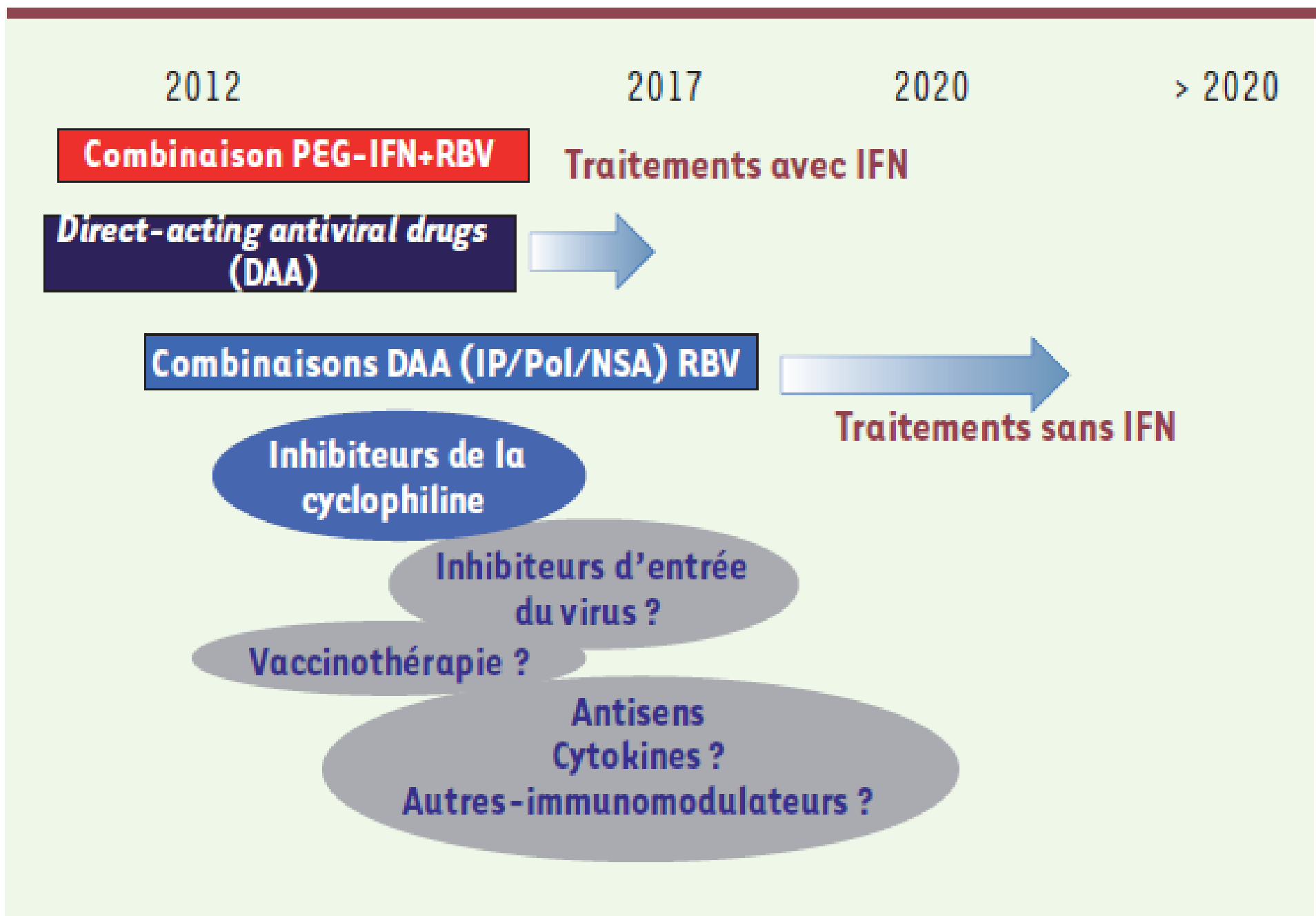
### 25 ans, la fin de l'histoire ?

Stanislas Pol



Université Paris Descartes,  
Inserm U1016,  
unité d'hépatologie,  
hôpital Cochin APHP,  
27, rue du Faubourg  
Saint-Jacques,  
75014 Paris, France.  
[stanislas.pol@cch.aphp.fr](mailto:stanislas.pol@cch.aphp.fr)





*Figure 5. Histoire récente et progrès thérapeutiques anticipés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C.*



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie  
Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au  
vendredi 13 juin 2014  
Palais des congrès de Bordeaux

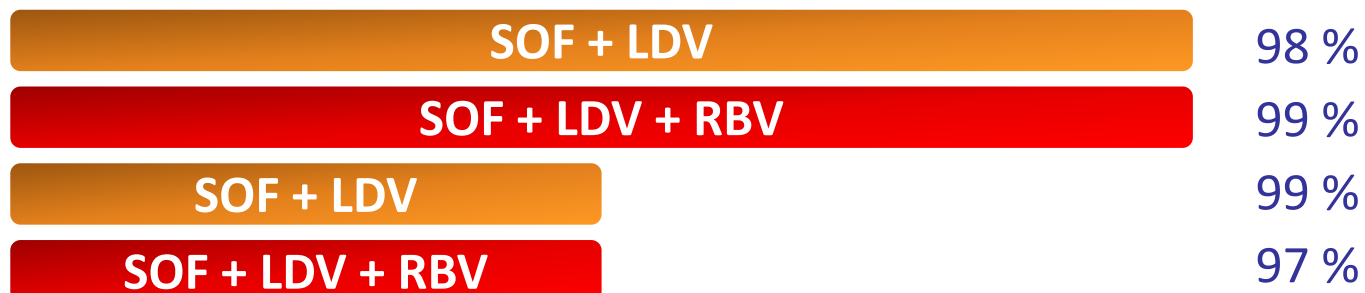


# Remerciements

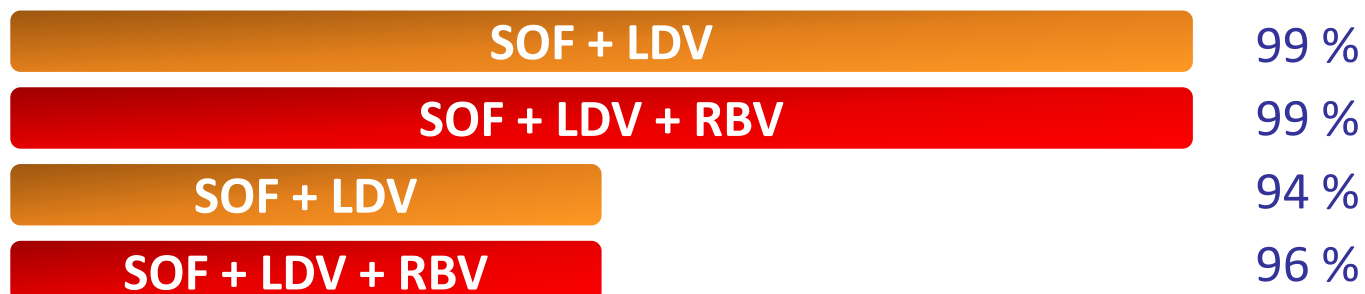
**PubMed,  
Stanislas POL  
Victor de Ledinghen**

# Résumé des études sofosbuvir/ledipasvir $\pm$ RBV

**ION-1**<sup>1</sup>  
12 vs 24 sem.  
G1 naïfs



**ION-2**<sup>2</sup>  
12 vs 24 sem.  
Prétraités  
G1



**ION-3**<sup>3</sup>  
8 vs 12 sem.  
G1 naïfs non cirrhotiques



0 8 12 24 sem. RVS 12

<sup>1</sup> Mangia A, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O164 actualisé  
<sup>2</sup> Afdhal N, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O109 actualisé  
<sup>3</sup> Kowdley KV, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O56 actualisé

