Journées Scientifiques en Infectiologie - Jeudi 29 novembre 2012, Paris

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC
en vue de la rédaction d'une position d'experts

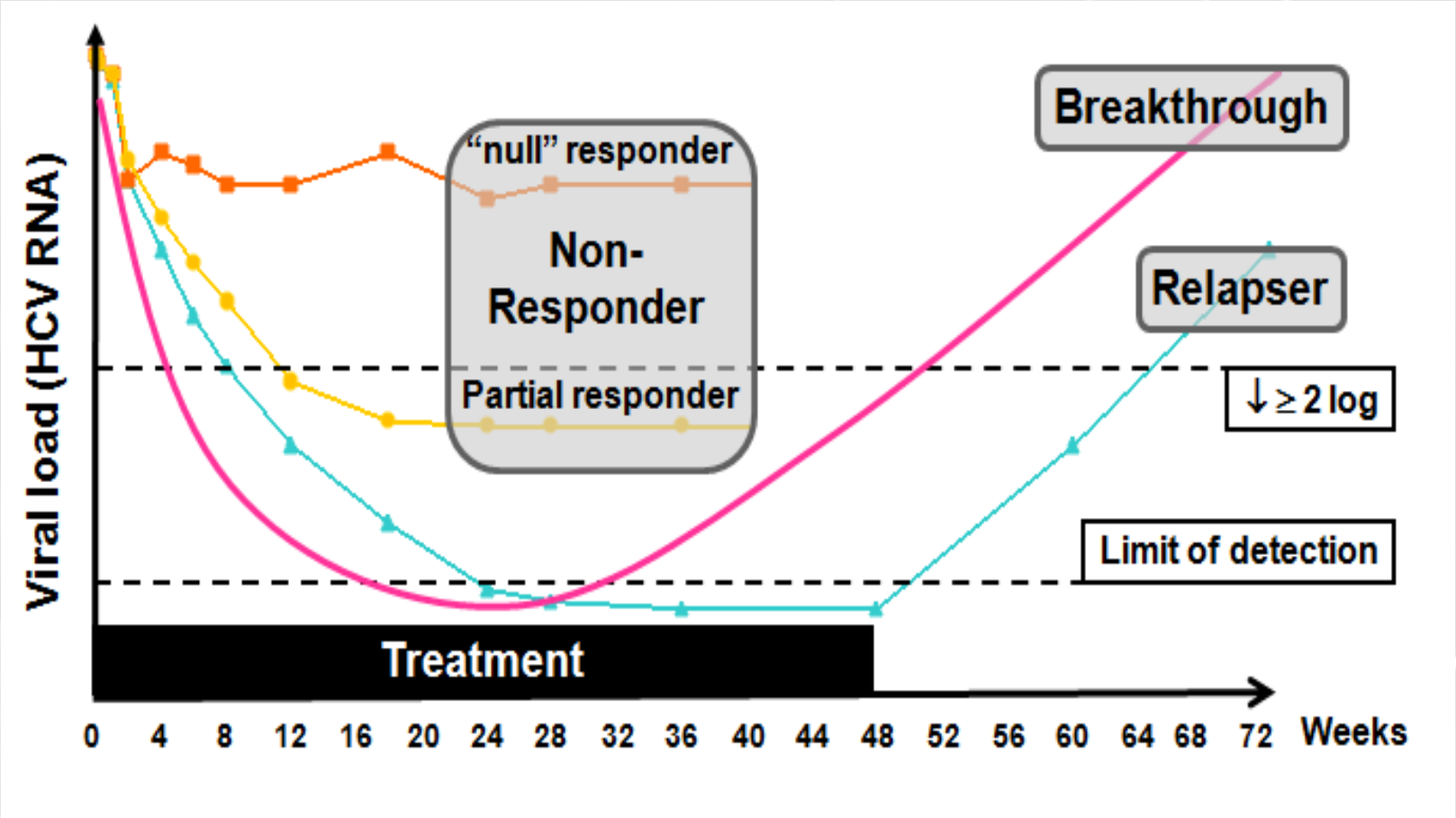
Faut-il adapter à la co-infection les recommandations de l'AFEF ?

chez les patients en échec de traitement antérieur

POUR

Dr Philippe Bonnard

Qu'est-ce qu'un « échec… » ?



« … de traitement antérieur » ?

Table 2. Early virological response rates according to use of abacavir, by genotype and among patients receiving optimal dosages of PEG-IFN and ribavirin

Population	Early virologial response			Odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)[a]
	Overall	On abacavir	Off abacavir		
All patients	102/212 (48%)	33/74 (45%)	69/138 (50%)	0.80 (0.46–1.42)	0.99 (0.53–1.84)
Genotype 1 or 4	79/185 (43%)	26/65 (40%)	53/120 (44%)	0.84 (0.46–1.56)	1.00 (0.50–2.00)
Genotype 2 or 3	23/27 (85%)	7/9 (78%)	16/18 (89%)	0.44 (0.05–3.76)	–[b]
Optimal PEG-IFN	95/194 (49%)	32/68 (47%)	63/126 (50%)	0.94 (0.52–1.71)	1.13 (0.59–2.18)
Optimal ribavirin	77/144 (53%)	27/55 (49%)	50/89 (56%)	0.79 (0.40–1.55)	0.90 (0.42–1.93)
Genotype 1 or 4 plus optimal ribavirin	53/118 (45%)	19/45 (42%)	34/73 (47%)	0.84 (0.40–1.77)	0.96 (0.38–2.39)

[a]Odds ratios were adjusted for age, sex, race, fibrosis stage, methadone use, zidovudine use, baseline CD4+ T-cell count and baseline HCV viral load. [b]Sample size for genotypes 2 or 3 were insufficient for analyses. PEG-IFN, pegylated interferon; CI, confidence interval.

Pour caractériser l'échec du traitement, il faut donc connaitre:

- **la nature du traitement**
- **sa durée et les doses reçues, et les adaptations de doses**
- **la cinétique de la charge virale pendant le traitement**
- **une perte de chance pour accéder aux essais !**

Amorosa, Antivir Therapy 2010

Où en sont NOS patients infectés par le VIH ?

Données françaises sont rares… ANRS CO 13 HEPAVIH est là !!

Parmi 1048 patients PCR VHC+

2/3 de naïfs, 1/3 de traités

Parmi les cirrhotiques traités, 33% de SVR = retraitement nombreux !!

Répartition des génotypes : le poids du 1 (+4)

1: 56%, 2: 4%, 3: 18%, 4: 21%

Profil du patient à retraiter:

35-40% des patients ont eu accès au traitement

et parmi eux, 45% de F3F4

Il restera surtout des G1… et des G4….

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

anRS
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
Agence autonome de l'Inserm

Que sait-on de l'efficacité des retraitements ?

Expérience de retraitement du C chez les patients co-infectés VIH/VHC avec PR

Données françaises sont disponibles… ! ANRS HC 20 ETOC

49 patients en vrai echec d'un vrai traitement (vrai NR)
38 hommes, 11 femmes, 63% de G1, 37% de G4
635 CD4 à l'inclusion
2/3 des patients F3F4

W12: 26% (13/49) = EVR complète
33% (16/49) = EVR partielle
41% (20/49) = STOP traitement avant
W24: n=20 patients qui l'atteignent avec une PCR négative
SVR: 20% (n=10)… mais traitement long (18 mois) et difficile

Pas de décès, pas de complications majeures liées au ttt

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

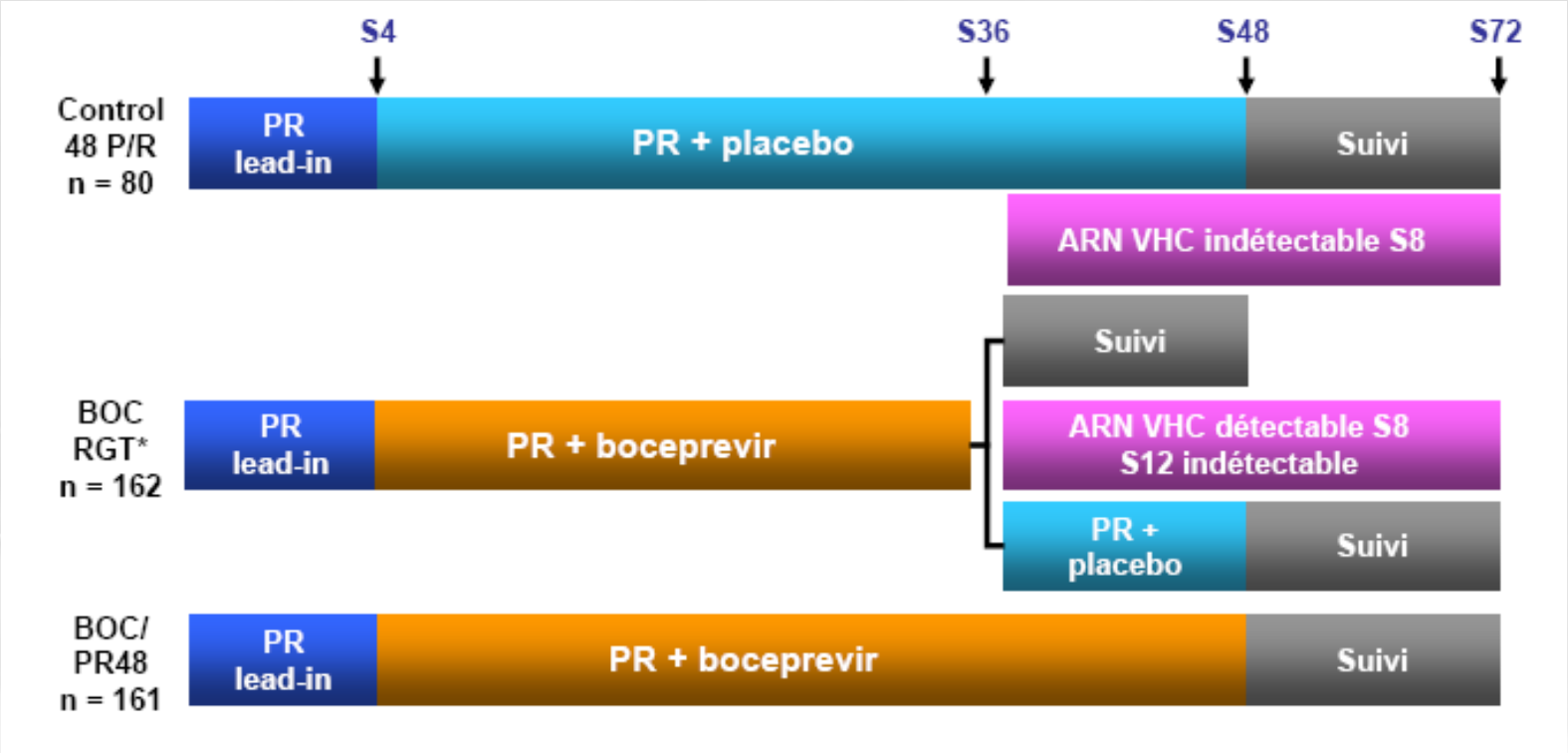
anRS
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
Agence autonome de l'Inserm

Expérience de retraitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + boce

RESPOND – 2

403 G1 PCR + en echec de PR, 20%F3F4

Comparaison PR et PR+B

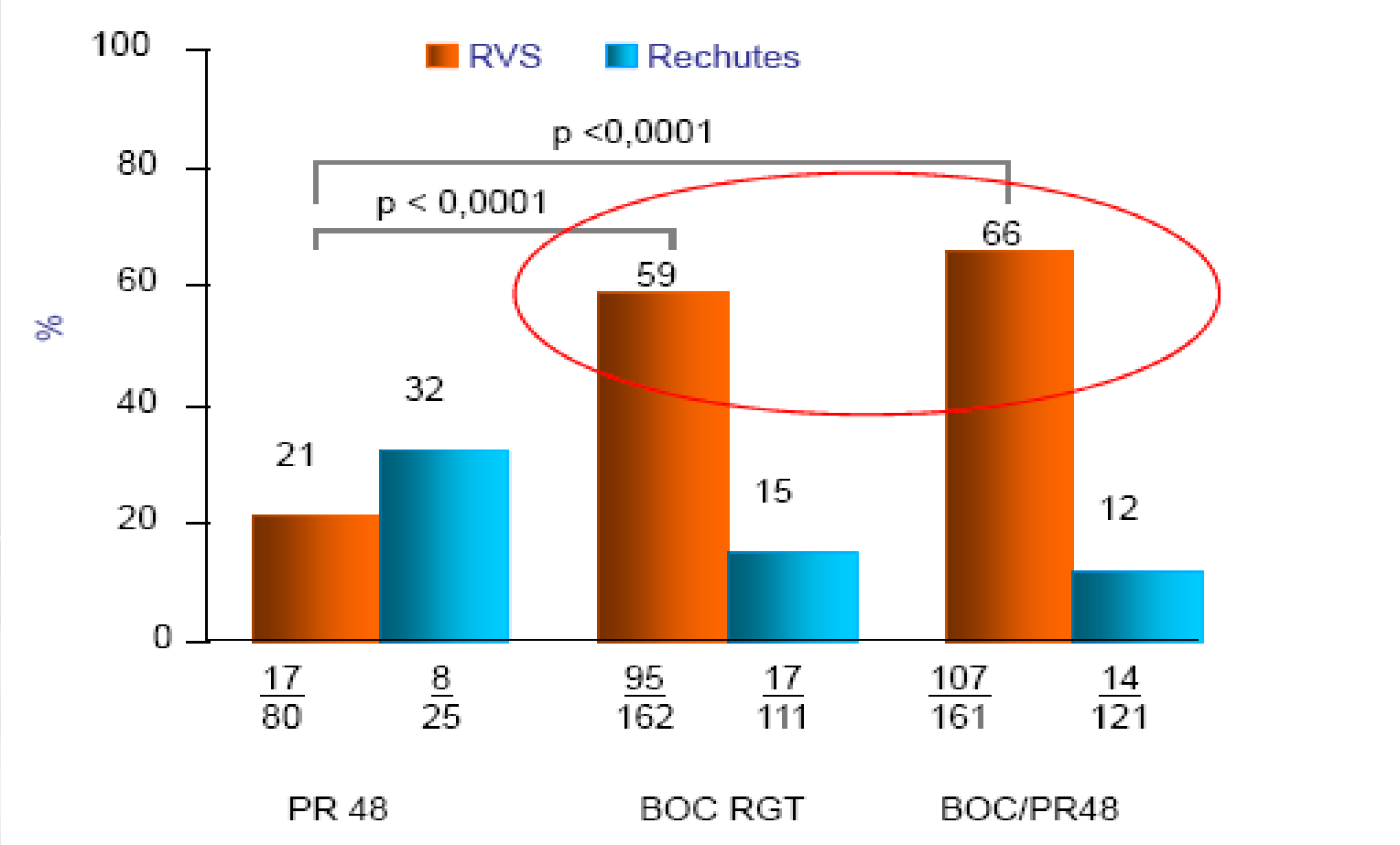


AASLD 2010 – Bacon BR., États-Unis, Abstract 216 actualisé

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Expérience de retraitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + boce

Un taux de succès interessant (60%) mais moins de F3F4

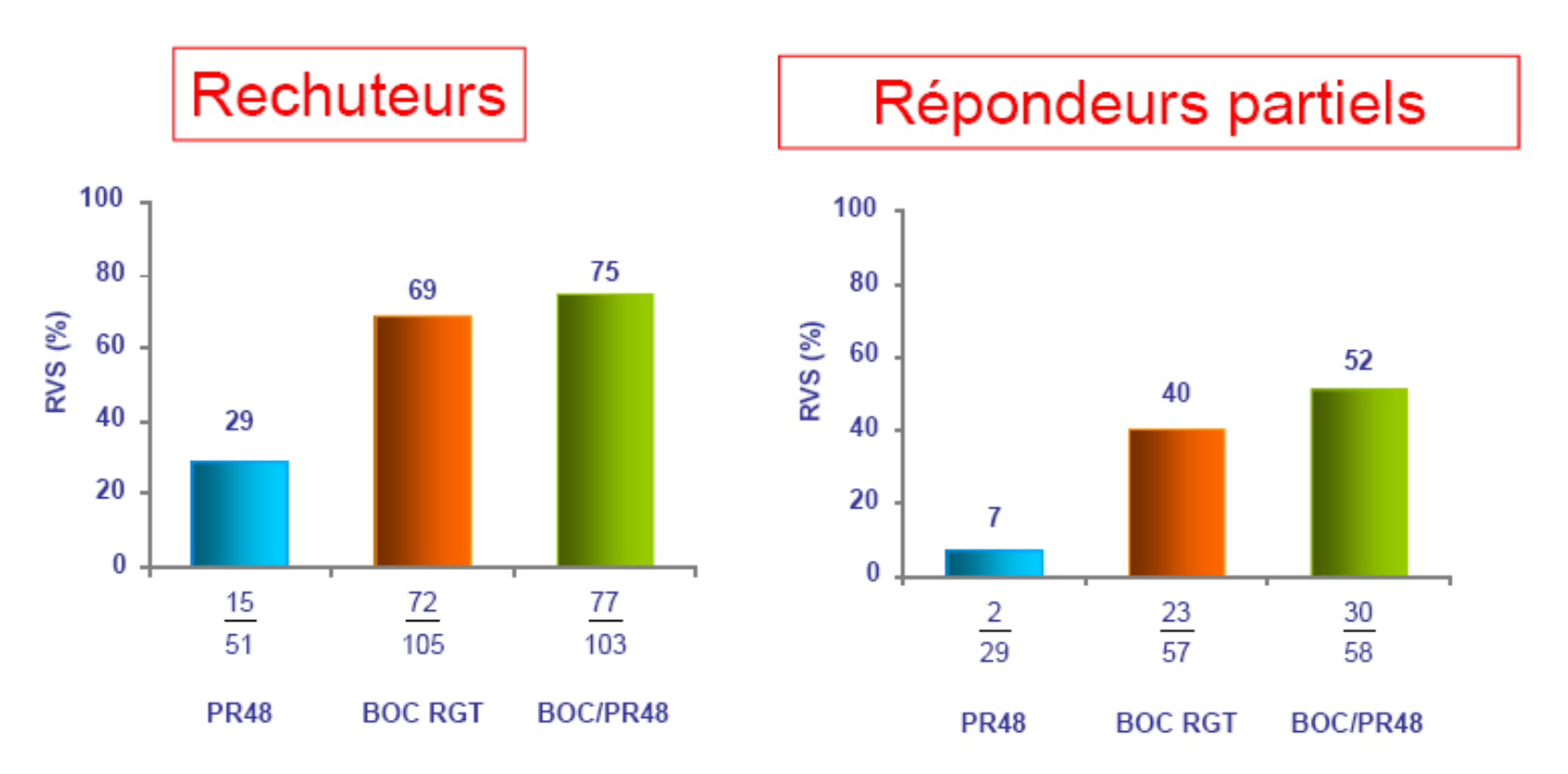


AASLD 2010 – Bacon BR., États-Unis, Abstract 216 actualisé

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Expérience de retraitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + boce

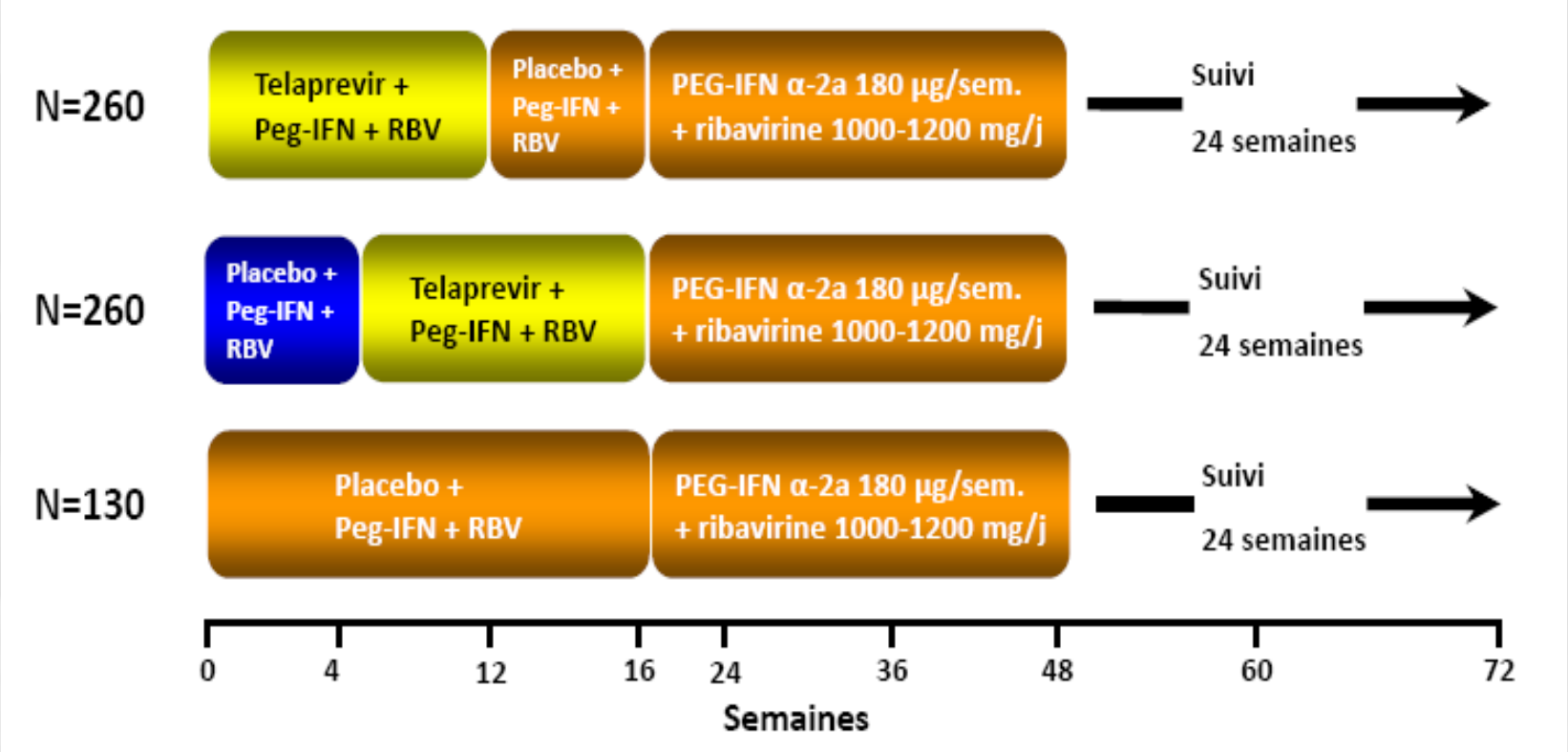
RESPOND- 2 : Influence de la réponse antérieure sur la RVS



AASLD 2010 – Bacon BR., États-Unis, Abstract 216 actualisé

Expérience de retraitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + Tela

REALIZE = PR + 12semT chez G1 en echec (n=662, 26% de cirrhose)

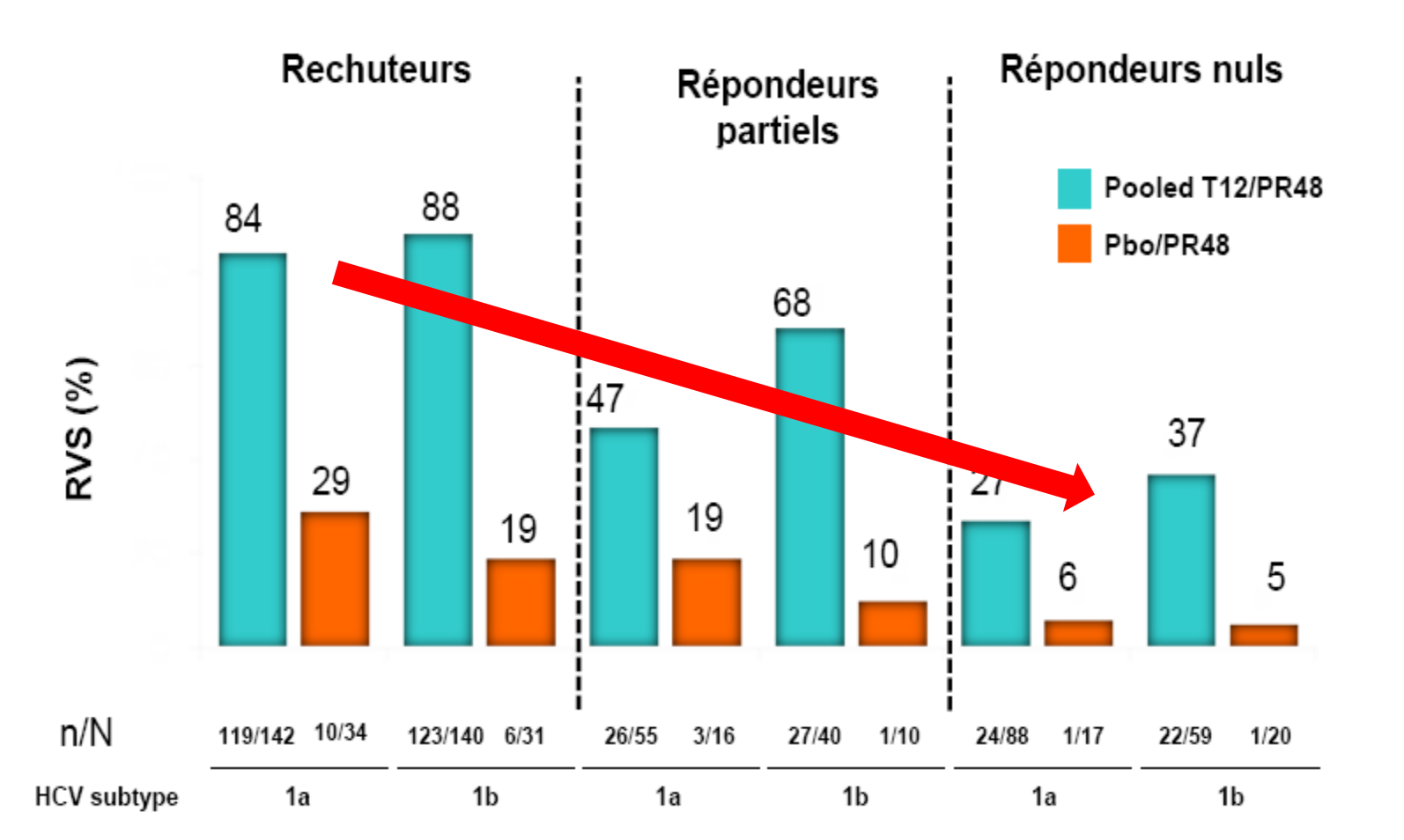


Zeuzem et al – EASL 2011

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Que sait-on de l'efficacité d'un retraitement PR+T en fonction de la réponse antérieure et du géno ?

REALIZE = PR + 12semT chez G1 en echec (n=662, 26% de cirrhose)

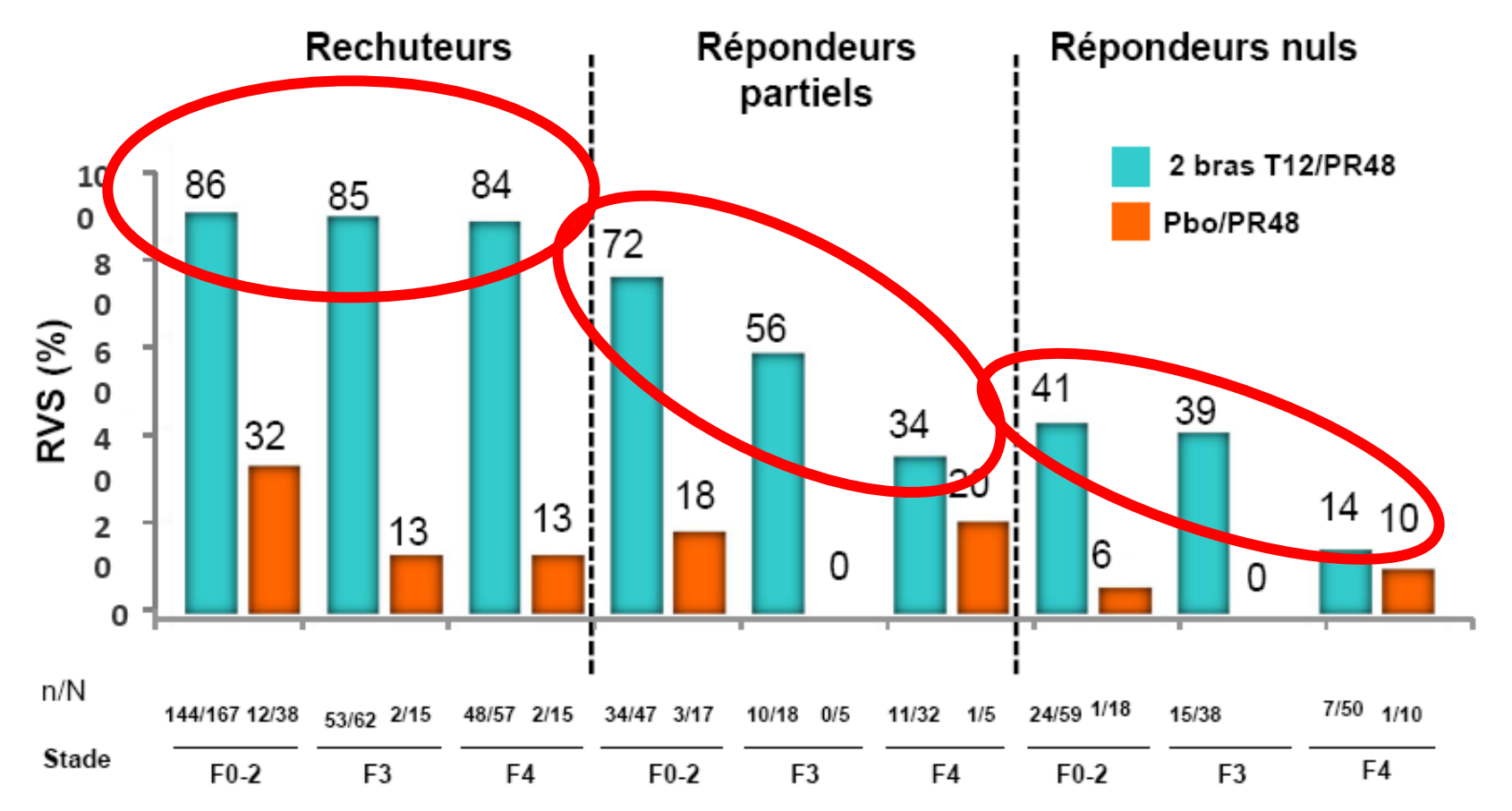


Zeuzem et al – EASL 2011

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Que sait-on de l'efficacité d'un retraitement PR+T en fonction de la réponse antérieure et de la fibrose?

REALIZE = PR + T chez G1 en echec (n=662)

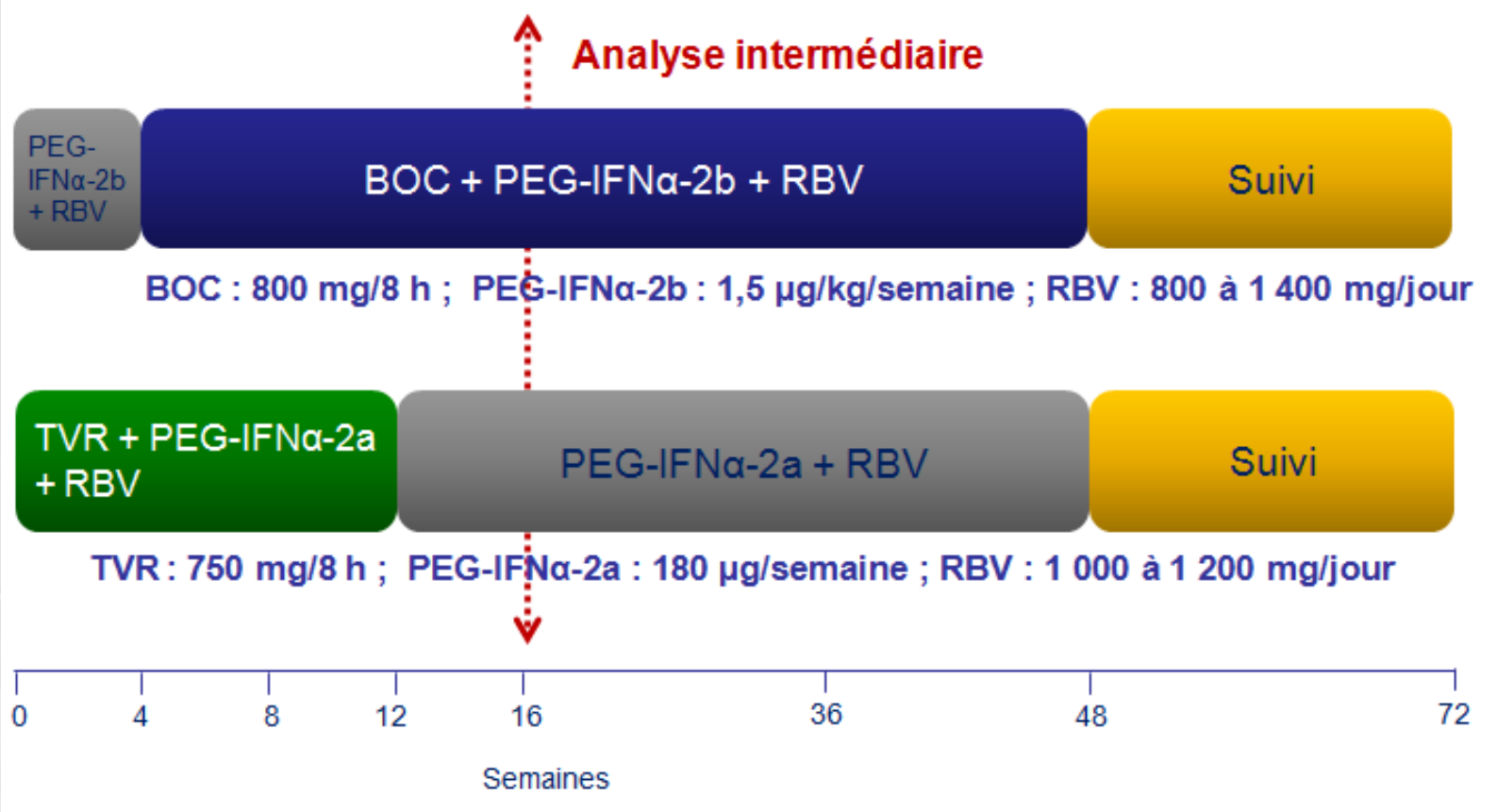


Zeuzem et al – EASL 2011

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Expérience du traitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + IP cirrhotiques

Cohorte CUPIC: G1, cirrhotiques compensés, NR ou RR (n=497 à S16)

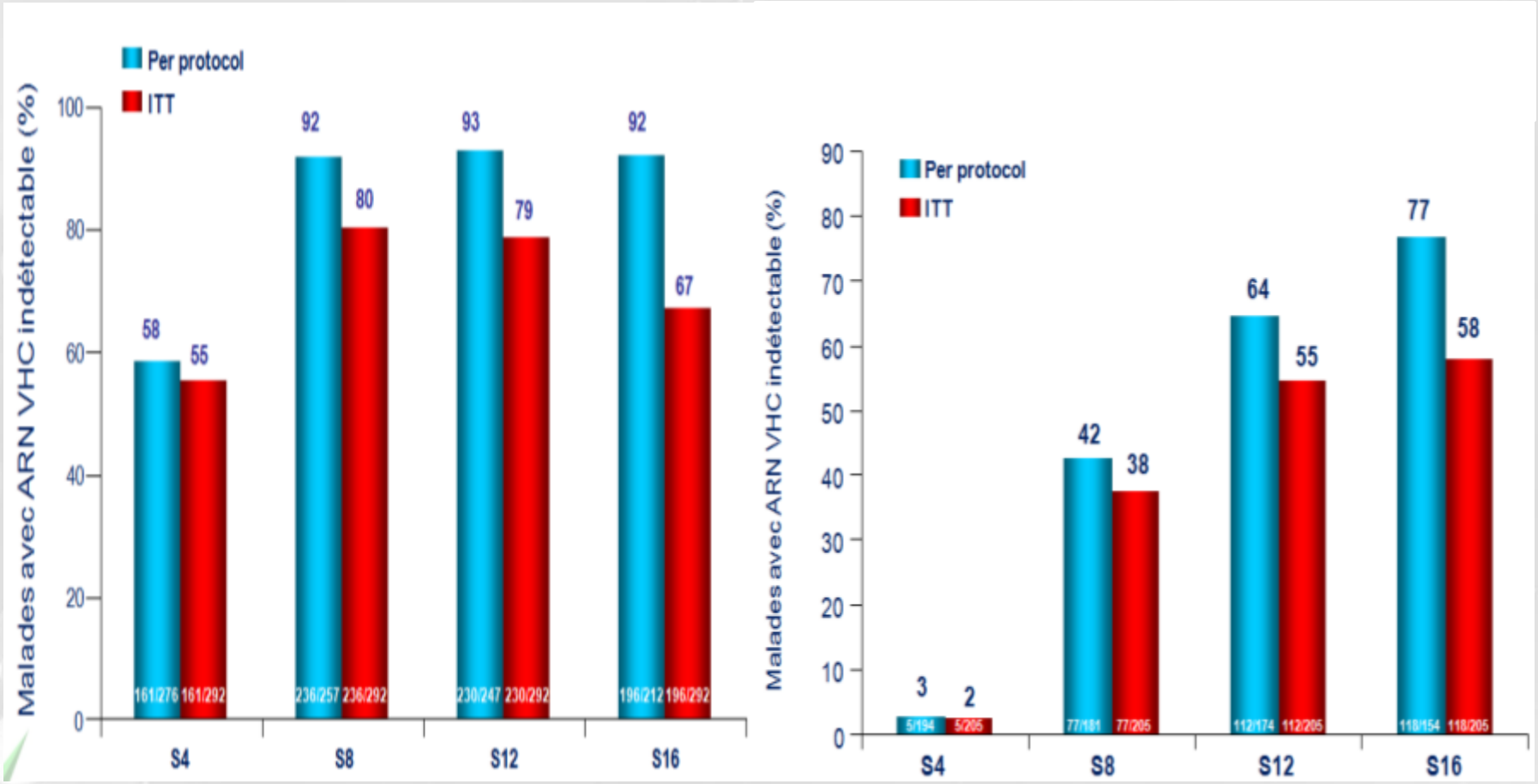


Hézode C, France, AASLD 2012, Abs. 51 actualisé

sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

anRS
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
Agence autonome de l'Inserm

Expérience du traitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + IP cirrhotiques



sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

anRS
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
Agence autonome de l'Inserm

Hézode C, France, AASLD 2012, Abs. 51 actualisé

Expérience du traitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + IP cirrhotiques

Malades, n (%)	Telaprevir (n = 292)	Boceprevir (n = 205)
Effets indésirables graves (EIG)*	132 (45,2 %)*	67 (32,7 %)*
Arrêts prématurés liés aux EIG	43 (14,7 %)	15 (7,3 %)
Décès *Septicémie, choc septique, pneumopathie, endocardite, rupture de VO*	5 (2,6 %)	1 (0,5 %)
Infection (Grade 3/4)	19 (6,5 %)	5 (2,4 %)
Décompensation hépatique (Grade 3/4)	6 (2,0 %)	6 (2,9 %)
Rash Grade 3/(SCAR)	14 (4,8 %)	0
Anémie		
Grade 2 (8,0 - ≤ 9,0 g/dl)	55 (18,8 %)	48 (23,4 %)
Grade 3/4 (< 8,0 g/dl)	34 (11,6 %)	9 (4,4 %)
Utilisation EPO	157 (53,8 %)	95 (46,3 %)
Transfusion sanguine	47 (16,1 %)	13 (6,3 %)
Réduction dose ribavirine	38 (13,0 %)	22 (10,7 %)

sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

anRS
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
Agence autonome de l'Inserm

Hézode C, France, AASLD 2012, Abs. 51 actualisé

Quels enseignements tirer de ces données « C » pour nos patients co-infectés VIH VHC en échec d'un 1er traitement ?

- L'immunodépression liée VIH n'est pas (plus) un problème en soi en 2012

- C'est aussi une raison probable pour laquelle les patients répondent mieux à PR en 2010 qu'en 1995…

- Difficile d'imaginer pouvoir raccourcir les traitements ACTUELS chez les NR

- Difficile d'imaginer que les patients VIH VHC ne vont pas répondre comme les patients VHC ?

- Par contre, plus il y aura de fibrose, et moins il aura répondu à un 1er traitement…
… moins il répondra à un deuxième traitement…

Quels enseignements tirer de ces données « C » pour nos patients co-infectés VIH VHC en échec d'un 1er traitement ?

- L'immunodépression liée VIH n'est pas (plus) un problème en soi en 2012

- C'est aussi une raison probable pour laquelle les patients répondent mieux à PR en 2010 qu'en 1995…

- Difficile d'imaginer pouvoir raccourcir les traitements ACTUELS chez les NR

- Difficile d'imaginer que les patients VIH VHC ne vont pas répondre comme les patients VHC ?

- Par contre, plus il y aura de fibrose, et moins il aura répondu à un 1er traitement… … moins il répondra à un deuxième traitement…

- Finalement, retraiter les F3F4 (F2 ?) et POUVOIR traiter les F0F1 semble légitime

Quels enseignements tirer de ces données « C » pour nos patients co-infectés VIH VHC en échec d'un 1er traitement ?

- L'immunodépression liée VIH n'est pas (plus) un problème en soi en 2012

- C'est aussi une raison probable pour laquelle les patients répondent mieux à PR en 2010 qu'en 1995…

- Difficile d'imaginer pouvoir raccourcir les traitements ACTUELS chez les NR

- Difficile d'imaginer que les patients VIH VHC ne vont pas répondre comme les patients VHC ?

- Par contre, plus il y aura de fibrose, et moins il aura répondu à un 1er traitement… … moins il répondra à un deuxième traitement…

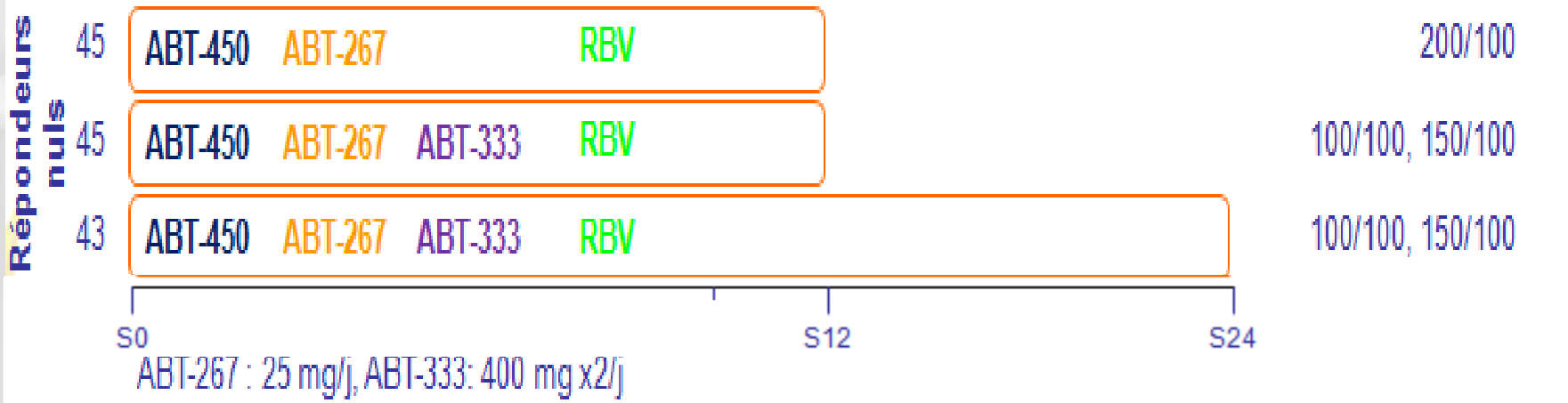
- Finalement, retraiter les F3F4 (F2 ?) et POUVOIR traiter les F0F1 semble légitime

MAIS !!!

Les « nouvelles « nouvelles » »drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.

Quadrithérapie sans INF, 12 sem de traitement, en echec d'un 1er traitement

Etude randomisée, multi bras chez 571 patients de génotype 1 non cirrhotiques naïfs ou Non répondeurs nuls à PR

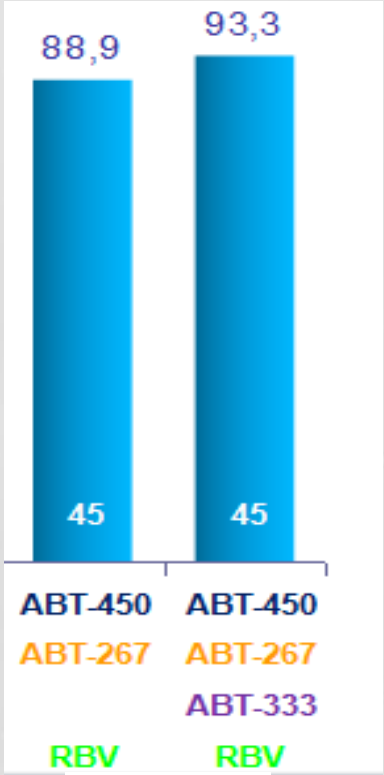


Kowdley KV, Etat-Unis, AASLD 2012, Abs. LB1 actualisé

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.

Quadrithérapie sans INF, 12 sem de traitement, en echec d'un 1er traitement

Etude randomisée, multi bras chez 571 patients de génotype 1 non cirrhotiques naïfs ou Non répondeurs nuls à PR



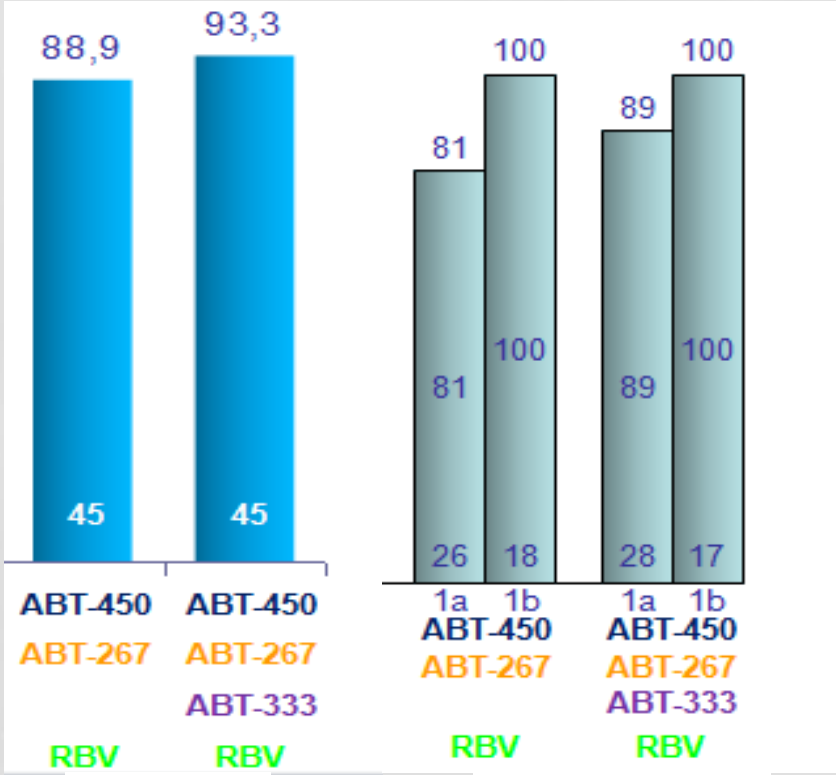
SVR 12

Kowdley KV, Etat-Unis, AASLD 2012, Abs. LB1 actualisé

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.

Quadrithérapie sans INF, 12 sem de traitement, en echec d'un 1er traitement

Etude randomisée, multi bras chez 571 patients de génotype 1 non cirrhotiques naïfs ou Non répondeurs nuls à PR



SVR 12

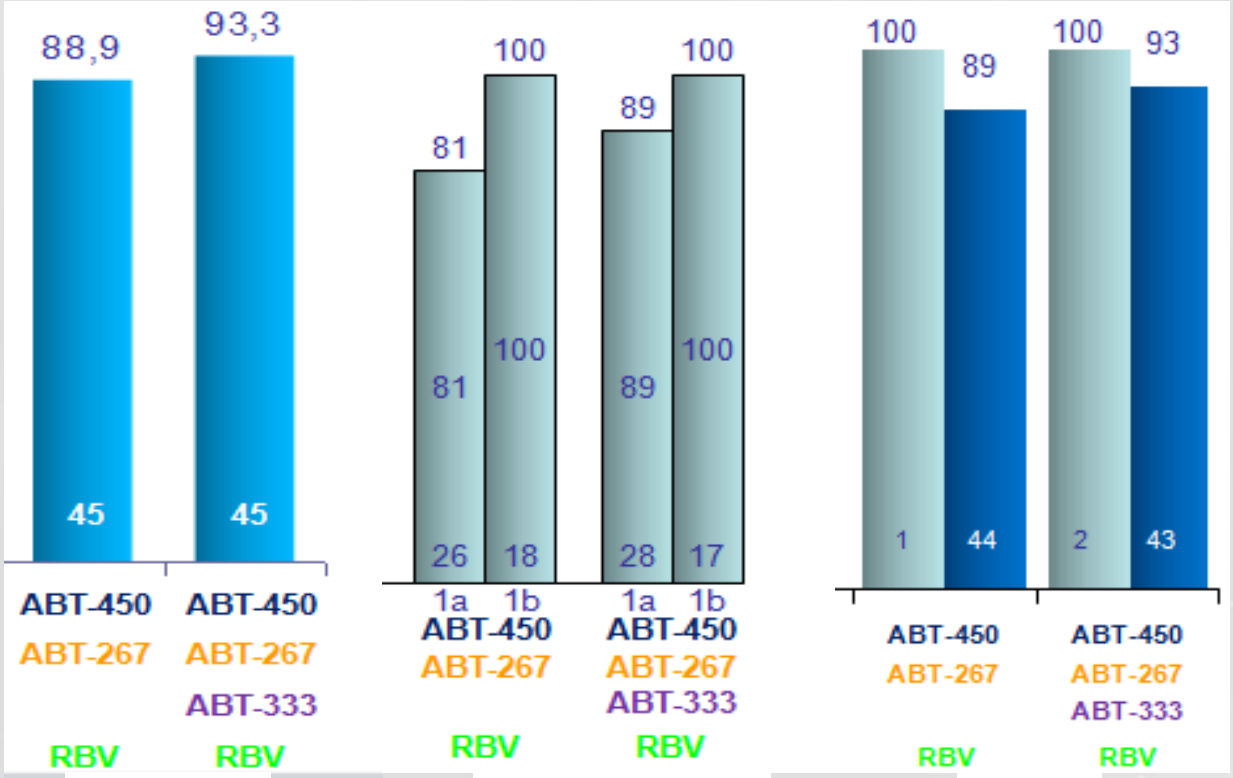
G1a vs G1b

Kowdley KV, Etat-Unis, AASLD 2012, Abs. LB1 actualisé

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.

Quadrithérapie sans INF, 12 sem de traitement, en echec d'un 1er traitement

Etude randomisée, multi bras chez 571 patients de génotype 1 non cirrhotiques naïfs ou Non répondeurs nuls à PR



SVR 12 | G1a vs G1b | IL 28

Kowdley KV, Etat-Unis, AASLD 2012, Abs. LB1 actualisé

A quelles conditions militer pour l'application des reco de l'AFEF aux patients co-infectés en échec de traitement ?

Militer auprès des patients en leur annoncant un traitement à venir

Inclure les patients qui le pourront dans les essais

Surveiller la progression de la fibrose, quelle que soit la méthode.

Veiller à la mise à disposition <u>RAPIDE</u> des nouveaux traitements chez les patients co-infectsé

Comment organiser l'attente des « nouvelles « nouvelles » » drogues ?

Combiner

- la progression non linéaire de la fibrose et le manque de prédictibilité
- la rapidité d'évolution des cirrhoses chez les co-infectés
- le risque et le poids des effets secondaires de TELA/BOCE

	Répondeur nul	Rep partiel	Echappeur / RR
F0F1	Attendre	Attendre	Attendre ?
F2	A discuter	Retraiter avec IP	Retraiter avec IP
F3F4	Retraiter avec IP	Retraiter avec IP	Retraiter avec IP

Comment organiser l'attente des « nouvelles « nouvelles » » drogues ?

Combiner

- la progression non linéaire de la fibrose et le manque de prédictibilité
- la rapidité d'évolution des cirrhoses chez les co-infectés
- le risque et le poids des effets secondaires de TELA/BOCE

	Répondeur nul	Rep partiel	Echappeur / RR
F0F1	Attendre	Attendre Retraiter avec IP (RVR à S4 de 3T)	Attendre ? Retraiter avec IP (RVR à S4 de 3T)
F2	A discuter	Retraiter avec IP	Retraiter avec IP
F3F4	Retraiter avec IP ANRS QUADRIH ?	Retraiter avec IP RVR à S4 de 3T	Retraiter avec IP RVR à S4 de 3T

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

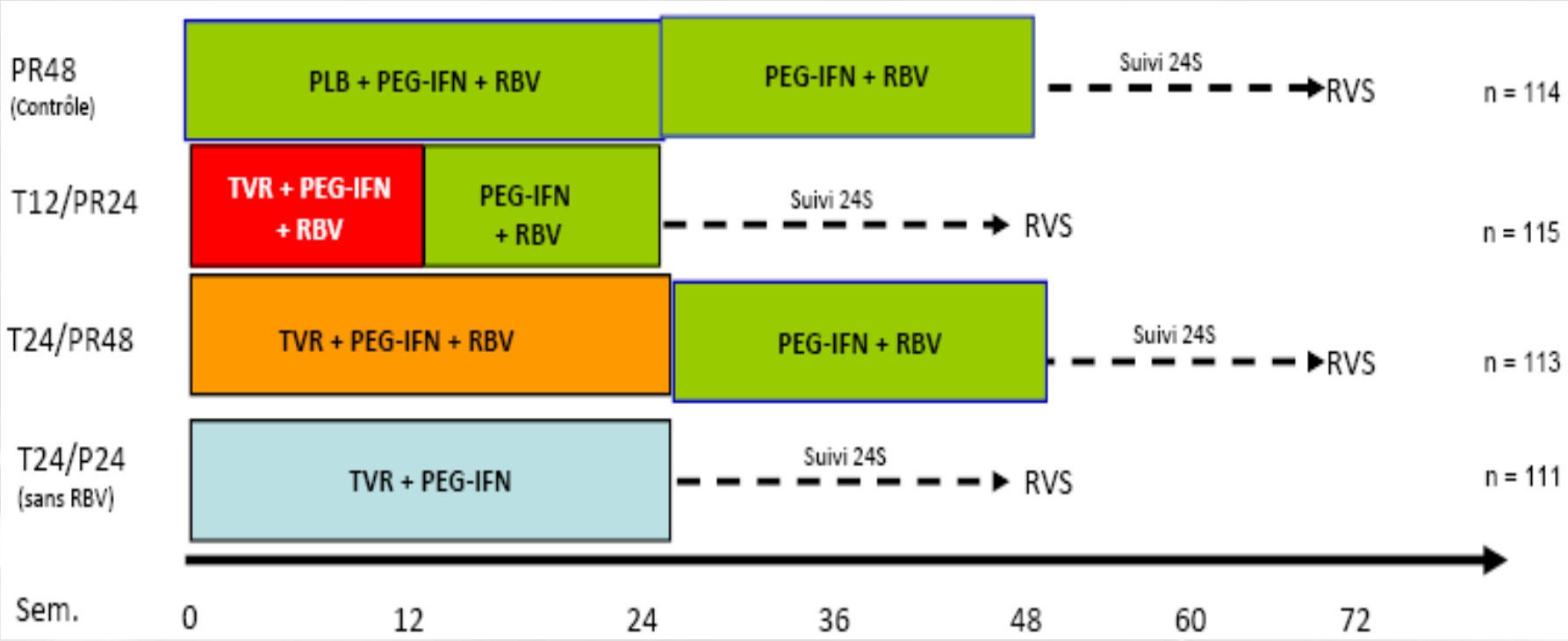
en vue de la rédaction d'une position d'experts

Journées Scientifiques en Infectiologie
Jeudi 29 novembre 2012, Paris

Back up

Expérience de retraitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + tela

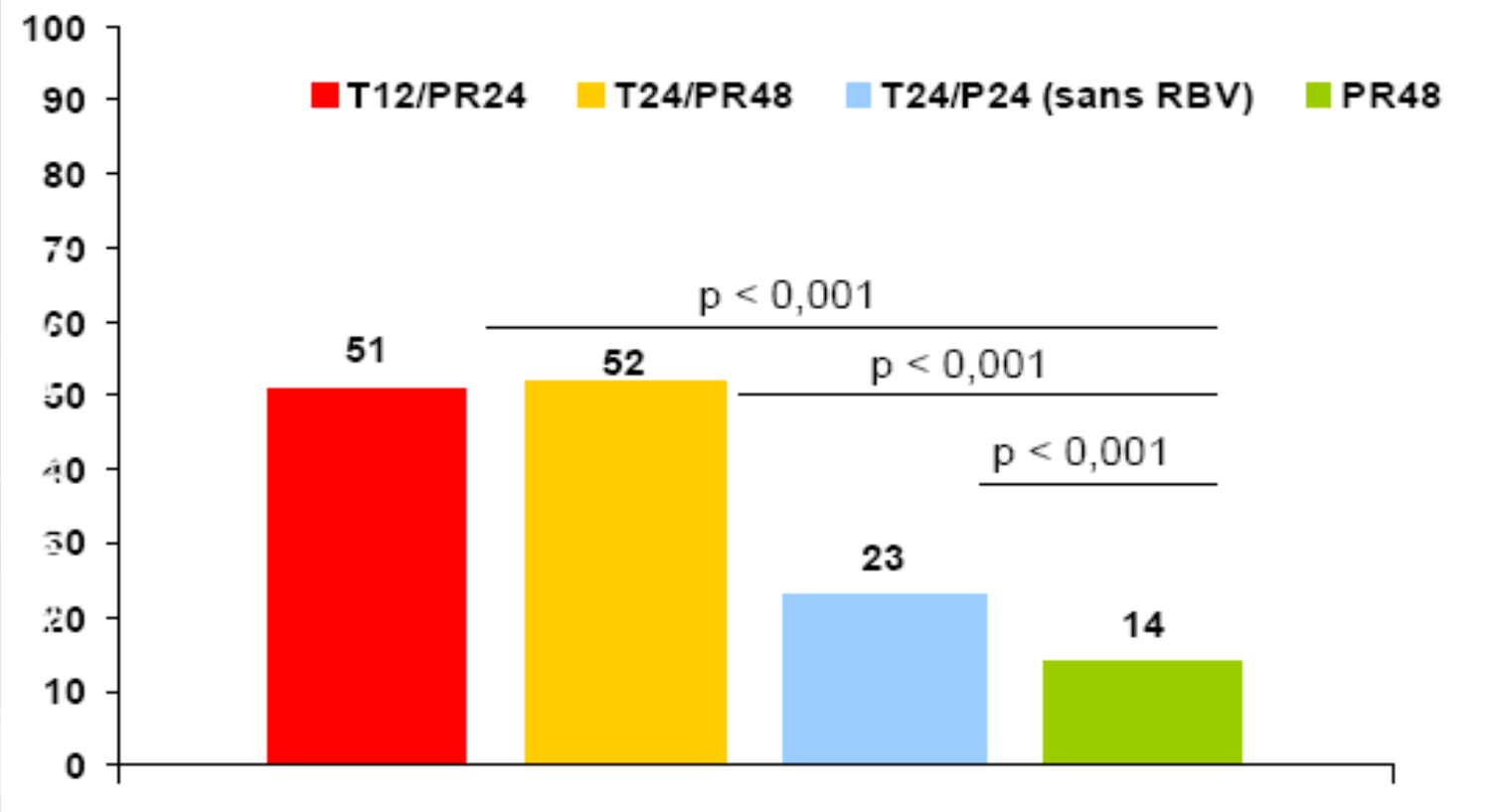
PROVE - 3
453 G1 PCR + en echec de PR, 43%F3F4
Comparaison PR et PR+T



Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Expérience de retraitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + tela

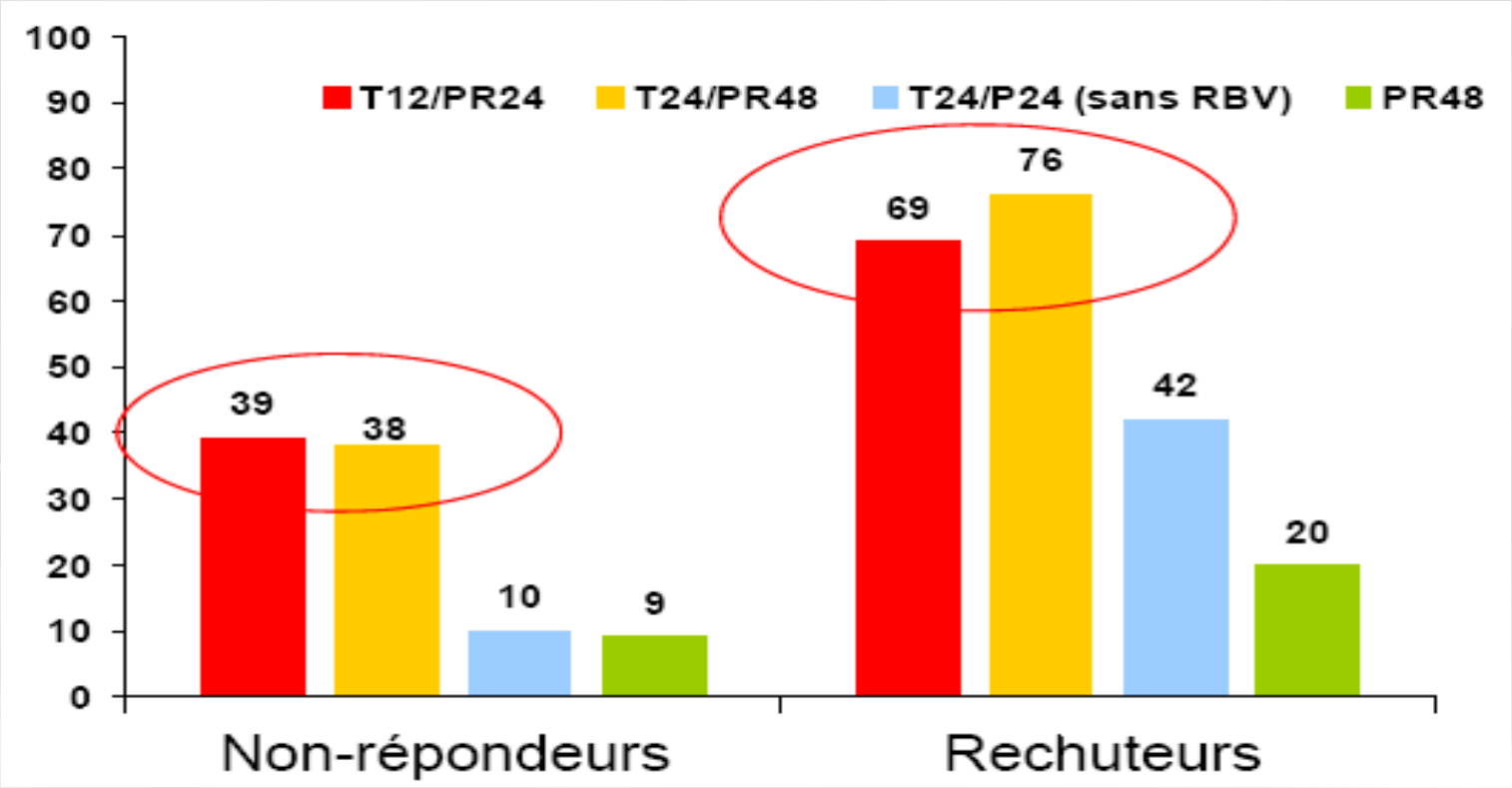
Des résultats en demi teinte (50%) mais plus efficace que PR



Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Expérience de retraitement du C chez les patients mono-infectés VHC avec PR + tela

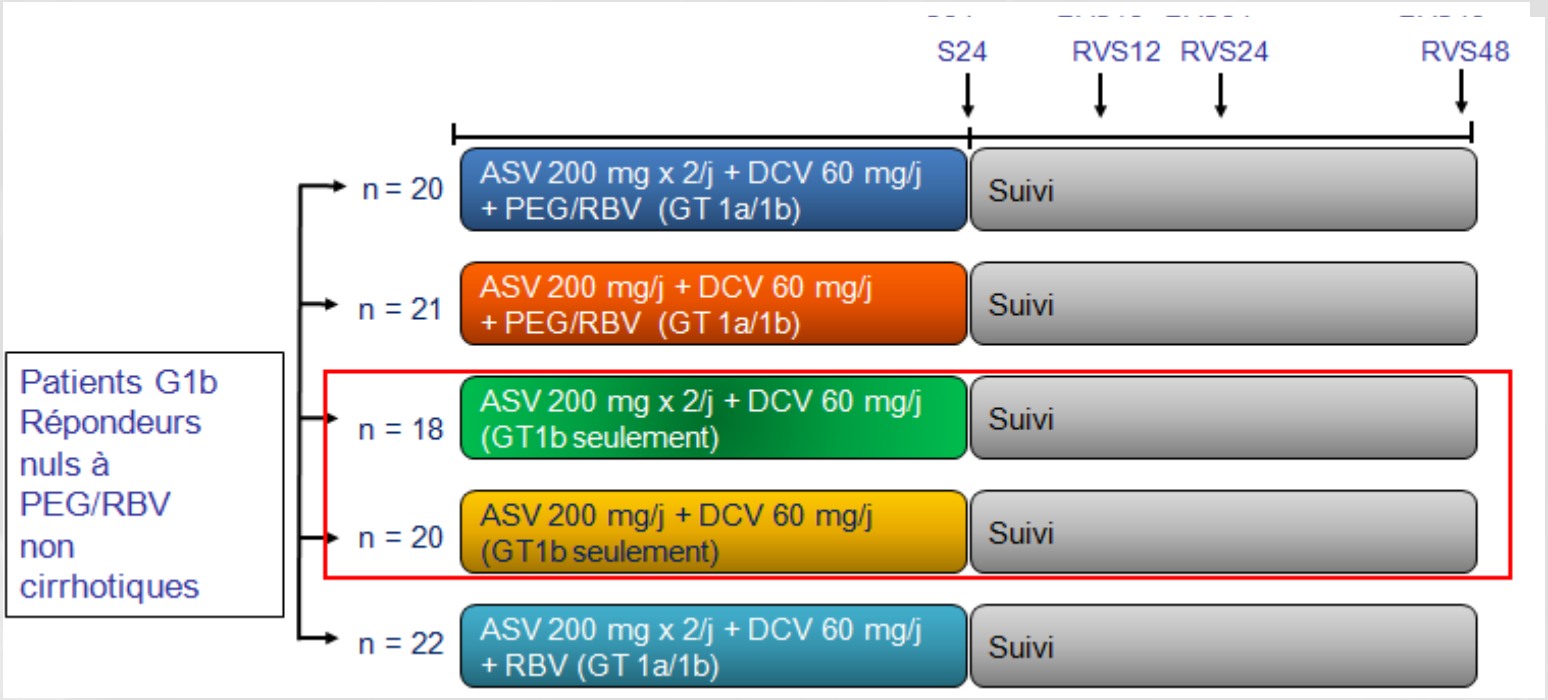
Mais encore plus en demi teinte (40%) si on garde les « vrais » NR



Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.

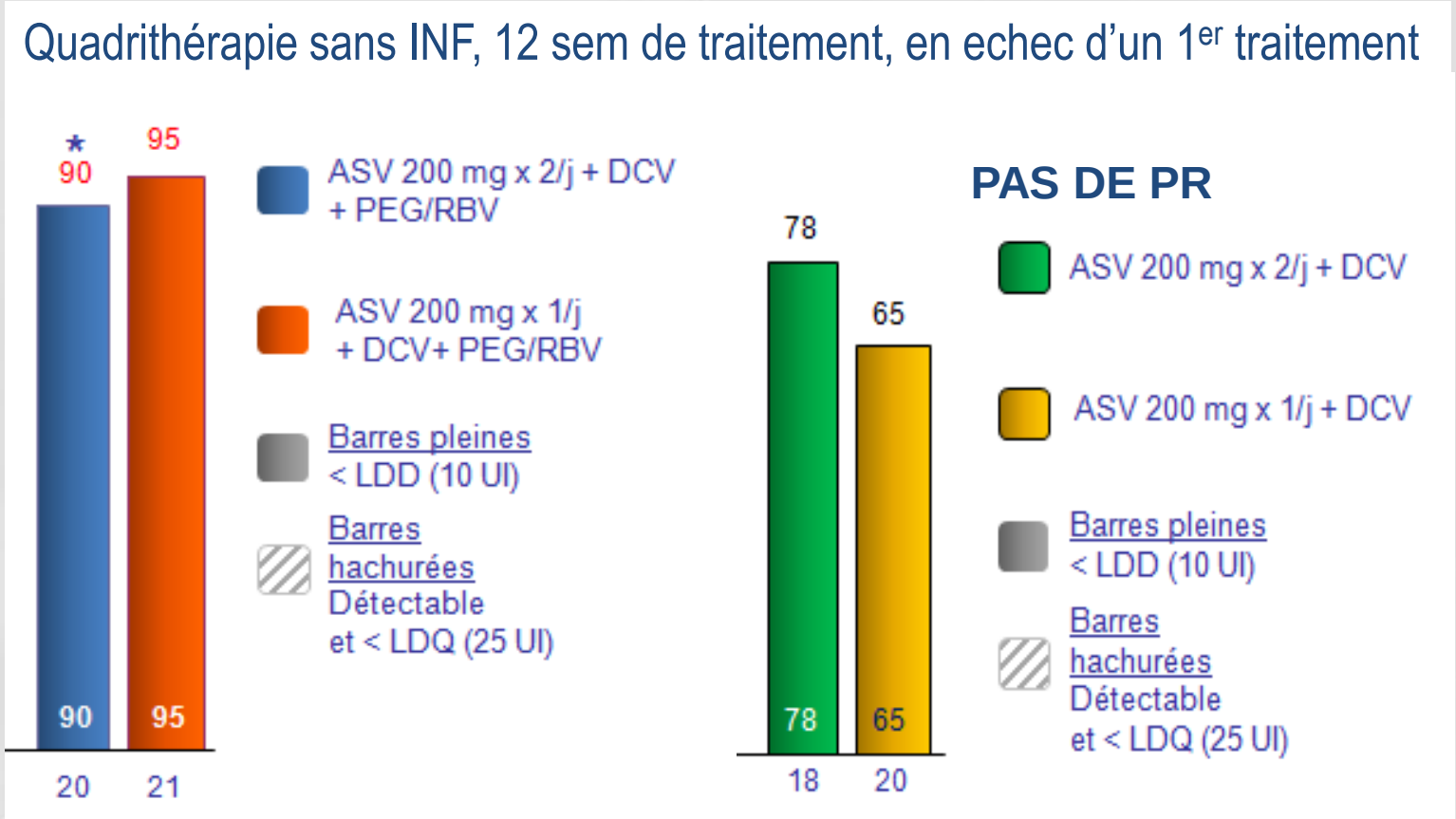
Quadrithérapie ASV + DCV + PR, 24 sem de traitement, en echec d'un 1er traitement G1 (a+b, et b).



Lok A, Etats-Unis, AASLD 2012, Abs. 79 actualisé

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.



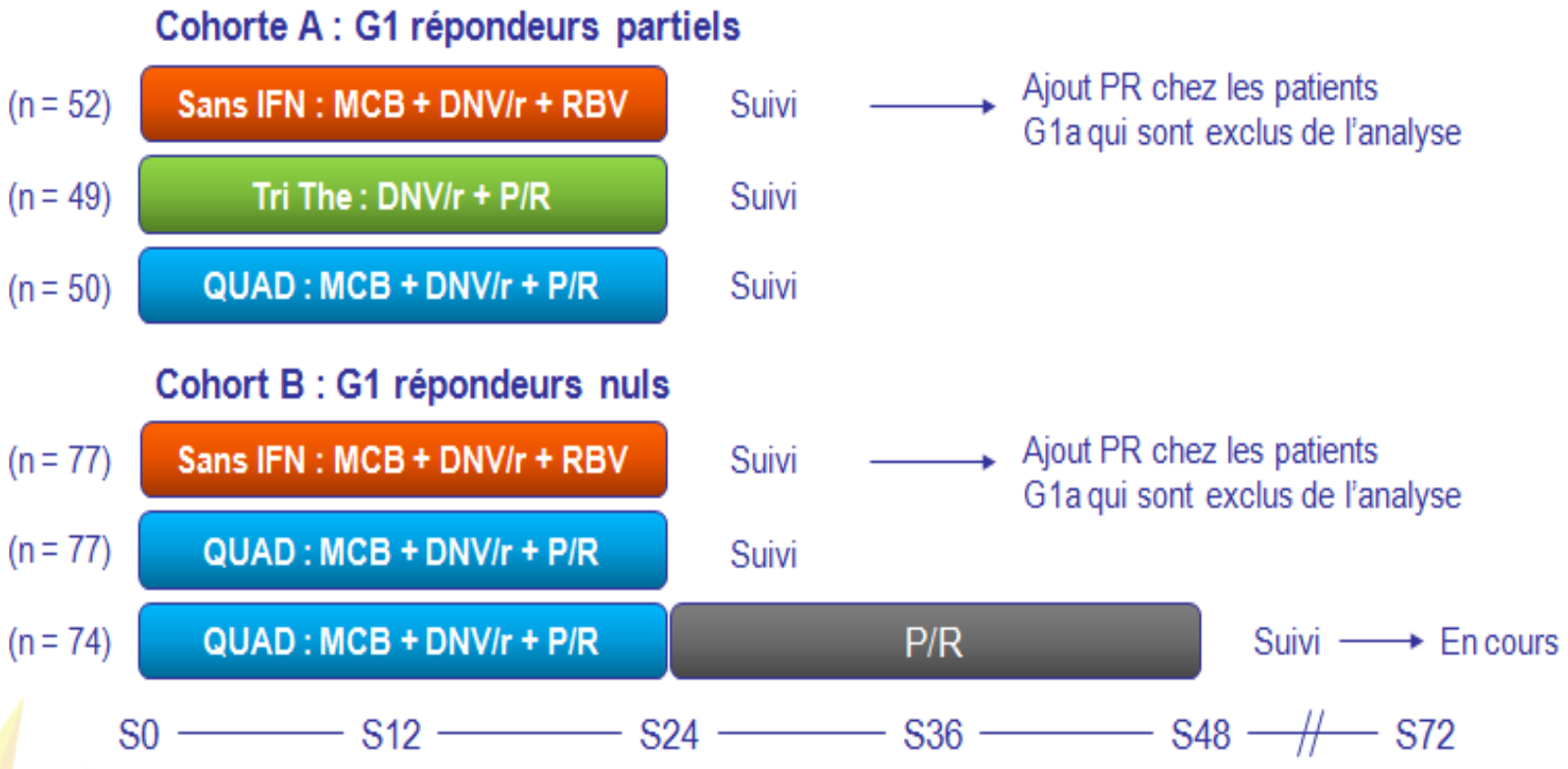
SVR 12

Lok A, Etats-Unis, AASLD 2012, Abs. 79 actualisé

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.

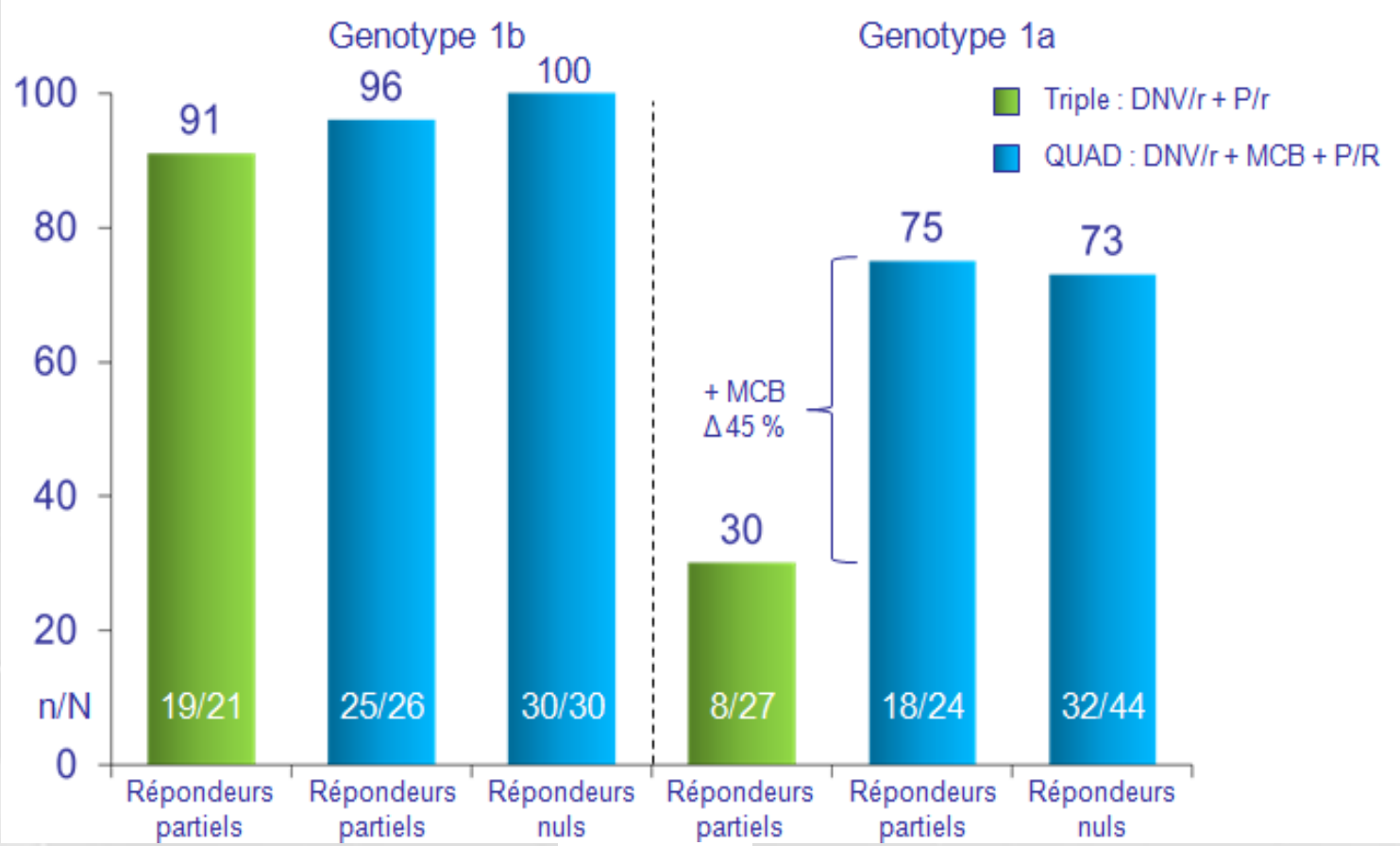
MATTERHORN: Quadrithérapie MCB + DNV/r + PR, 24 sem de traitement, en echec d'un 1er traitement, G1 non cirrhotiques (n=379)
G1 (a+b, et b).



Feld JJ, Canada, AASLD 2012, Abs. 81 actualisé

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.



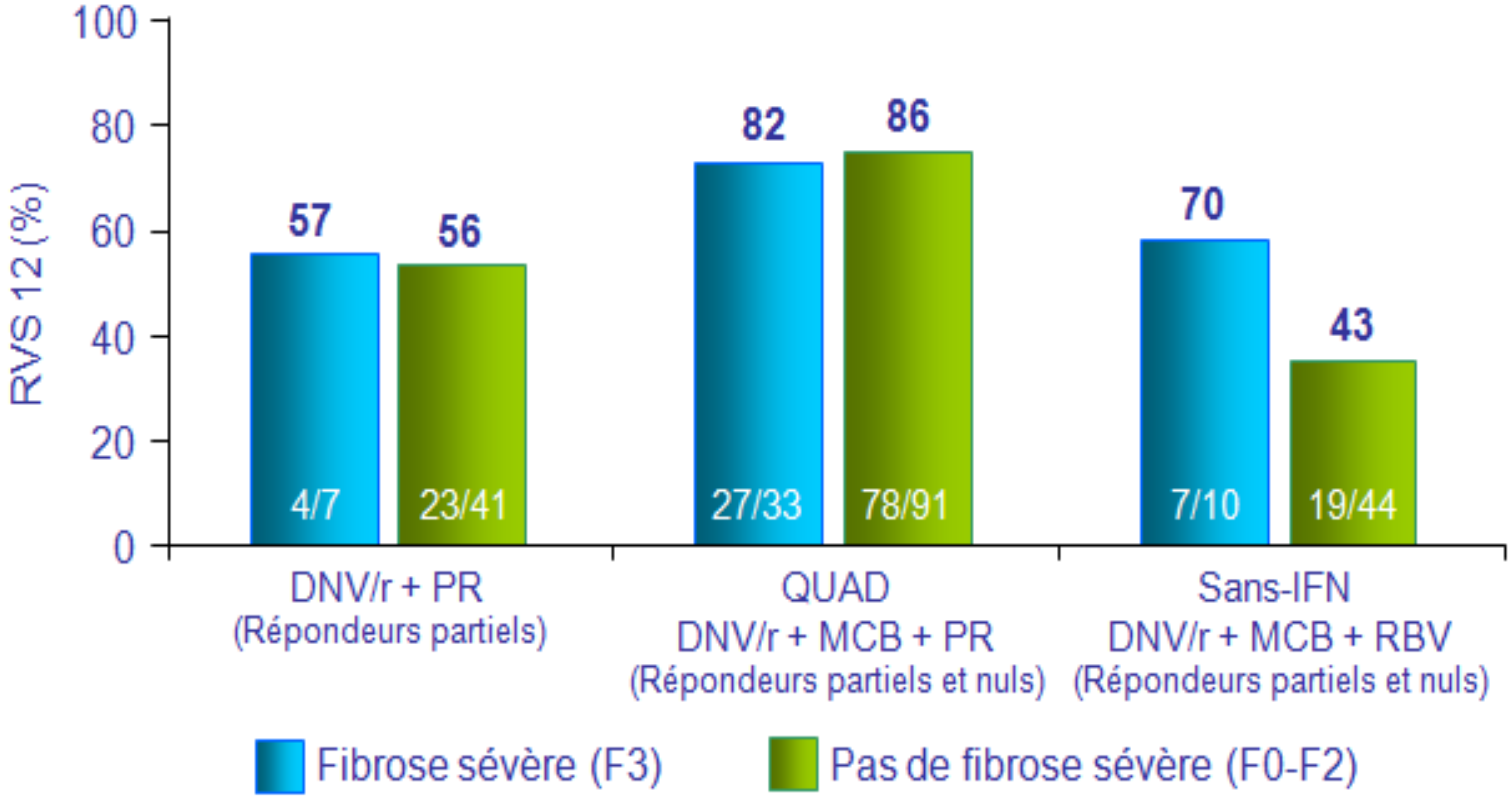
SVR 12

Feld JJ, Canada, AASLD 2012, Abs. 81 actualisé

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Les nouvelles nouvelles drogues arrivent… chez les mono-infectés VHC.

Chez les G1 répondeurs partiels et nuls, avec une fibrose F3 vs F0F1F2
24 semaines de DNV/r + PR +/- MCB



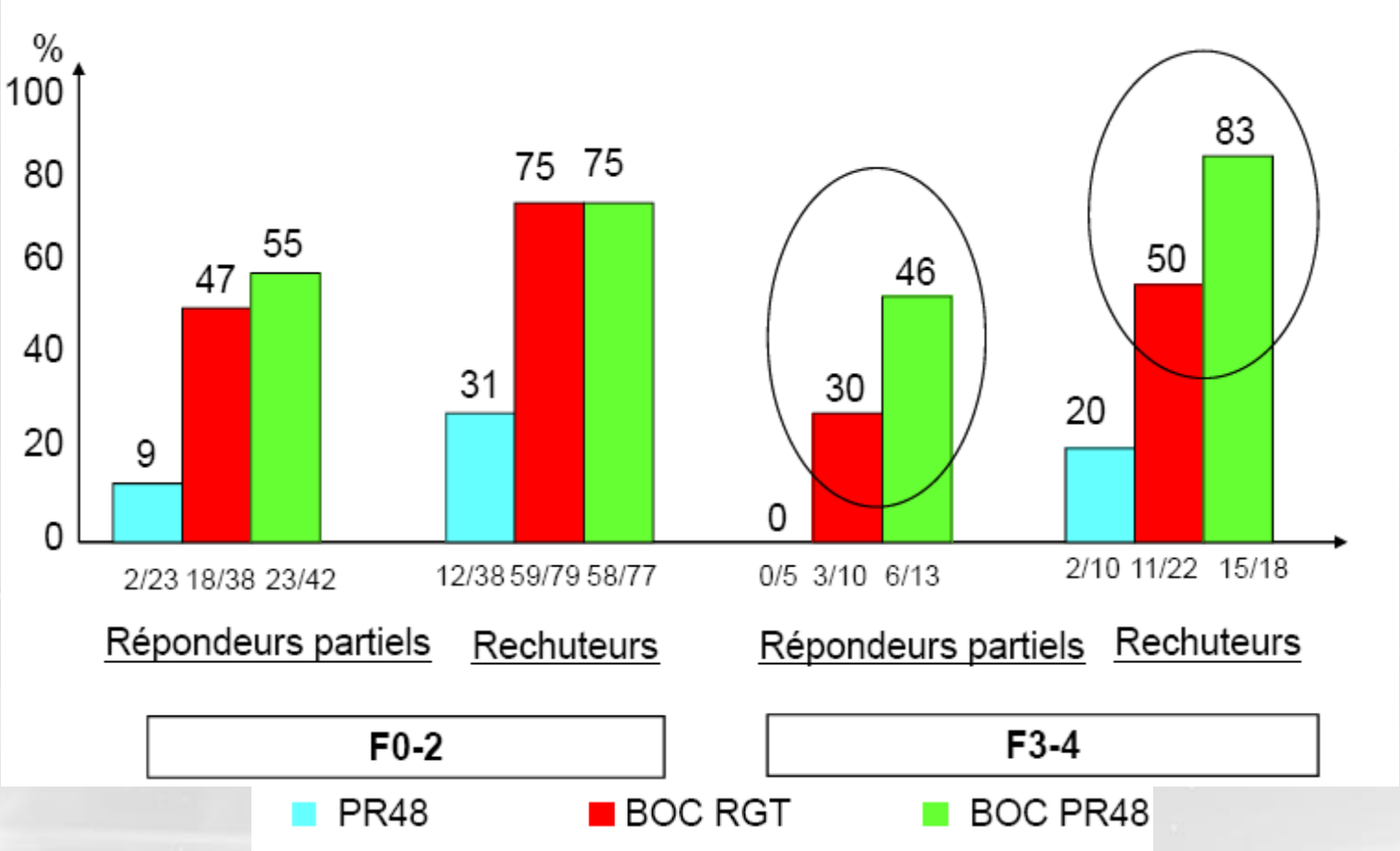
Un peu tôt pour dire que la fibrose ne compte plus ?

Jacobson I, Etats-Unis, AASLD 2012, Abs. 82 actualisé

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC

Que sait-on de l'efficacité d'un retraitement PR+B en fonction de la réponse antérieure et de la fibrose?

RESPOND-2: G1 echec de traitement (RP, RRn pas de NR), PR+B, n=403



Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC