

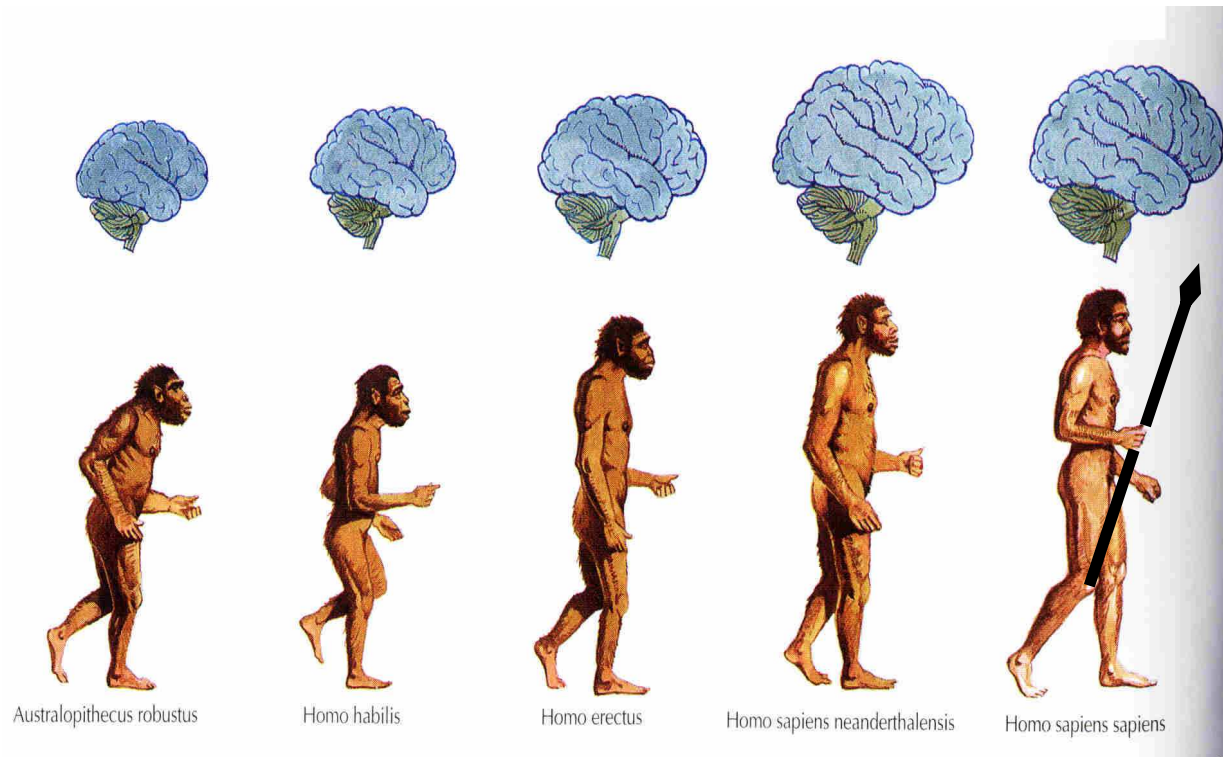
Traitement de l'infection par le VHC : nouvelles stratégies, nouveaux enjeux

Lionel PIROTH

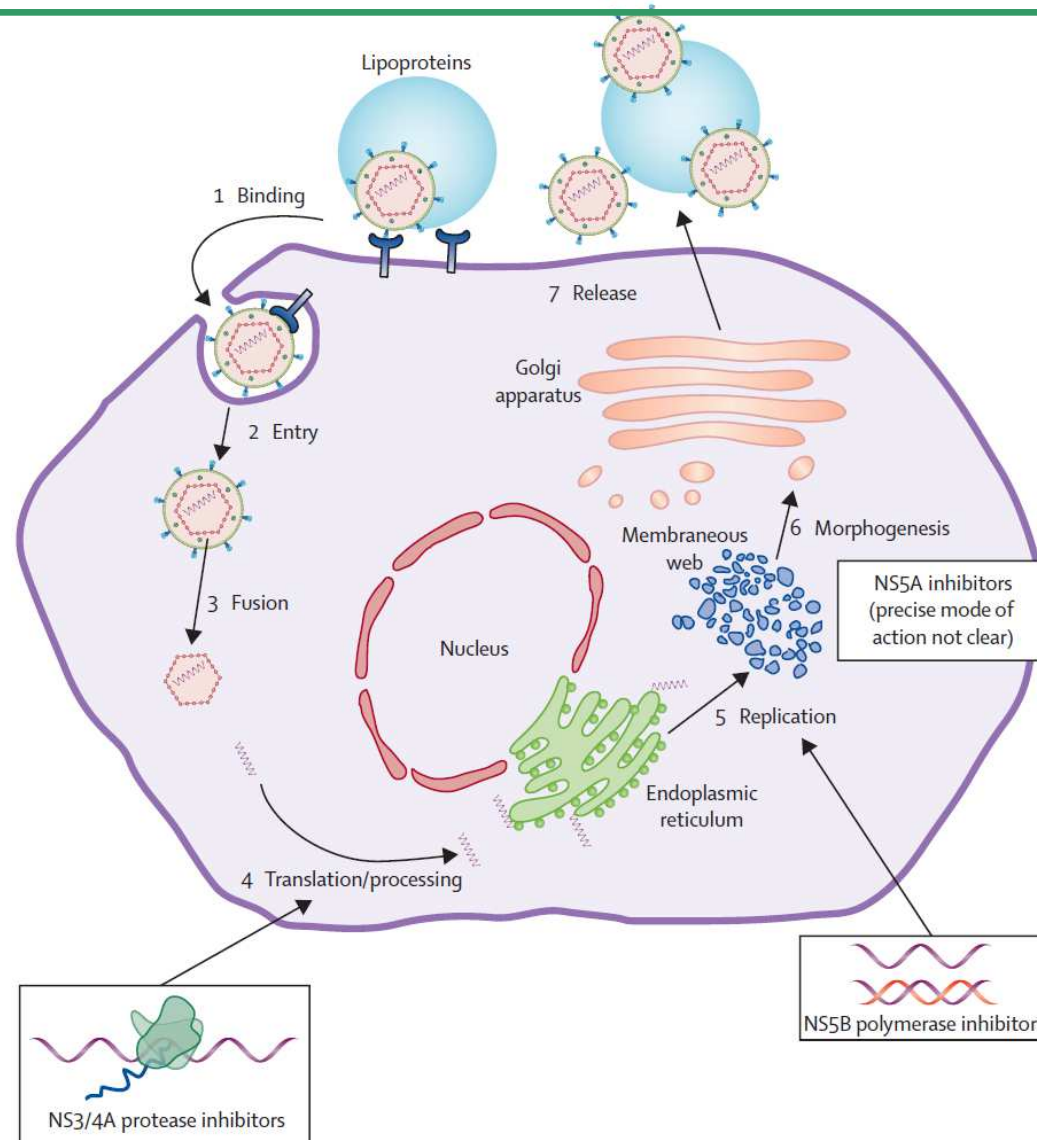
CHU Dijon, Université de Bourgogne

26 mars 2014

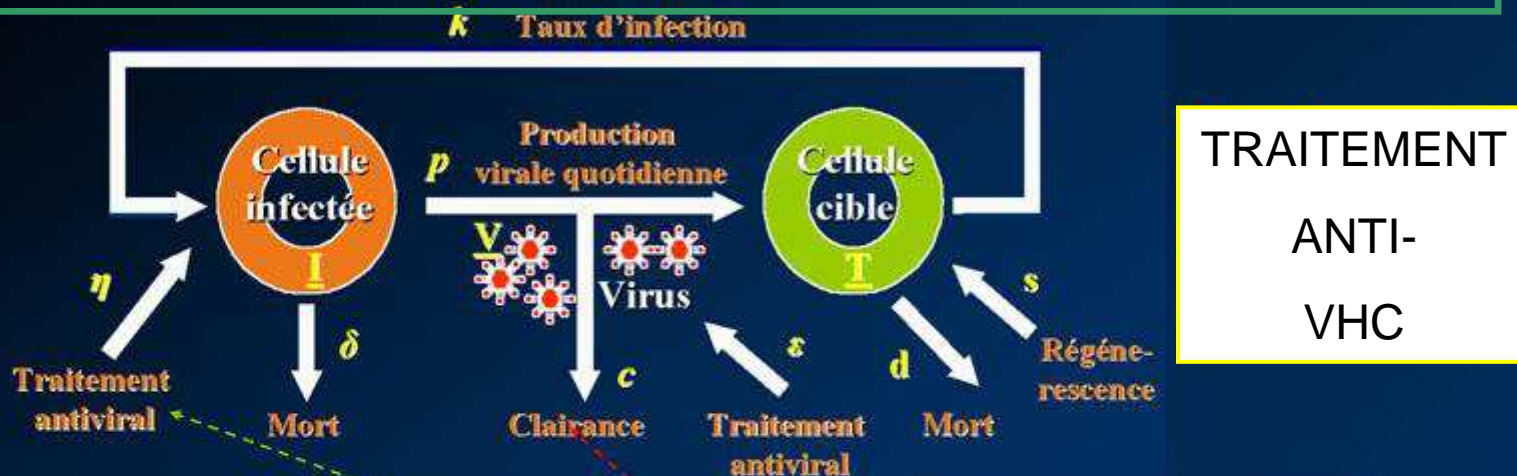
L'hépatite C



Les moyens thérapeutiques: le cycle viral



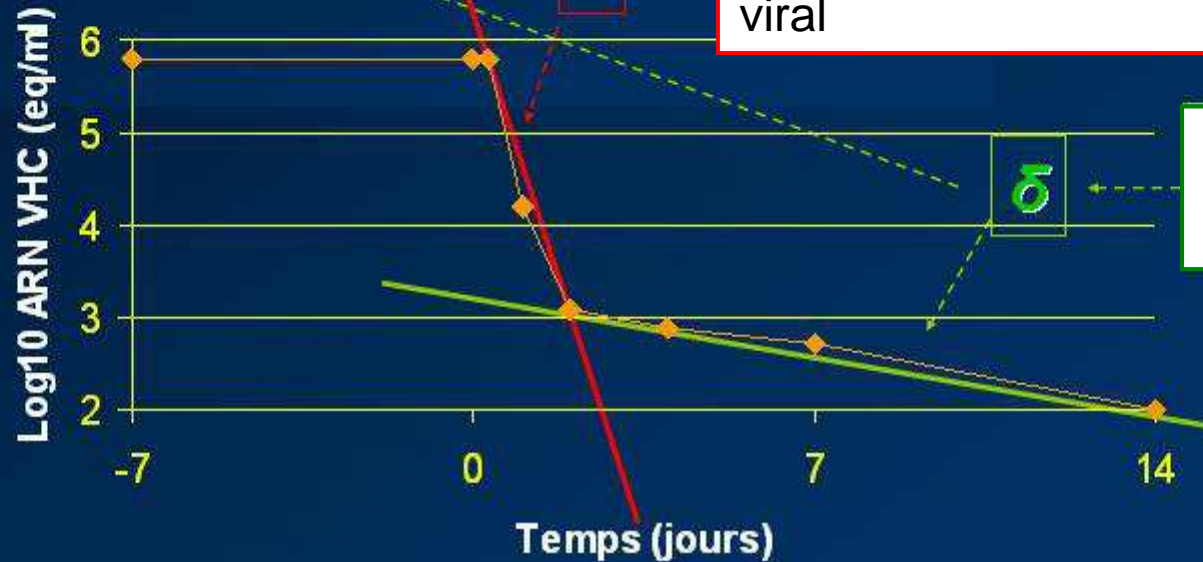
Les moyens thérapeutiques



TRAITEMENT
ANTI-
VHC

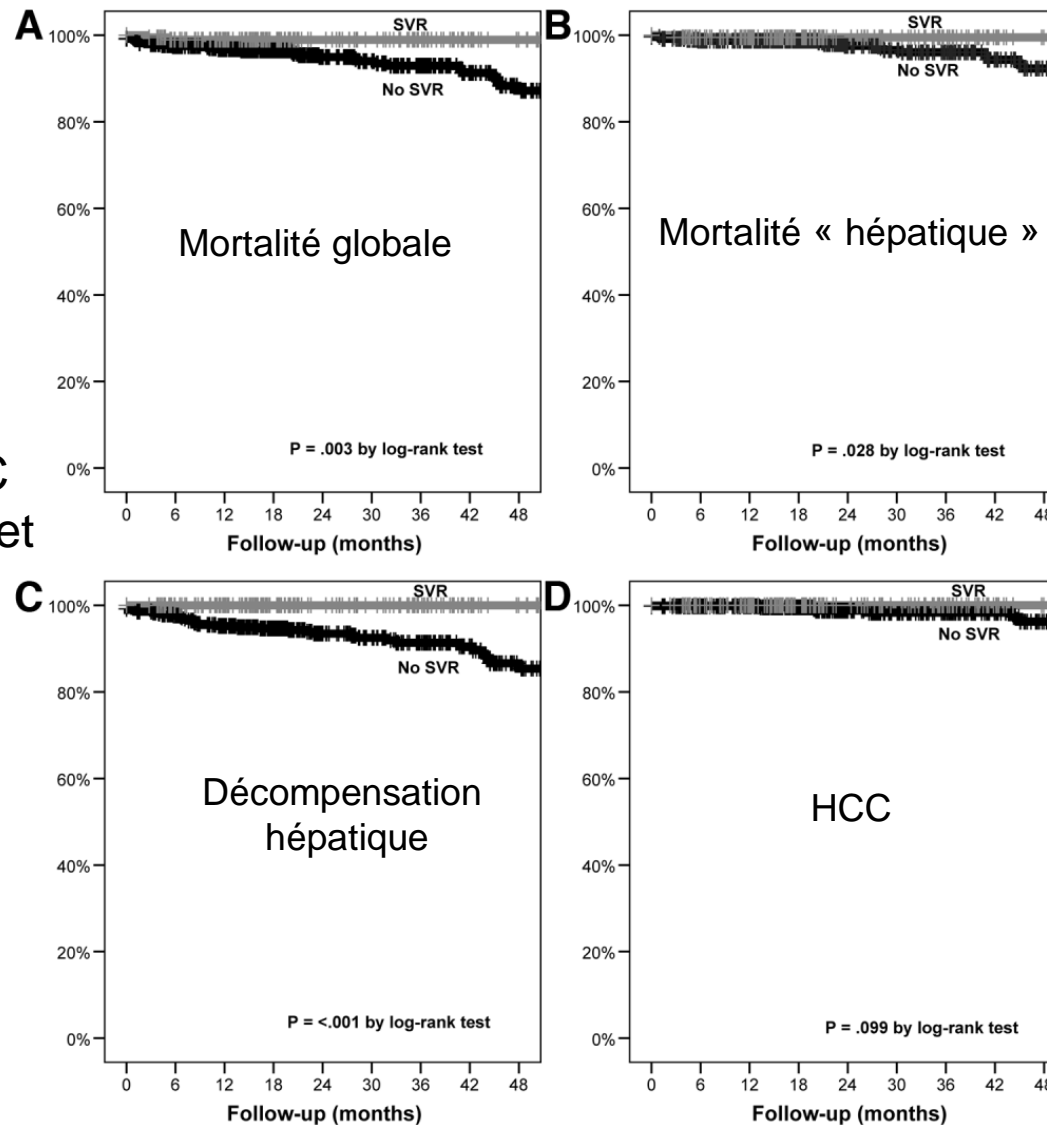
Puissance du traitement viral

Barrière génétique



Traiter: les enjeux individuels

711 patients co-
infectés VIH-VHC
traités entre 2000 et
2005



*Berenguer J et al,
Hepatology, Vol. 50, No. 2,
2009*

*Mais aussi:
Berenguer, CID 2012,
Branch CID 2012,
Loko Antivir Ther 2012
Salmon et al. AASLD 2012*

Traiter: les enjeux individuels

- Avec les trithérapies IP 1^{ère} génération (modélisation)
 - Réduction de l'incidence de cirrhose GT 1 = 44% / bithérapie standard
 - Réduction de l'incidence de cirrhose GT 1 = 55% / bithérapie standard si + renforcement dépistage et accès au soin
 - Réduction de l'incidence de décès GT 1 = 50% / bithérapie standard si + renforcement dépistage et accès au soin

Traiter: les enjeux individuels

- Aller au-delà = traitement
 - Plus efficace (➔ 100% efficacité)
 - Mieux toléré
 - Plus court
 - Plus simple
- A t-on cela en 2014?
 - Sofosbuvir/Simeprevir/Daclatasvir
 - PEG IFN/RBV/BOC/TVR ?

Nouvelles options en 2014



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

(Association reconnue d'utilité publique)

Traitement des hépatites virales C

Avis d'experts – mars 2014

Nouvelles options en 2014

Malade de génotype 1a

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 80% (NEUTRINO)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semaines	RVS 100% (NEJM)
Rechuteur	Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS 100% (NEJM)
NR	Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS 100% (NEJM)

Malade de génotype 1b

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 80% (NEUTRINO)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semaines	RVS 100% (NEJM)
	Ou Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines	RVS 100% (COSMOS)
Rechuteur	Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines	RVS 100% (COSMOS)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS 100% (NEJM)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine 12 semaines	RVS 100% (NEJM)
NR	Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines	RVS 100% (COSMOS)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS 100% (NEJM)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine 12 semaines	RVS 100 (NEJM)

Malade de génotype 1 en échec d'une trithérapie avec Telaprevir ou Boceprevir

Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS 100% (NEJM)
--------------------------------------	-----------------

Nouvelles options en 2014

Malade de génotype 2

Naïf	Sofosbuvir + ribavirine 12 semaines	RVS : 91% (FISSION)
Rechuteur	Sofosbuvir + ribavirine 12 semaines	RVS 88% (VALENCE)
NR	Sofosbuvir + ribavirine 12 semaines	RVS 88% (VALENCE)
	Ou Sofosbuvir + interféron retard + ribavirine 12 semaines	RVS 96% (LONESTAR)

Malade de génotype 3

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 100% (ELECTRON)
	Ou Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines	RVS 92% (VALENCE)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS 100%
Rechuteur	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 83% (LONESTAR2)
	Ou Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines	RVS 87% (VALENCE)
NR	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 83% (LONESTAR2)
	Ou Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines	RVS 87% (VALENCE)
	Ou Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS ?

Nouvelles options en 2014

Malade de génotype 4

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 96% (NEUTRINO)
	Ou Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines	RVS 100% (Ruane)
	Ou Interféron retard + ribavirine + Simeprevir (12 sem) 24 semaines	RVS 87% (RESTORE)
Rechuteur	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS ?
	Ou Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines	RVS 93% (Ruane)
	Ou Interféron retard + ribavirine + Simeprevir (12 sem) 24 semaines	RVS 90% (RESTORE)
NR	Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines	RVS 93% (Ruane)
	Ou Interféron retard + ribavirine + Simeprevir (12 sem) 48 semaines	RVS 80% (RESTORE)

Malade de génotype 5 ou 6

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 100% (NEUTRINO)
Rechuteur et NR	Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines	RVS ?

Qui/comment traiter?

- Les caractéristiques qui comptent

- Génotype

- Nouveautés:

- le génotype 3 devient le « méchant », le génotype 1 le cool
- Il faut différencier 1a et 1b (1a + difficile à traiter que 1b, avec IP VHC)

- Fibrose/cirrhose

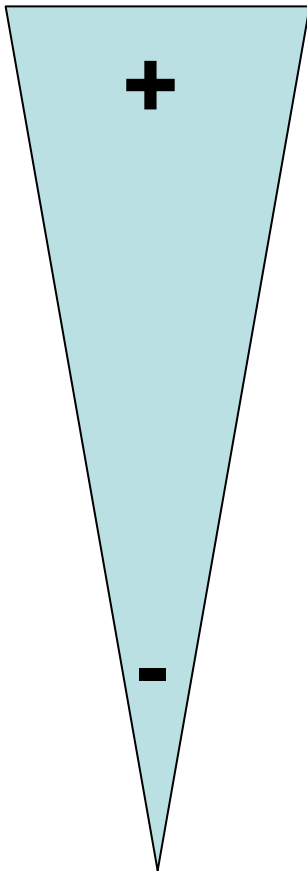
- Urgence
- Impact sur la réponse

- Statut thérapeutique

- Naïfs / prétraités par bithérapie (et type de réponse)
- prétraités par trithérapie (avec IP VHC 1^{ère} génération) → approche « virologique » - échecs et mutations

- Polymorphisme IL28B

- Impact modeste pour traitement avec AVD et PEG-IFN
- Pas d'impact pour traitements sans IFN



Cirrhose GT1

A l'heure actuelle, l'utilisation des nouveaux traitements doit se faire dans le cadre de leur indication d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Les avis d'experts concernent donc les malades avec maladie hépatique sévère (F3-F4), manifestations extra-hépatiques sévères, situation de pré- (incluant la dialyse) ou post-transplantation, en l'absence d'alternative thérapeutique.



Traitement des hépatites virales C
Avis d'experts – mars 2014

Malade de génotype 1a 1b

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 80% (NEUTRINO)
Ou	Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semaines	RVS 100% (NEJM)

Malade de génotype 1b

Ou	Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines	RVS 100% (COSMOS)
----	-------------------------------------	-------------------

<p>GT 1 naïf F4 Sans IFN</p>	<p>COSMOS phase3 AASLD2013 Jacobson IM LB3 Simeprevir 150mg+sofosbuvir+RBV 24S RVS12=100% (12/12) Simeprevir 150mg+sofosbuvir 24S RVS12=100% (7/7)</p> <p>A1444040 SOF DCV Sulkowski M NEJM 2014 Sofosbuvir+daclatasvir 12S RVS12= 60à100% (4à6/6) Sofosbuvir+daclatasvir+RBV 12S RVS12=40à100% (2à5/5) Sofosbuvir+daclatasvir+RBV 24S RVS12=100% (2/2) Sofosbuvir+daclatasvir 24S RVS12=100% (4/4)</p>
---	---

Cirrhose GT4

Malade de génotype 4

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 96% (NEUTRINO)
Ou	Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines	RVS 100% (Ruane)
Ou	Interféron retard + ribavirine + Simeprevir (12 sem) 24 semaines	RVS 87% (RESTORE)

GT4 naïfs F<4 avec IFN	NEUTRINO phas3 EASL2013 Lawitz E Abs 1411 Sofosbuvir+PR 12S RVS12= 96% (27/28)
F<4 sans IFN	SOF-RBV AASLD 2013 Ruane PJ Abs1090 Sofosbuvir+RBV 12S RVS12=79% (11/14) Sofosbuvir+RBV 24S RVS4= 100% (14/14)
F4 Avec IFN	NEUTRINO phas3 EASL2013 Lawitz E Abs 1411 ! tous GT confondus (1++,4,5,6) Sofosbuvir+PR 12S RVS12= 80% (43/54)
F4 sans IFN	?

Cirrhose GT3

Malade de génotype 3

NR Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines RVS 83% (LONESTAR2)
 Ou Sofosbuvir + ribavirine 24 semaines RVS 87% (VALENCE)

GT3 SVR*					
Study Name	12 wks SOF + P/R Non-Cirr	12 wks SOF + P/R Cirr	24 wks SOF + R Non-Cirr	24 wks SOF + R Cirr	Comments
VALENCE Phase 3			94% SVR12 (n=92)	92% SVR12 (n=13)	TN
VALENCE Phase 3			87% SVR12 (n=100)	60% SVR12 (n=45)	TE
LONESTAR-2 Phase 2	83% SVR12 (n=12)	83% SVR12 (n=12)			TE

Prétraités en échec

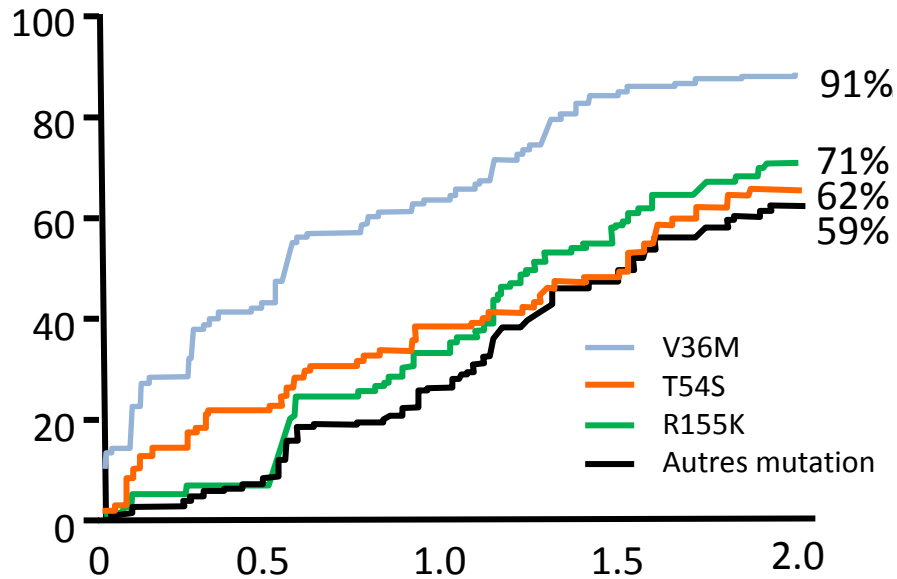
Résistances NS3A croisées!

Bocéprévir

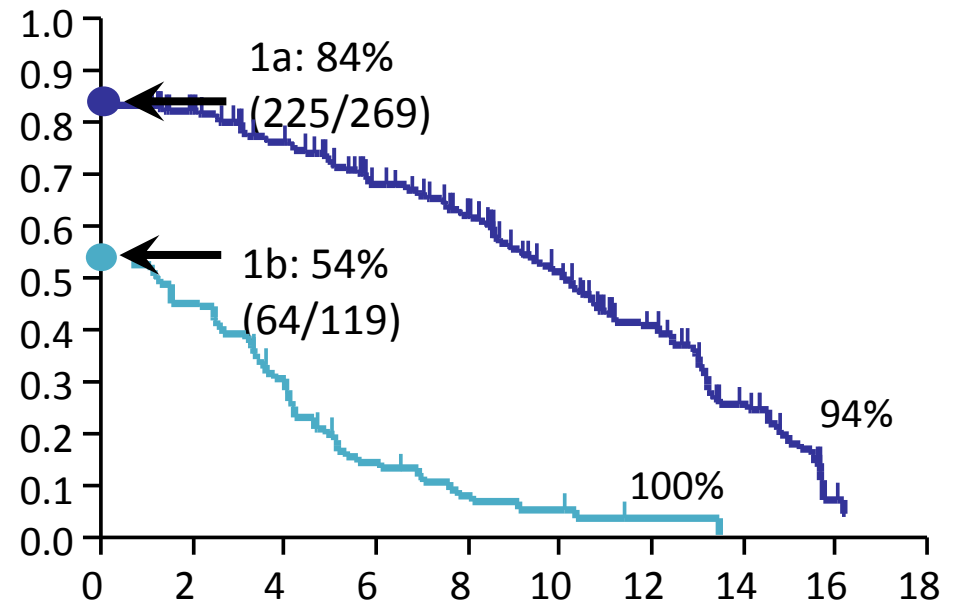
Télaprévir

Réversion vers le sauvage (%)

Disparition des variants résistants (%)



Années après la fin du traitement
174 patients sans RVP avec des
variants résistants
(Etudes de Phase 1 et 2)

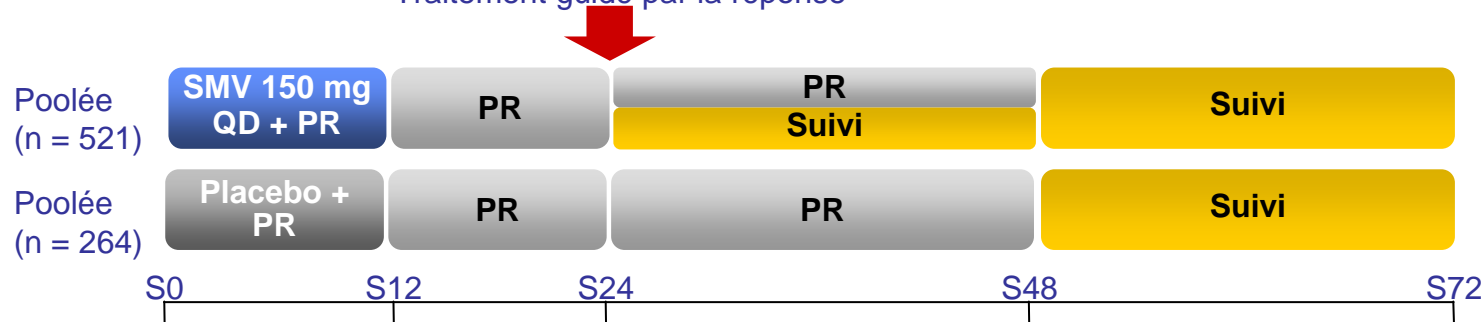


Délai après échec (mois)
289/388 (74%) sans RVP avec des
variants résistants
(Etudes de Phase 3)

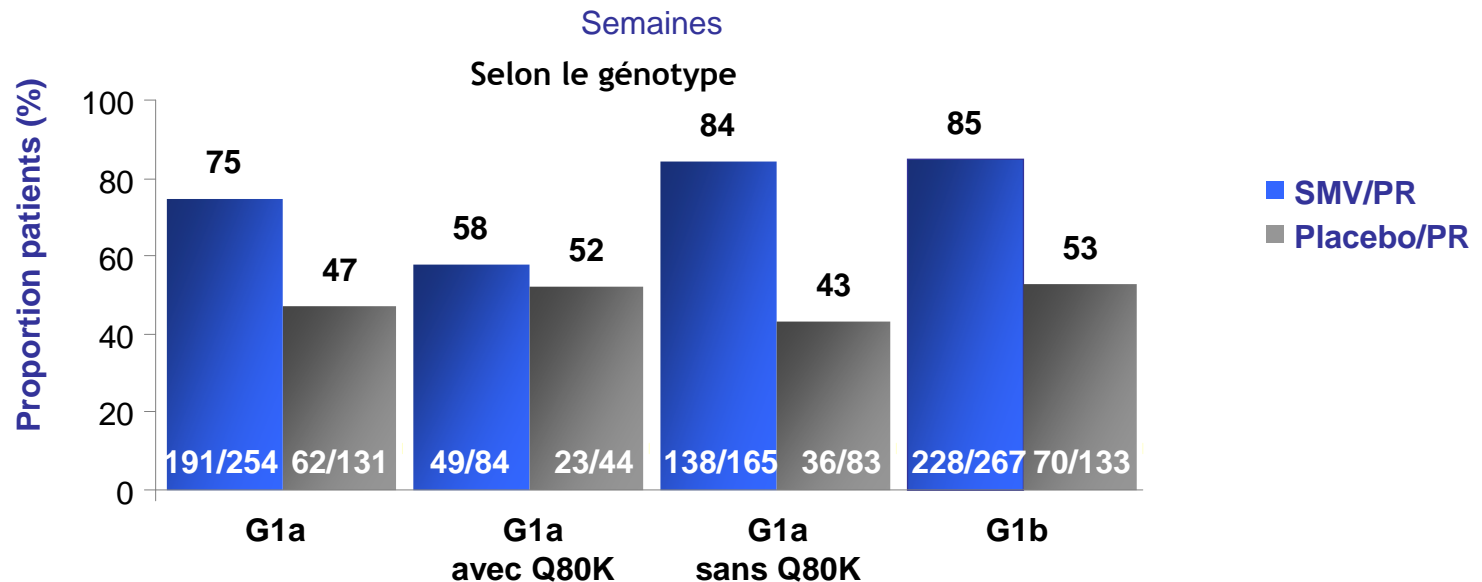
Prétraités en échec

- QUEST 1 et 2: Etudes de phase III, randomisées, multicentriques, double aveugle, comparant SMV 150 mg/j + PEG-IFN/RBV versus placebo + PEG-IFN/RBV chez des patients G1, naïfs

Traitement guidé par la réponse



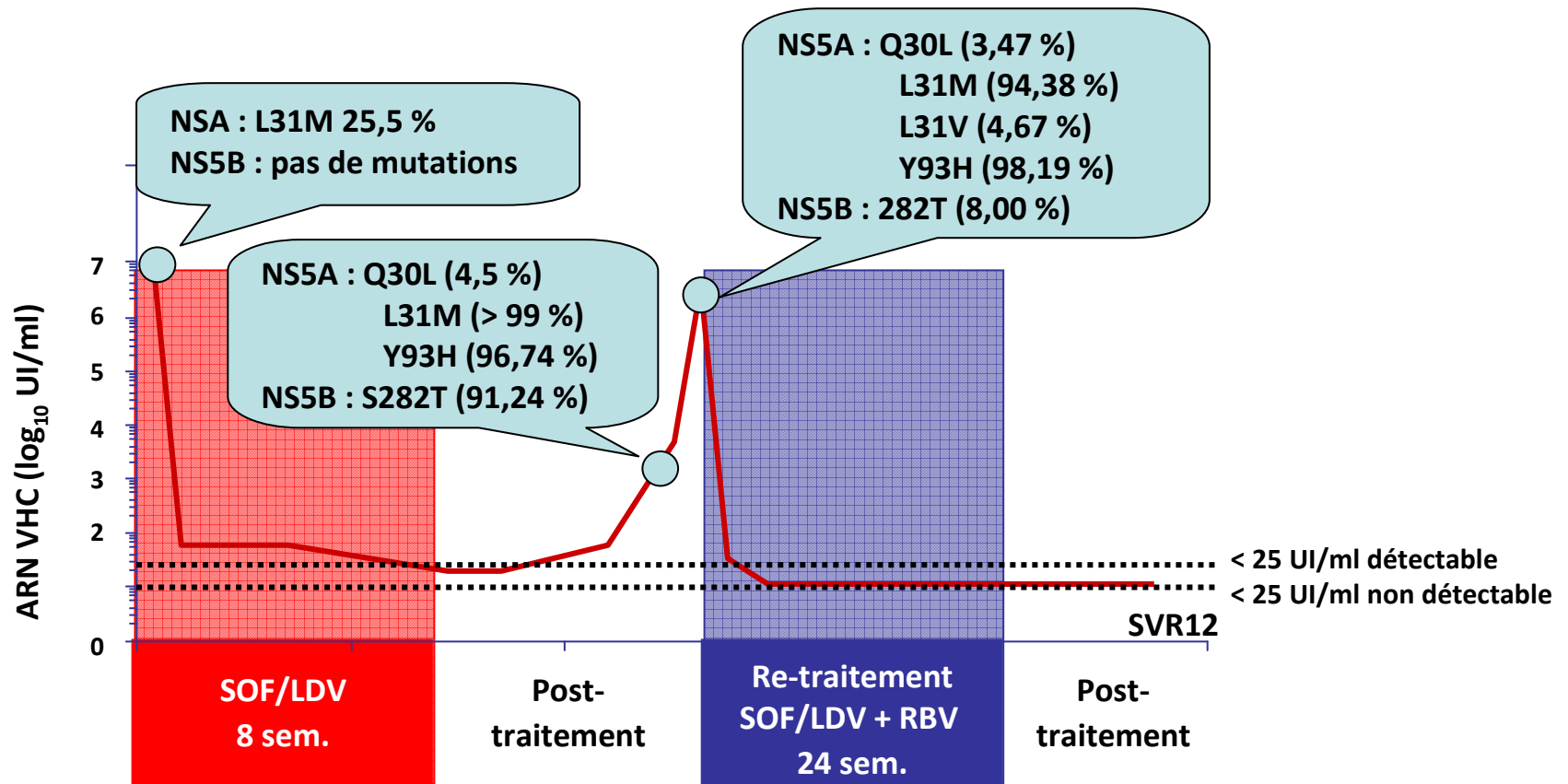
RVS12



Jacobson IM, *Etats-Unis, AASLD 2013, Abs. 1122, actualisé*

Prétraités en échec

Retraitement du patient qui a rechuté après 8 semaines de sofosbuvir + ledipasvir



Les interactions

Sofosbuvir

Pas d'interaction
significative avec les
antirétroviraux
(FTC, TDF, RPV, EFV,
DRV/r, RAL)

Simeprevir

Co-administration avec
des inducteurs du
CYP3A
déconseillée

*IP du VIH
boostés ou non,
Ritonavir,
Cobicistat
Efavirenz
Etravirine, Nevirapine*

.....

Daclatasvir

Daclatasvir dose
adjustment recommended

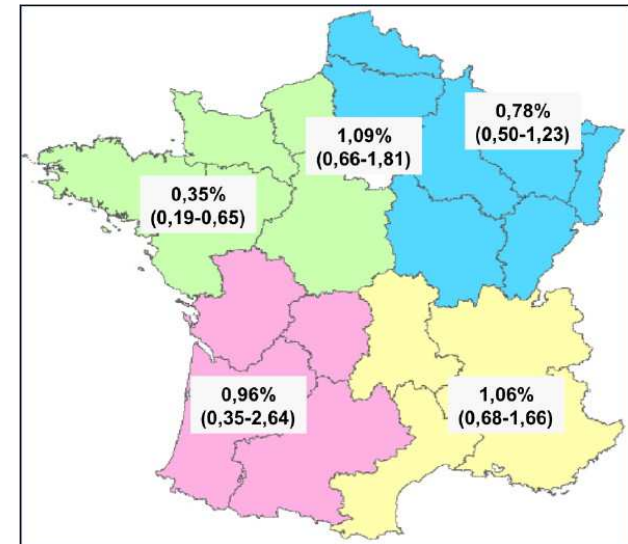
*Atazanavir/ritonavir (DCV
à 30mg)
Efavirenz (DCV à 90 mg)
.....
rifampicine
Ketoconazole
.....*

Des enjeux individuels aux enjeux collectifs

- Malgré ces quelques réserves:
- Nouveaux AVDs puissants avec barrière génétique/thérapeutique élevée
 - Plus efficaces (→ 100% efficacité)
 - Bien tolérés
 - Courts
 - Simples
- → traiter tout le monde = approche TasP – sous-tend:
 - Une amélioration de la cascade de soins (dépistage++ / indissociable VIH-VHB-VHC)
 - Des efforts constants/accrus sur la prévention

Les enjeux collectifs

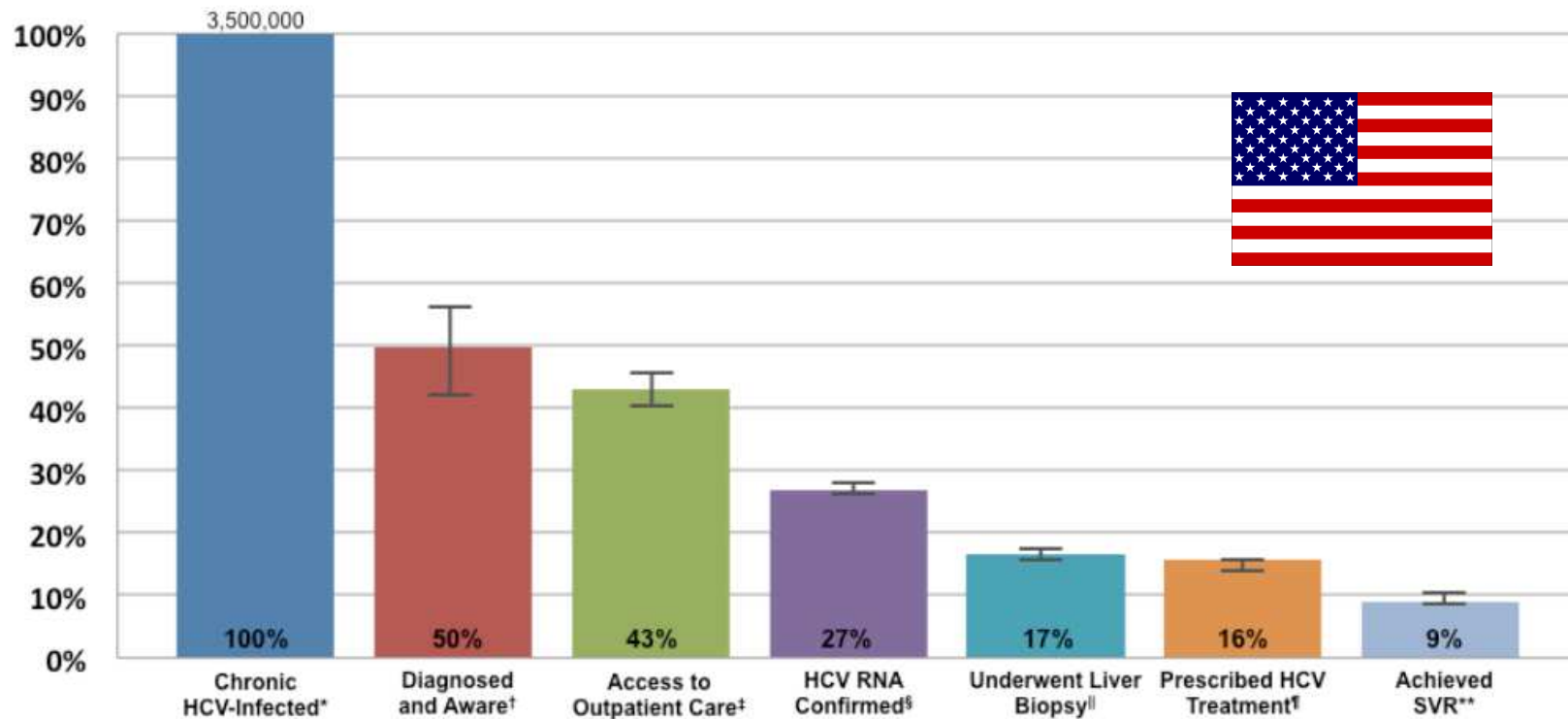
- Prévalence des hépatites C chroniques en France
 - Connues
 - 0,84% → 367.000 adultes (enquête InVS 2004) –Extrapolations 1 à 1,2% → 550.000
 - Non dépistées...43% ignoreraient leur séropositivité (enquête 2004)
 - Co-infectées VIH-VHC = de 16 à 19% (en diminution) → 20000 à 28000
- Incidence ?
 - IVDU: peu de données (en attente Coquelicot 2011)
 - Transmises sexuellement: 3,6 à 4,8/1000 HSH/an



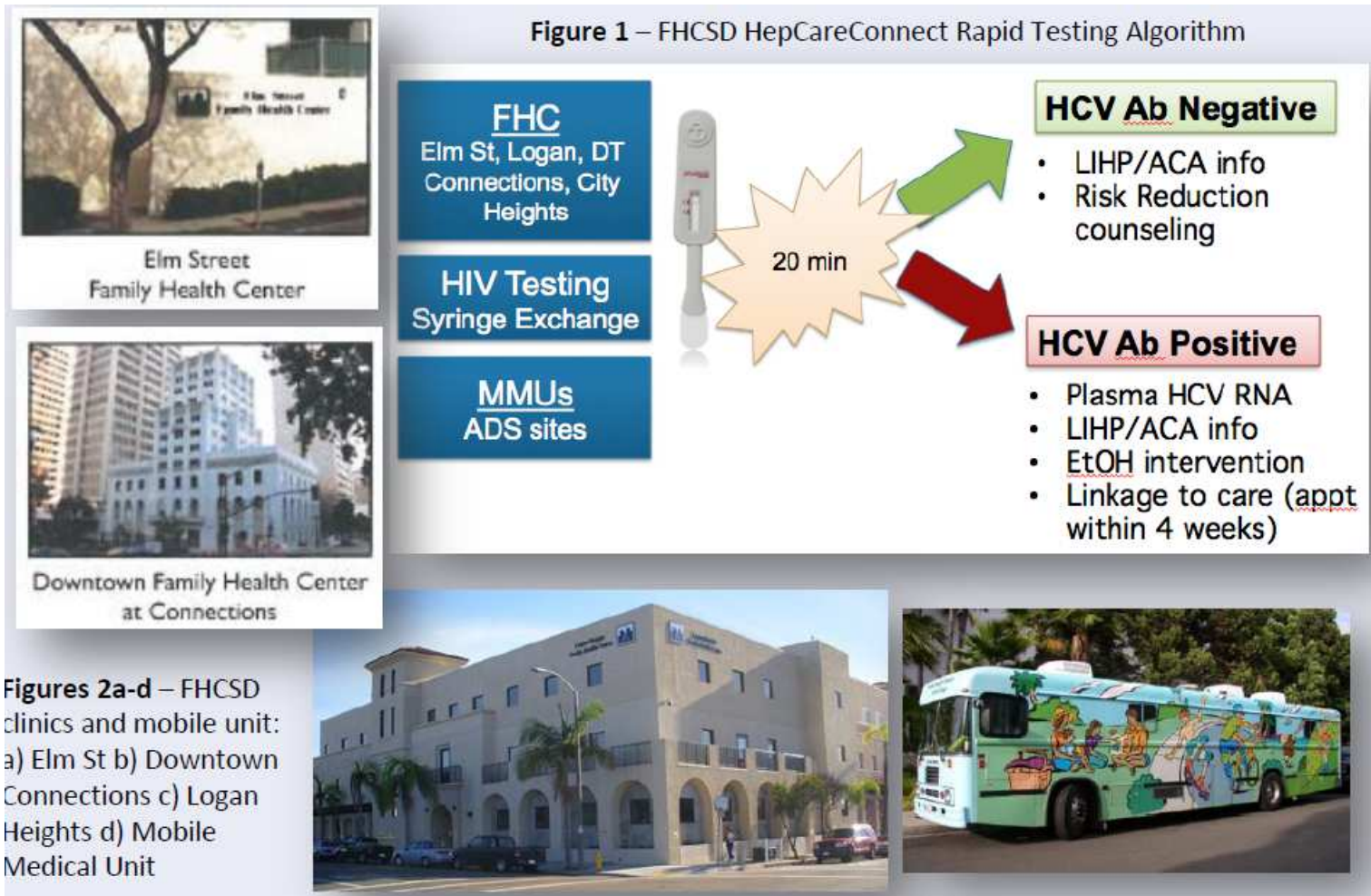
Les enjeux collectifs

- TasP= indissociable de la notion de cascade de soins

Figure 2. Treatment Cascade for People with Chronic HCV Infection, Prevalence Estimates with 95% CI



Les enjeux collectifs





Les enjeux collectifs



	Coût mensuel	Coût traitement		Coût 300.000 (TasP)
PEGIFN+RBV	820 €	12 mois	9840 €	3 Mds €
Telaprevir Boceprevir		12 mois	40000 €	12 Mds €
Sofosbuvir (SOF)	18.650€	SOF+PR 12S	58410 €	17,5 Mds €
		SOF+RBV 24S	112740 €	33,8 Mds €
Siméprevir (SMV)	16.100€	SOF+SMV 12S	104520 €	31,3 Mds €
		SOF+SMV 24S	209040 €	62,7 Mds €
Daclatasvir (DCV)	10.000€	SOF+DCV 12S	85950 €	25,8 Mds €
		SOF+DCV 24S	171900 €	51,6 Mds €

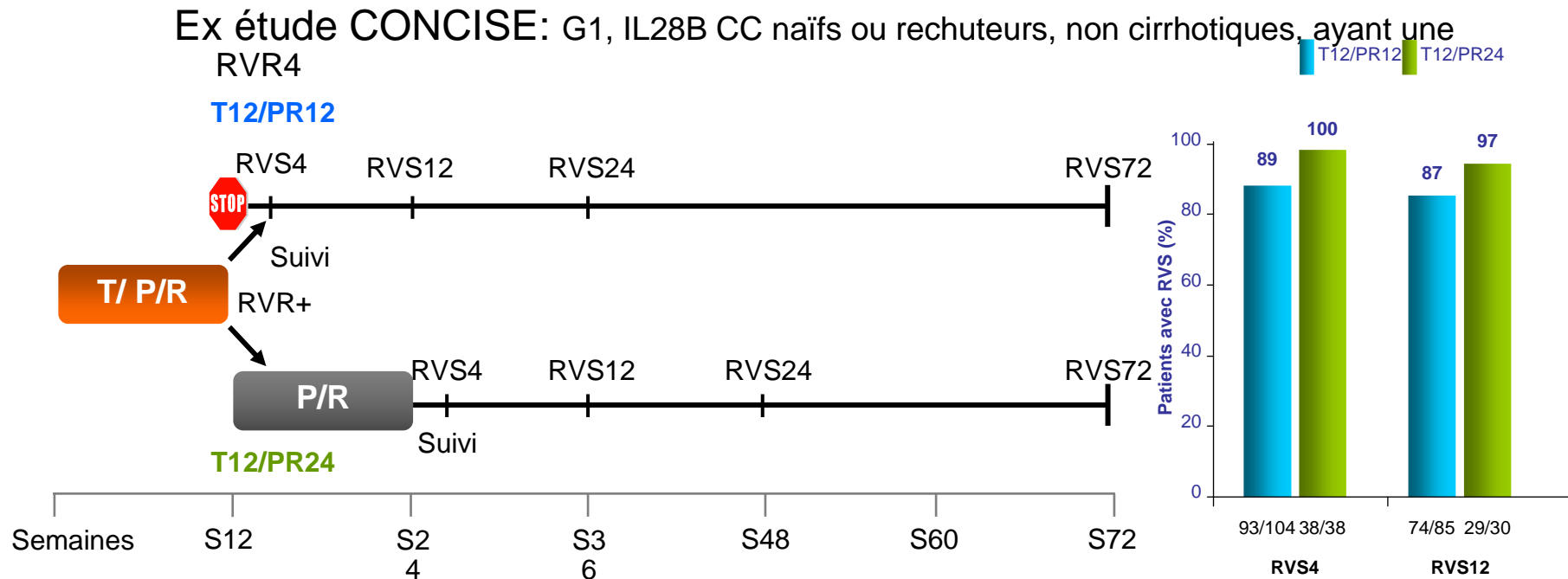
→ Un traitement anti-VHC = 12-15 ans de traitement ARV
... mais on éradique



Les enjeux collectifs



- Développer des stratégies alternatives/ efficaces/moins coûteuses
 - Facteurs pronostiques et « cinétiques guidées »
 - Selon molécule – virus - hôte





Les enjeux collectifs



- Développer des stratégies alternatives/ efficaces/moins coûteuses
- → « compromis médico économiques »
 - = prendre l'option d'une durée de traitement courte indépendamment des facteurs pronostiques et retraiter plus longtemps en cas d'échec
 - → défendable si
 - taux de réponse au ttt court élevée
 - barrière génétique élevée – pas de sélection de mutations de résistance
 - toxicité faible
 - durée en cas de retraitement non excessive (au plus 2 fois la durée du traitement initial)



Les enjeux collectifs

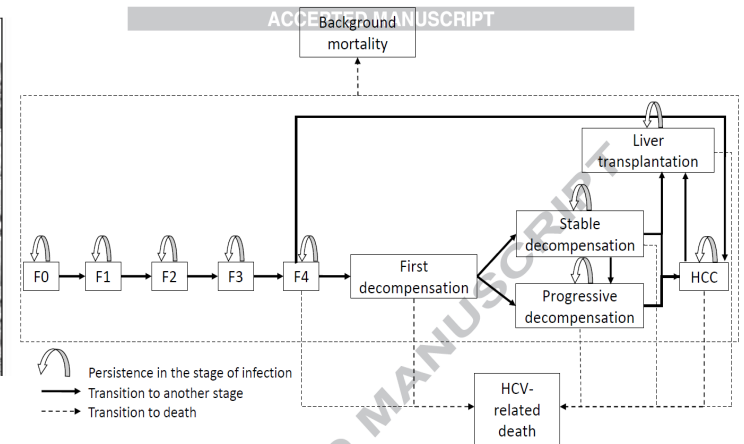


- Vers une TasP « en pente douce » = quand l'enjeu collectif concilie l'enjeu individuel
 - Traiter ceux qui vont le plus en bénéficier individuellement
 - En « étalant la dette »
 - En espérant des taux d'intérêt plus faibles...
++++

Miser sur le gain à long terme

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

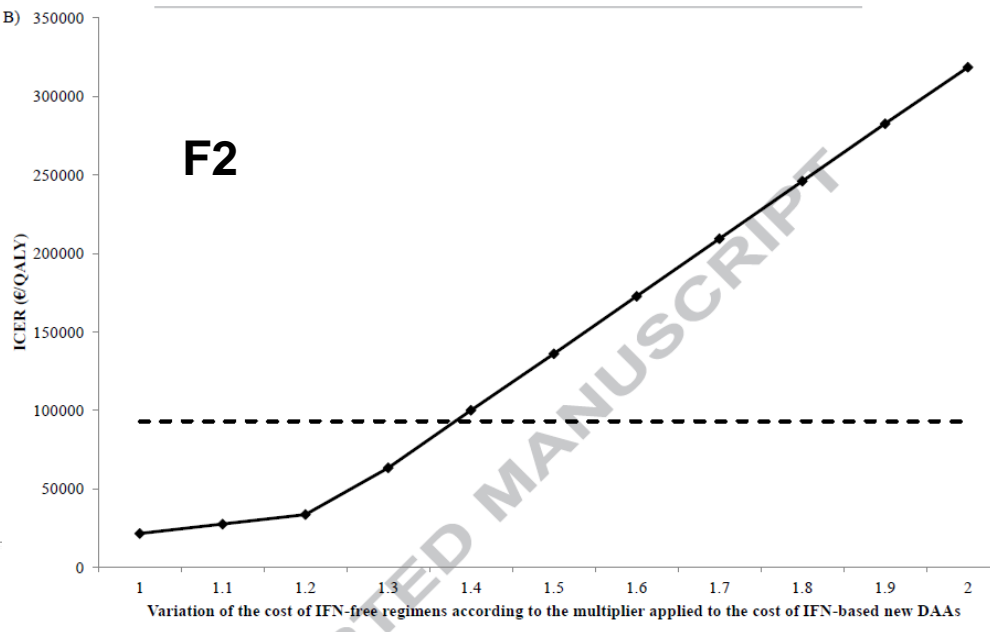
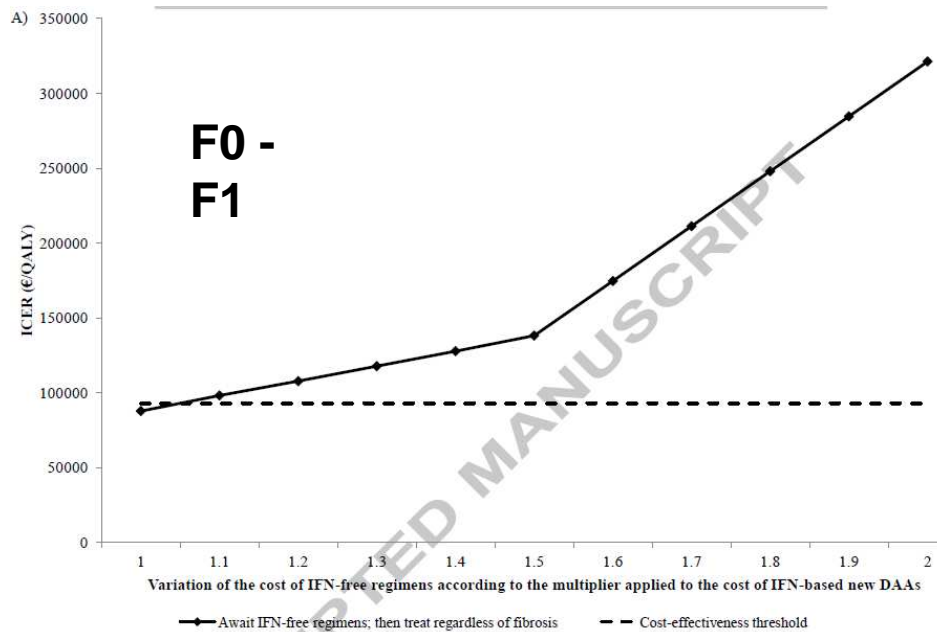
Sylvie Deuffic-Burban, Michaël Schwarzinger, Dorothee Obach, Vincent Mallet, Stanislas Pol, Georges-Philippe Pageaux, Valérie Canva, Pierre Deltenre, Françoise Roudot-Thoraval, Dominique Larrey, Daniel Dhumeaux, Philippe Mathurin, Yazdan Yazdanpanah



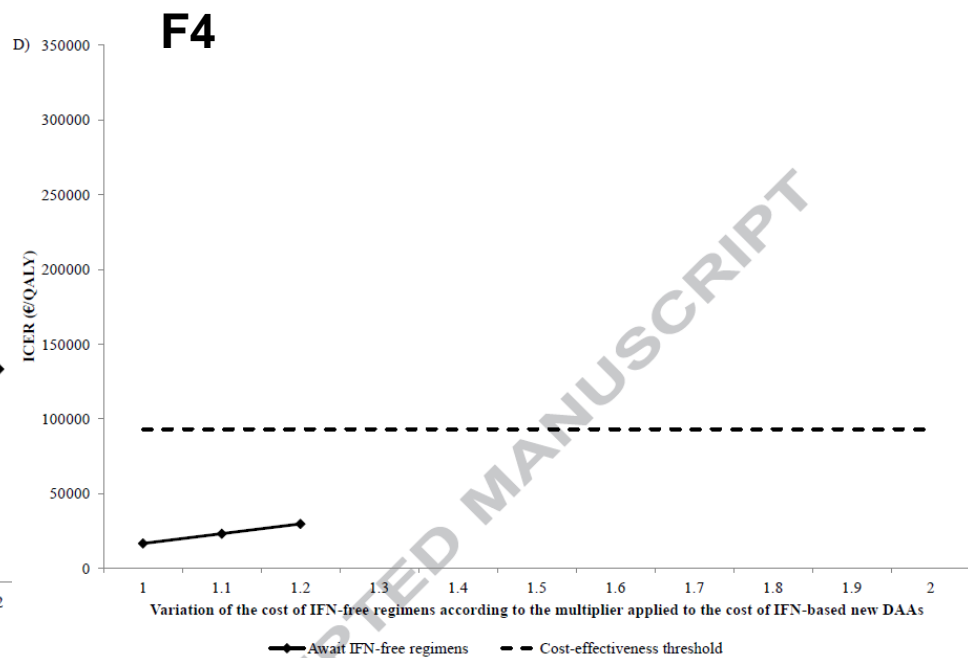
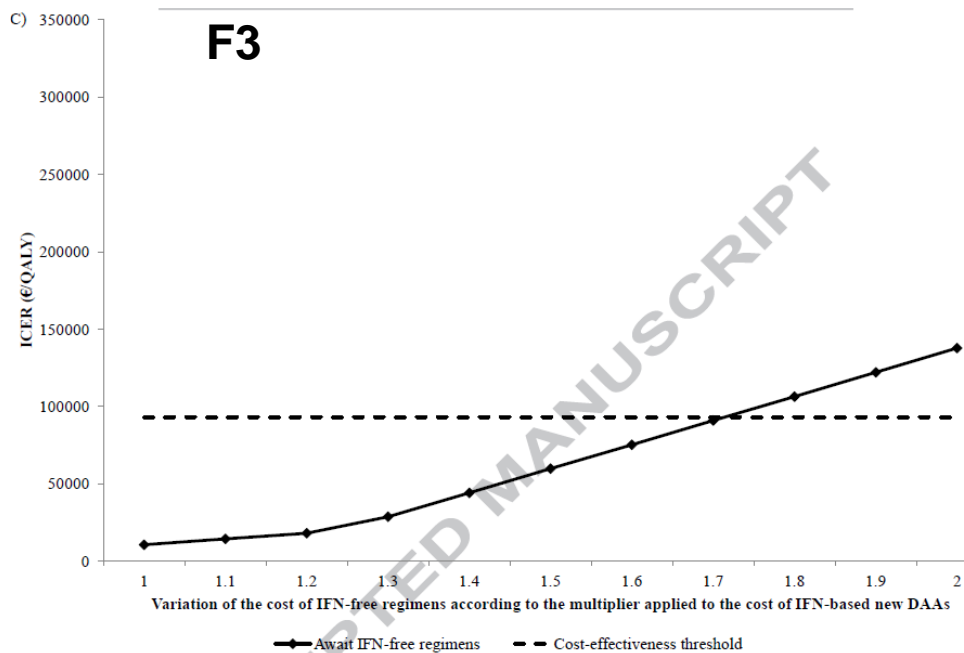
- **Mono-infectés VHC génotype 1**

Postulats	BOC-TVIR trithérapie	Nvx AVD+IFN	Nvx AVD sans IFN
RVS chez F3-4/F0-2	64/80%	71/89%	85/95%
EI graves → arrêt	1-10%	0-0,6%	0%
Coûts	30.000	60.000	120.000

- **Nvx AVD +IFN efficaces et coût efficaces comparé à BOC/TVIR+IFN qd \geq F2 (€37,900/QALY gagnée) – sauf si 100% IL28B!**
- **Mais pas coût efficaces pour F0-1 (€103,500/QALY gagnée).**
- **Attendre les traitements sans IFN?**
 - Les plus efficaces
 - Mais pas coût-efficaces



Impact du rapport de coût ttt AVD sans IFN/ttt AVD avec IFN sur le rapport coût efficacité « attendre les AVDs sans IFN »





Les enjeux collectifs



- Médical
- Éthique
- Santé publique



- Économique
- Politique

Indications incontestables
Indications plus compliquées/non
indication
(traitement F0-F1? post-exposition
répétées? PreP?)



Les enjeux collectifs



- Médical
- Éthique
- Santé publique



- Économique
- Politique

Indications incontestables
 Indications plus compliquées/non indication
 (traitement F0-F1? post-exposition répétées? PreP?)

J Antimicrob Chemother
 doi:10.1093/jac/dkt533

**Journal of
 Antimicrobial
 Chemistry**

Hepatitis C treatment French guidelines 201?: economics influencing science

**la Nouvelle
 République.fr**

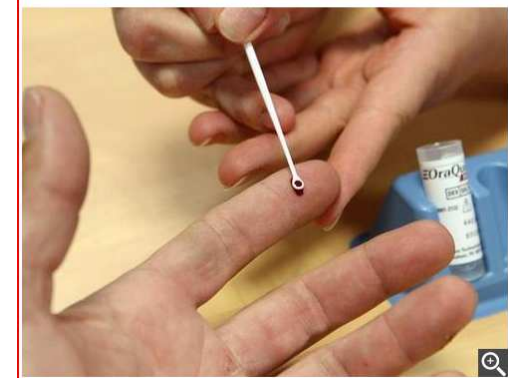
France/Monde- Mise à jour : 23:43

Hépatite C: une très chère "révolution" thérapeutique

22/03/2014 23:43



Tweeter 0



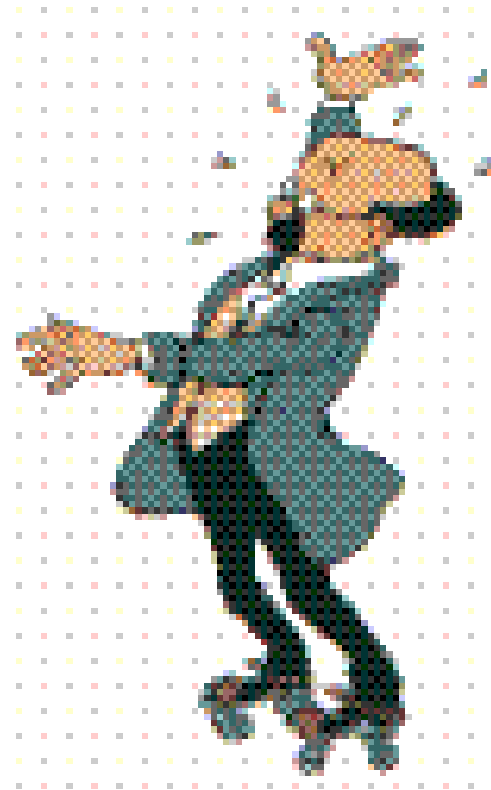
Un Test Rapide d'Orientation Diagnostique, permettant le dépistage, rapide et sans prise de sang, de l'hépatite C - AFP/Archives Francois Nascimbeni

(fausses) Conclusions

- Traitements anti-VHC de plus en plus simples et de plus en plus efficaces
- Éradication VHC possible
 - Beaucoup plus rapidement que prévu
 - Envisageable dès à présent (2014) au vu des moyens disponibles
 - Mais peut être pas si rapidement que ça du fait de la déclinaison pratique – cascade de soins et problème central du coût
- Quid des pays moins bien lotis?


Et les infectiologues dans tout ça?

- Simplification à terme des schémas thérapeutiques
- Les vivants?
 - SOF DCV
- Les zombies?
 - Ribavirine
 - + quand on n'en n'a pas pour son argent... (arrêt de l'arbitre ou jet de l'éponge)
- Les morts?
 - PEG IFN
 -
- Les réanimateurs?
 - Combos



Et les infectiologues dans tout ça?

Au niveau individuel

- Augmentation du nombre de patients à traiter/ élargissement des indications 
 - Pas que la co-infection VIH-VHC (spécificité)
 - De plus en plus une infection virale, et de moins en moins une maladie d'organe
- Approche « infectiologique » du traitement anti-VHC
 - Polymorphisme/résistances / « conscience » de l'échec
 - Gestion selon les cinétiques/monitoring
 - Pharmacocinétique
 - Observance
 - Même si traitements de + en + courts

Et les infectiologues dans tout ça?

Au niveau collectif

- Prendre pleinement part à la réflexion sur la stratégie globale - l'éradication
- → importance de la cascade de soins
 - Dépistage
 - Accès au soin/au traitement
 - Stratégies efficaces
 - Hépatites C chroniques
 - Traitements post-exposition / hépatites C aiguës
 - TasP

L'hépatite C

