

# INFECTION

## A VHC

RÉALITÉS D'UNE ÉRADICATION

JNI

DANS LE CADRE DU 19<sup>E</sup> CONGRÈS DES  
JOURNÉES NATIONALES D'INFECTOLOGIE  
QUI SE TIENDRA DU 13 AU 15 JUIN 2018

Modérateurs  
**Gilles Pialoux**  
**Stanislas Pol**



Les présentations ont été réalisées de manière indépendante par les intervenants. Les données présentées sont retenues pour leur pertinence scientifique et ne représentent en aucun cas des recommandations d'utilisation des molécules en dehors du cadre de leurs AMM. Merci de vous référer aux AMM des différentes molécules pour les indications approuvées.

abbvie

# Réalité d'une prise en charge pour tous



## Stanislas Pol

Département d'Hépatologie, Hôpital Cochin, APHP

Inserm U-1223 & Centre de recherche translationnelle  
Institut Pasteur

Université Paris Descartes, Paris, France

[stanislas.pol@aphp.fr](mailto:stanislas.pol@aphp.fr)



# Agenda



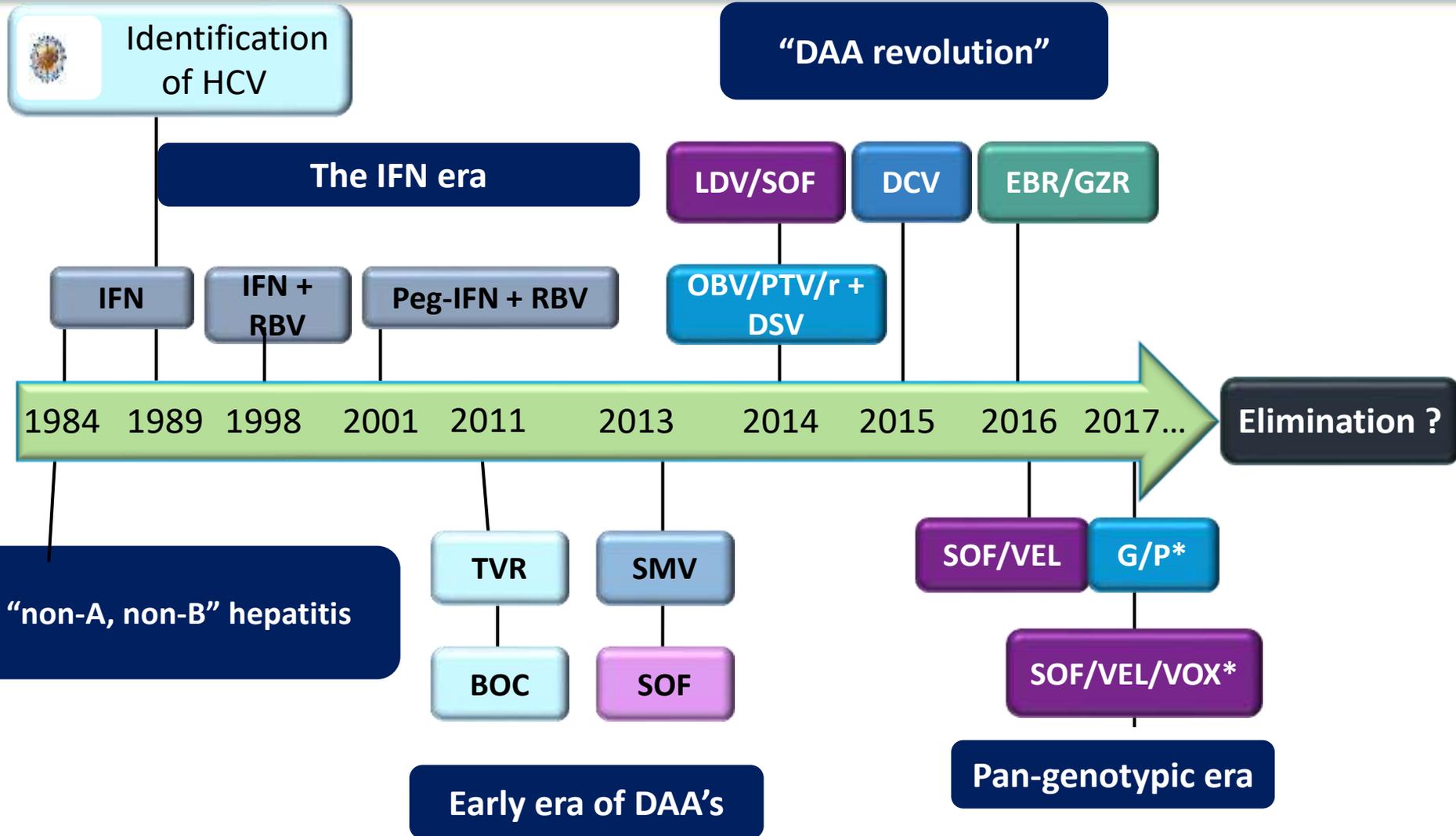
- Acquis de la prise en charge thérapeutique
  - Bénéfices cliniques de la RVS
  - Importance de l'évaluation et du suivi de la fibrose
  - Les enjeux de demain pour l'élimination du VHC
- 

# Agenda



- Acquis de la prise en charge thérapeutique
  - Bénéfices cliniques de la RVS
  - Importance de l'évaluation et du suivi de la fibrose
  - Les enjeux de demain pour l'élimination du VHC
- 

# Acquis de la prise en charge thérapeutique



\* Regimen not currently approved



## Recommandations thérapeutiques en France

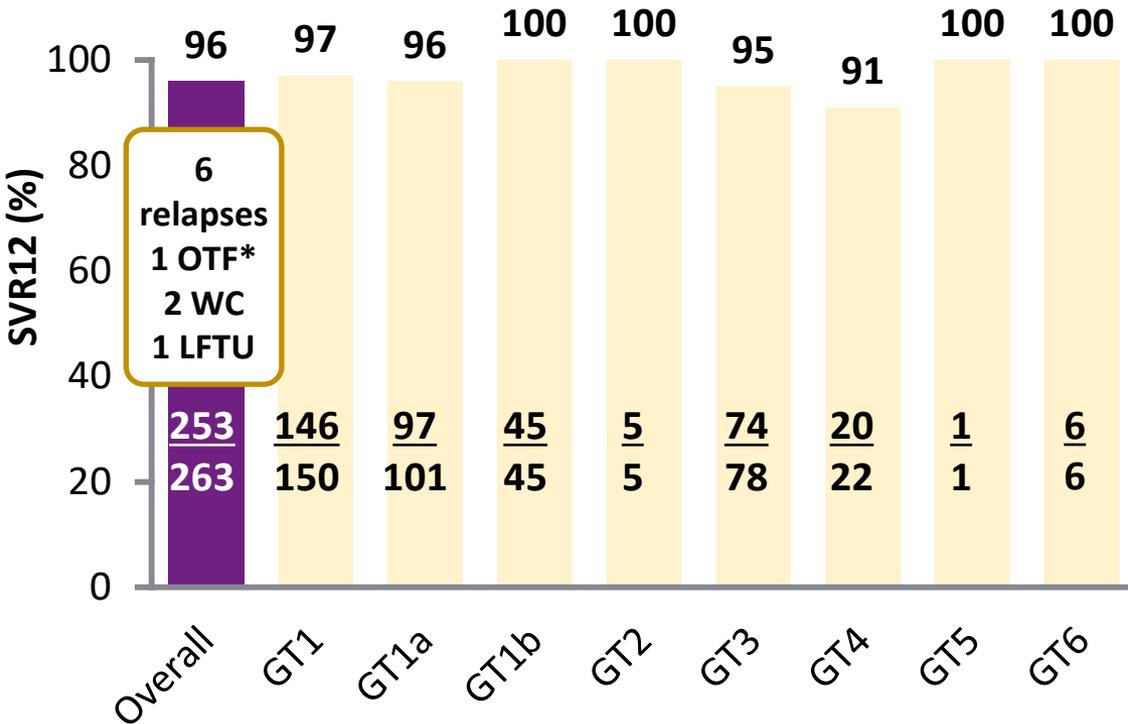


- **SOF/VEL : G1-G6 12 sem.**
- **GLE/PIB :**
  - **8 sem. chez G1-G6 F0-F3**
  - **12 sem. chez G1-G6 F4**
  - **16 sem. chez G3 pré-traités**
- **SOF/VEL/VOX : échec DAA 12 sem.**

# SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL dans les échecs d'AVD chez les patients G1-6: Polaris-1 & 4

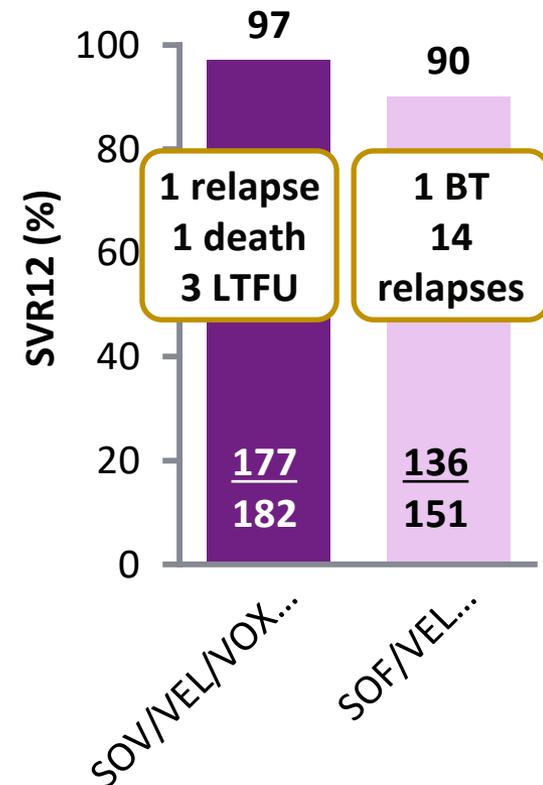
## POLARIS-1

SOF/VEL/VOX for 12 weeks in NS5A inhibitor-experienced HCV GT1-6-infected patients



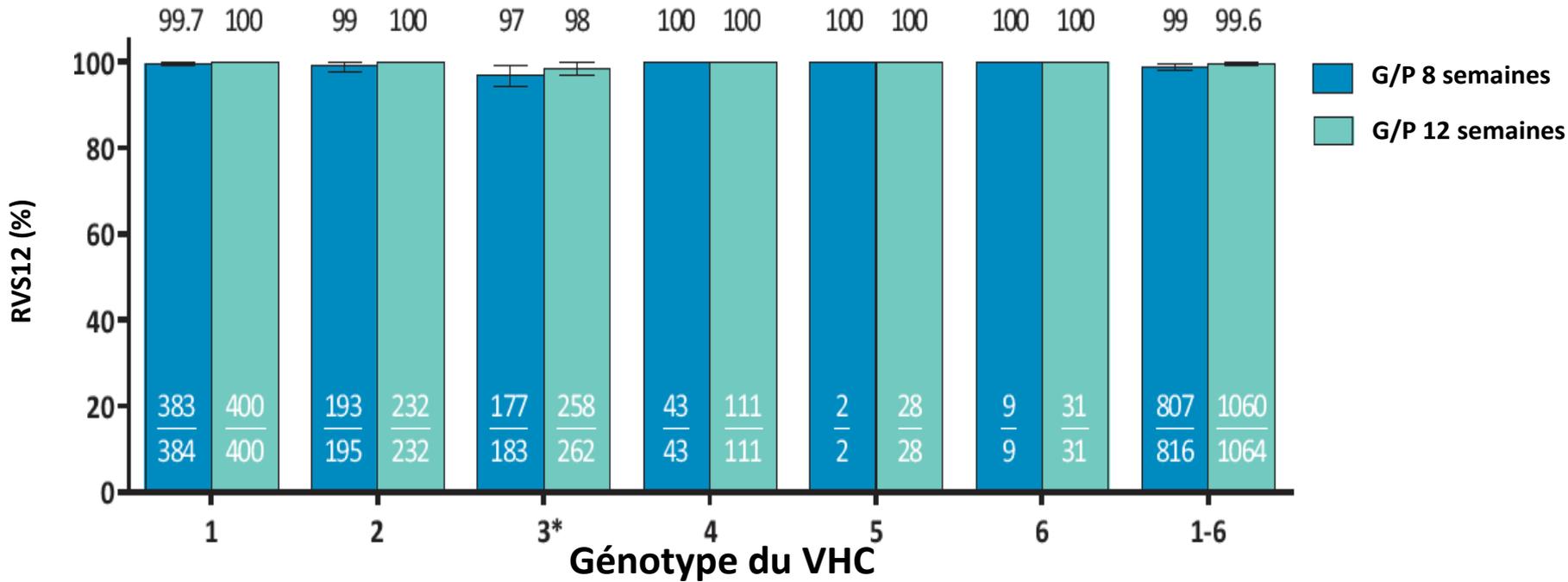
## POLARIS-4

SOF/VEL/VOX or SOF/VEL for 12 weeks in DAA-experienced (non-NS5A) HCV GT1-6-infected patients



LFTU, lost to follow up; BT, Breakthrough; OTF, On-treatment failure; WC, Withdrew consent.  
 \*Exposure was consistent with non-adherence.

# Glecaprevir/pibrentasvir RVS12 (mITT) : 8 semaines *versus* 12 semaines



Pour l'ensemble des génotypes, le **G/P pendant 8 semaines** a permis d'obtenir des **taux de RVS12 élevés comparables à ceux obtenus après 12 semaines de traitement** chez les patients infectés par un VHC de G1–6.

- ITT, intention de traiter ; mITT, ITT modifiée (exclut les patients en échec non virologique).
- \*Les patients G3 inclus dans cette analyse étaient uniquement des patients naïfs de traitement.
- †Le patient avec des données RVS12 manquantes est revenu après la visite de la semaine 12 post-traitement et avait atteint un ARN du VHC < limite inférieure de quantification

# Glecaprevir/pibrentasvir RVS12: 12 semaines chez le cirrhotique

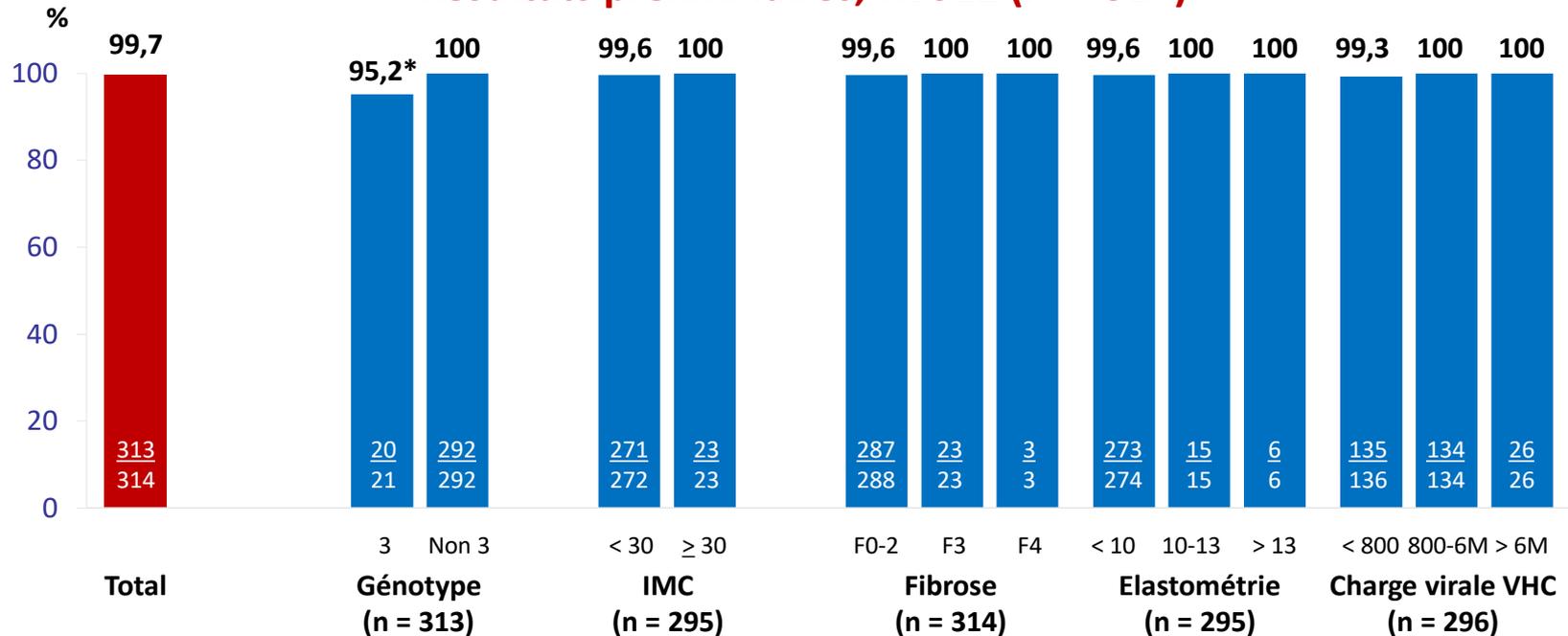


HCV Genotype	SVR12, ITT % (n/N)	SVR12, mITT % (n/N)
Any GT	96 (297/308)	97 (297/305)
GT1	94 (119/126)	96 (119/124)
GT2	100 (35/35)	100 (35/35)
GT3	97 (112/115)	97 (112/115)
GT4-6	100 (31/31)	100 (31/31)

# NAVIGATOR-II : glecaprevir/pibrentasvir et la vie réelle italienne

- Cohorte italienne incluant 723 patients naïfs d'AAD
- Pas de cirrhose : 92 %, jamais traités : 85 %
- G1 : 49 %, G2 : 28 %, G3 : 10 %, G4 : 13 %
- Durée : 8 semaines (88 %), 12/16 semaines (12 %)
- Insuffisance rénale sévère (grade 4/5) : 3 %

## Résultats préliminaires, RVS12 (n = 314)

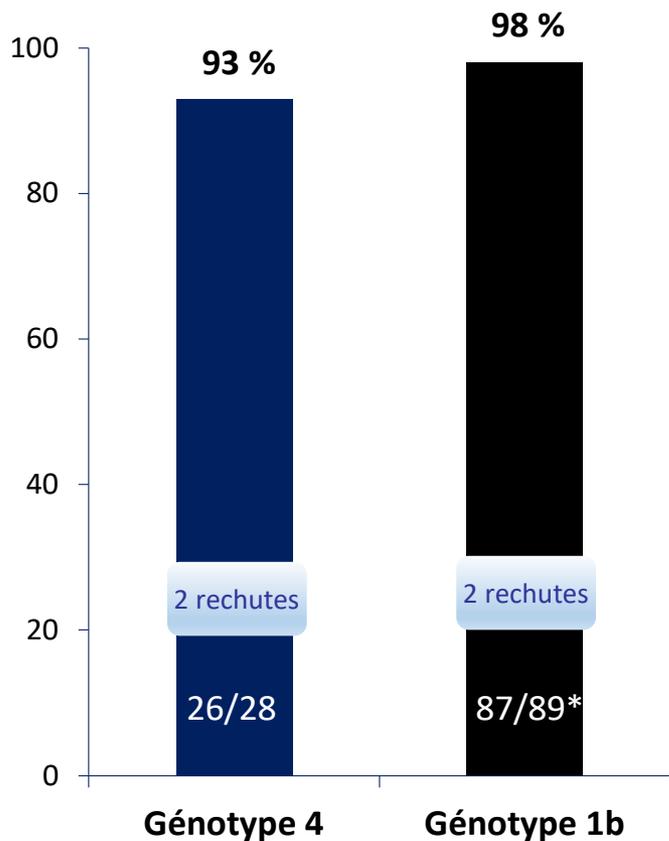


\*1 rechute : Naïfs, FS = 4,6 kPa, Y93H initial

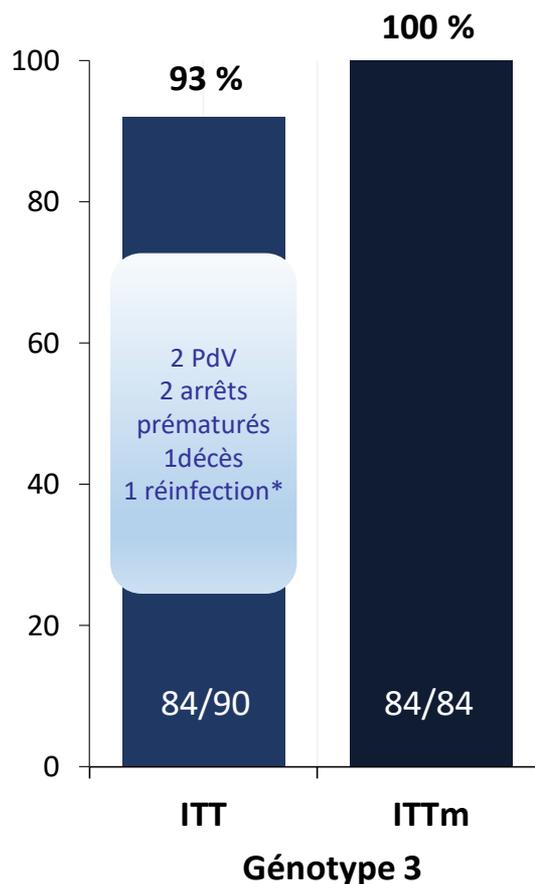
# 8 semaines : nouvelle durée standard chez les patients naïfs non cirrhotiques?



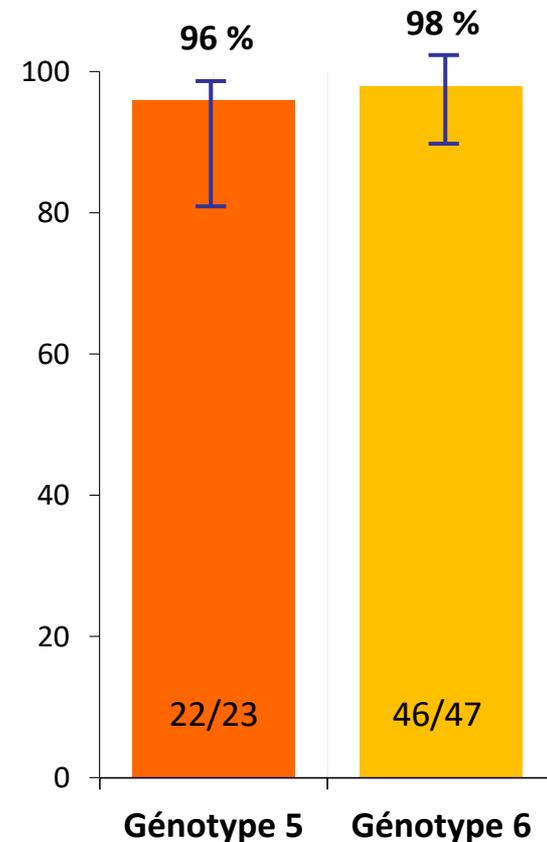
GRZ/EBR pendant 8 sem.  
Patients naïfs F0-F2 (%)



SOF/VEL pendant 8 sem.  
Patients F0-F3

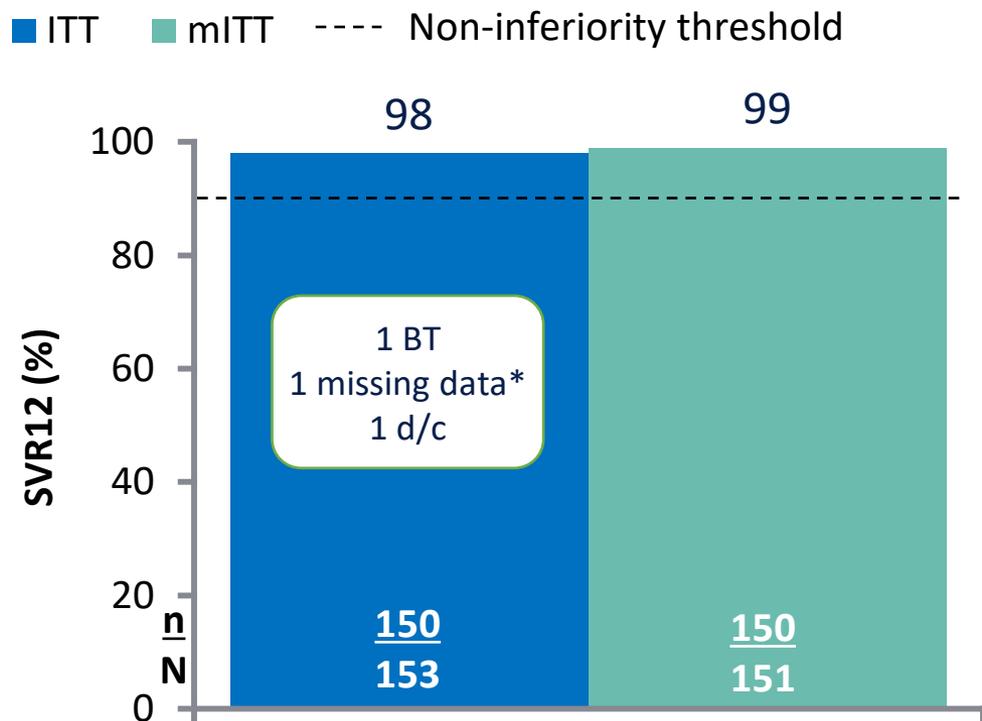


G/P pendant 8 sem. (F0-F3)  
12 semaines (F4)



\* 1 patient G1e exclu

# EXPEDITION-2 : glecaprevir/pibrentasvir chez les patients coinfectés VIH/VHC avec ou sans cirrhose



One patient with GT3 infection and cirrhosis had on-treatment virologic failure at week 8; the patient was 85% compliant with treatment

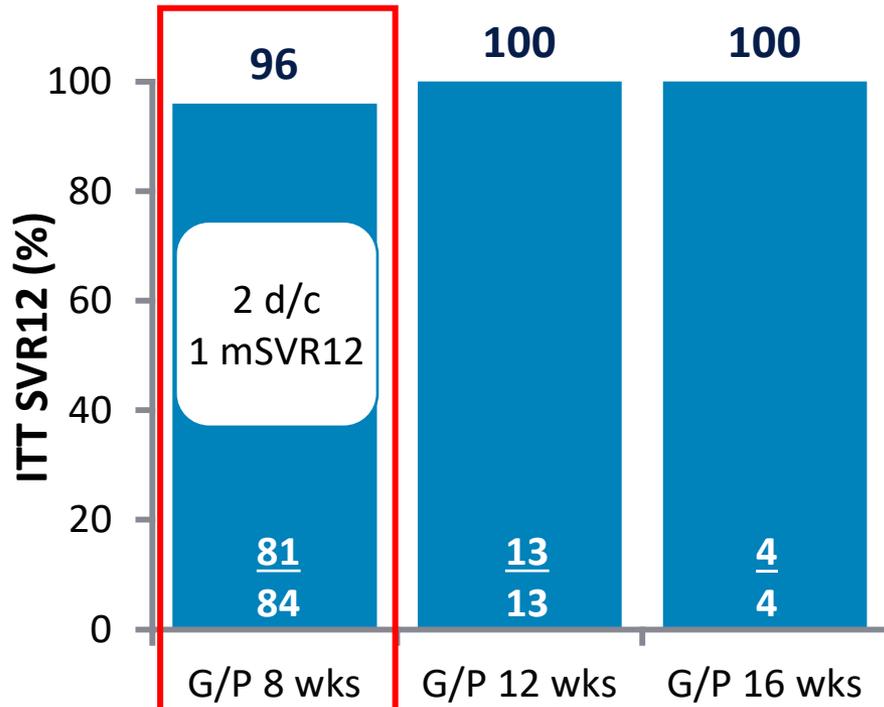
SVR12 was 100% (136/136) in patients without cirrhosis treated for 8 weeks

MAV—VHC—RMR—120—oct17—R—A—DLU oct18 v1

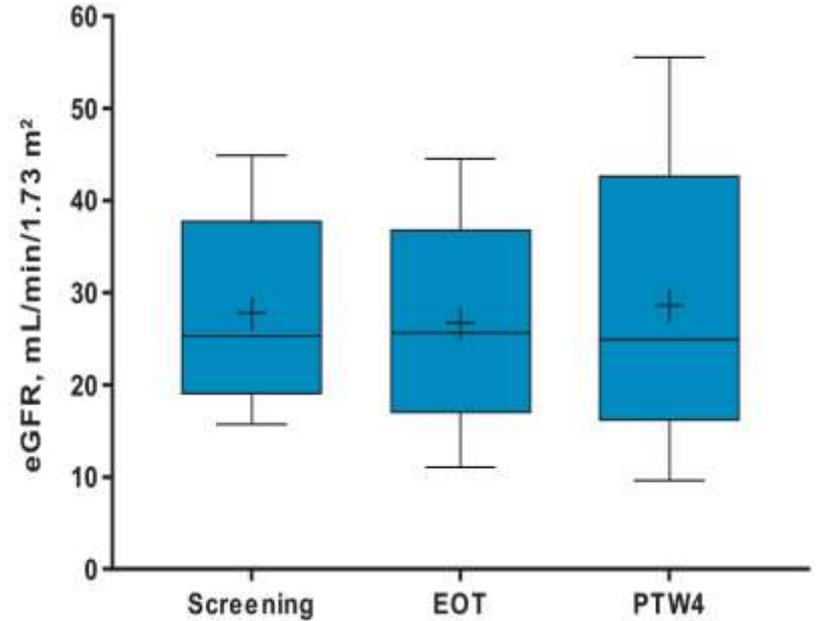
BT, breakthrough; d/c, discontinuation; mITT, excludes non-virologic failure.  
\* Patient returned at post-treatment week 24 and had achieved SVR.

# EXPEDITION-5: glecaprevir/pibrentasvir chez l'insuffisant rénal sévère GT1–6 Infection

EXPEDITION-5: Treatment-naïve or PRS-experienced HCV GT1–6-infected patients with CKD stage 3b, 4, or 5 were treated with a US and/or EU label-approved G/P regimen (8–16 weeks)



No virologic failures; overall mITT SVR12 rate of **100%** (98/98)

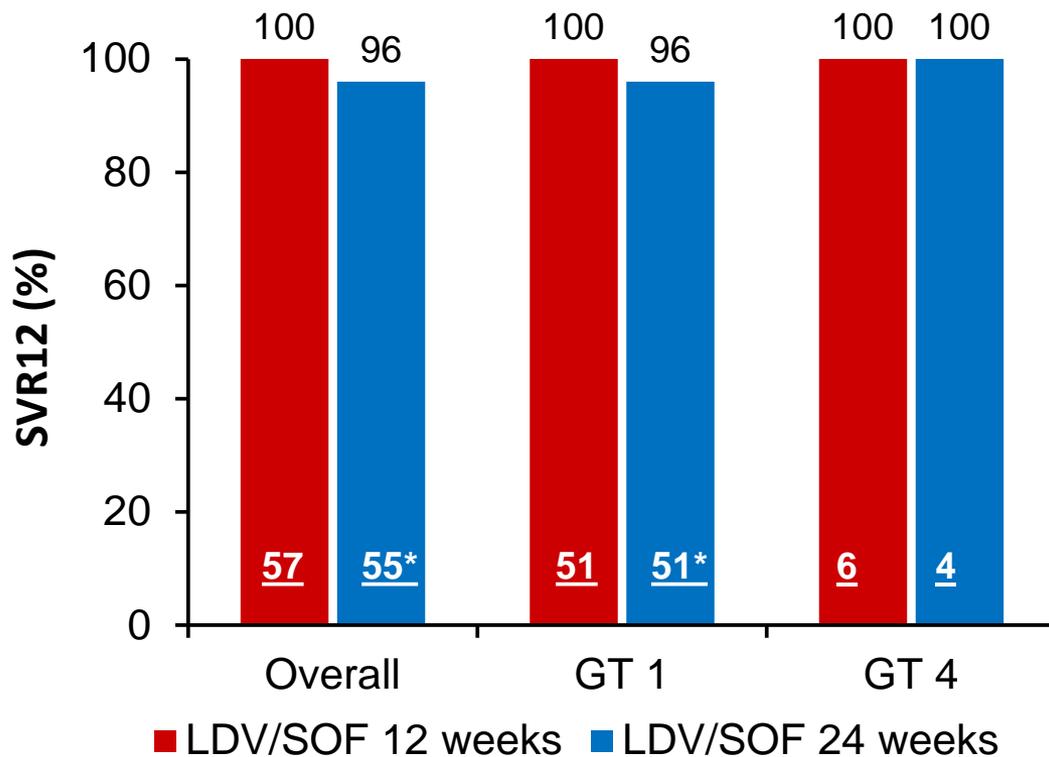


Of the 24 patients with CKD 3b/4 and available data, mean eGFR remained unchanged from screening to EOT to PTW4

No patient experienced an AE of worsening renal function or started dialysis during or post treatment

• CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EOT, end of treatment; ITT, intent-to-treat; mITT, modified intent-to-treat (excludes non-virologic failures); mSVR12 missing SVR12; PRS, IFN, pegIFN ± RBV, or sofosbuvir + RBV ± pegIFN; PTW4, post-treatment week 4.

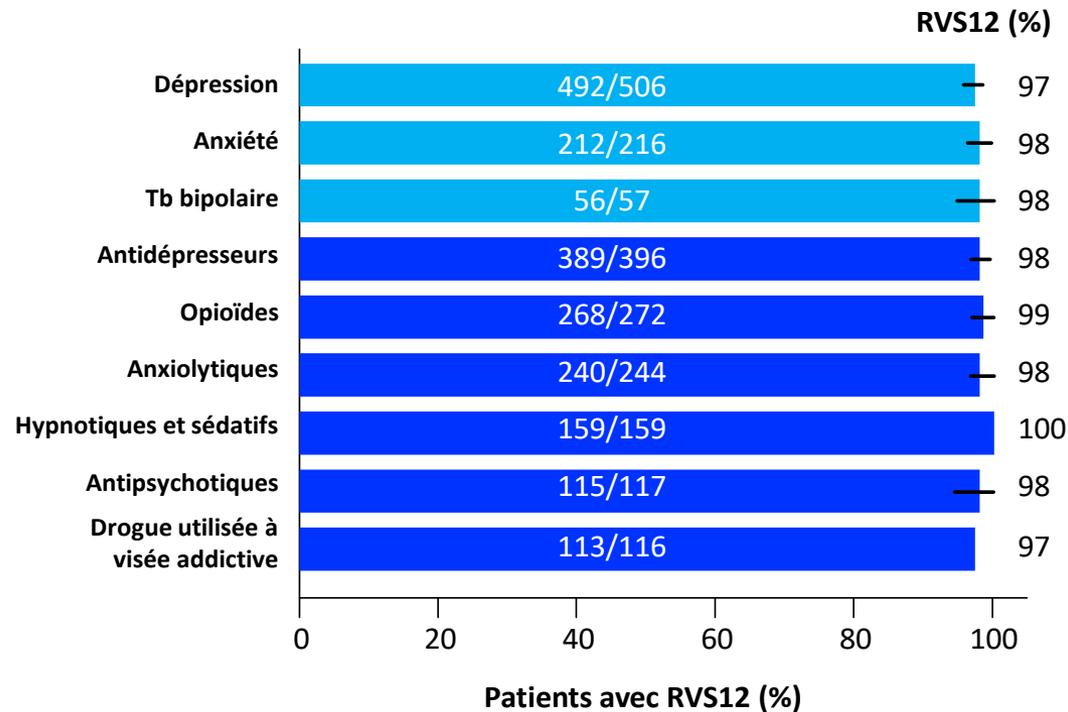
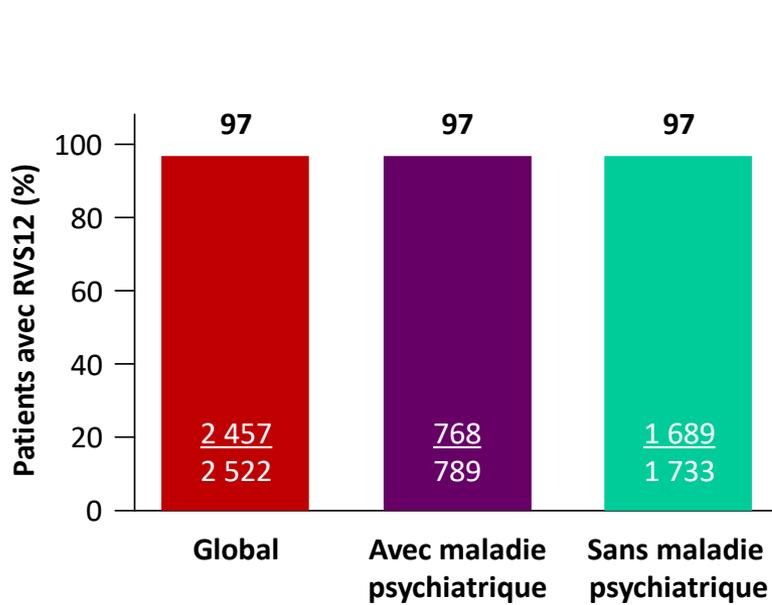
# LDV/SOF chez les transplantés rénaux



\*Two patients lost to follow-up

# Glecaprevir/pibrentasvir est efficace chez les patients ayant une maladie psychiatrique

- 2 522 patients VHC+ inclus dans les études glecaprevir/pibrentasvir : 789 (31 %) classés comme ayant une maladie psychiatrique en raison d'un ATCD psychiatrique 708/789 (90 %) et/ou en raison de l'utilisation d'un traitement psychotrope 455/789 (58 %)



Event	Global	Avec maladie psychiatrique	Sans maladie psychiatrique
Echappement	12 (< 1 %)	4 (< 1 %)	8 (< 1 %)
Rechute	22 (< 1 %)	4 (< 1 %)	18 (< 1 %)
Arrêt	13 (< 1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
Perdus de vue	18 (< 1 %)	7 (< 1 %)	11 (< 1 %)

# Agenda



- Acquis de la prise en charge thérapeutique
- **Bénéfices cliniques de la RVS**
- Importance de l'évaluation et du suivi de la fibrose
- Les enjeux de demain pour l'élimination du VHC

# Efficacité des AVD chez les F0-1 d'Hepather



SVR12 and SVR24

	Yes	No	Theoretical date not yet reached	Missing
RVS12	1060 (96.2 %)	42 (3.8 %)	0	250
RVS24	696 (94.4 %)	41 (5.6 %)	6	611

Table 3.4a: effectiveness if duration  $\leq 8$  weeks:

	Yes	No	Theoretical date not yet reached	Missing
RVS12	109 (96.5 %)	4 (3.5 %)	0	22
RVS24	52 (91.2 %)	5 (8.8 %)	0	78

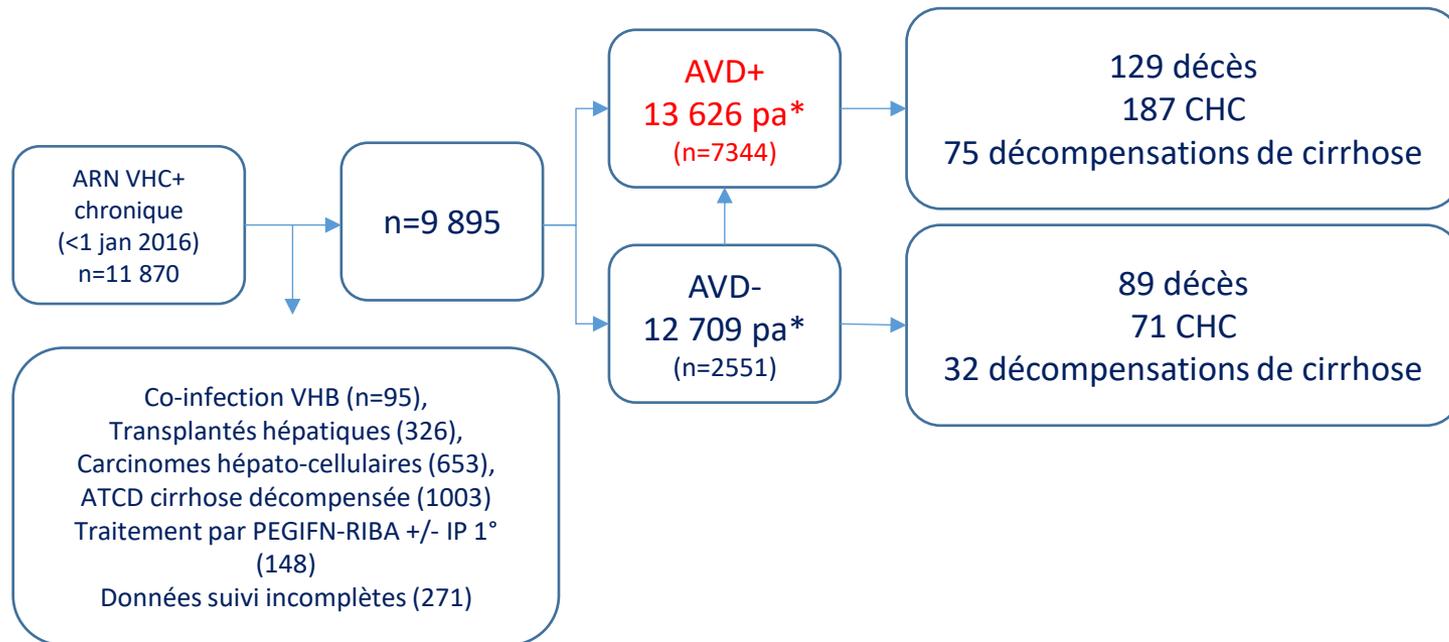
Table 3.4b: effectiveness if  $8 < \text{duration} \leq 12$  weeks:

	Yes	No	Theoretical date not yet reached	Missing
RVS12	839 (95.9 %)	36 (4.1 %)	0	207
RVS24	559 (94.4 %)	33 (5.6 %)	4	486

Table 3.4c: effectiveness if duration  $> 12$  weeks:

	Yes	No	Theoretical date not yet reached	Missing
RVS12	107 (98.2 %)	2 (1.8 %)	0	20
RVS24	81 (96.4 %)	3 (3.6 %)	0	45

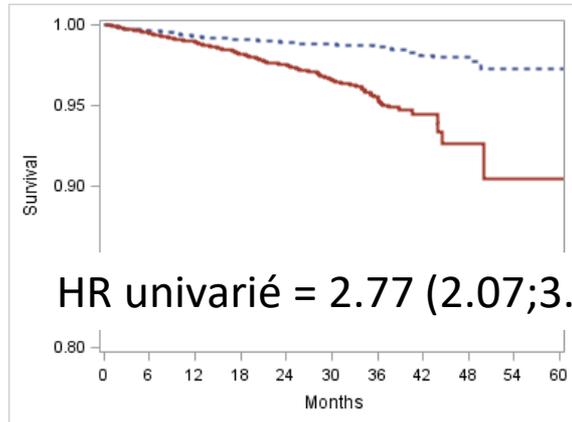
# Réduction de la mortalité avec les AVD



Interaction constante avec EMA/ANSM

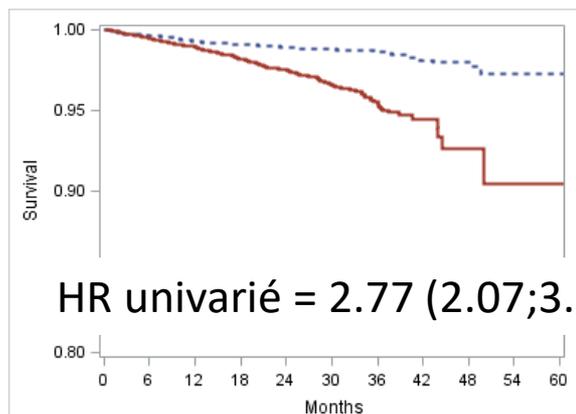
\*pa = patients-années

# Réduction du risque de CHC de novo: tous patients (n=9895) et cirrhoses (n=3039)

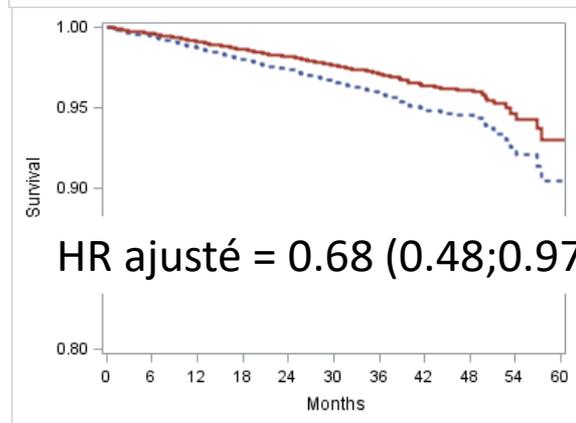


— DAA+    - - - - DAA-

# Réduction du risque de CHC de novo: tous patients (n=9895)      cirrhotoses (n=3039)

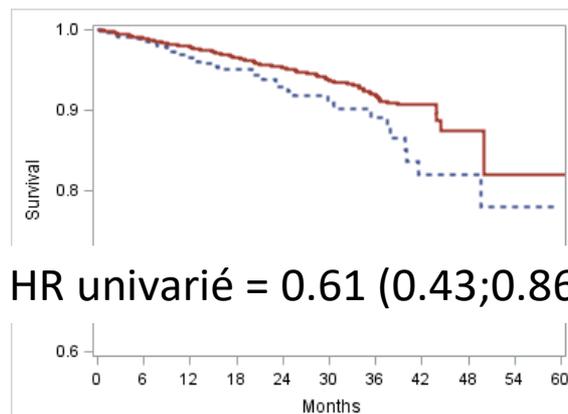


HR univarié = 2.77 (2.07;3.71)

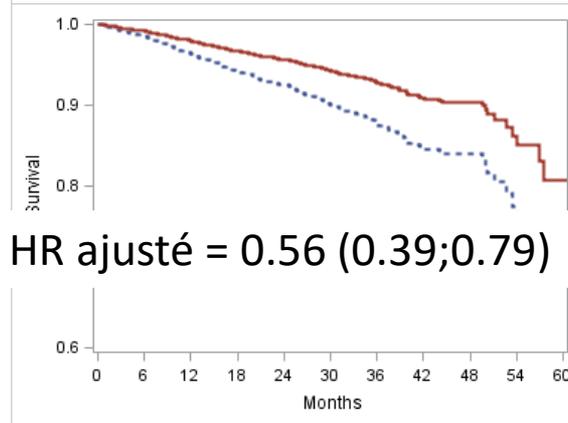


HR ajusté = 0.68 (0.48;0.97)

	Months	0	12	24	36	48	60
N at risk	DAA+	7308	5366	3368	977	57	6
	DAA-	9895	4751	2878	1337	355	10



HR univarié = 0.61 (0.43;0.86)

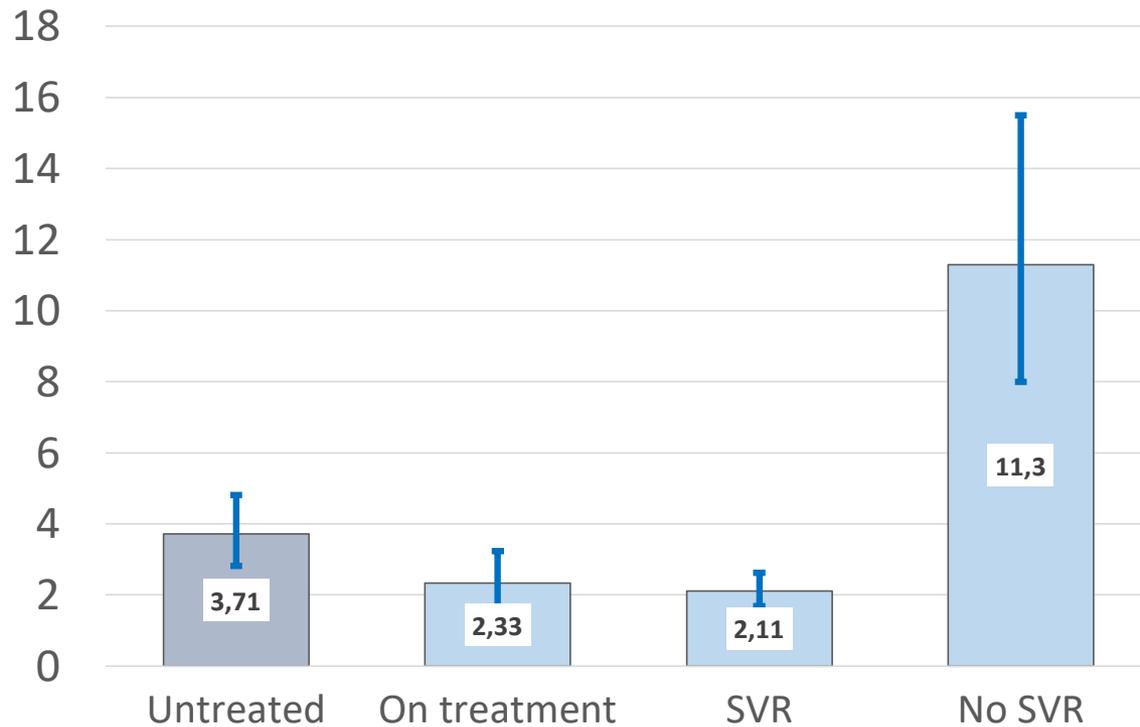


HR ajusté = 0.56 (0.39;0.79)

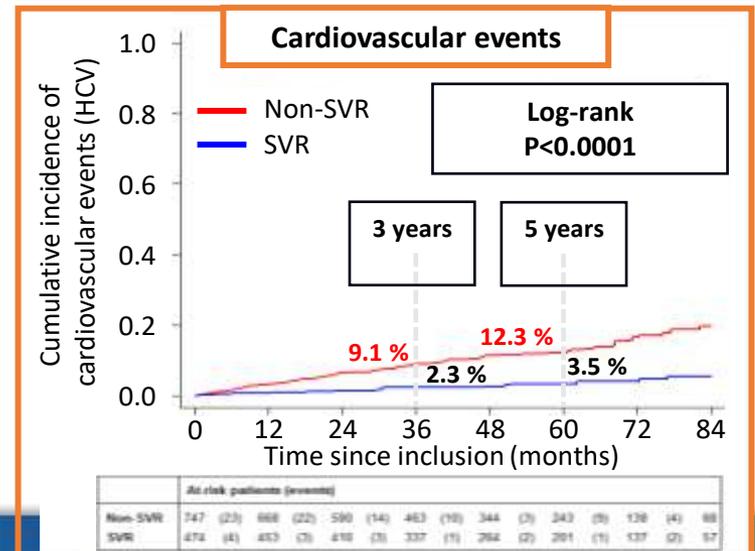
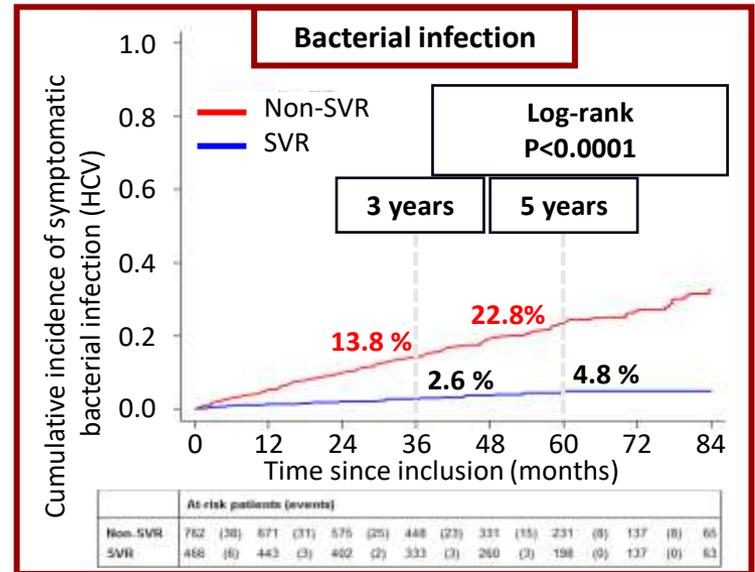
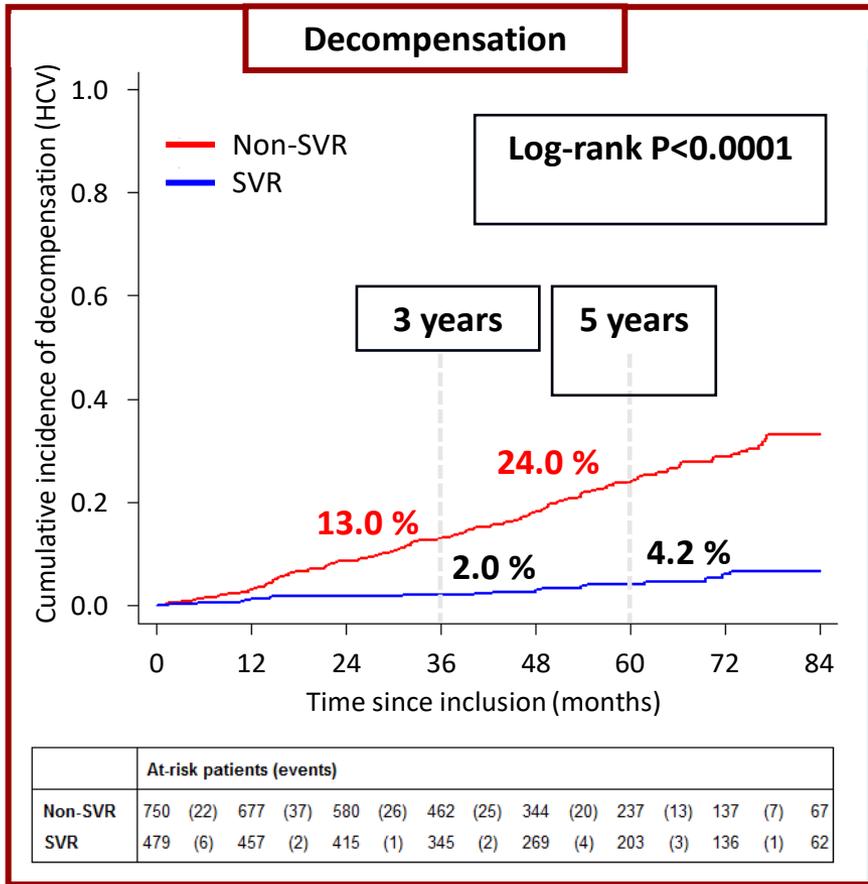
	Months	0	12	24	36	48	60
N at risk	DAA+	2789	2385	1714	574	23	2
	DAA-	3039	542	178	76	33	0

—— DAA+      - - - - DAA-

# Risque de CHC (% par an) et réponse virologique chez les cirrhotiques - ANRS CO22 Hepather



# Bénéfices de l'éradication au delà des complications hépatiques



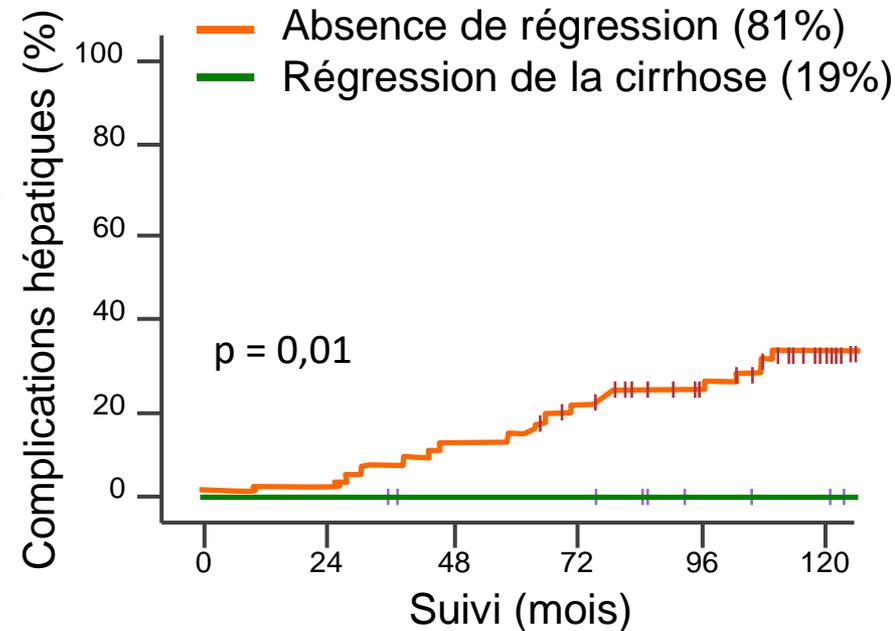
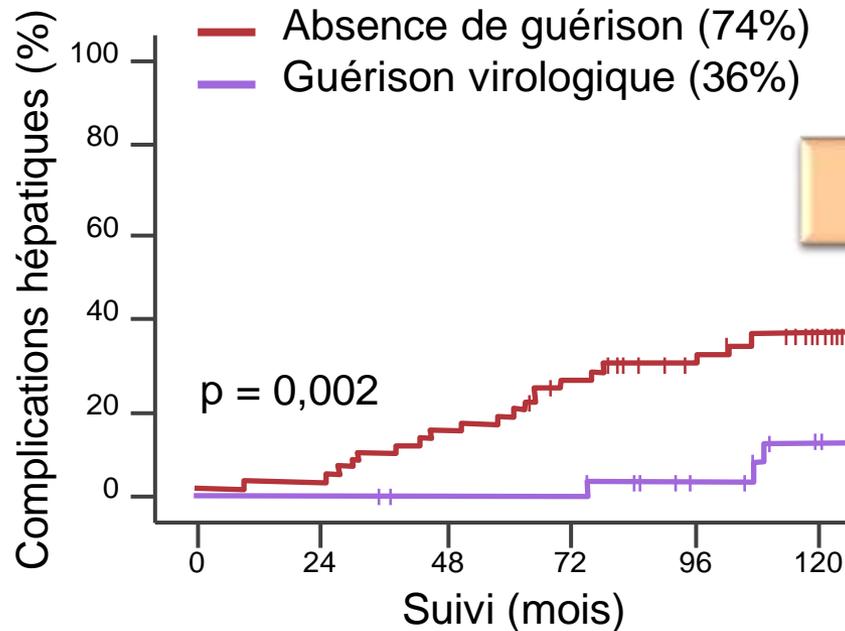
# Agenda



- Acquis de la prise en charge thérapeutique
  - Bénéfices cliniques de la RVS
  - Importance de l'évaluation et du suivi de la fibrose
  - Les enjeux de demain pour l'élimination du VHC
- 

# La régression de la cirrhose est associée à l'amélioration du pronostic

- Cohorte rétrospective française (98 patients VHC +; cirrhose sur PBH)
- PBH avant et après traitement (118 mois; régression cirrhose : F4 → F≤2)



Maladie active  
Cirrhose

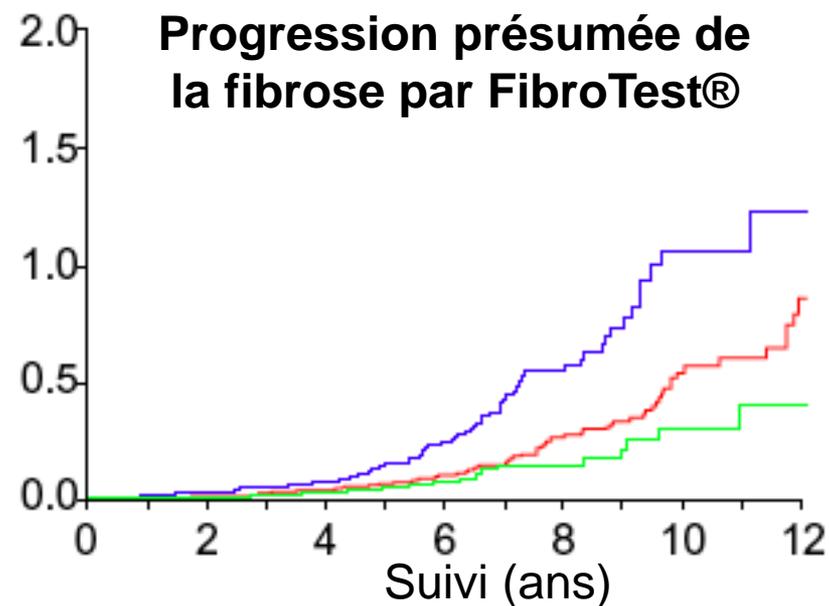
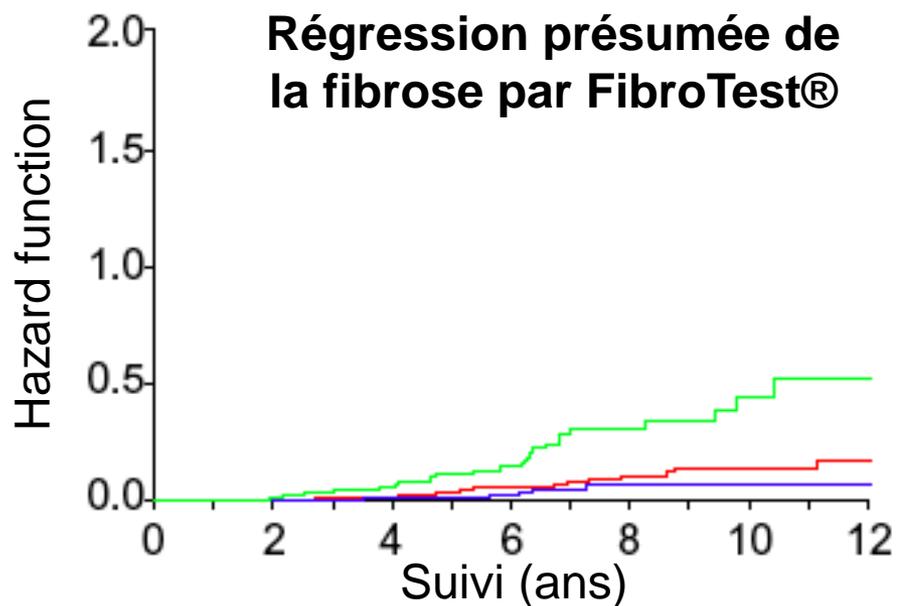
Guérison virologique  
Cirrhose

Guérison virologique  
Régression de cirrhose

# Évolution de la fibrose après guérison virologique : tests non-invasifs de fibrose



- Cohorte prospective française (933 patients VHC +; FibroTest®)
- Régression de la fibrose :  $\geq 0,2$  du score de fibrose à 10 ans

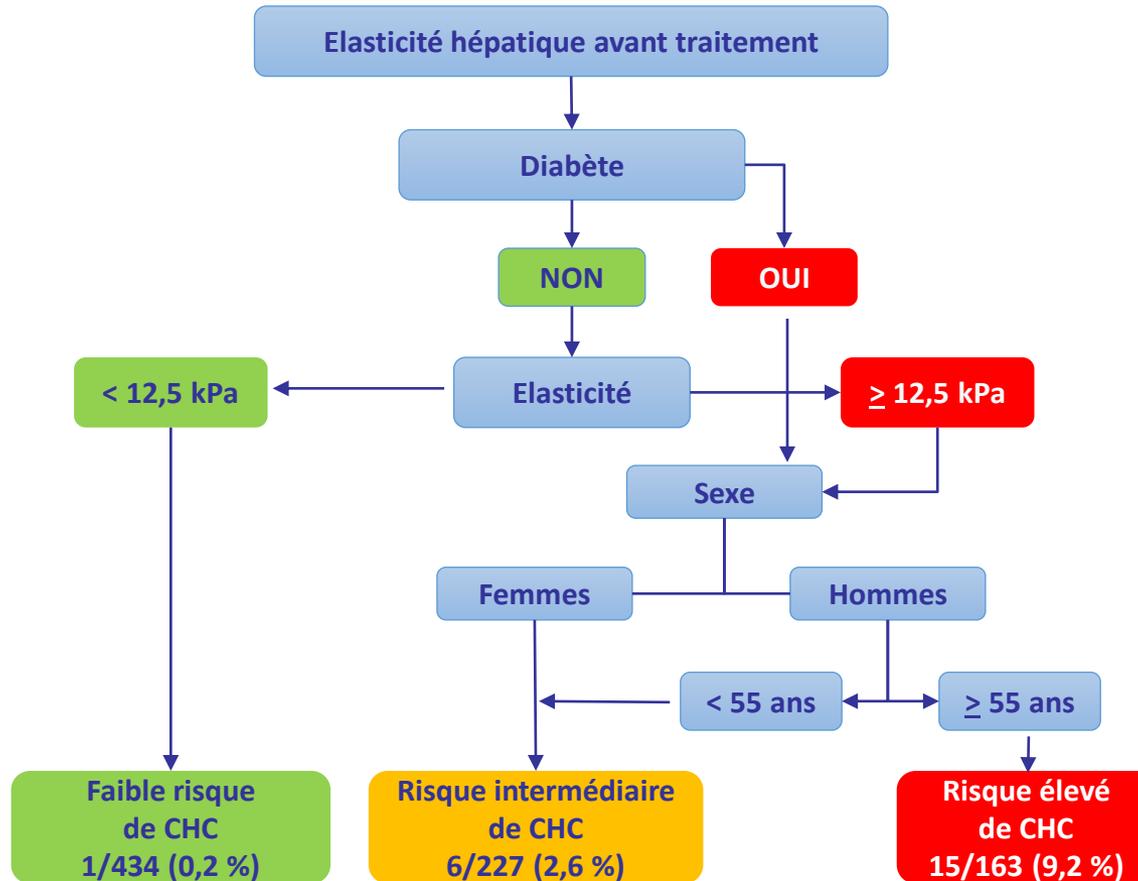


— Patients non répondeurs (n=171)/ — Patients non traités (n=424)/ — Patients avec guérison virologique (n=338)

- ➔ A 10 ans, la guérison virologique est associée à une régression lente de la fibrose évaluée par FibroTest® et à une régression de la cirrhose de 5% seulement
- ➔ Possibilité de progression de la fibrose évaluée par FibroTest® chez les patient guéris

# L'évolution de l'élasticité hépatique après RVS n'est pas prédictive de CHC

## Algorithme pour l'évaluation du risque de CHC après RVS



➔ Le diabète et l'élasticité hépatique avant traitement sont les deux principaux facteurs de risque de CHC après RVS

# Pas de Fibroscan après RVS !



- Comparaison élasticité (E) / PBH chez 10 patients après guérison (RVS)

Traitement reçu	E (kPa)	PBH	Diminution fibrose sinusoidale	PBH avant traitement	Temps entre le traitement et la 2 <sup>ème</sup> PBH (années)
1 SOF/SMV	7,6	F2F3	Oui	F3F4	2,5
2 SOF/LDV	5,9	F2F3	Non	F3	2
3 TVR/PR	6,8	F3	Oui	F4	3,5
4 SOF/SMV	6,5	F1F2	Non	F3F4	3,5
5 SOF/SMV	5,9	F3F4	Oui	F4	2
6 PROD/RBV	12,2	F3F4	Oui	F3F4	3
7 SOF/LDV	6,9	F3F4	Non	F4	3,5
8 TVR/PR	5,6	F2	Oui	F3	3
9 SOF/LDV	5,9	F2F3	Oui	F3F4	1
10 DCV/PR	5,2	F2F3	Oui	F3	5,5

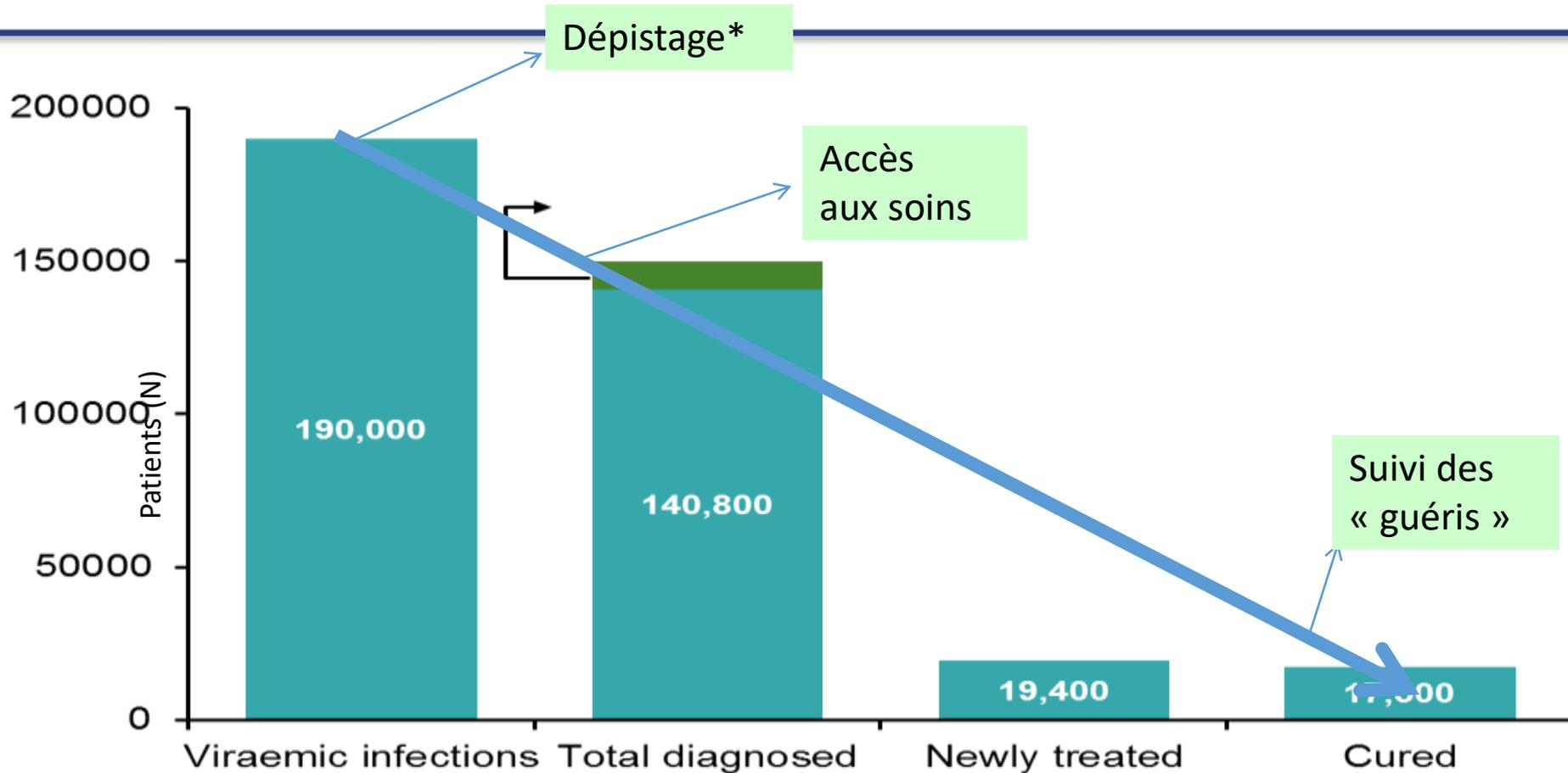
➔ Après RVS, le Fibroscan sous-estime la fibrose hépatique histologique

# Agenda



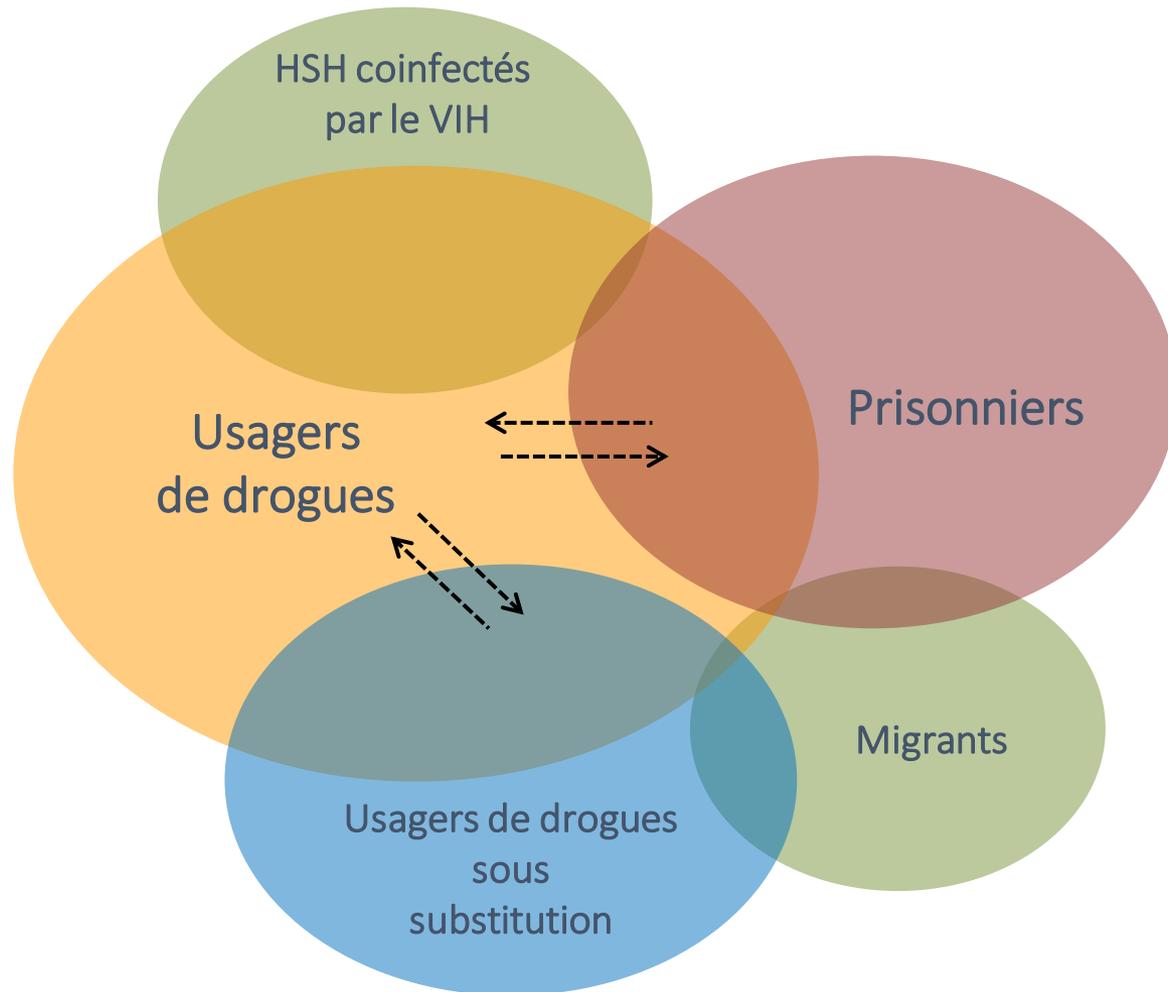
- Acquis de la prise en charge thérapeutique
  - Bénéfices cliniques de la RVS
  - Importance de l'évaluation et du suivi de la fibrose
  - Les enjeux de demain pour l'élimination du VHC
- 

# Cascade de soins du VHC en France



- New infections in 2015: 5500

# Améliorer le dépistage, l'accès aux soins des patients les plus à risque (délocaliser)



# Améliorer le dépistage : nouvelles technologies



Saliva or blood rapid antibody test

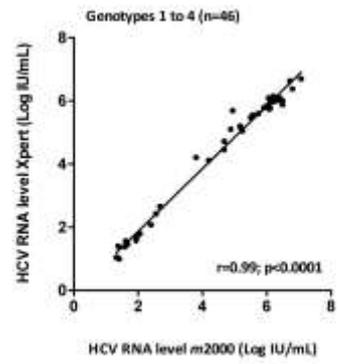
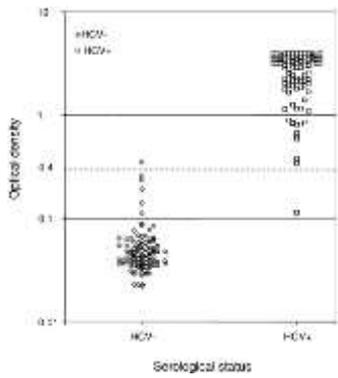


1. Prevent coagulation and make viral RNA available
2. HCV RT-PCR reagents

Point-of-care PCR test



Dried Blood Spot



Xpert HCV (Cepheid)

# Conclusions



- Des traitements antiviraux très efficaces et bien tolérés
  - Permettant une guérison virologique et une amélioration des manifestations cliniques
  - Ne dispensant pas de la surveillance clinique post-traitement des fibroses significatives et des situations avec comorbidités hépatiques
  - Nécessité d'une délocalisation du dépistage et du traitement pour l'élimination
- 