

Traitement de l'hépatite C en 2017

Recommandations

Vincent LEROY

Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie

INSERM U823

CHU de Grenoble



Conflits d'intérêts

BMS : Speaker symposium, board , soutien recherche

MSD : speaker symposium , board

Gilead : speaker symposium, board

Janssen : speaker symposium, board

Abbvie : speaker symposium, board

Intercept : board

Recommandations AFEF

- Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients qui ont une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme.

Quel bilan pré-thérapeutique?

Situation clinique

Comorbidités (ECG)
Traitement antiviral

Pharmacie

Co-médications
Interactions médicamenteuses

Virologie

Co-infections VIH, VHB
Génotype et Charge Virale

Sévérité hépatique

Tests de fibrose
Bilan de cirrhose

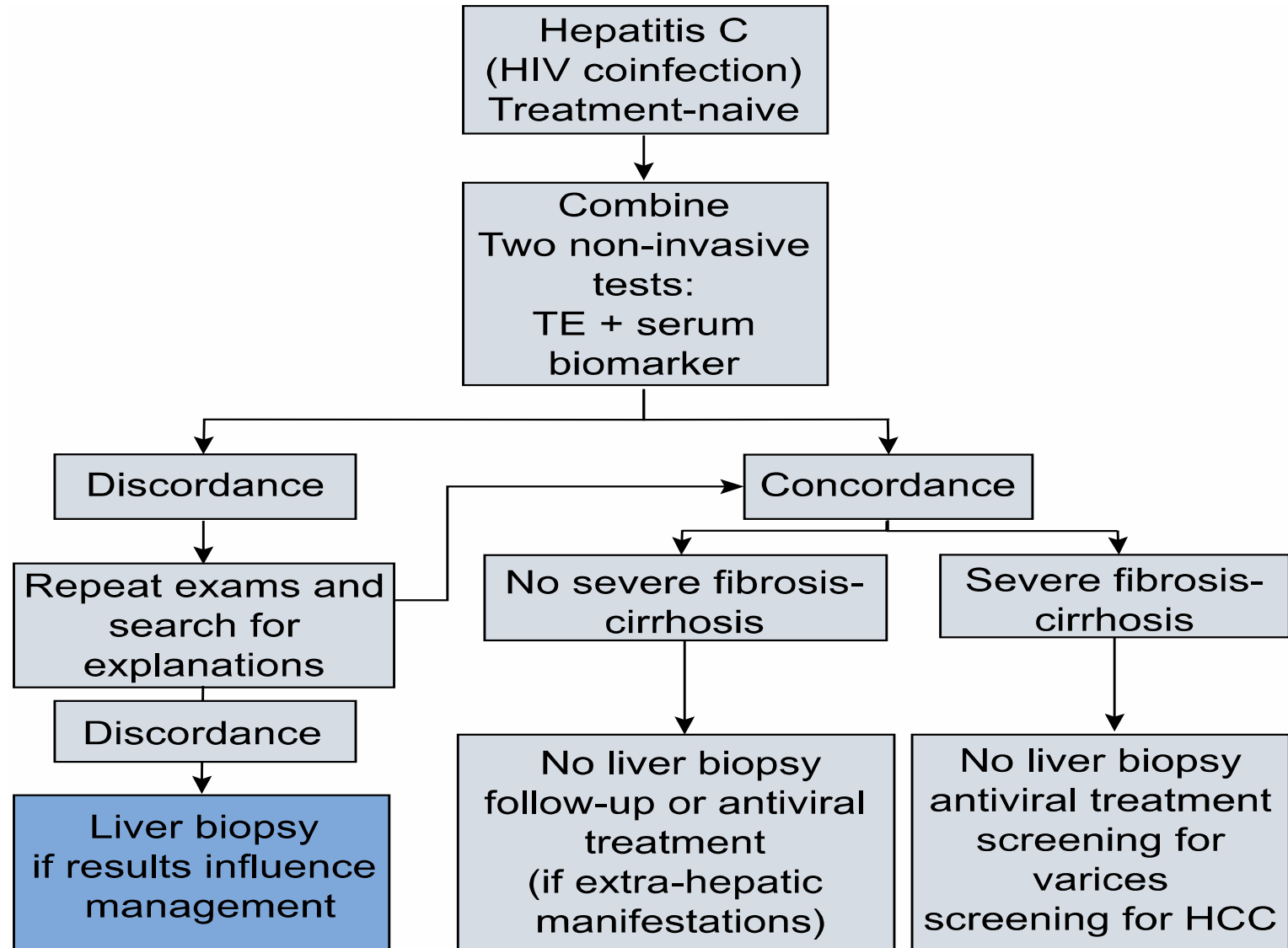
Fibrose : tests non invasifs

AFEF 2017

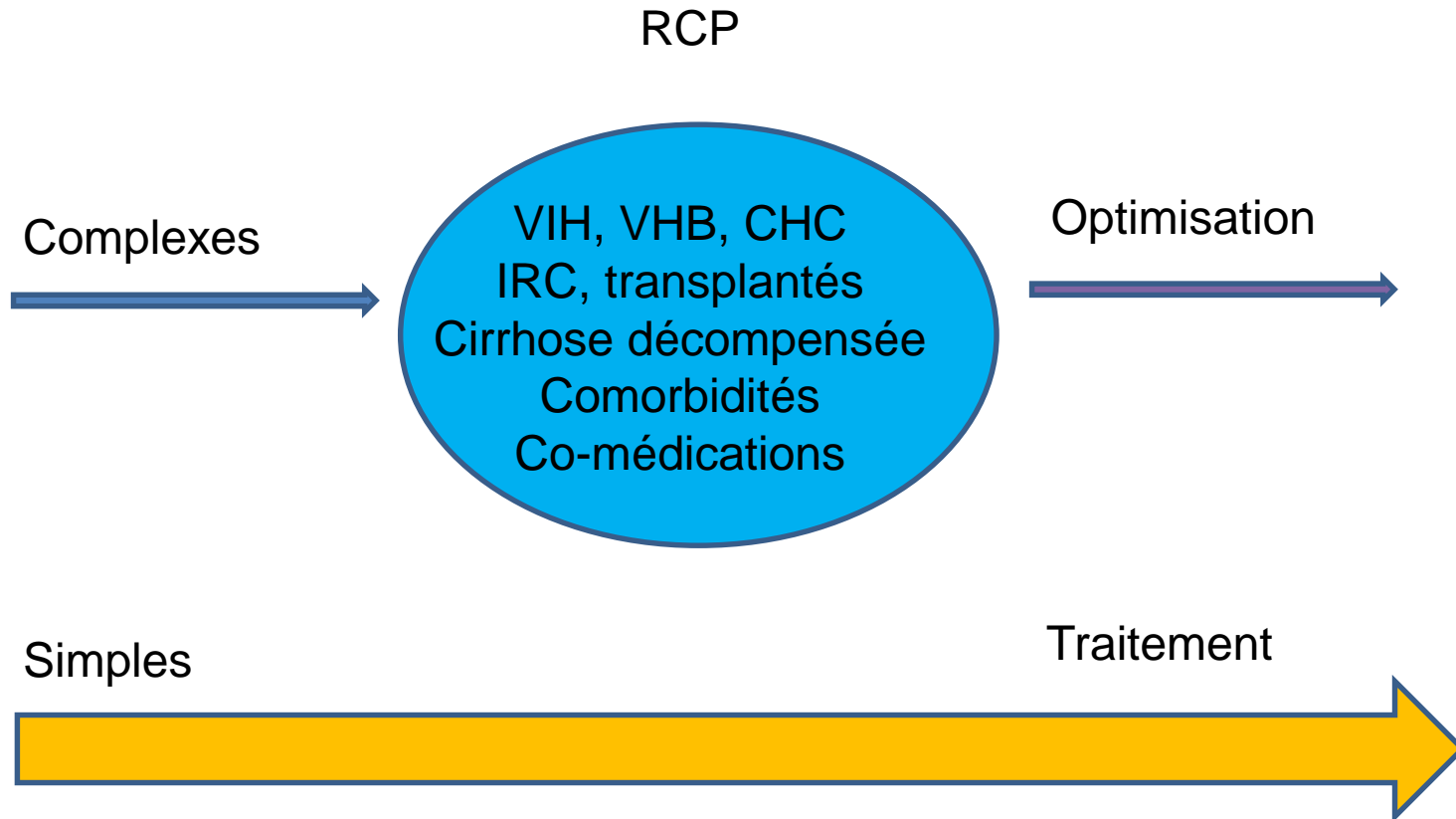
La ponction-biopsie hépatique n'est pas recommandée en cas d'hépatite virale chronique C sans comorbidité, quel que soit le résultat des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose (AE)

En cas de discordance entre les méthodes non-invasives, le résultat interprétable le plus sévère doit être pris en compte pour le suivi (AE)

EASL guidelines 2015 fibrose



RCP ou pas RCP?



Recommandations : remarques générales

AFEF



EASL



Recommandations : remarques générales

AFEF



3. Chez les patients cirrhotiques à haut risque de CHC (antécédent de carcinome hépatocellulaire, âge > 50 ans, hypertension portale, syndrome métabolique, consommation d'alcool, coinfection virale, score de Child B ou C), une imagerie en coupe avant traitement doit être discutée (AE)

EASL



- Treatment can be shortened to 8 weeks in treatment-naïve patients without cirrhosis if their baseline HCV RNA level is below 6 million (6.8 Log) IU/ml. This should be done with caution in patients with F3 fibrosis (**B1**).

Options thérapeutiques actuelles : selon le génotype

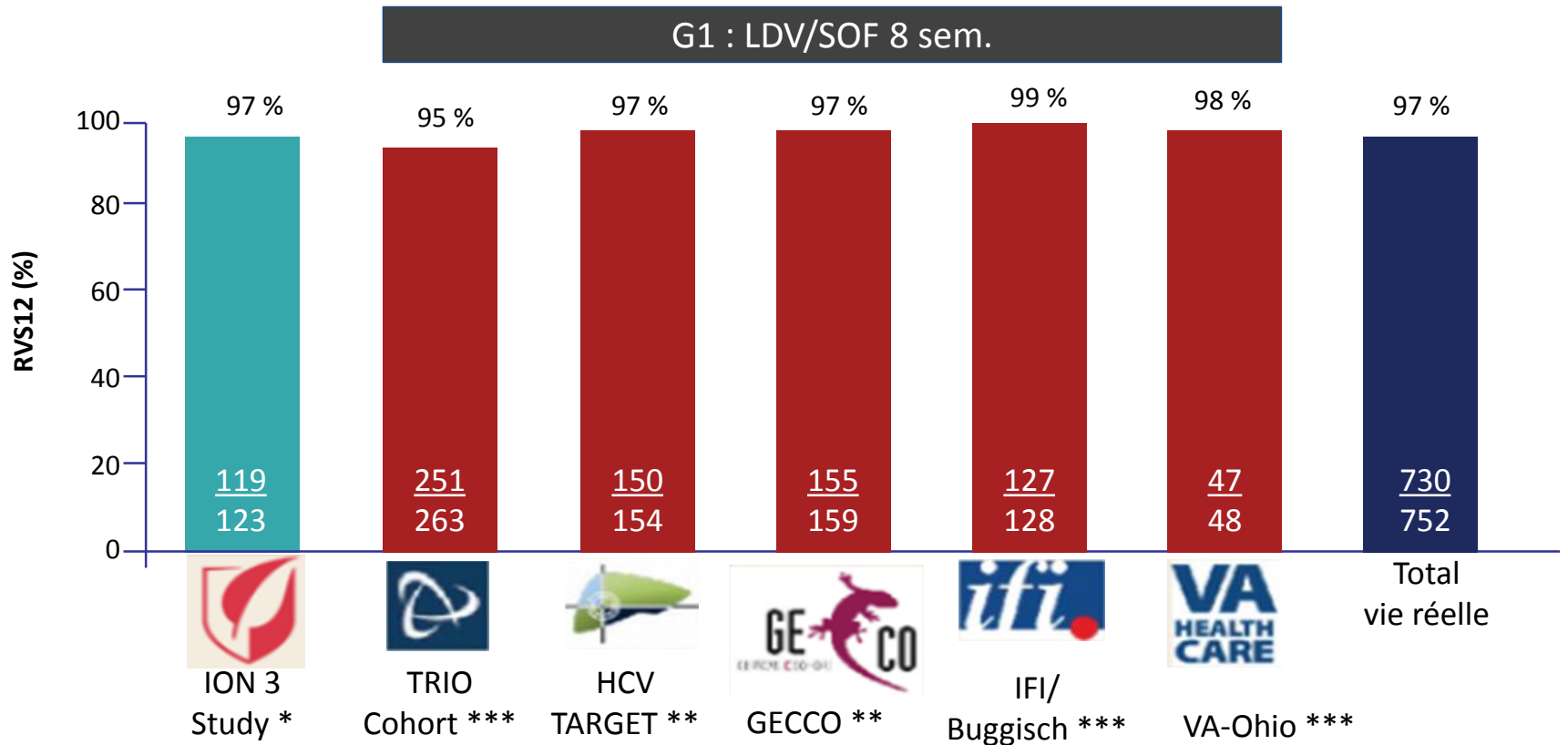
	NS5b	NS5a	NS3
GRZ/ELB 1,4		Elbasvir	Grazoprevir
SOF / DCV 1-6	Sofosbuvir	Daclatasvir	
SOF / DCV 1-6	Sofosbuvir	Velpatasvir	
SOF / LDV 1,4	Sofosbuvir	Ledipasvir	
3D 1,4	Dasabuvir	Ombitasvir	Paritaprévir/r



Durée : 8 à 24 semaines, avec ou sans RBV

Génotype 1 non cirrhotique : Sofosbuvir + Ledipasvir

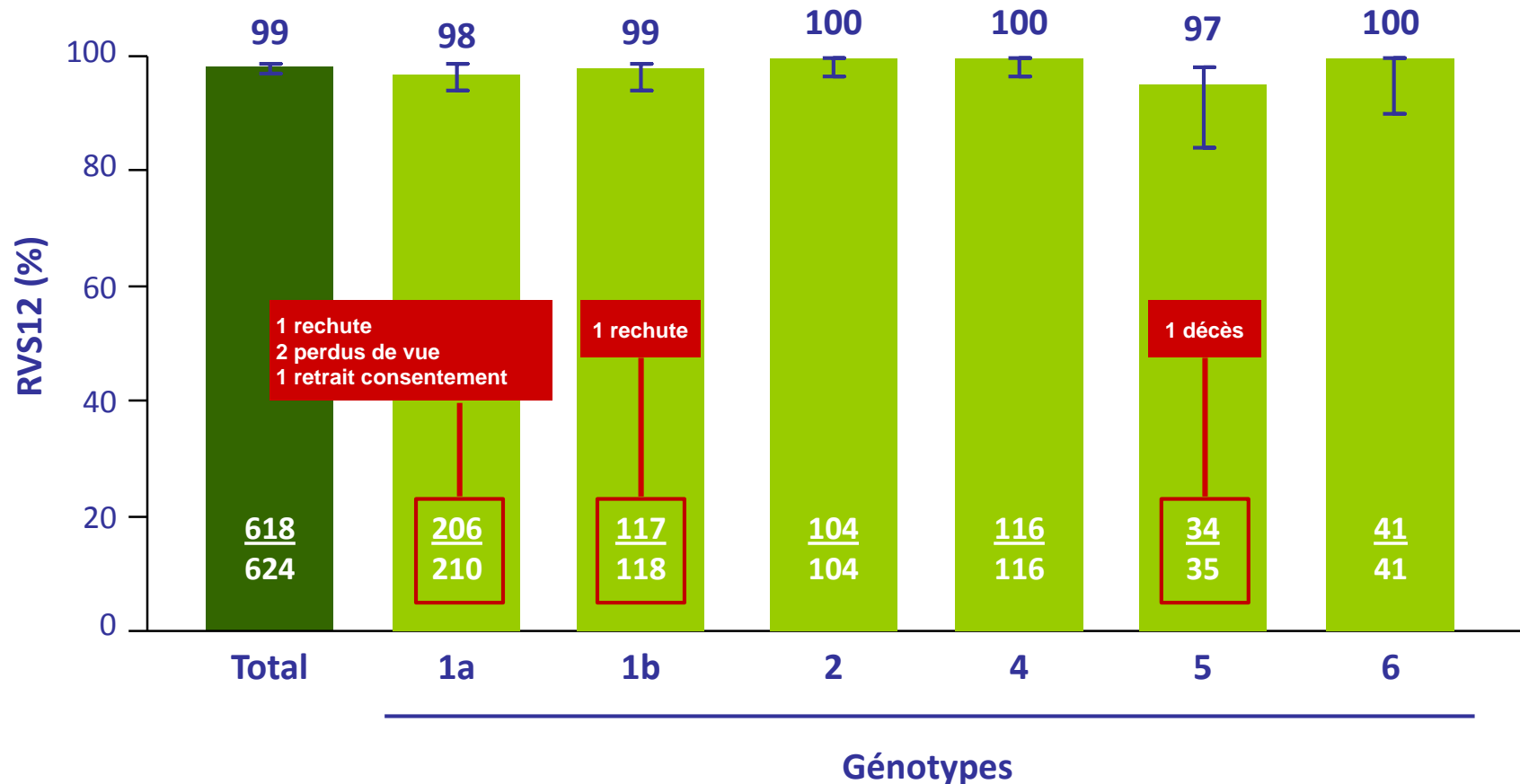
RVS12 dans ION-3 comparée aux cohortes vie réelle



* Analyse post hoc ** Per protocole ***analyse ITT

Astral 1: sofosbuvir + velpatasvir 12 semaines

RVS 12 selon le génotype



GARNET : Un traitement court de 8 semaines

Patients infectés par le VHC traités par Viekirax et Exviera

génotype G1b,

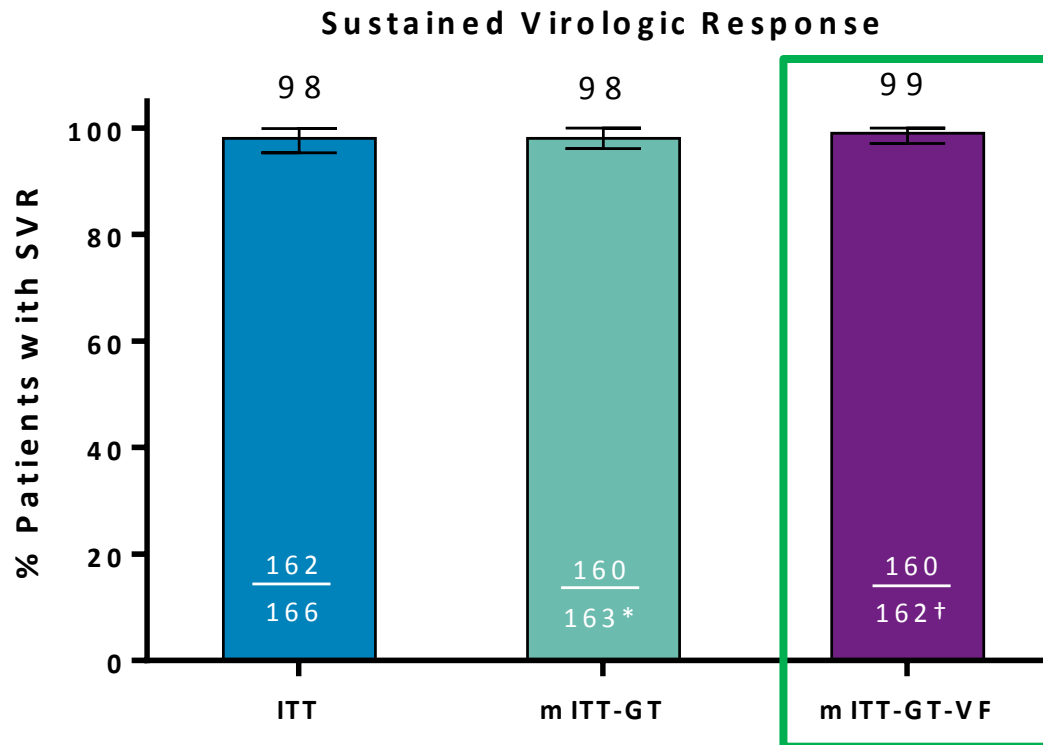
non-cirrhotiques (FibroScan score < 12,5 kPa ou FibroTest ≤ 0,72 and APRI ≤ 2)

naïfs de traitement

ITT : Tout patient ayant reçu au moins une dose de traitement

mITT-GT : ITT modifié exclut 3 patients sans GT1b

mITT-GT-VF : mITT-GT population excluant les échecs non-virologiques †

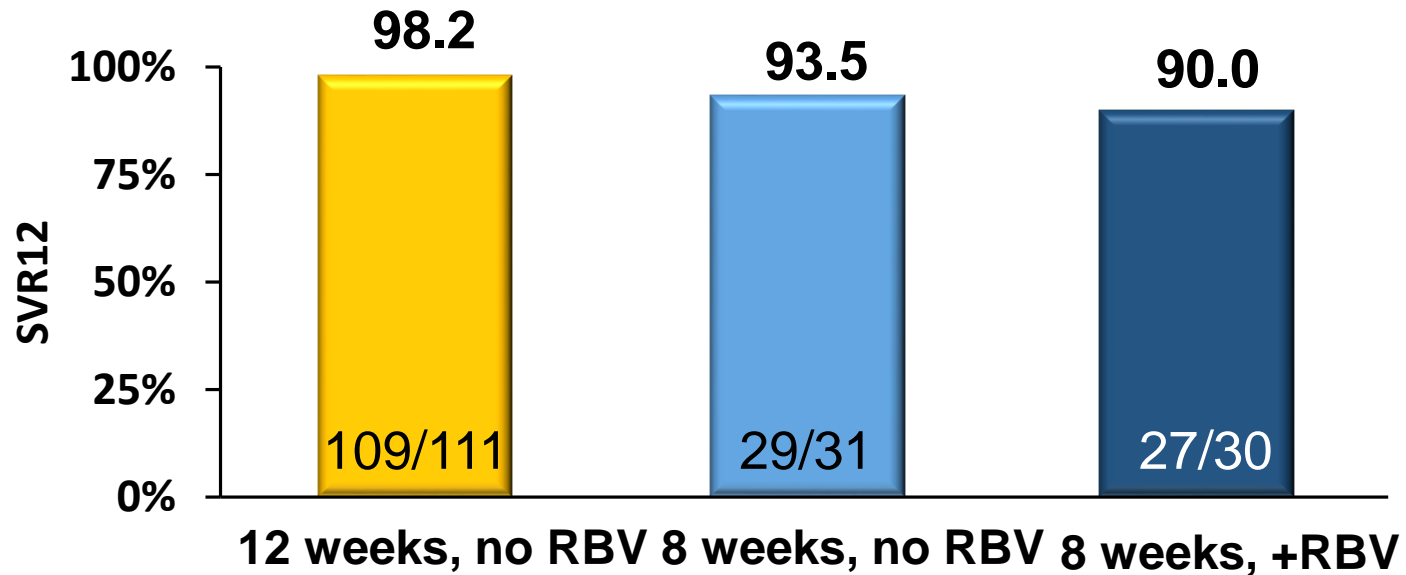


Echec virologique chez 3 patients, dont un a été identifié G6 secondairement

* Patients G1a, G1d, et G6

†Un arrêt prématuré (non-compliant)

G1b non cirrhotiques : Grazoprevir + elbasvir



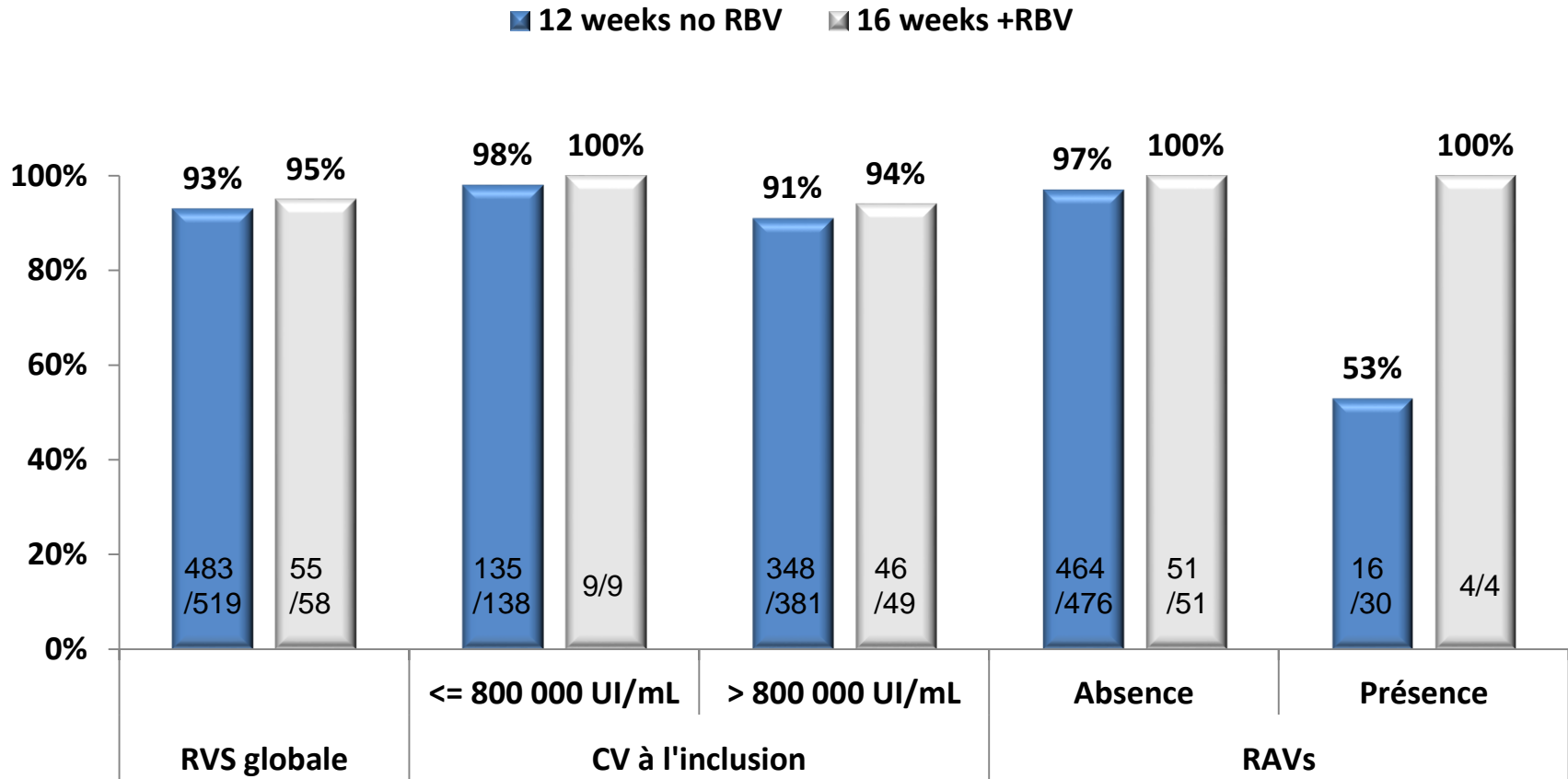
SVR12 (mFAS [†])	99.1% (109/110)	93.5% (29/31)	93.1% (27/29)
Relapse	1	2	2
On-treatment failure	0	0	0
Admin discontinuation	1 [‡]	0	1 [‡]

*Full analysis set includes all patients who received ≥ 1 dose of study medication

[†]Modified full analysis set (mFAS) excludes patients who discontinued treatment due to reasons unrelated to study medication

[‡] 2 patients lost-to-follow-up

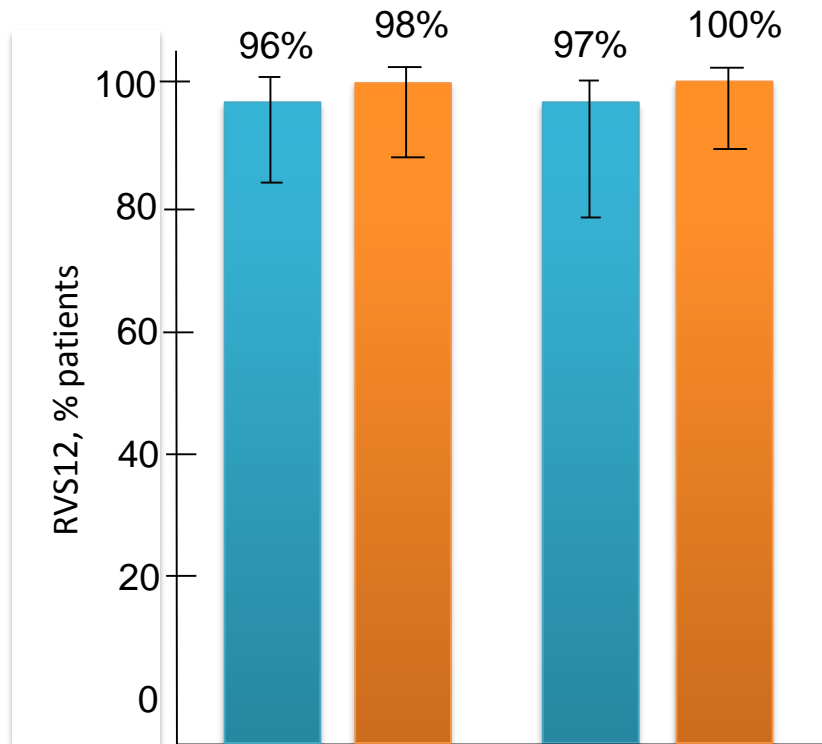
G1A NON CIRRHOTIQUES : GRAZOPREVIR + ELBASVIR



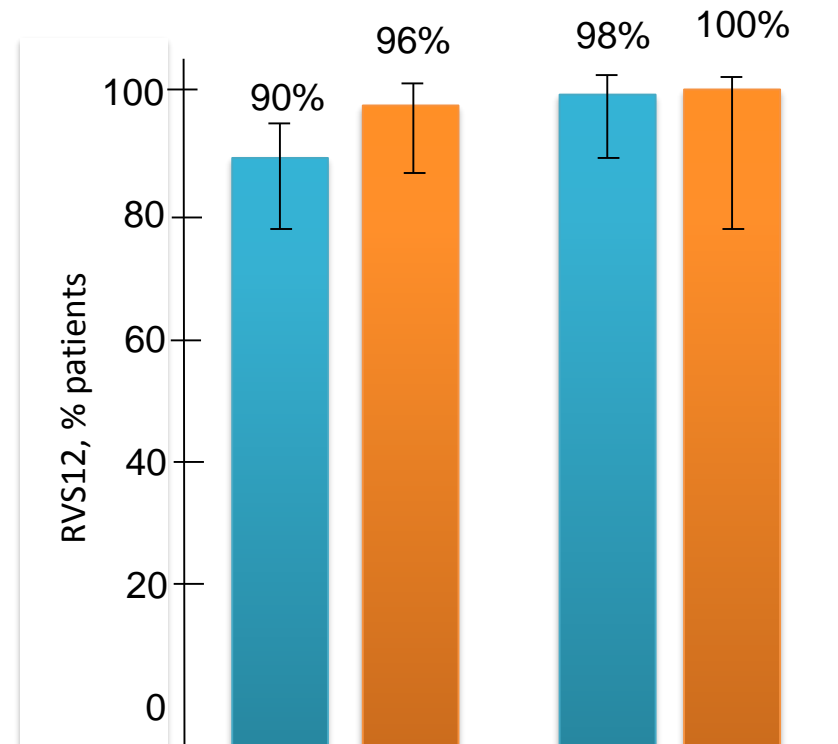
Cirrhotosiques 1,4,5,6 Sofosbuvir + ledipasvir

Malades cirrhotiques de génotype 1

Malades naïfs



Malades en échec



Durée (S)

12

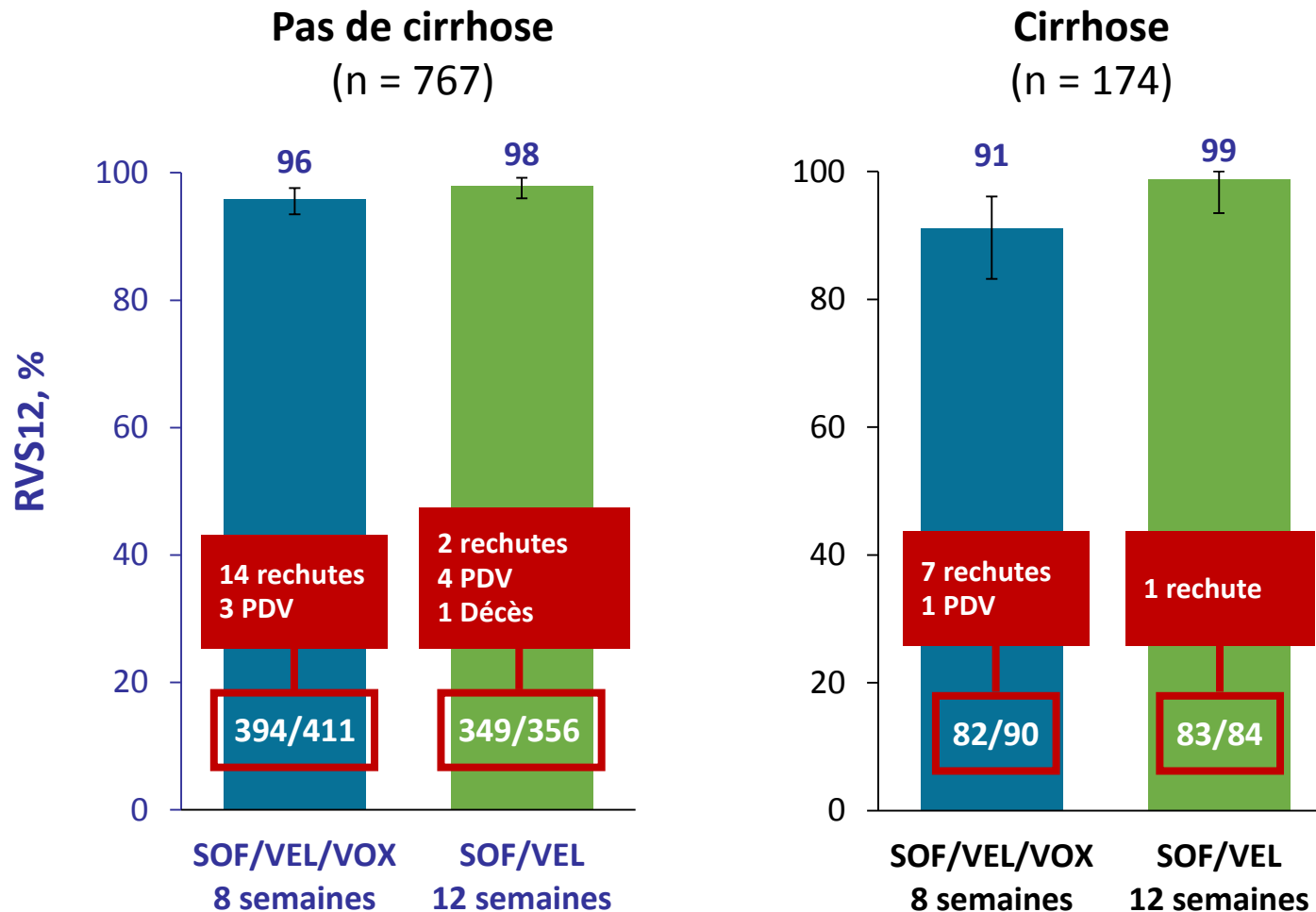
24

■ Sans ribavirine ■ Avec ribavirine

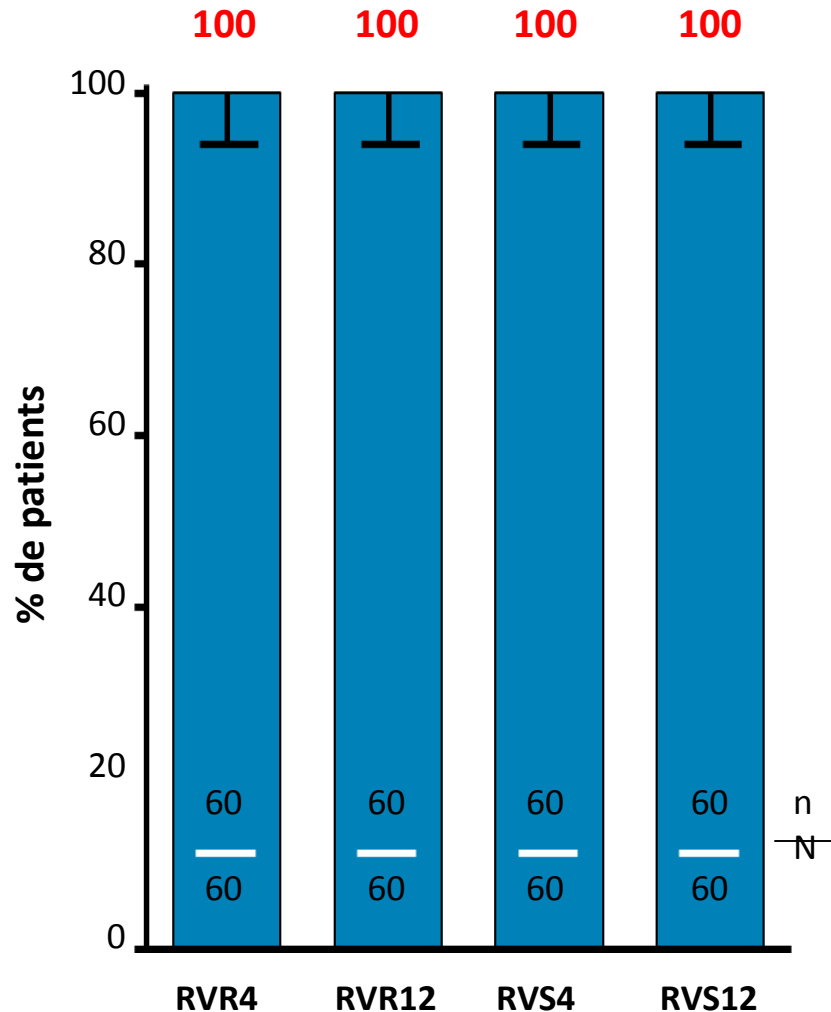
12

24

Polaris 2 : SOF/VEL 12 semaines : cirrhotiques G1

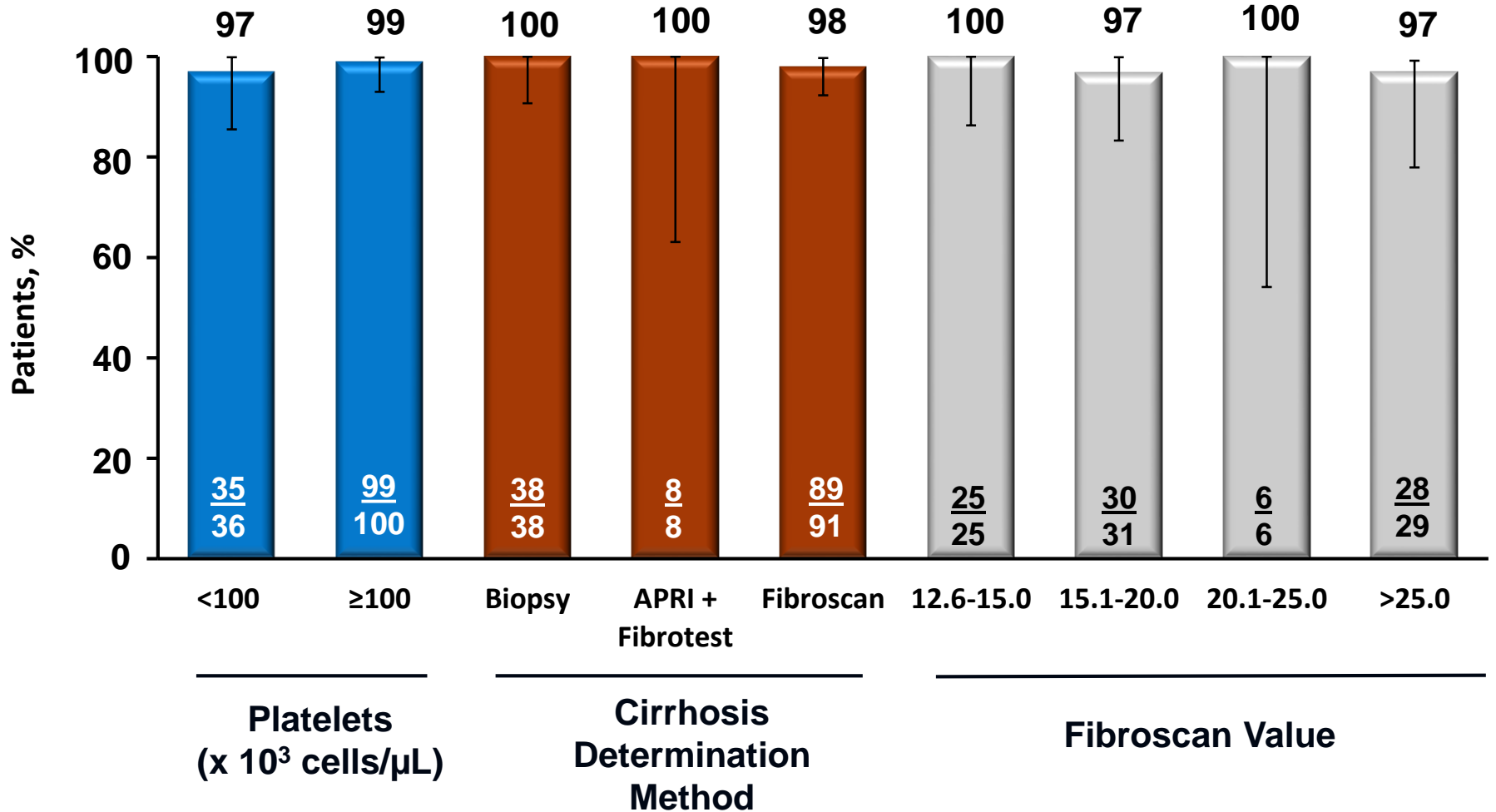


TURQUOISE-III : PrOD chez les cirrhotiques G1



- 📌 L'ensemble des 60 patients a obtenu une diminution de l'ARN du VHC (<LLOQ) à la semaine 4
- 📌 Tous les patients sont arrivés au bout du traitement
- 📌 Une RVS12 a été obtenue pour 100% des patients

Cirrhotos G1 : grazoprevir + elbassvir



Données poolées

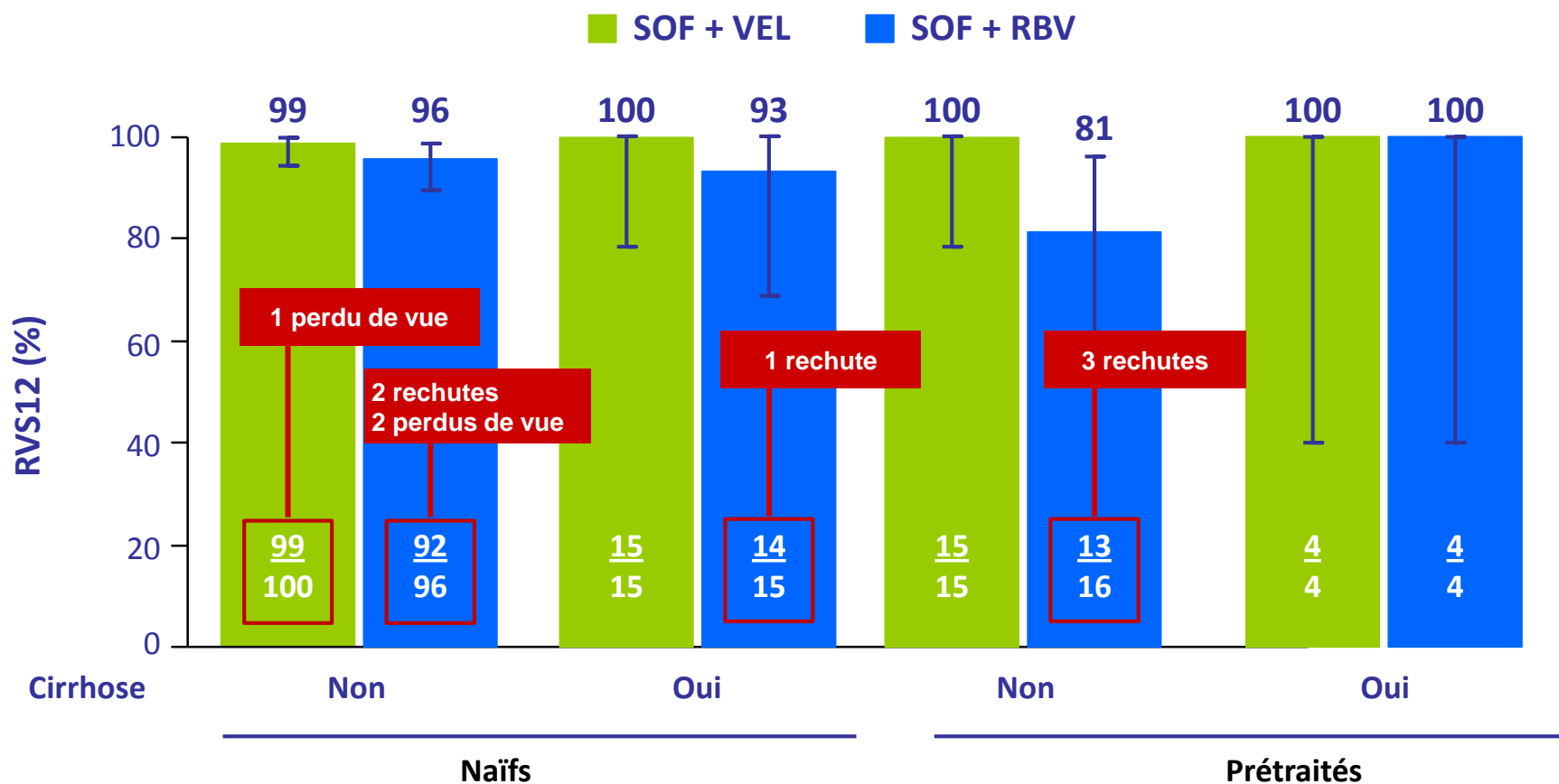
§mFAS (modified full analysis set) excludes patients who discontinued treatment for reasons unrelated to study medication

Recommandations AFEF 2017 : génotype 1

- **Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)**
- **Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques (A)**
- **Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)**
- **Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a, avec une charge virale < 800 000 UI/ml (5,9 log₁₀ UI/ml) (A)**
- **Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 8 semaines chez les patients jamais traités de génotype 1b sans fibrose sévère (A). Pour les autres patients de génotype 1b, Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines (A).**

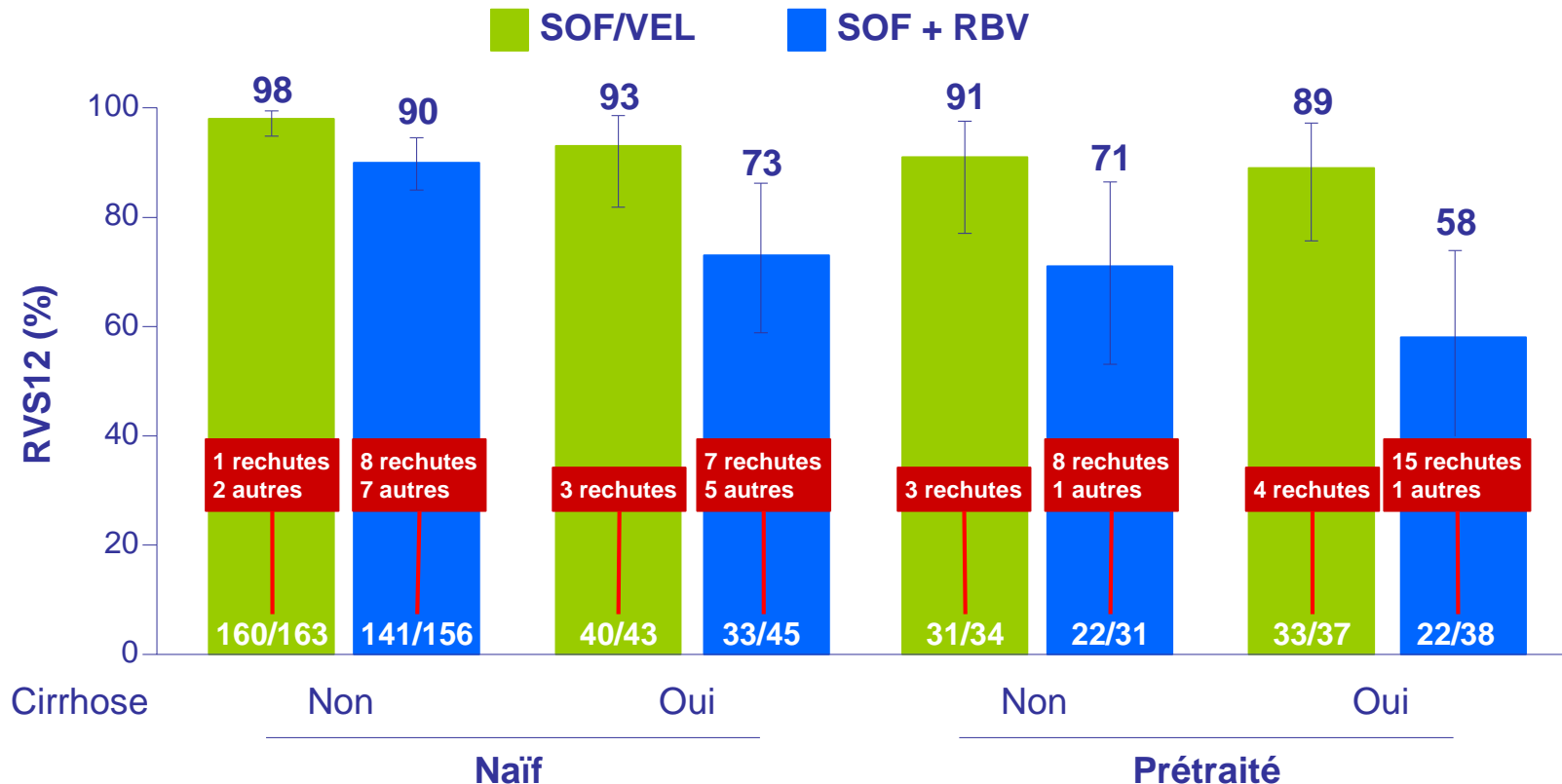
ASTRAL 2 : sofosbuvir/velpatasvir (génotype 2)

RVS12 selon la présence ou non d'une cirrhose et le traitement antérieur



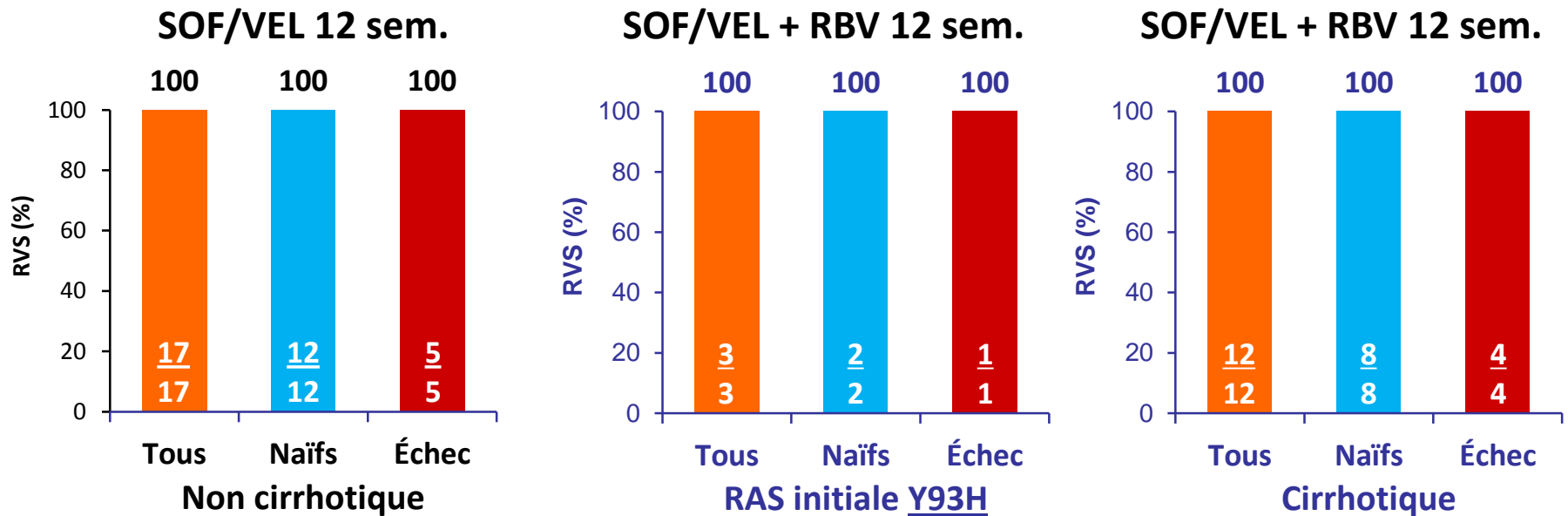
Astral 3: Sofosbuvir/velpatasvir (génotype 3)

RVS12 en fonction de la cirrhose ET du traitement antérieur



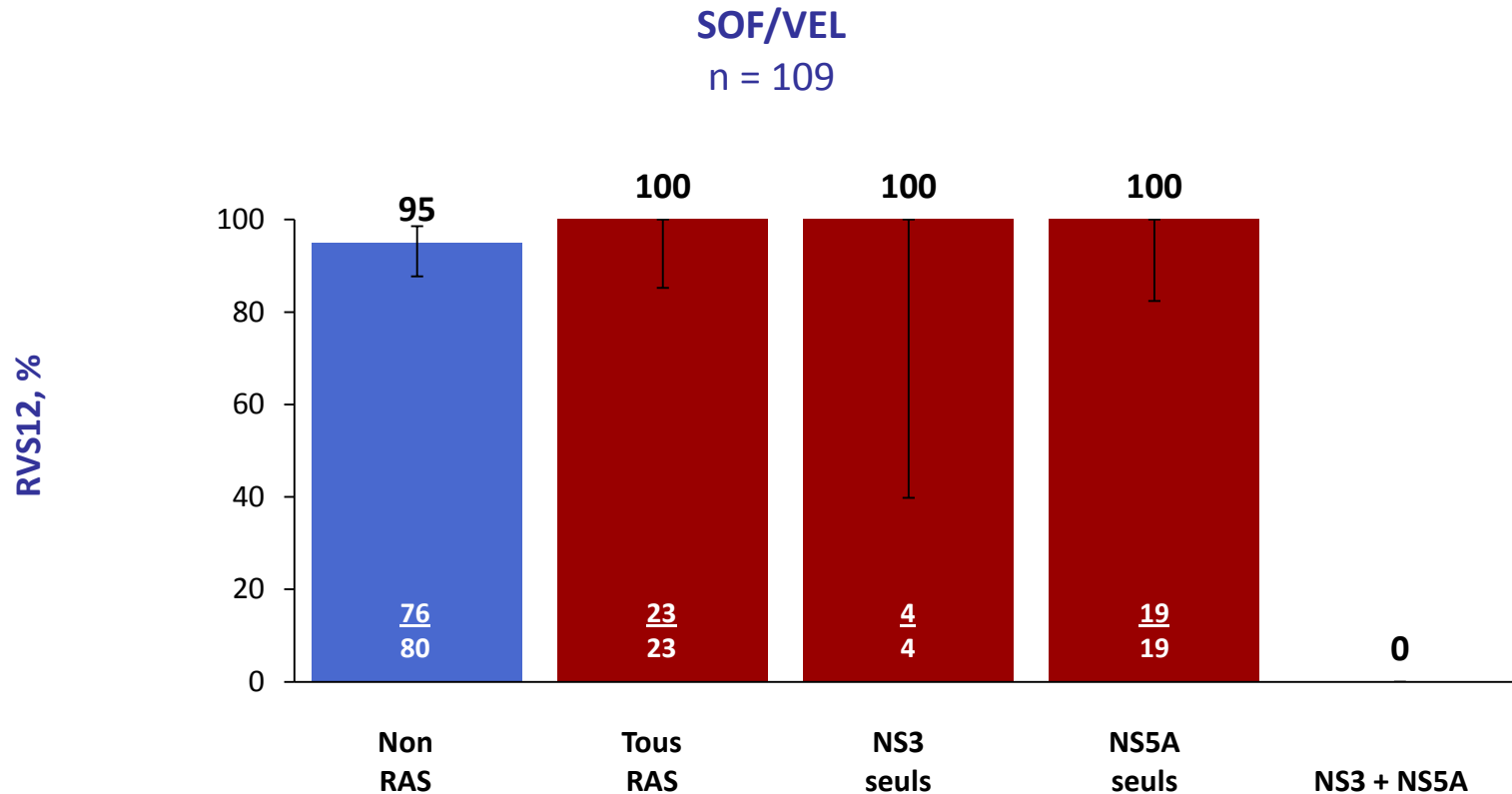
➔ 89 % RVS chez les patients cirrhotiques et en échec de traitement

Faut-il ajouter la ribavirine?



- ➔ Les RAS NS5A avant traitement sont rares : 10 % des patients
- ➔ L'ajout de la RBV est peut être utile chez les patients cirrhotiques !

Quel est l'impact des RAS?



Génotype 3 : recommandations AFEF

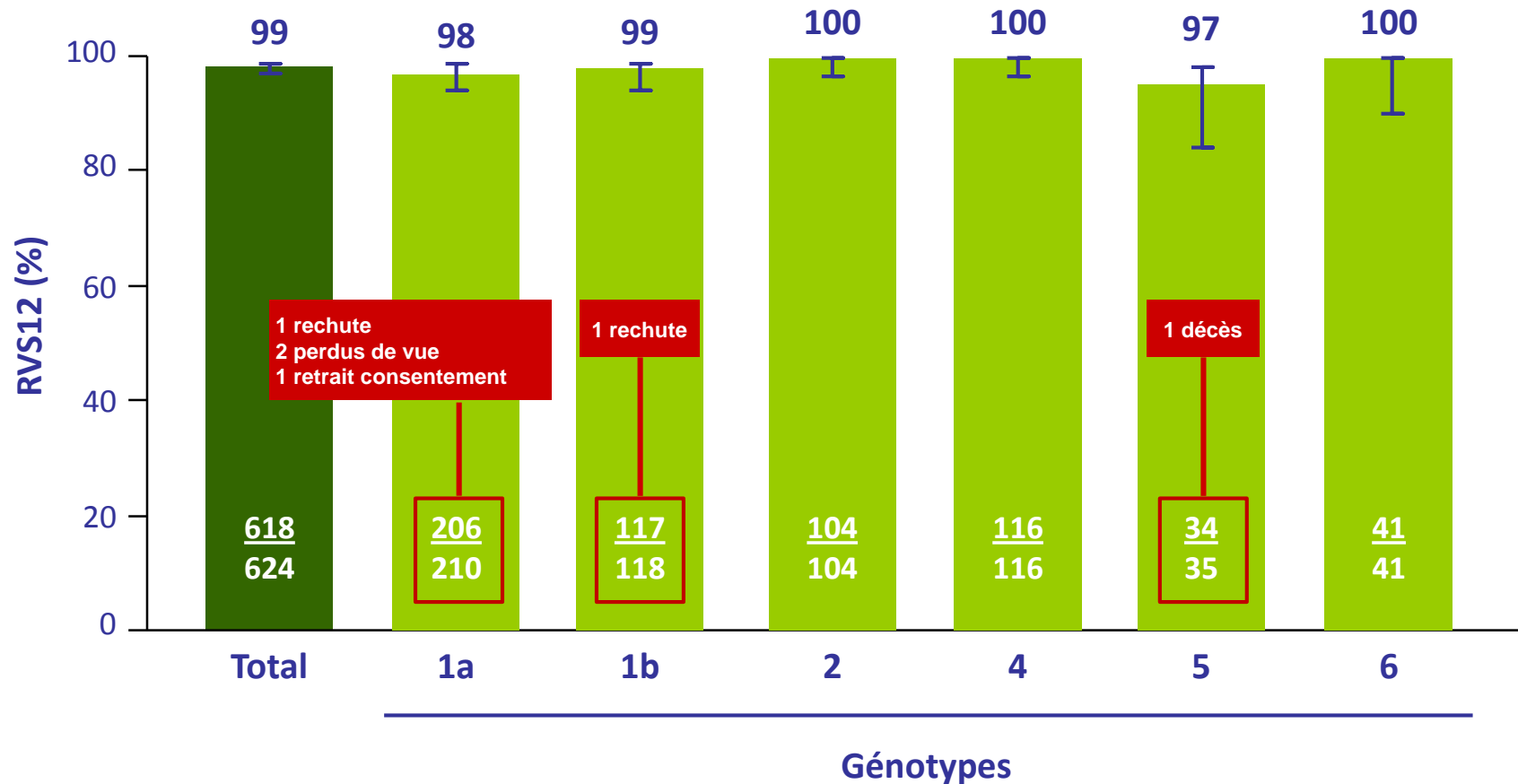
1. Chez les patients de génotype 3, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)

Génotype 3 : recommandations EASL

- Patients infected with HCV genotype 3 can be treated with the fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg) and velpatasvir (100 mg) in a single tablet administered once daily, with or without ribavirin (**A1**).
- Treatment-naïve patients without cirrhosis should be treated with the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks without ribavirin (**A1**).
- If no NS5A resistance testing is performed, treatment-experienced patients without cirrhosis, as well as treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated cirrhosis, should be treated with the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) (**A1**).
- If reliable NS5A resistance testing is performed, treatment-experienced patients without cirrhosis, as well as treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated cirrhosis, with the NS5A RAS Y93H detectable at baseline should be treated with the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively). Patients without the NS5A RAS Y93H at baseline should receive the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir for 12 weeks without ribavirin (**A1**).
- NS5A resistance testing for HCV genotype 3 may be technically challenging, so that a reliable result is not guaranteed in all cases (**B2**).
- Patients with contraindications to the use of ribavirin or with poor tolerance to ribavirin on treatment should receive the combination of sofosbuvir and velpatasvir for 24 weeks without ribavirin (**C1**).

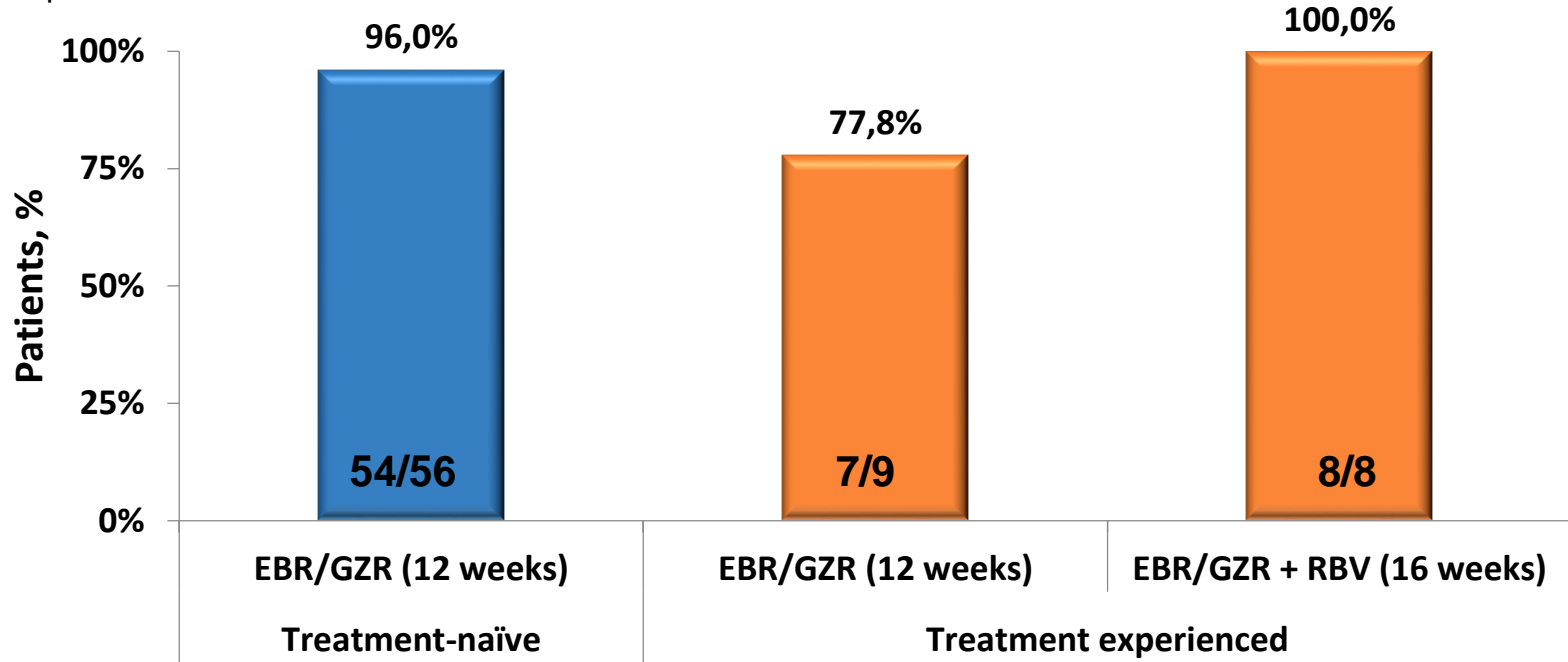
Génotype 4: sofosbuvir+velpatasvir (Astral 1)

RVS 12 selon le génotype



Génotype 4 : grazoprevir elbasvir

Treatment-naïve : C-SCAPE, C-EDGE TN, C-EDGE CO-IFXN
 Treatment Experienced : C-EDGE TE



Relapse	1	1	0
On-treatment failure	0	0	0
Discon. due to AE	0	1	0
Lost to follow-up	1	0	0

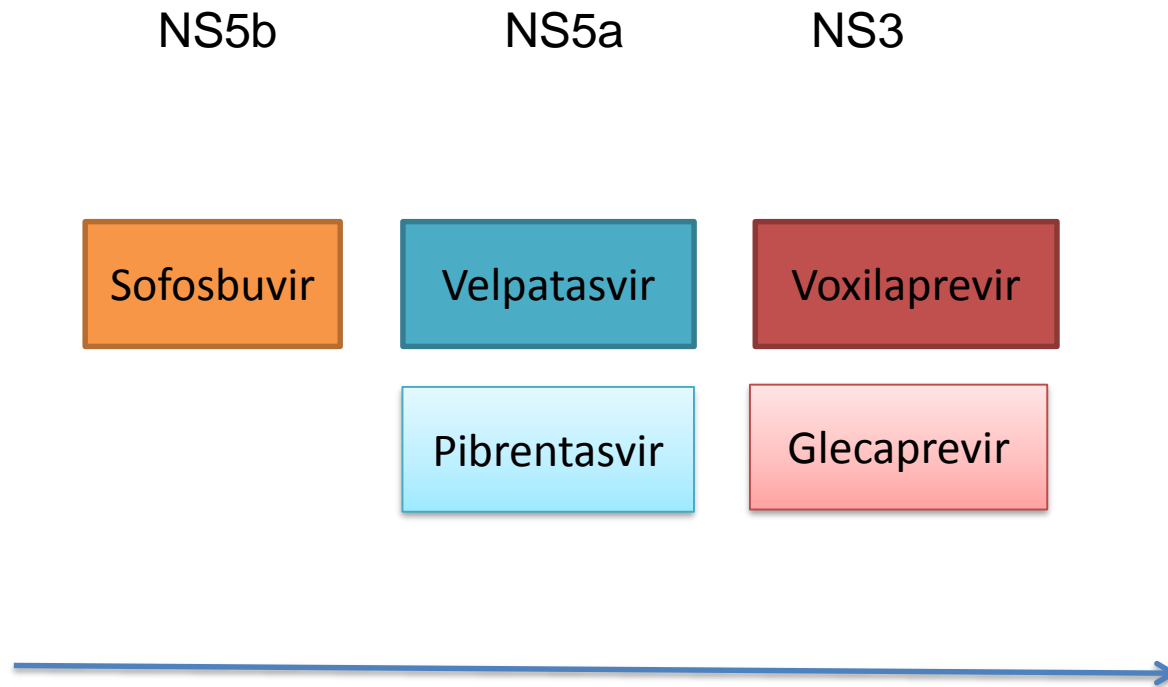
Recommandations EASL vs AFEF

1. Chez les patients de génotype 4, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients jamais traités (B)

- Patients infected with HCV genotype 4 can be treated with the fixed-dose combination of grazoprevir (100 mg) and elbasvir (50 mg) in a single tablet administered once daily (**A1**).
- Treatment-naïve patients infected with genotype 4 with or without compensated cirrhosis should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks without ribavirin (**A1**).
- By analogy to genotype 1a patients, treatment-experienced patients infected with genotype 4 with or without compensated cirrhosis with an HCV RNA level at baseline >800,000 IU/ml should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 16 weeks with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) (**B2**).

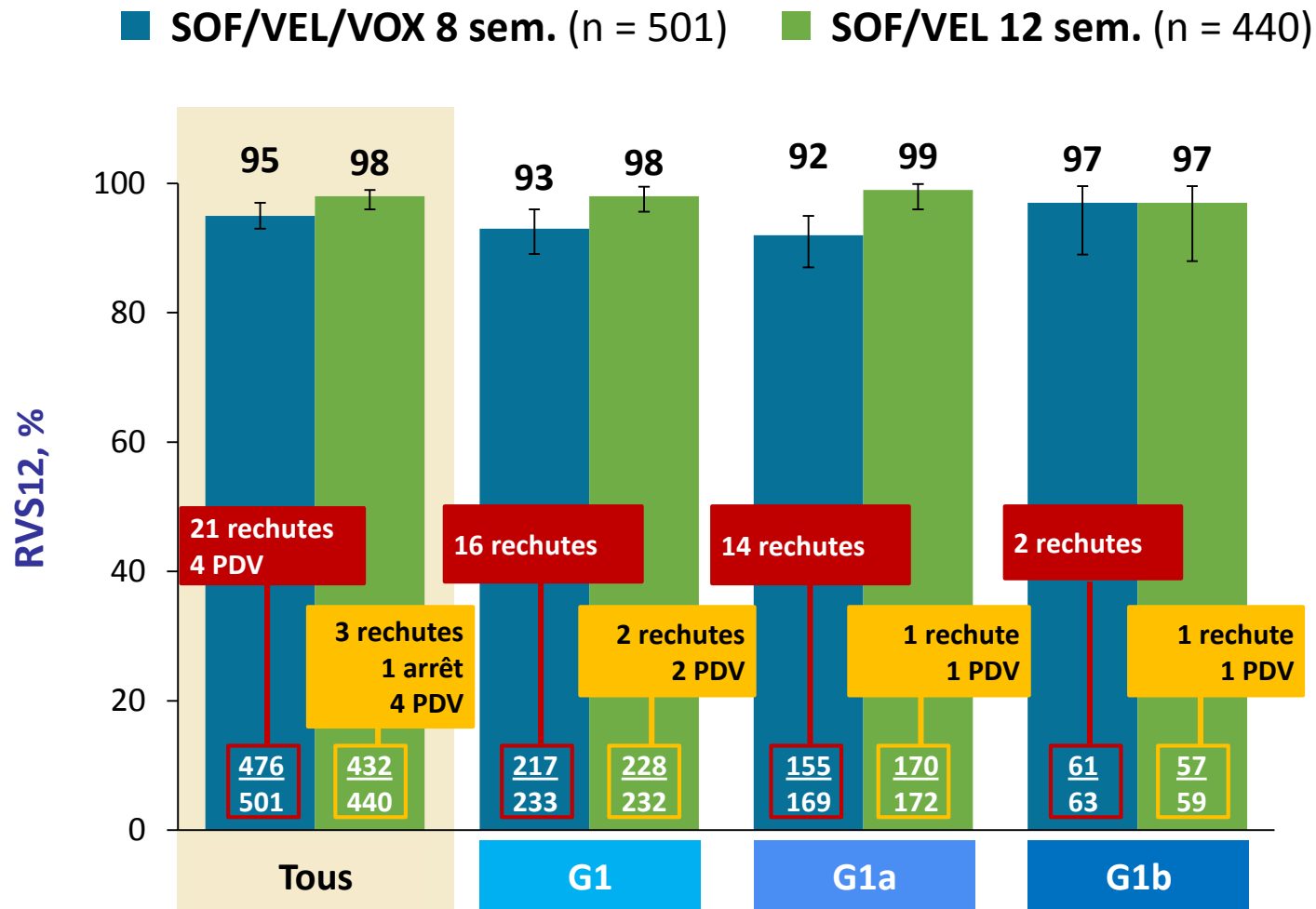
Les nouvelles options thérapeutiques



Durée : 8 à 16 semaines sans RBV

POLARIS-2 : traitement par sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir

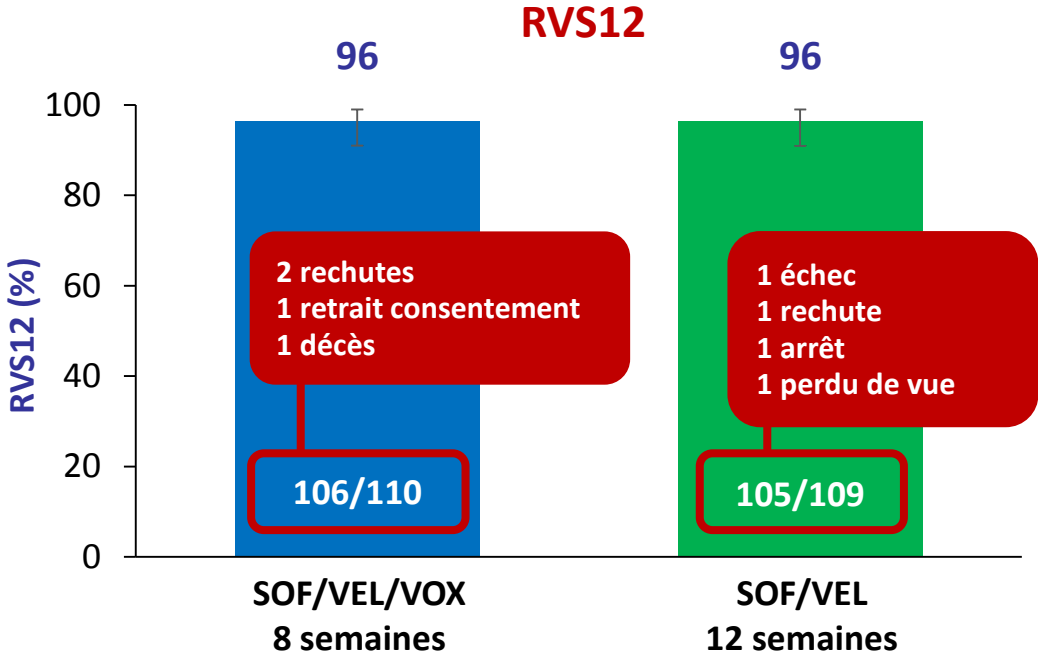
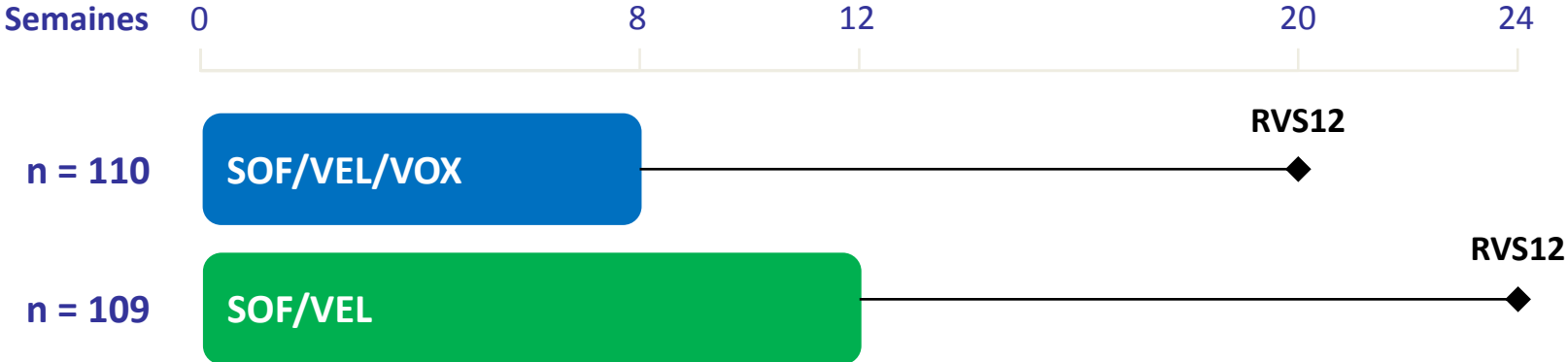
RVS12 chez les patients G1



PDV = perdu de vue

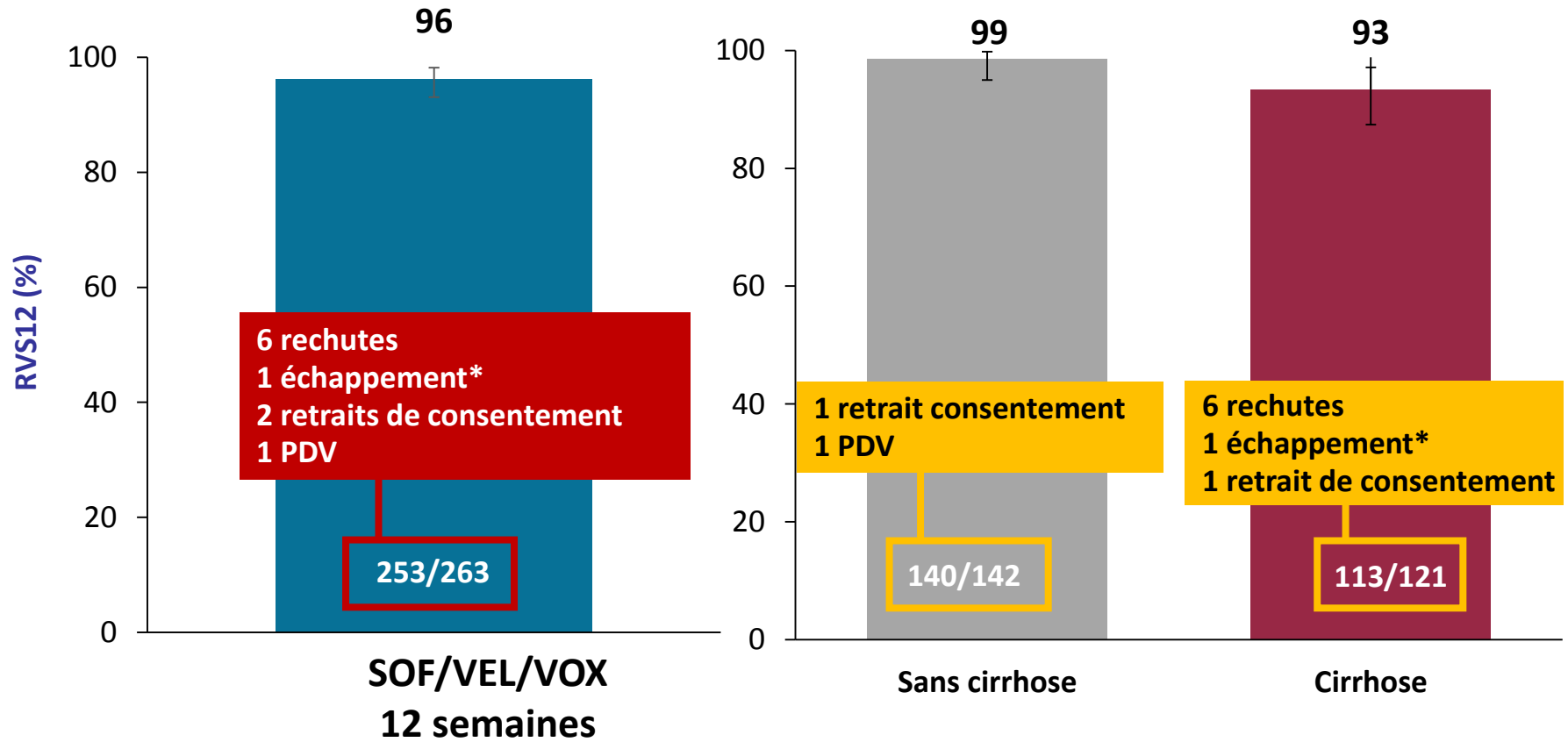
POLARIS-3 : traitement des patients G3 cirrhotiques par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Schéma de l'étude



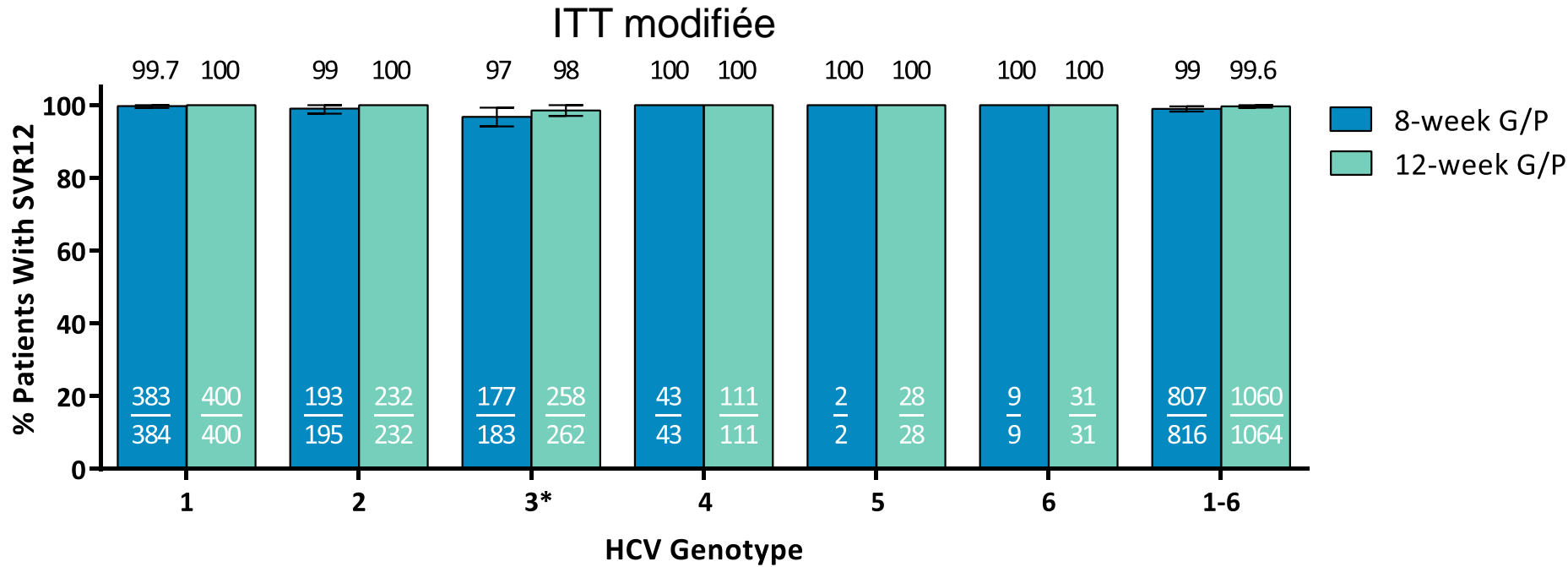
Foster GR, Royaume-Uni, AASLD 2016, Abs. 258 actualisé

POLARIS-4 : malades en échec de anti-NS5a



* Non observance au traitement

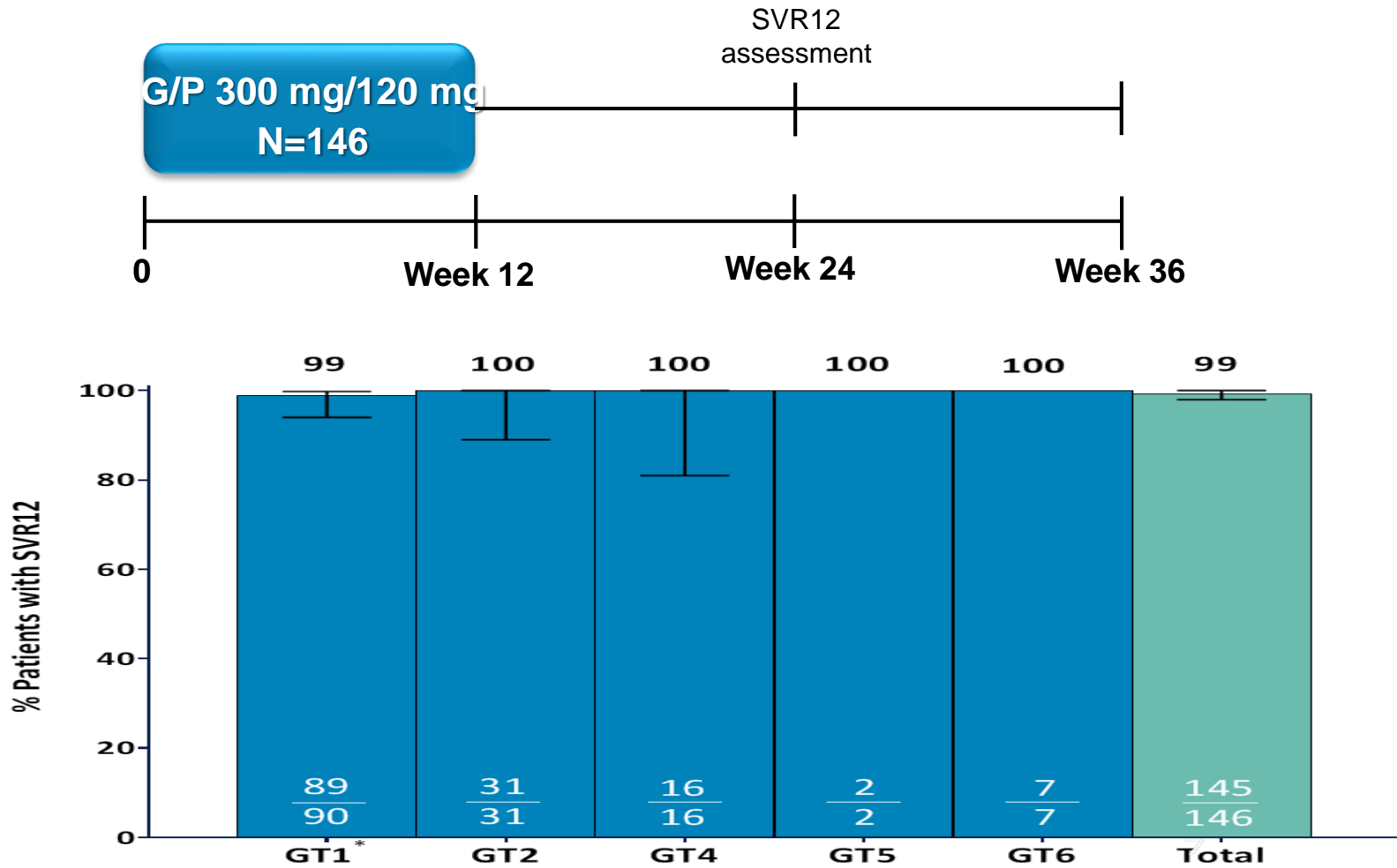
Glecaprevir + Pibrentasvir : non cirrhotiques



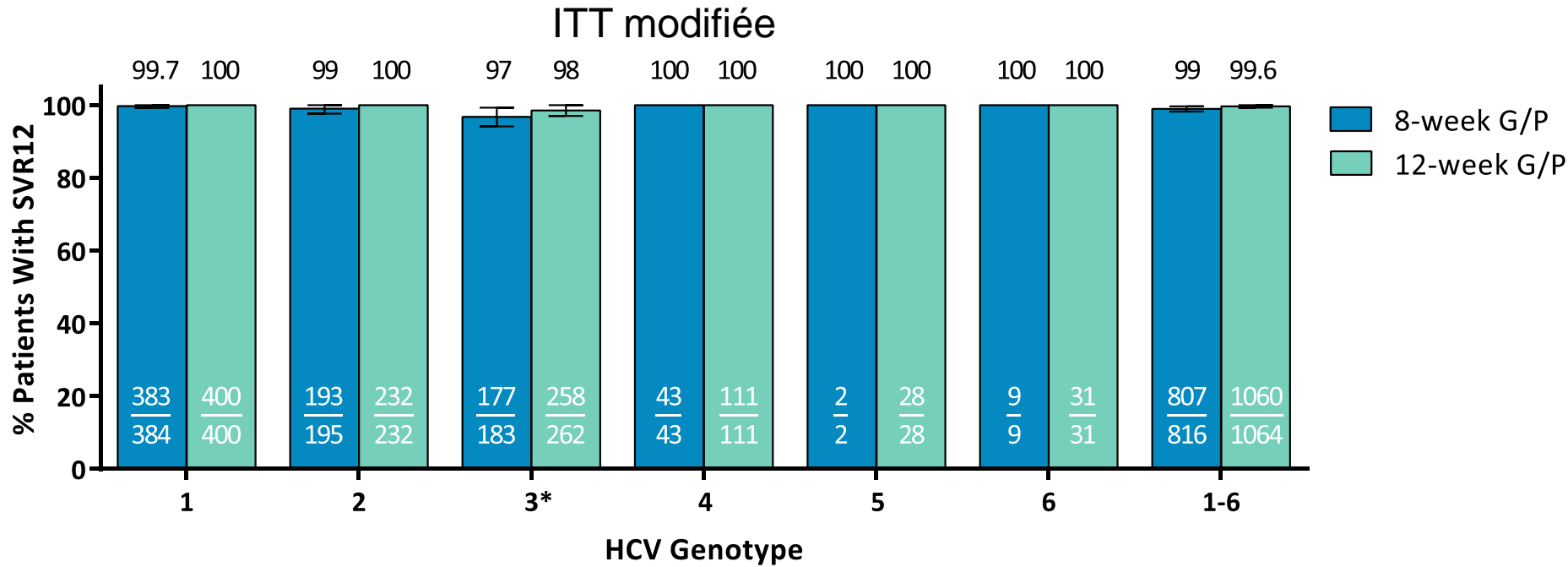
Reasons for Non-Response, n (%)	8-week G/P N = 828	12-week G/P N = 1076
Breakthrough	2 (0.2)*	1 (<0.1)†
Relapse	7 (0.9)‡	3 (0.3)§
Non-virologic failure		
Discontinuation	5 (0.6)	6 (0.6)
Missing data	7 (0.8)	6 (0.6)

*1 GT1, 1 GT3. †1 GT3. ‡2 GT2, 5 GT3. §3 GT3.

Glecaprevir +Pibrentasvir : cirrhotiques



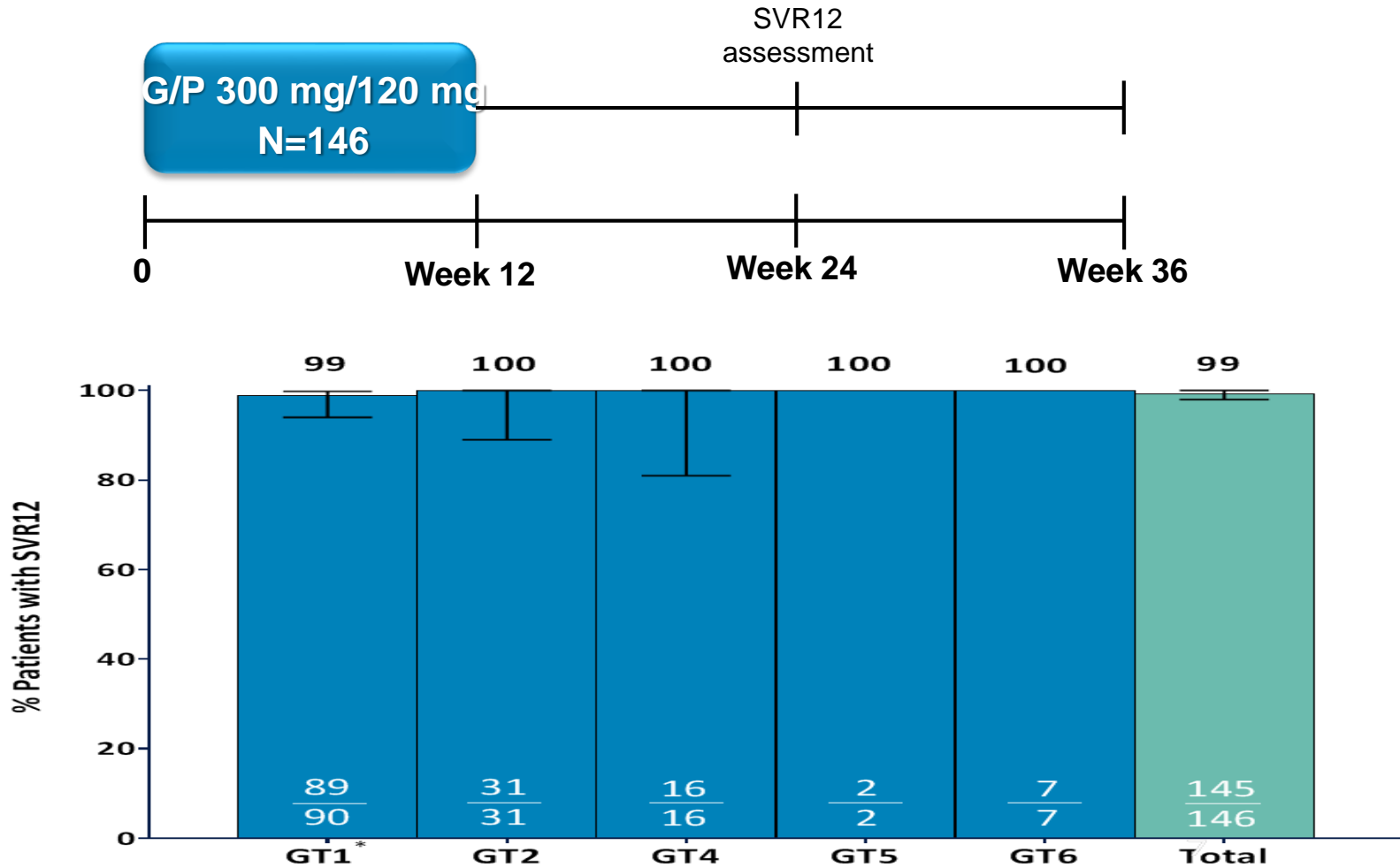
Données poolées d'efficacité 8 semaines vs 12 semaines G1-6



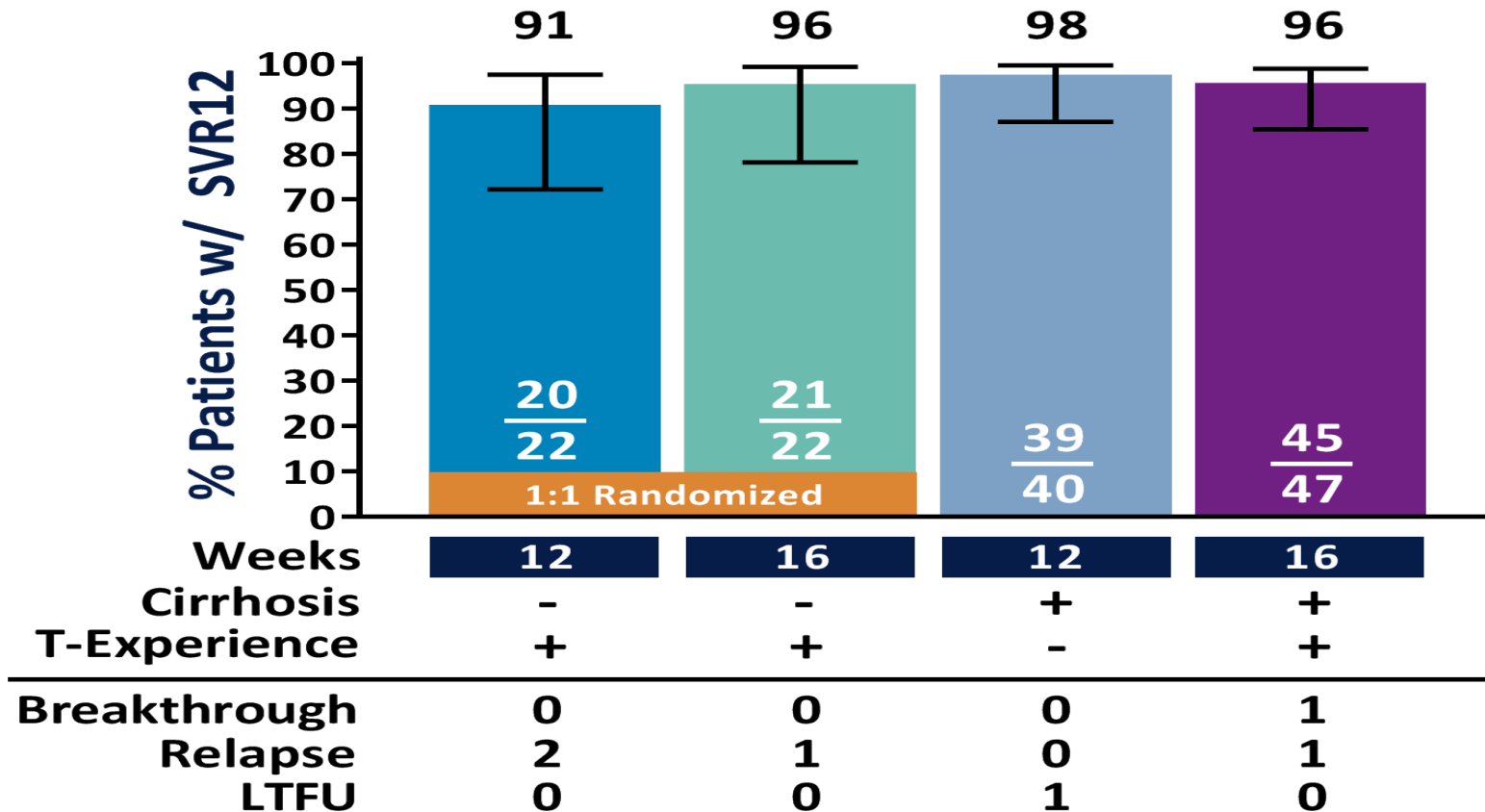
Reasons for Non-Response, n (%)	8-week G/P N = 828	12-week G/P N = 1076
Breakthrough	2 (0.2)*	1 (<0.1)†
Relapse	7 (0.9)‡	3 (0.3)§
Non-virologic failure		
Discontinuation	5 (0.6)	6 (0.6)
Missing data	7 (0.8)	6 (0.6)

*1 GT1, 1 GT3. †1 GT3. ‡2 GT2, 5 GT3. §3 GT3.

Cirrhotosiques G1,2,4 et 6



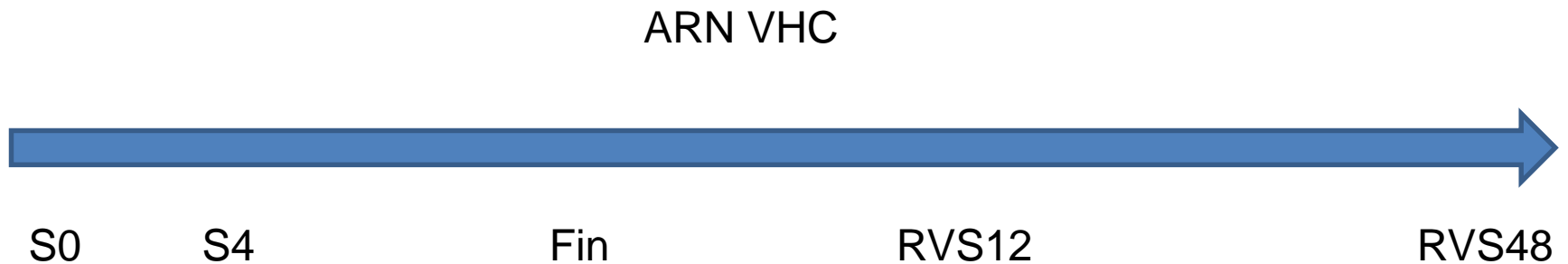
SURVEYOR-II : génotypes 3 cirrhotiques et en échec



98% of patients had HCV RNA <LLOQ by treatment week 4

Comment monitorer le traitement?

1. Le rythme de suivi du patient doit être laissé à l'appréciation du médecin qui prend en charge le patient (AE)
2. En cas d'utilisation de la ribavirine, une surveillance régulière de l'hémogramme et de la fonction rénale est nécessaire (A)
3. La quantification de la charge virale C est recommandée avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement (AE)



Surveillance post RVS

5. Après RVS, les patients sans fibrose sévère ou cirrhose mais **avec comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme (AE)

