

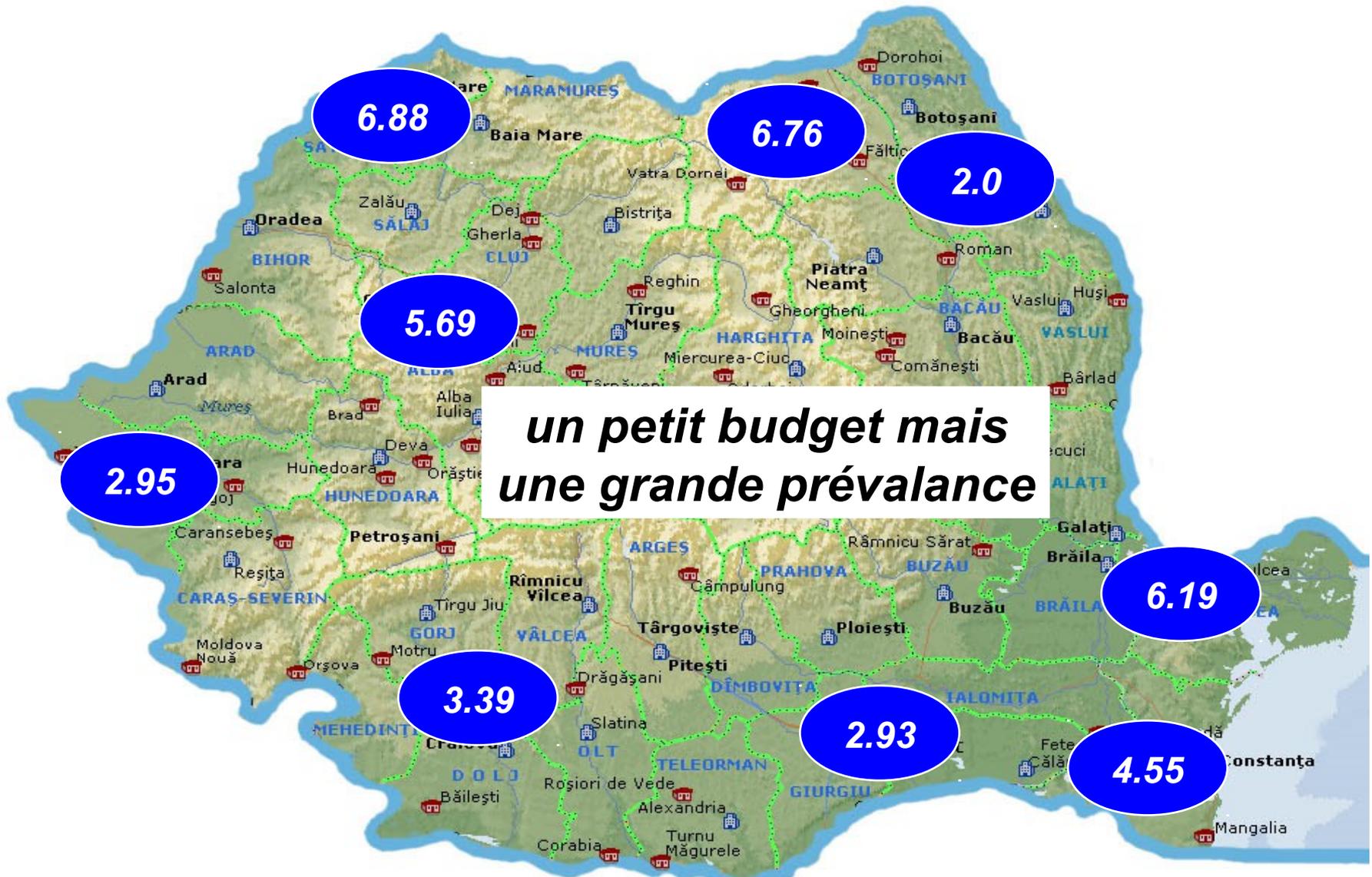
***Comment optimiser le traitement des
malades VHC naïfs - 2015 ?***

***M. Voiculescu (Romania)
Institut Fundeni – Clinique de Médecine Interne
Bucarest, Janvier 2015***

Les objectifs de la présentation

***Comment optimiser la thérapie chez les patients
VHC 1b dans les pays avec un petit budget***

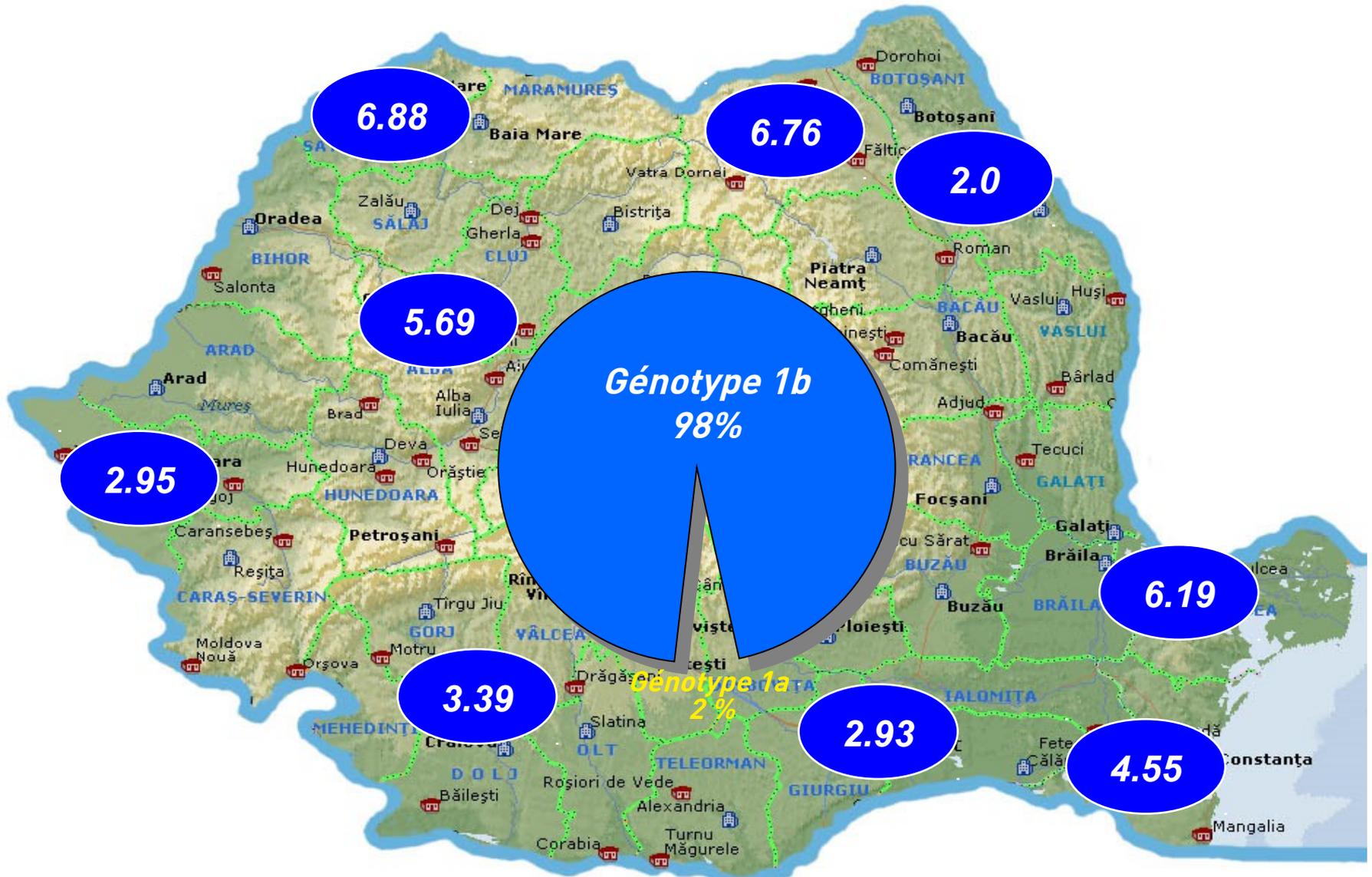
un petit budget



VHC prévalance - 5.4%

Extension de l'étude épidémiologique ARSF 2008-2009

A Cross-Sectional Epidemiological Study of HBV, HCV, HDV and HEV Prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern Regions of Romania
 Mihai Voiculescu, Laura Iliescu, Camelia Ionescu, Laurențiu Micu, Gener Ismail, Diana Zilisteanu, Andreea Radasan, Georgia Micu, Ioana Pertache
 J Gastrointestin Liver Dis. March 2010 Vol.19 No 1, 43-48



VHC prévalence - 5.4%

Extension de l'étude épidémiologique ARSF 2008-2009

A Cross-Sectional Epidemiological Study of HBV, HCV, HDV and HEV Prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern Regions of Romania
 Mihai Voiculescu, Laura Iliescu, Camelia Ionescu, Laurențiu Micu, Gener Ismail, Diana Zilisteanu, Andreea Radasan, Georgia Micu, Ioana Pertache
 J Gastrointestin Liver Dis. March 2010 Vol.19 No 1, 43-48

Fiche personnelle (1)

- *femme*
- *26 ans*
- *mariée*
- *obèse, IMC (BMI): 30 kg/m²*
- *institutrice, active professionnellement*
- *voudrait avoir des enfants, mais*

Fiche personnelle (2)

- *elle vient de découvrir qu'elle est VHC +*
- *virémie: 3.200 000 ul / dL*
- *génotype 1b*
- *ALT: 65 UI*

Problème

- *elle veut savoir l'impact de l'infection VHC pendant la grossesse pour elle et pour l'enfant*

Question

- ***L'hépatite C est-elle un facteur péjoratif pour la grossesse ?***

non

oui

Question

- ***L'hépatite C est-elle un facteur péjoratif pour la grossesse ?***

non

oui

Les complications maternelles et néonatales chez femmes VHC+ sont plus fréquentes

L'hépatite C est-elle un facteur péjoratif pour la grossesse ? (1)

Complications maternelles

<i>Analyse multivariée</i>	<i>OR ajusté</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>
<i>Anémie</i>	<i>1,21</i>	<i>1,08 -1,35</i>	<i>< 0,01</i>
<i>Dysfonction thyroïdienne</i>	<i>1,37</i>	<i>1,08 -1,74</i>	<i>0,01</i>
<i>Embolie pulmonaire post-accouchement</i>	<i>3,05</i>	<i>1,27 -7,32</i>	<i>0,01</i>

Ajusté sur âge, origine ethnique, comorbidités, usage de drogue, revenus, assurance santé et taille de l'hôpital

L'hépatite C est-elle un facteur péjoratif pour la grossesse ? (2)

Complications néonatales

<i>Analyse multivariée</i>	<i>OR ajusté</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>p</i>
<i>Travail prématuré</i>	<i>1,36</i>	<i>1,24-1,49</i>	<i>< 0,01</i>
<i>Hémorragie ante-partum</i>	<i>1,44</i>	<i>1,24 -1,66</i>	<i>< 0,01</i>
<i>Retard de croissance in utero</i>	<i>1,61</i>	<i>1,33 -1,94</i>	<i>< 0,01</i>

Ajusté sur âge, origine ethnique, comorbidités, usage de drogue, revenus, assurance santé et taille de l'hôpital

Rôle direct ou indirect de VHC ?

Fiche personnelle (3)

- *cette femme a pris la décision de remettre a plus tard son projet de devenir maman*
- *elle est fatiguée est très asthénique et demande une investigation médicale dans un centre universitaire pour éradiquer VHC*

Fiche personnelle (4)

- ***Taux de plaquettes: 105.000***
- ***albuminémie: 3,8 g / dL***
- ***échographie: hépatomégalie ; pas de splénomégalie***
- ***endoscopie: pas de varices***
- ***F3 (selon FibroTest-Fibromax et élastographie par Fibroscan)***
- ***IL28b: CC***

Fiche personnelle (5)

- *A cette époque (2010) il n'y a pas disponible que **bithérapie avec PEG-IFN et Riba**, considérée comme seule option thérapeutique pour VHC*

Fiche personnelle (6)

- ***Cette décision a-t-elle été juste ou pas ?***
 - ***non***
 - ***oui***

Fiche personnelle (6)

- *Cette décision a-t-elle été juste ou pas ?*

non

oui

Fiche personnelle (8)

- ***Cette décision a été juste parce que:***
 - ***le bénéfice raisonnable attendu dépassé***
 - ***les couts et les effets adverse possible avec PEG-RIBA***

Les bénéfices du patient après l'éradication VHC

- l'impact sur la cirrhose

Histoire naturelle VHC : suivi d'une cohorte de femmes jusqu'à 35 ans (1)

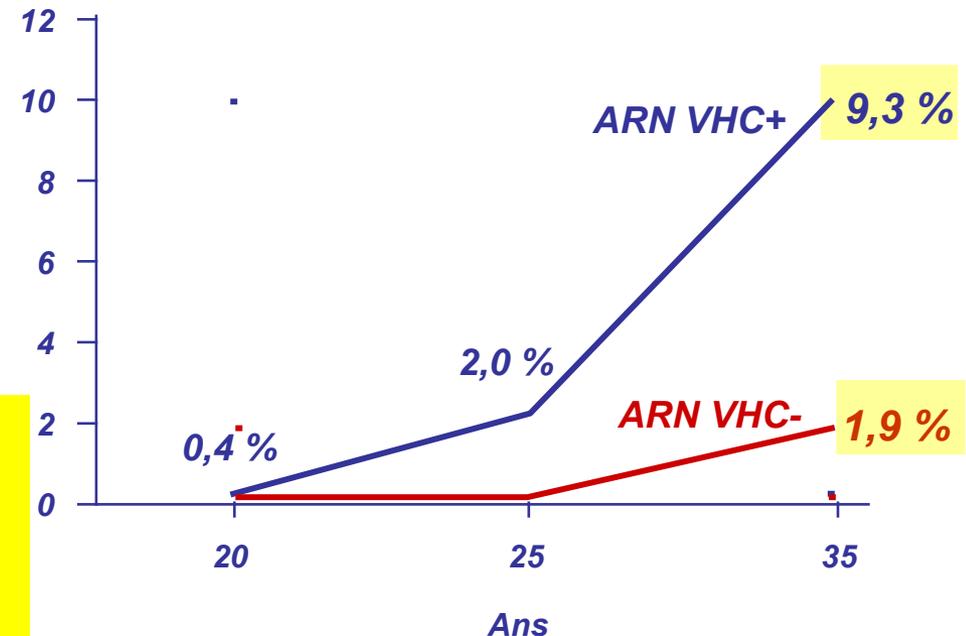
- 1978/1979 : contamination de 2 867 femmes par Ig anti-D
- Suivi à 35 ans (n = 718)
 - Guérison spontanée, n = 189
 - RVS sous Trt, n = 149
 - Pas de RVS sous Trt, n = 183
 - Non traitées, n = 197

Facteurs associés à la cirrhose (analyse multivariée)

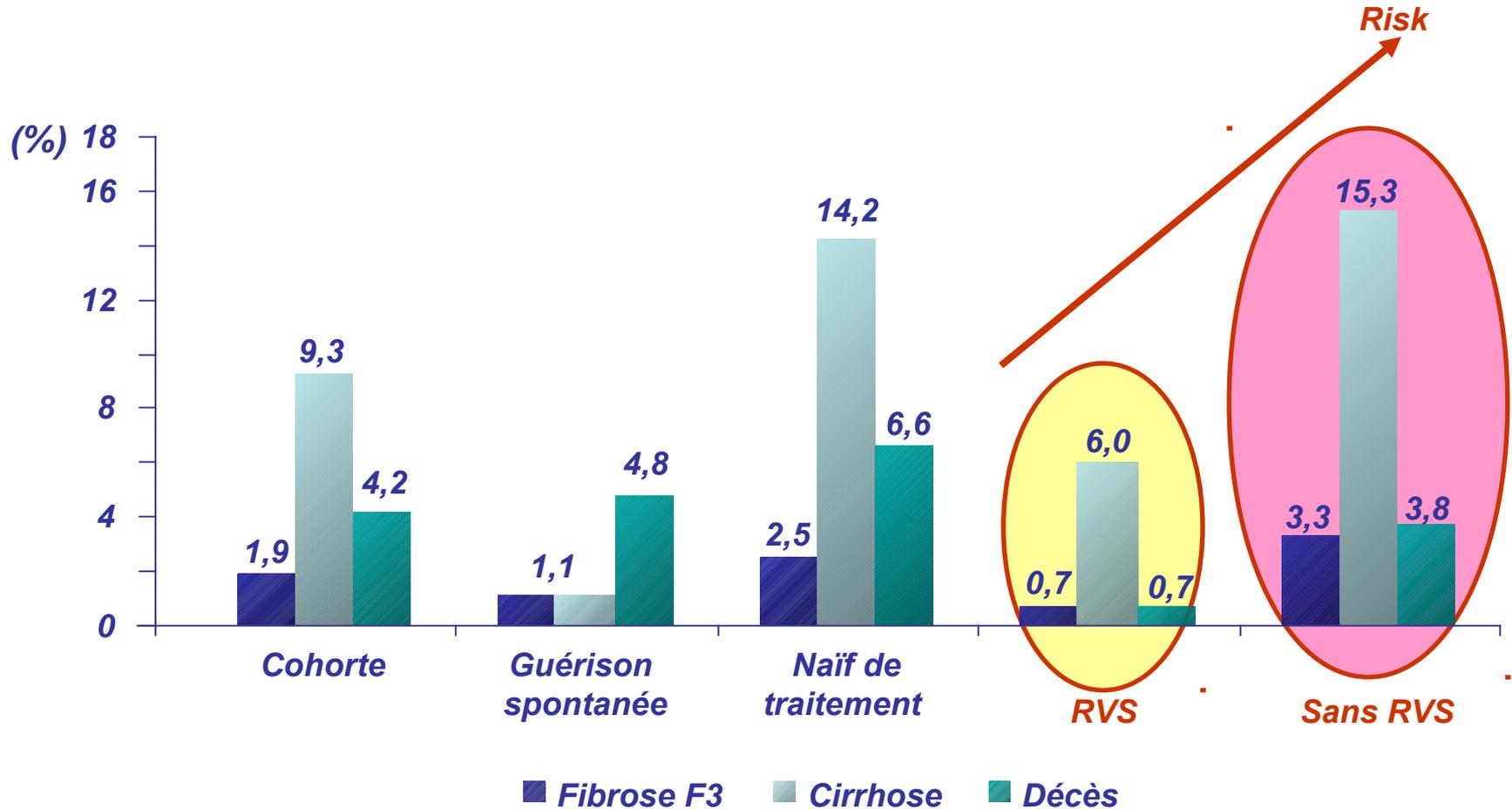
- Absence de réponse au Trt
- Absence de guérison spontanée
- IMC > 25 kg/m² (RR : 1,125)

• Cirrhose chez femmes obèses 21,8 %

Patients avec fibrose F3 ou F4



Histoire naturelle VHC : suivi d'une cohorte de femme à 35 ans (2)



***Les bénéfices du patient après
l'éradication virale***

- l'impact sur la survie

Après l'éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale (1)

530 malades, avec F4-F6 Ishak, suivi médian de 8,4 ans
Tous les malades ont été traités par PEG-INF
Une RVS a été obtenue dans 36 % des cas (n = 192)

	RVS	Pas de RVS	p
Age, ans	47 (43-54)	48 (42-56)	0,57
Hommes	94 (75)	275 (68)	0,12
IMC, kg/m ²	25,4 (23,1-28,5)	26,5 (24,0-29,5)	0,06
Naïfs de traitement	112 (90)	365 (90)	0,87
Score de fibrose d'Ishak			0,41
4	38 (30)	105 (26)	
5	26 (21)	75 (19)	
6	61 (49)	225 (56)	
Génotype 3	36 (31)	52 (14)	< 0,01
Anti-HBc positif	42 (46)	153 (47)	0,88
ATCD de consommation d'alcool	31 (26)	88 (24)	0,61
Diabète	11 (9)	55 (14)	0,16

Données exprimées en médiane (IQR) ou nombre (%)

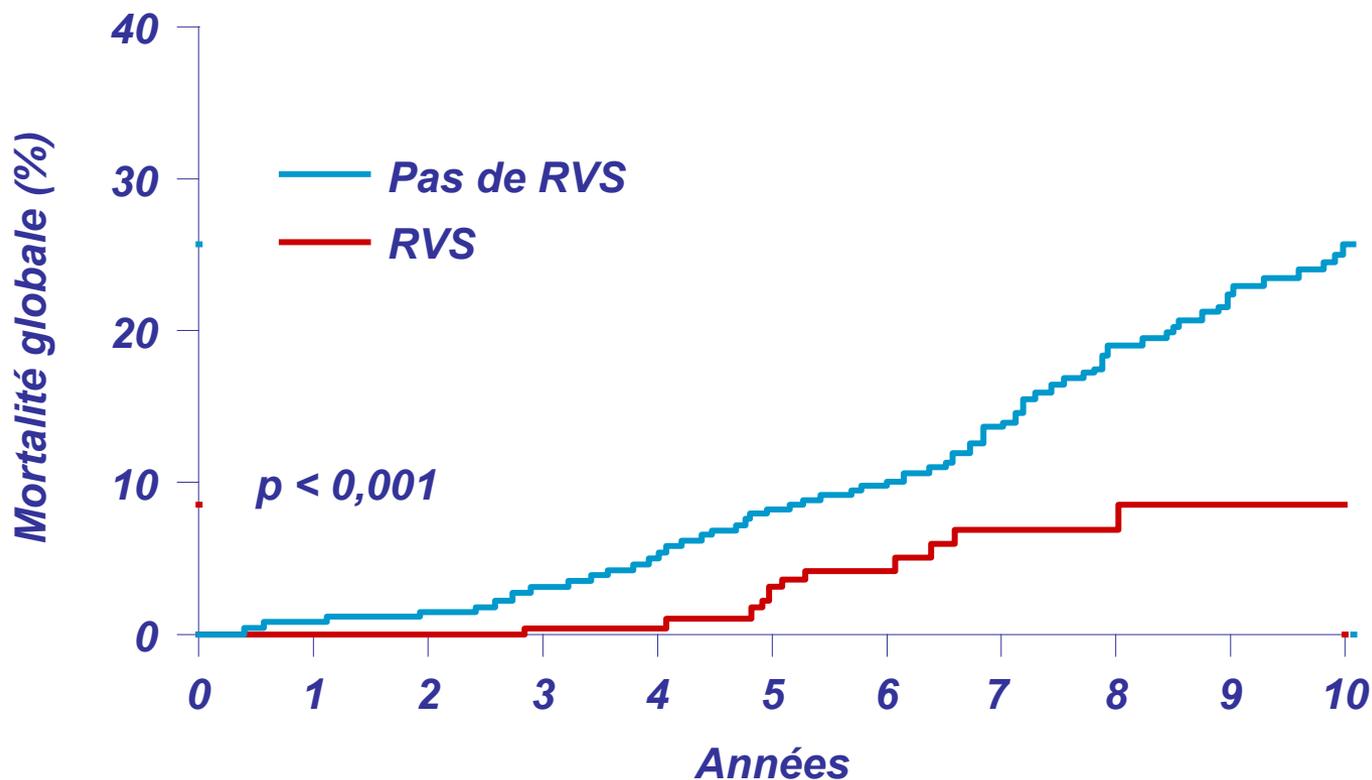
Après l'éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale (2)

Variables pronostiques indépendantes de mortalité (Modèle de Cox)

	HR	IC 95 %	p
RVS	0,26	0,14-0,49	< 0,01
Age, ans	1,09	1,06-1,12	< 0,01
Sexe masculin	1,52	0,93-2,48	0,09
Génotype 3	2,08	1,18-3,66	0,01
ATCD de consommation d'alcool	2,20	1,32-3,67	< 0,01
Diabète	1,76	1,02-3,01	0,04
Score de fibrose d'Ishak			
4	réf	réf	-
5	1,29	0,60-2,77	0,52
6	1,87	1,02-3,45	0,04

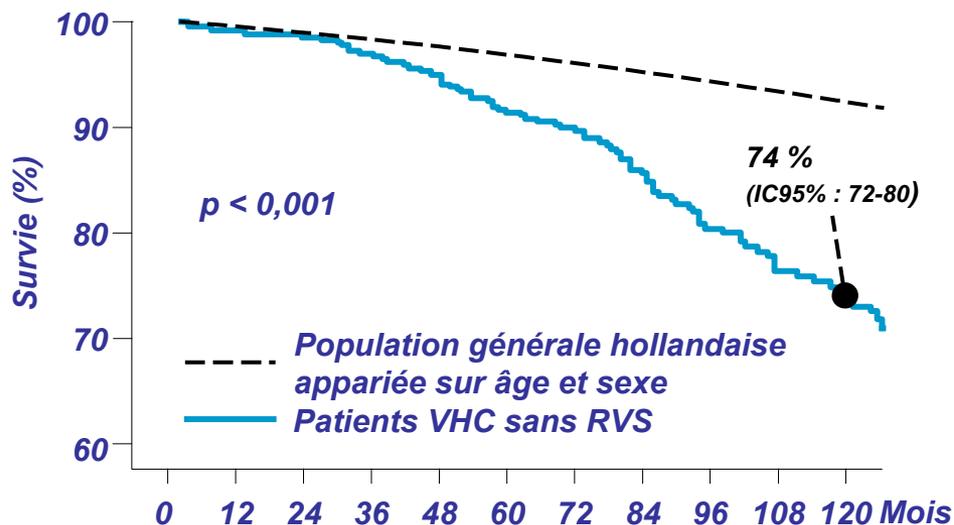
Après l'éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale (3)

Mortalité globale en fonction de la réponse virologique

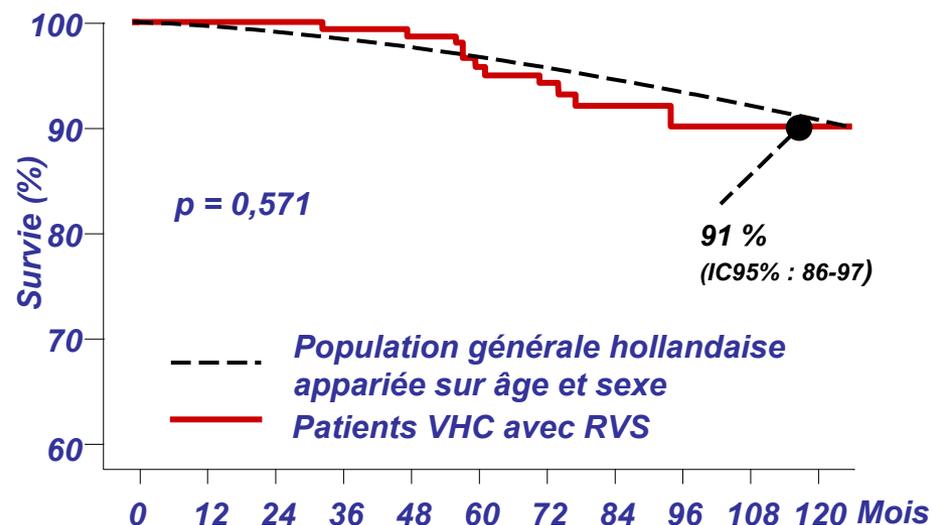


Après l'éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale (4)

Survie des malades sans RVS vs population générale



Survie des malades avec RVS vs population générale



- ➔ **Après éradication virale, la survie des patients ayant une fibrose extensive pourrait être similaire à celle de la population générale**
30 % des malades étant F3 Metavir (équivalent F4 du score d'Ishak) et 20 % Ishak F5 (cirrhose à un stade précoce), le bénéfice de survie pourrait être lié principalement à l'absence de cirrhose (régression ou absence de progression)

***Donc l'éradication du VHC a des
bénéfices claires pour les patients***

***Quels sont les facteurs prédictifs
d'éradication chez patients naïf G1b***

Facteurs **favorables** et **défavorables** pour RVS a cette patiente

Thérapie

Type de thérapie: **PEG-IFN**

Dose: conforme

Durée du traitement: **12 mois**

Adhérence: **oui**

Facteurs de l'hôte

Polymorphisme IL-28: **CC**

Age < 40 ans

Consumation d'alcool: **non**

Genre **femme**

Obésité, BMI élevé, stéatose

Résistance a l' Insuline

Facteurs virales

Génotypes du VHC: **1b**

Charge virale basale: **élevée**

Facteurs de la maladie

Coinfection: **pas HBV / HIV**

Cirrhose: **non F3**

Facteurs *défavorables* pour RVS a cette patiente

Facteurs virales

Génotypes du VHC: *1b*

Charge virale basale: *élevée*

Facteurs **favorables** et **défavorables** pour RVS a cette patiente

Facteurs de l'hôte

Polymorphisme IL-28: **CC**

Age < 40 ans

Consumation d'alcool: **non**

Genre **femme**

Obésité, BMI élevé, stéatose

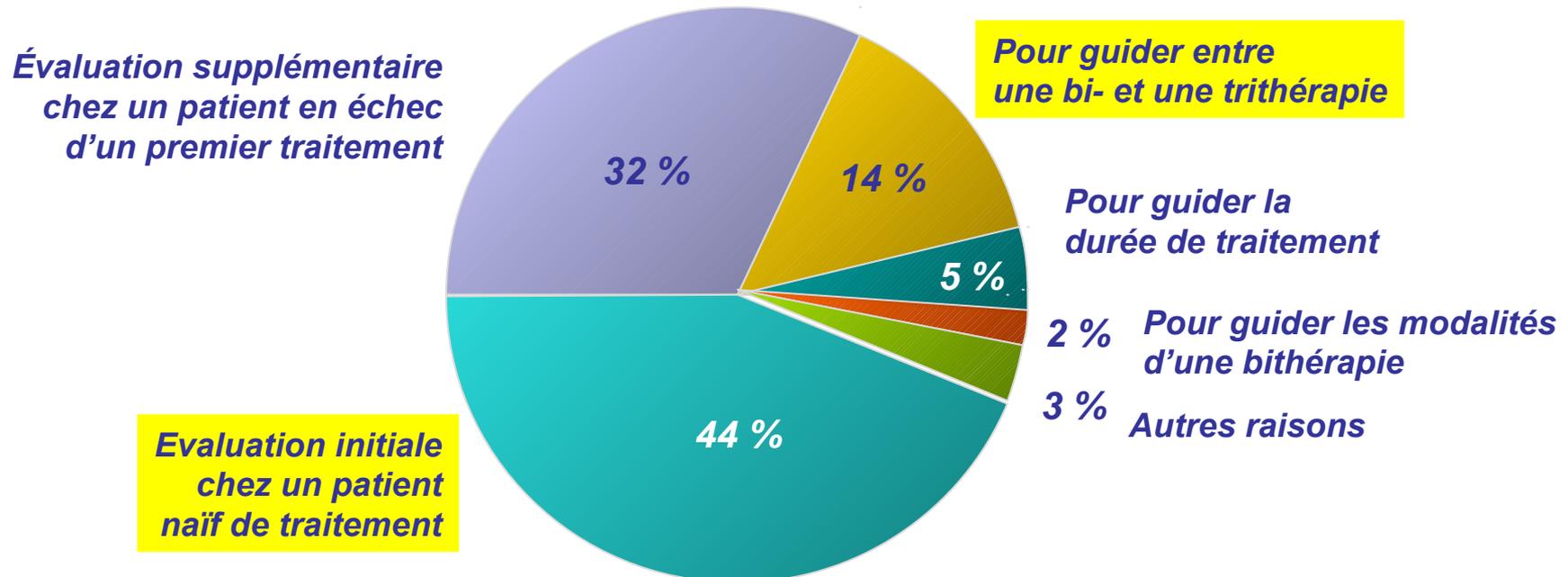
Résistance a l' Insuline

***IL28b reste une test utile en cas de
Bithérapie PEG-RIBA ?***

L'IL28B en pratique : étude ILIADE (1)

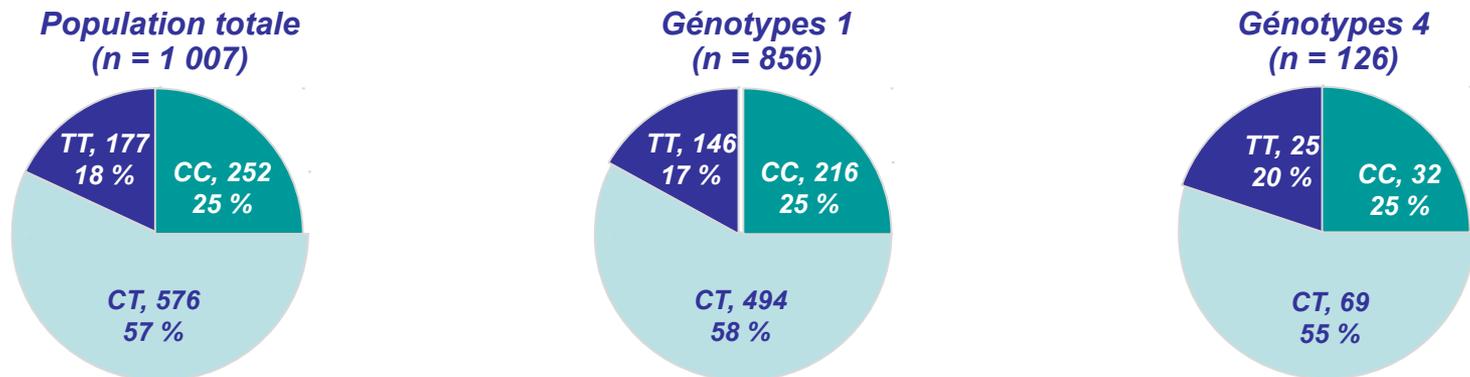
- **Étude multicentrique française (127 investigateurs)**
- **1 007 patients inclus (octobre 2011-mars 2012)**
- **Prélèvement endo-buccal de l'IL28B**

Justifications des demandes de génotypage de l'IL28B



L'IL28B en pratique : étude ILIADÉ (2)

Répartition des génotypes de l'IL28B



Répartition des génotypes de l'IL28B en fonction de l'antériorité des traitements



Décision de personnaliser et de commencer le traitement

- ***Facteurs prédictif d'une RVS a bithérapie a cette patiente:***
 - ***femme***
 - ***age jeune***
 - ***F3***
 - ***Plaquettes > 100.000 / dL***
 - ***Albuminémie > 3.5 g / dL***
 - ***Pas de comorbidities***
 - ***IL28b CC***

Fiche personnelle (5)

- ***A la fin** de bithérapie avec INF et Riba la virémie est absente (aprile, 2012)*

Fiche personnelle (6)

- *6 mois après la virémie est positif deux fois*
- *elle a été considérée comme rechuteurs*

Question

- **Que doit-on faire ?**
 - *thérapie conventionnelle, pas d'antivirales*
 - *bithérapie*
 - *trithérapie*

Question

- ***On a pris la décision de le retraitée avec trithérapie avec IP de première génération.***
- ***Cette décision a-t-elle été juste ou pas ?***
 - ***non***
 - ***oui***

Question

- *On a pris la décision de le retraitée avec **trithérapie avec IP** de première génération.*
- *Cette décision a-t-elle été juste ou pas ?*
 - *non*
 - *oui*

Optimiser

Les données internationales montrent que dans certains pays avec ressources financières limitées, le cout d'une **thérapie sans INF** reste encore très élevés

Donc **retraiter** avec bithérapie ou la trithérapie avec IP de génération 1 reste une option plus réaliste et soutenable

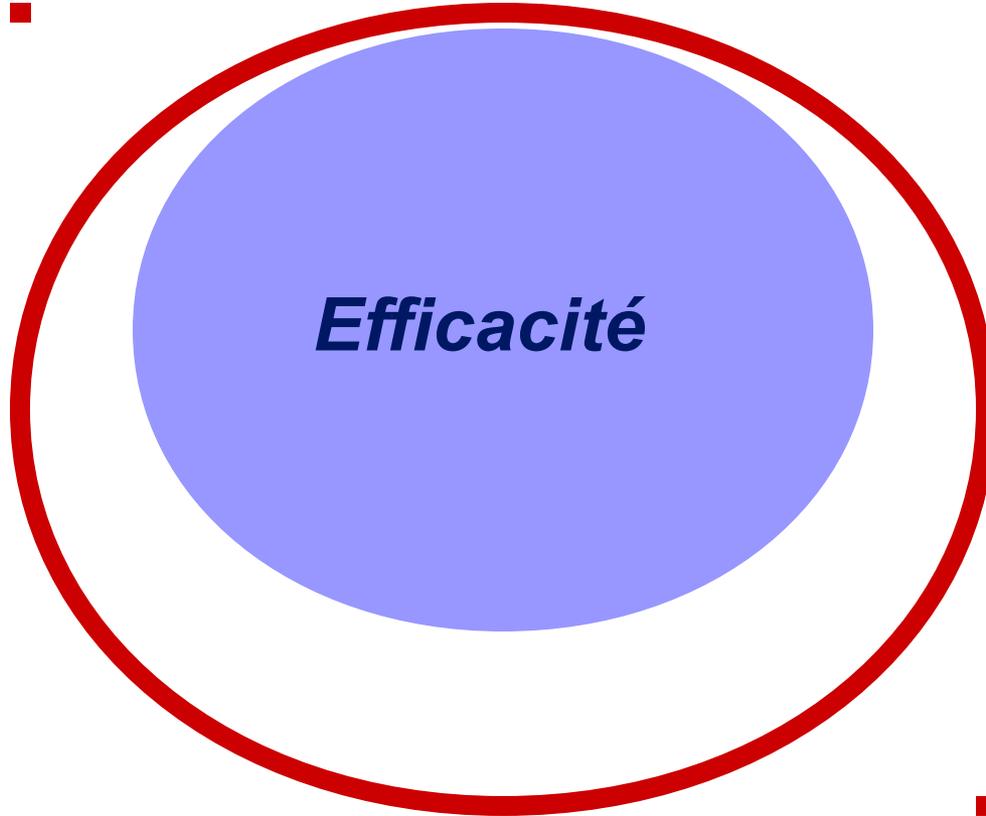
L'objectif de la presentation

***Pour l'instant une solution realiste est d'optimiser
les ressources actuelles***

Definition

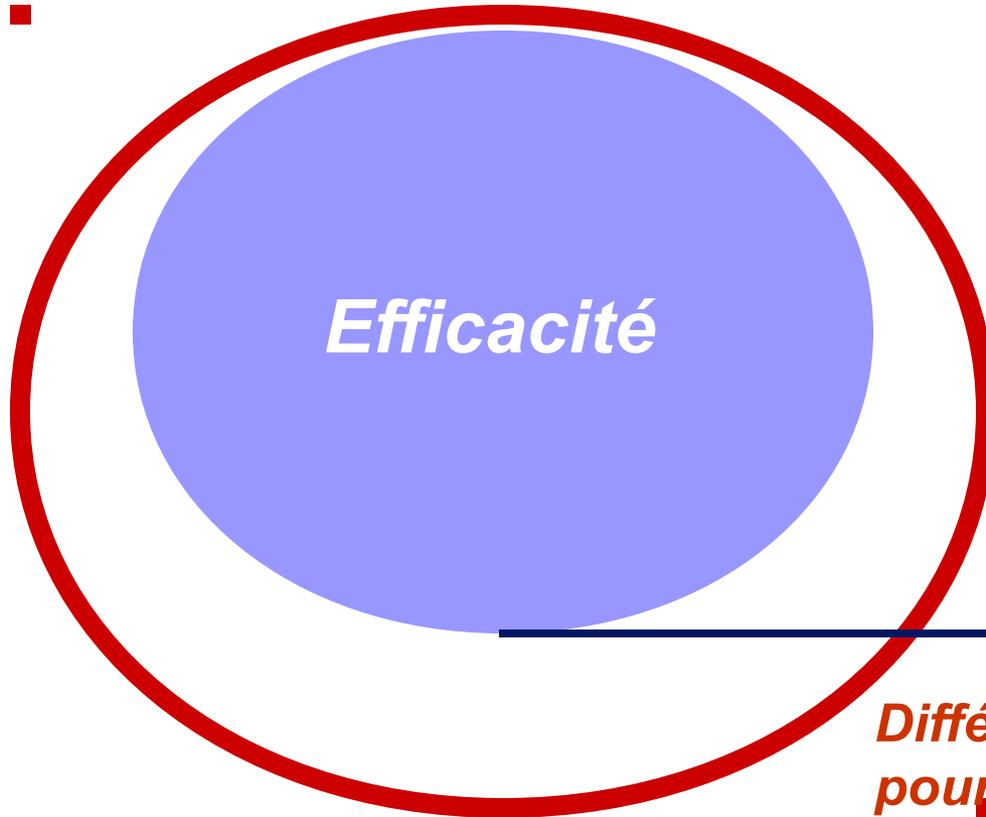
- ***Optimiser***: *procéder de la façon la plus efficace dans les circonstances données*
- ***Efficacité***: *obtenir le meilleur résultat avec le minimum de dépenses*

Efficient



Efficacité

Efficient

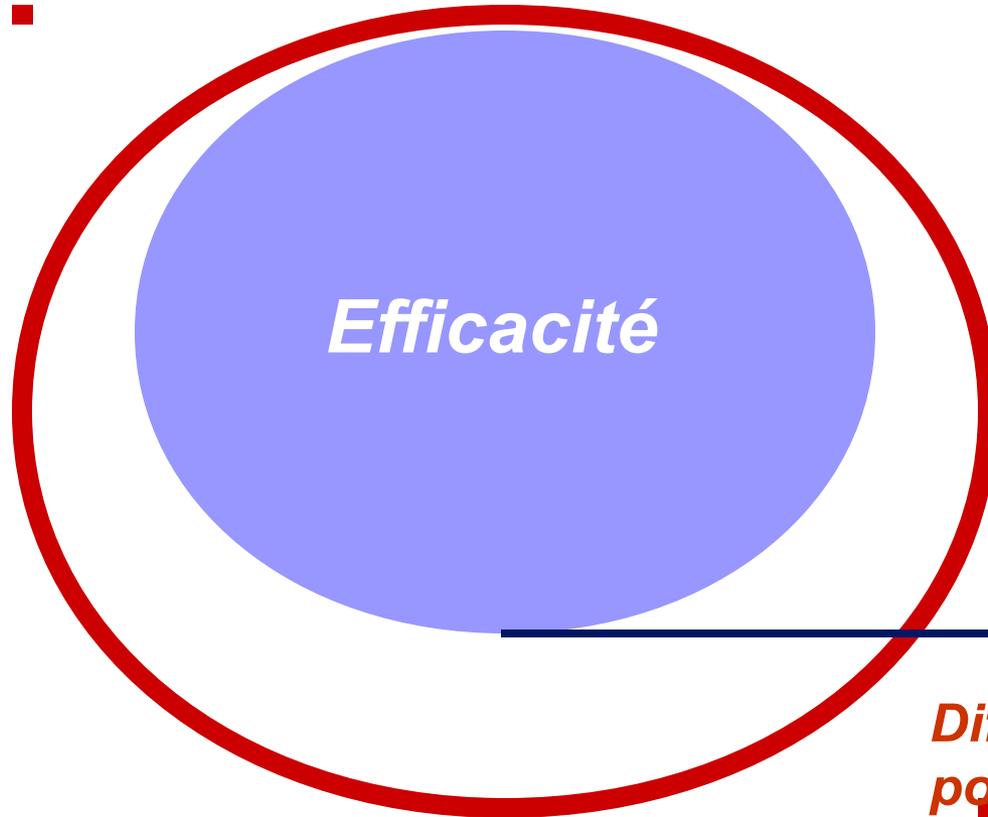


Efficacité

***Différence de coûts
pour optimiser***

***On doit tendre
l'efficient vers efficace***

Efficient



Efficacité

***Différence de coûts
pour optimiser
pour chaque cas =
personnaliser***

Problème

***Comment on peut optimiser le traitement
pour patients G1b***

Optimiser

- Maximiser:

- réponse virologique stable*
- régression de la fibrose*
- prévention de la cirrhose et du cancer hépatique*

- Diminuer:

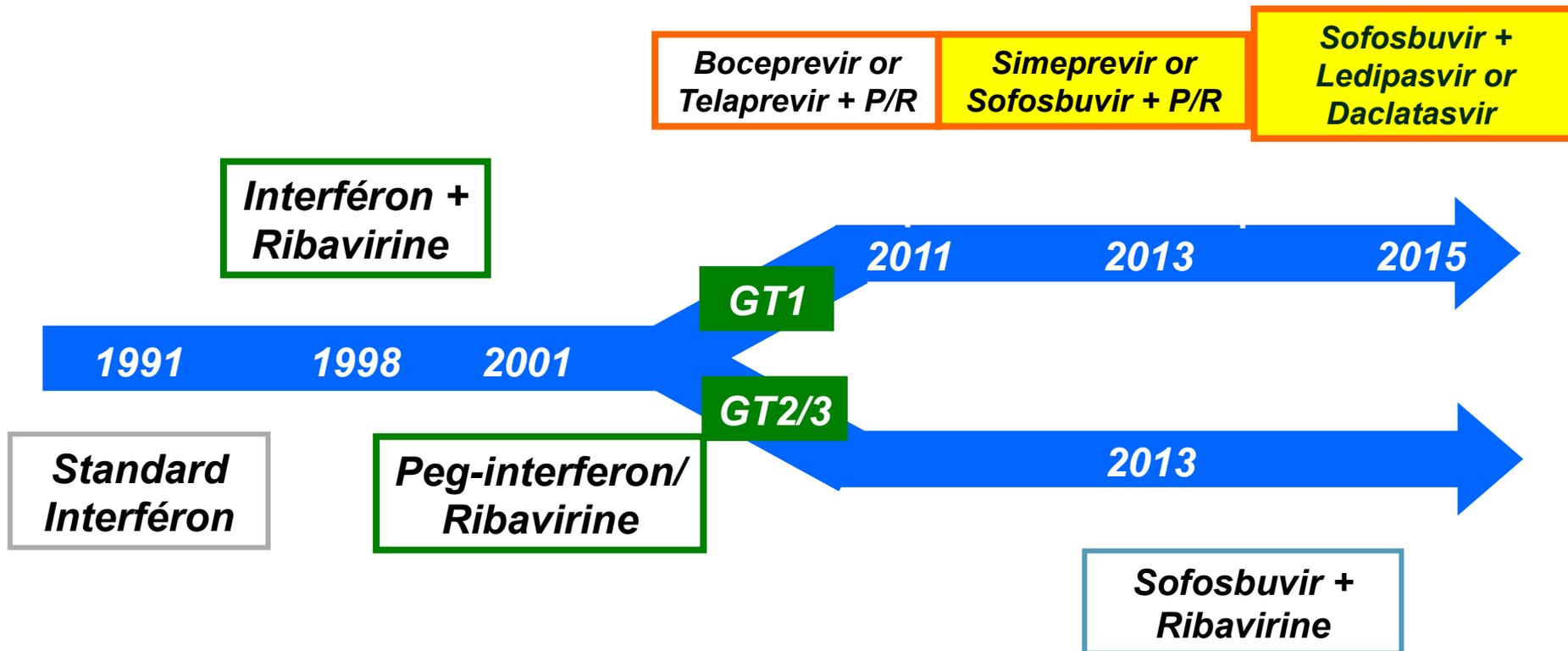
- effets adverses*
- couts*

Optimiser

- *Maximiser:*

- *réponse virologique soutenue (RVS)*

Nouvelles thérapies 2014/2015 VHC G1b



Options thérapeutiques selon le génotype et la sévérité de la maladie hépatique

Génotype 1	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
Fibrose F3F4			
Naïf & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	2	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	3	Sofosbuvir + Simeprevir *	12
Echec Telaprevir ou Boceprevir	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + ribavirine	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	24
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir	1	Avis d'expert recommandé	

Options thérapeutiques selon le génotype et la sévérité de la maladie hépatique

Génotype 1	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
Cirrhose décompensée			
Naïf & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
Fibrose F2 « sévère »			
Naïf & rechuteur & NR	1	Attendre quelques mois	

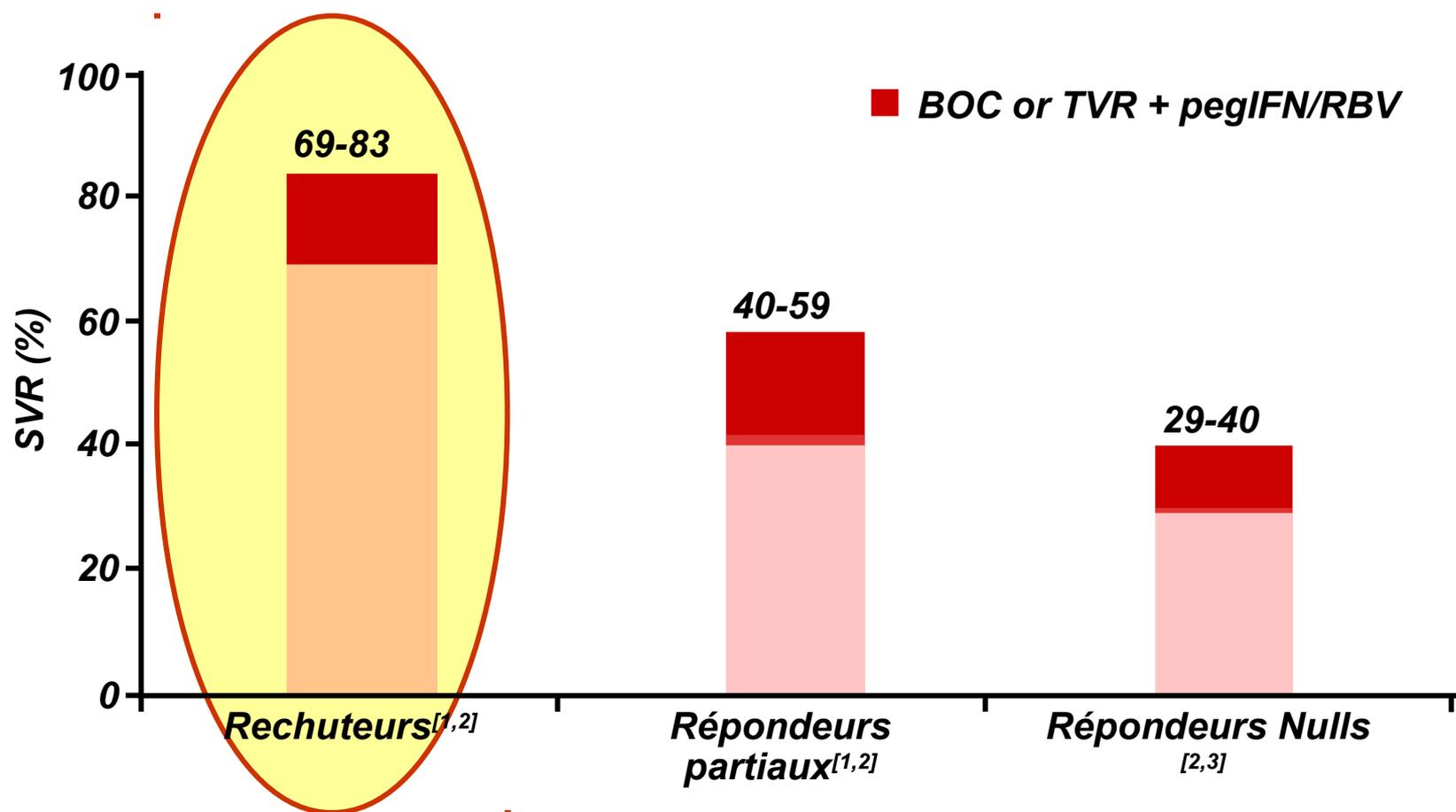
** uniquement pour les malades de génotype 1b*

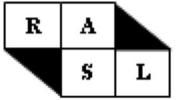
Les facteurs prédictifs de la RVS à la trithérapie chez patients naïf G1b

Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

- **Les facteurs prédictifs de réponse sont les mêmes en trithérapie qu'en bithérapie mais leur **poids prédictif** paraît plus faible, à l'exception de la cirrhose d'où l'importance d'évaluer la fibrose avant de débiter le traitement**
- **Chez les malades **naïfs génotype 1** ayant de mauvais facteurs prédictifs de réponse (génotypes **non CC** de l'IL28B ou **fibrose F3-F4**), une trithérapie doit être envisagée en première intention.**

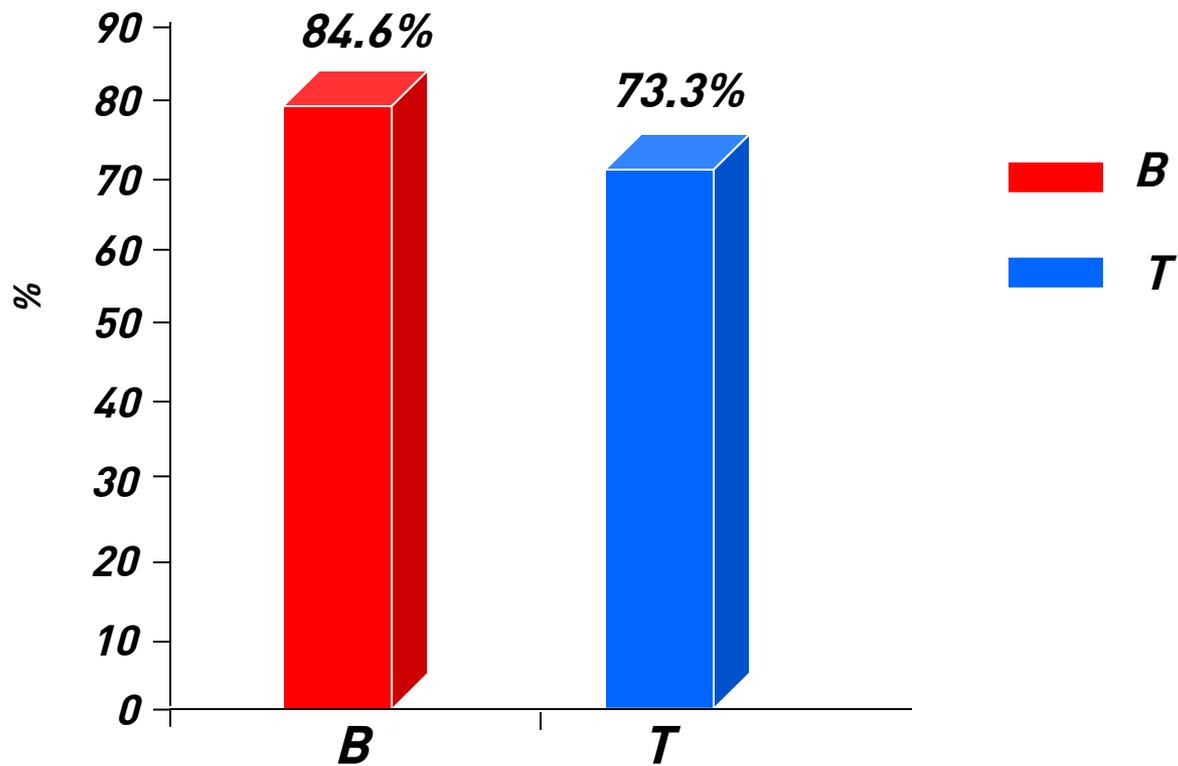
Réponse virale soutenue a la trithérapie chez les patients en échec thérapeutique





***Les nombre des répondeurs à la trithérapie avec
Boceprevir et Telaprevir vs bithérapie a doublé***

***Taux de RVS chez les patients traités par
Bocéprevir ou Telaprevir: expérience personnelle
– Médecine Interne Fundeni 48 cas***



Optimizer

- *Diminuer:*
 - *les coûts*

Optimiser

- ***Comment on peut minimiser le couts***
 - ***réduire la durée du thérapie***
 - ***pas de génotypage***
 - ***une seule molécule pour tous***
 - ***pas de PEG-INF, pas de Ribavirine***

Décision

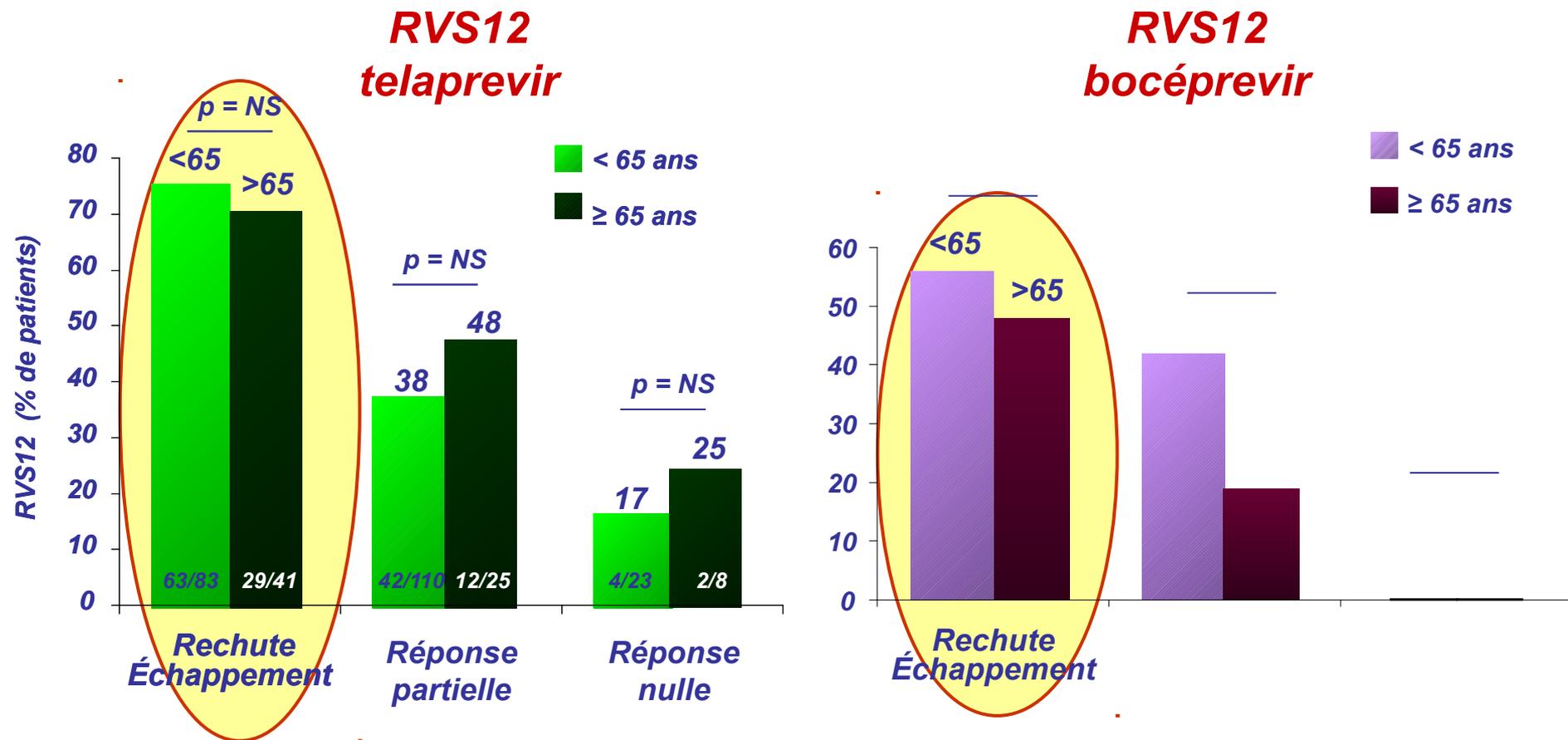
- *Mettant en balance les avantages vs les effets adverse et les couts de trithérapie la décision et à la demande de patiente de le retraiter avec IP de 1er génération (juin 2012)*
- *Cette décision a-t-elle été juste ou pas ?*
 - *non*
 - *oui*

Décision

- *Mettant en balance les avantages vs les effets adverse et les couts de trithérapie la décision et à la demande de patiente de le retraiter avec IP de 1er génération (juin 2012)*
- *Cette décision a-t-elle été juste ou pas ?*
 - non
 - oui

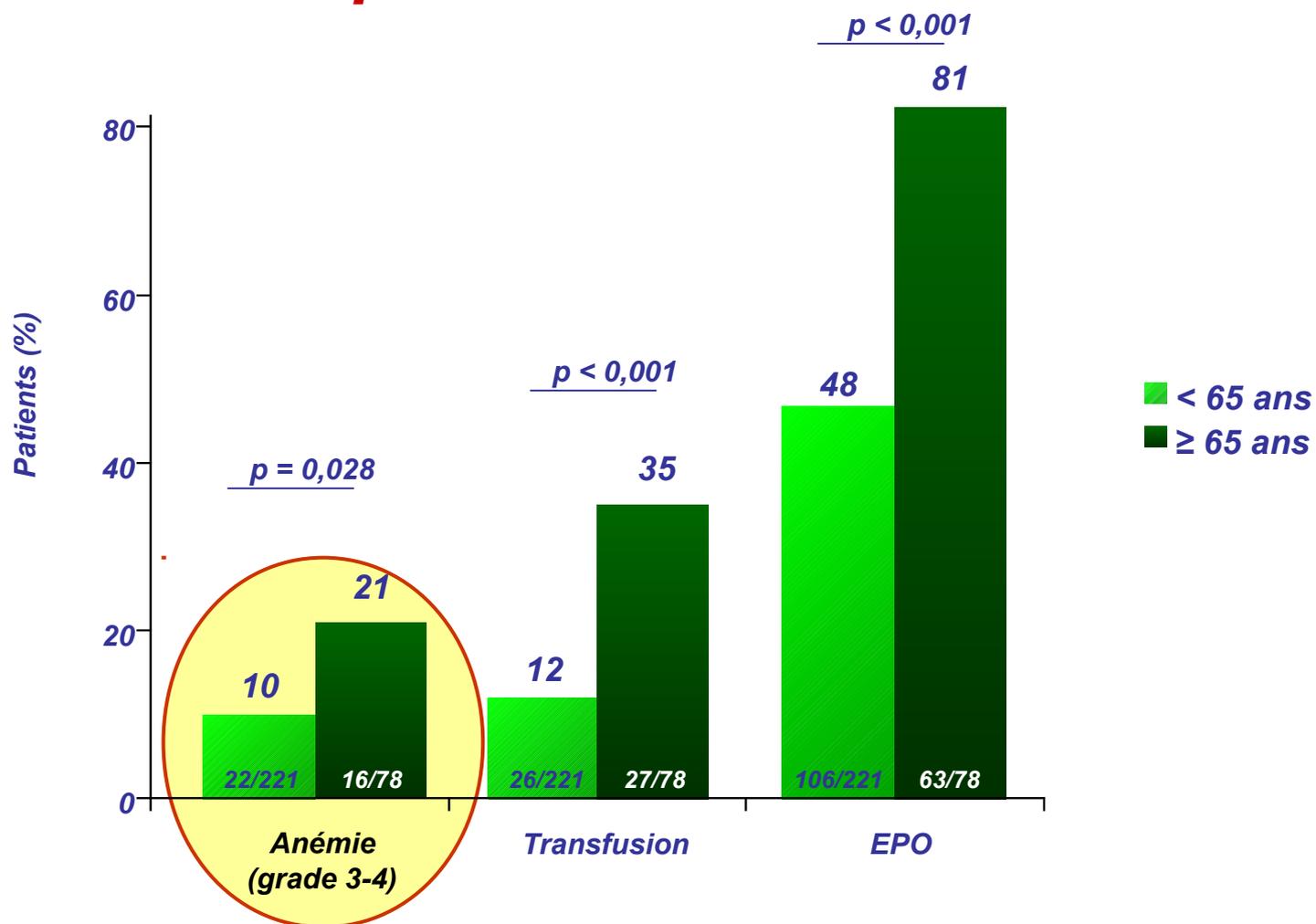
Traitements VHC avec IP de 1ère génération

Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (1)



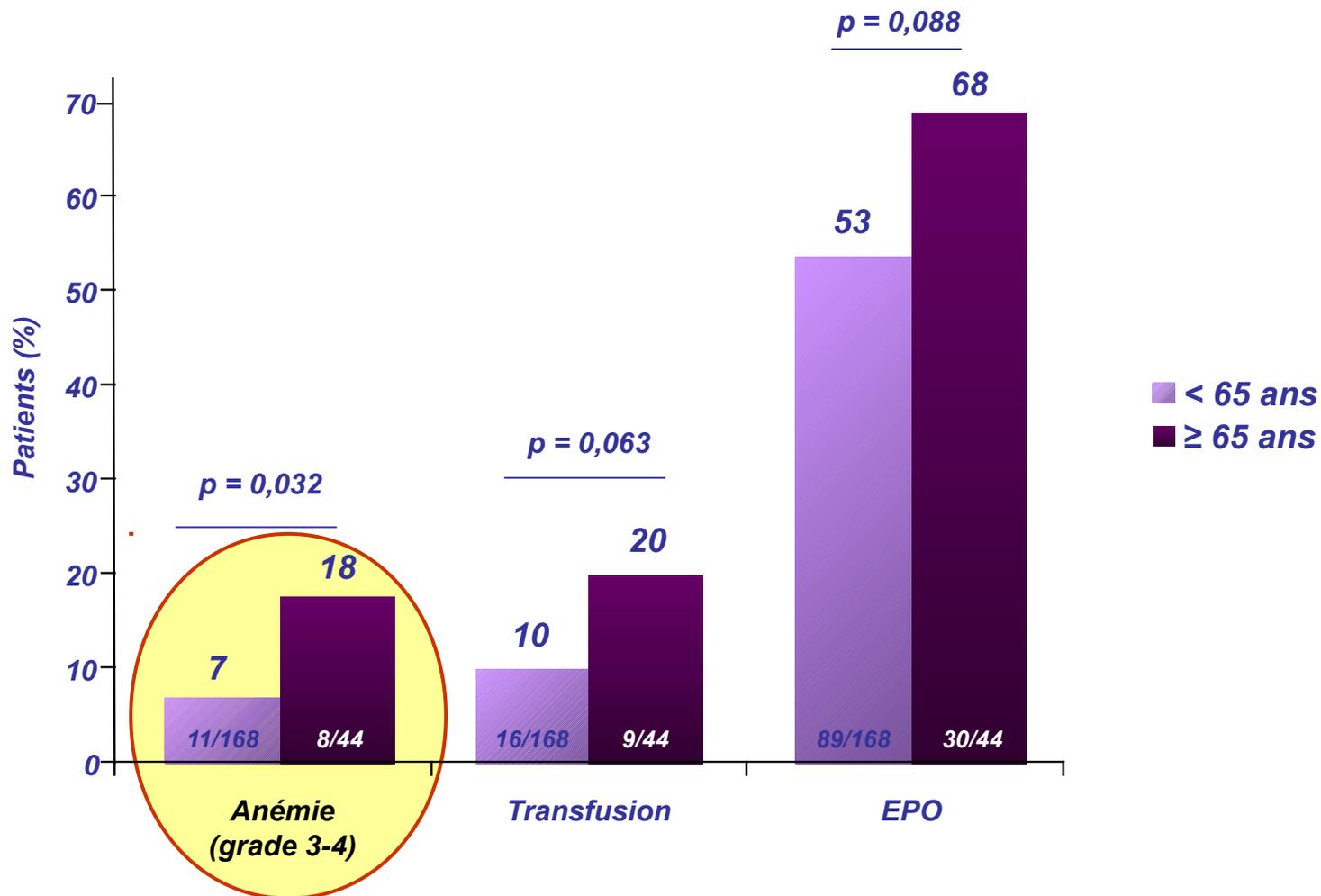
Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (2)

Telaprevir et anémie



Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (3)

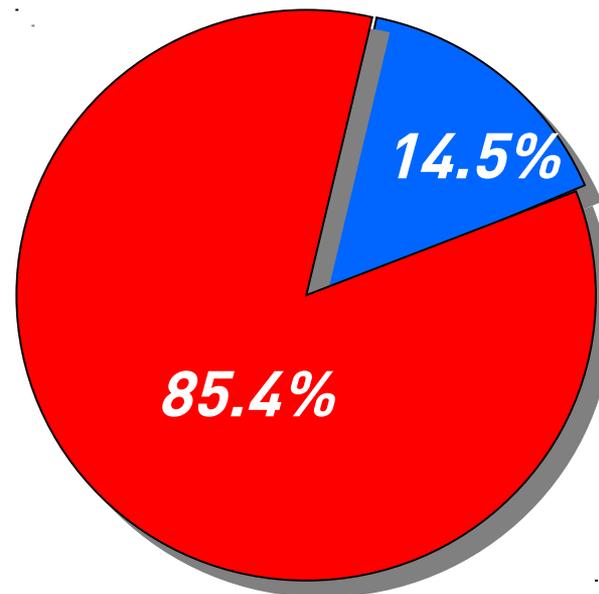
Boceprevir et anémie



Prevalence de l'anémie

Hb → 11g/dl, 7/48 (14.5%),

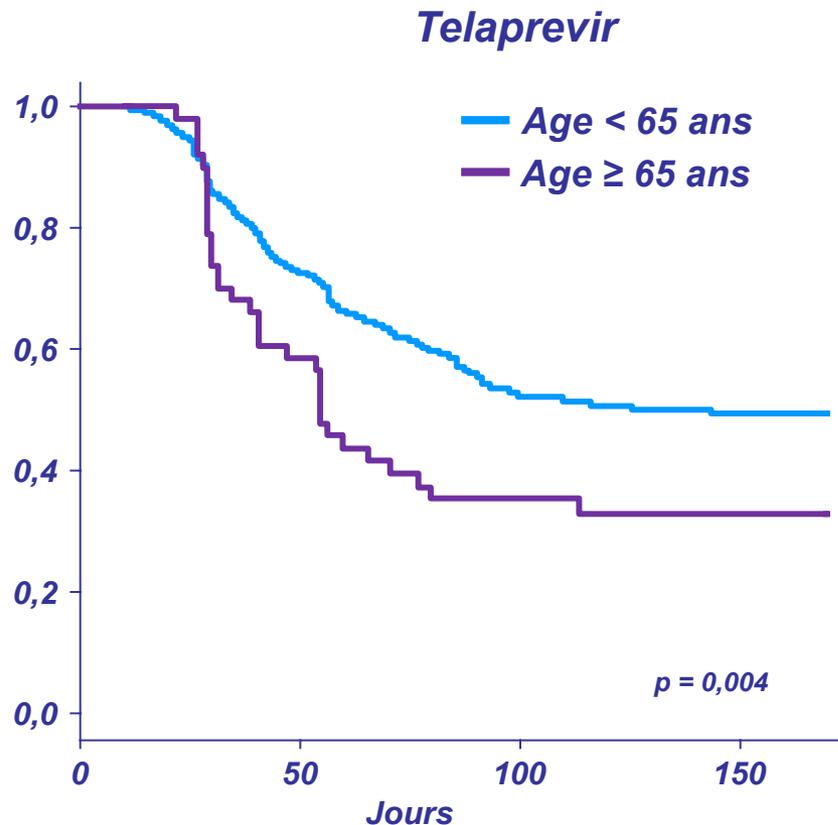
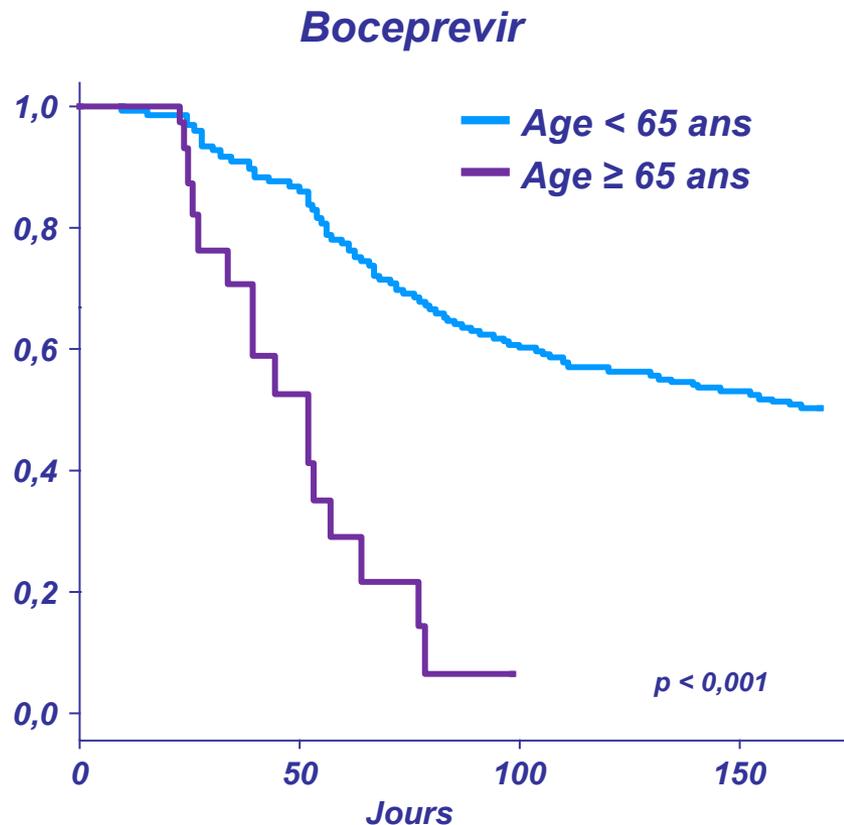
Hb < 11 g/dl - 41/48 (85.4%)



■ Hb < 11 ■ Hb > 11

Trithérapie avec boceprevir ou telaprevir : influence de l'âge sur l'efficacité et la tolérance (5)

Anémie (hémoglobine < 10 g/dl)



➔ L'anémie est plus fréquente chez les patients traités âgés de plus de 65 ans

Décision

- *Telaprevir a été disponible a cette instante la*
- *On a commencer avec Teleprevir 3 comprimés par jour*
 - *à 8 semaines: virémie indétectable*
 - *à la fin de traitement: virémie indétectable*
 - *à la fin de traitement + 6 mois: virémie détectable (1.200.000 ul/dL)*

Commentaire

- ***Nous sommes en face d'une femme jeune, IL28b CC, avec hépatite chronique C, sans facteurs de risque péjoratif associée, qui en 4 ans a enregistrée deux échecs thérapeutiques***
 - ***Le 1^{er} à la bithérapie en 2008 (PEG + RIBA)***
 - ***2^{ème} à la trithérapie en 2012 (PEG + RIBA + TELAPREVIR)***

Commentaire

- ***Nous sommes en face d'une femme jeune, IL28b CC, avec hépatite chronique C, sans facteurs de risque péjoratif associée, qui en 4 ans a enregistré deux échecs thérapeutiques***
 - ***Le 1^{er} à la bithérapie en 2008 (PEG + RIBA)***
 - ***2^{ème} à la trithérapie en 2012 (PEG + RIBA + TELAPREVIR)***

Problèmes rencontrés ?

Il s'agit de:

- *résistance thérapeutique: possible*
- *Non-adhérence: NON*

Problèmes rencontrés ?

Il s'agit a cette patiente de:

- résistance thérapeutique a Telaprevir***

Commentaire

Analyse genomique:

- résistance thérapeutique pour Telaprevir:

a 132 V18 on a été détecté une mutation dans la region core

R70Q et

L91M

Solution thérapeutique

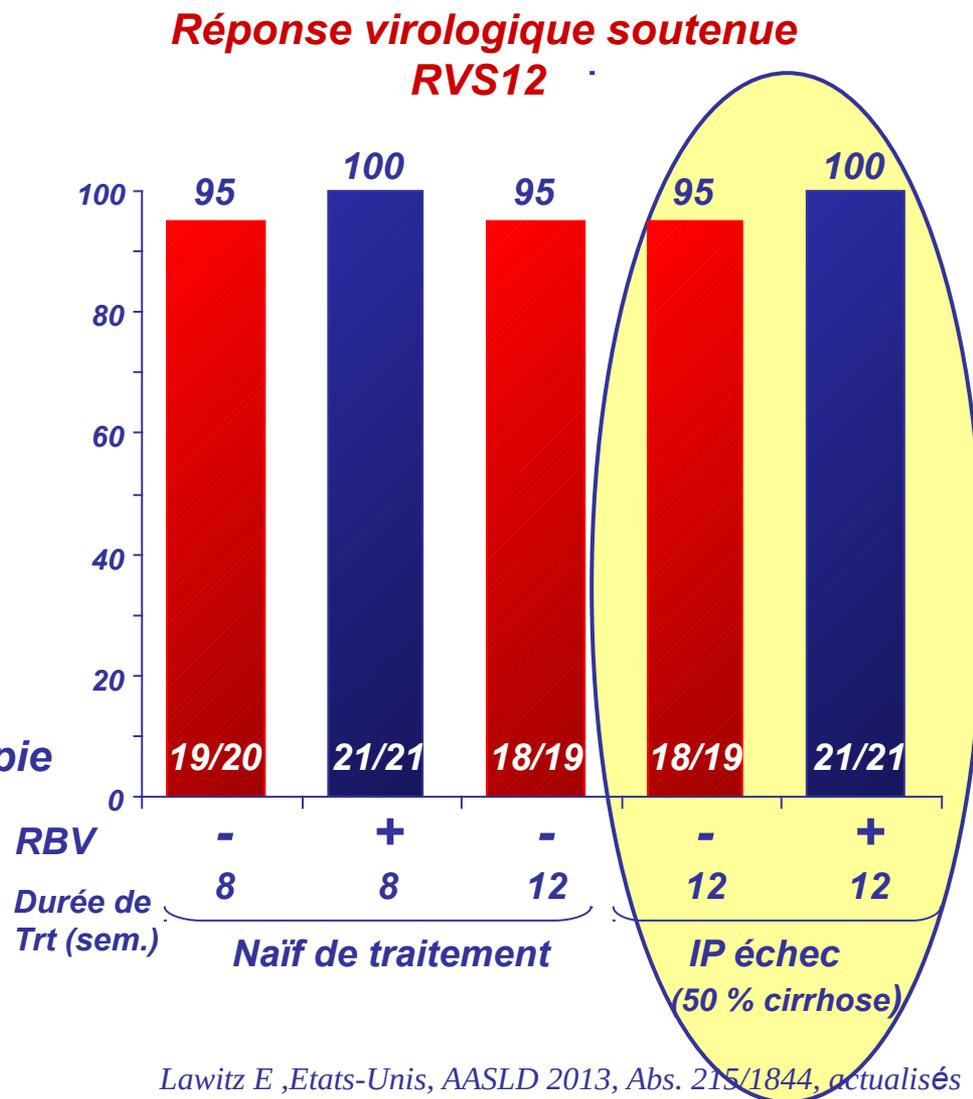
***Options thérapeutique en cas de résistance
à Boceprevir et Telaprevir***

Options thérapeutiques selon le génotype et la sévérité de la maladie hépatique

Génotype 1	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
Fibrose F3F4			
<i>Naif & rechuteur & NR</i>	1	<i>Sofosbuvir + Ledipasvir</i>	12
	2	<i>Sofosbuvir + Daclatasvir</i>	12
	3	<i>Sofosbuvir + Simeprevir *</i>	12
<i>Echec Telaprevir ou Boceprevir</i>	1	<i>Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine</i>	12
<i>Echec Sofosbuvir + ribavirine</i>	1	<i>Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine</i>	12
<i>Echec Sofosbuvir + Simeprevir</i>	1	<i>Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine</i>	12
	1	<i>Sofosbuvir + Ledipasvir</i>	24
<i>Echec Sofosbuvir + Daclatasvir</i>	1	<i>Avis d'expert recommandé</i>	

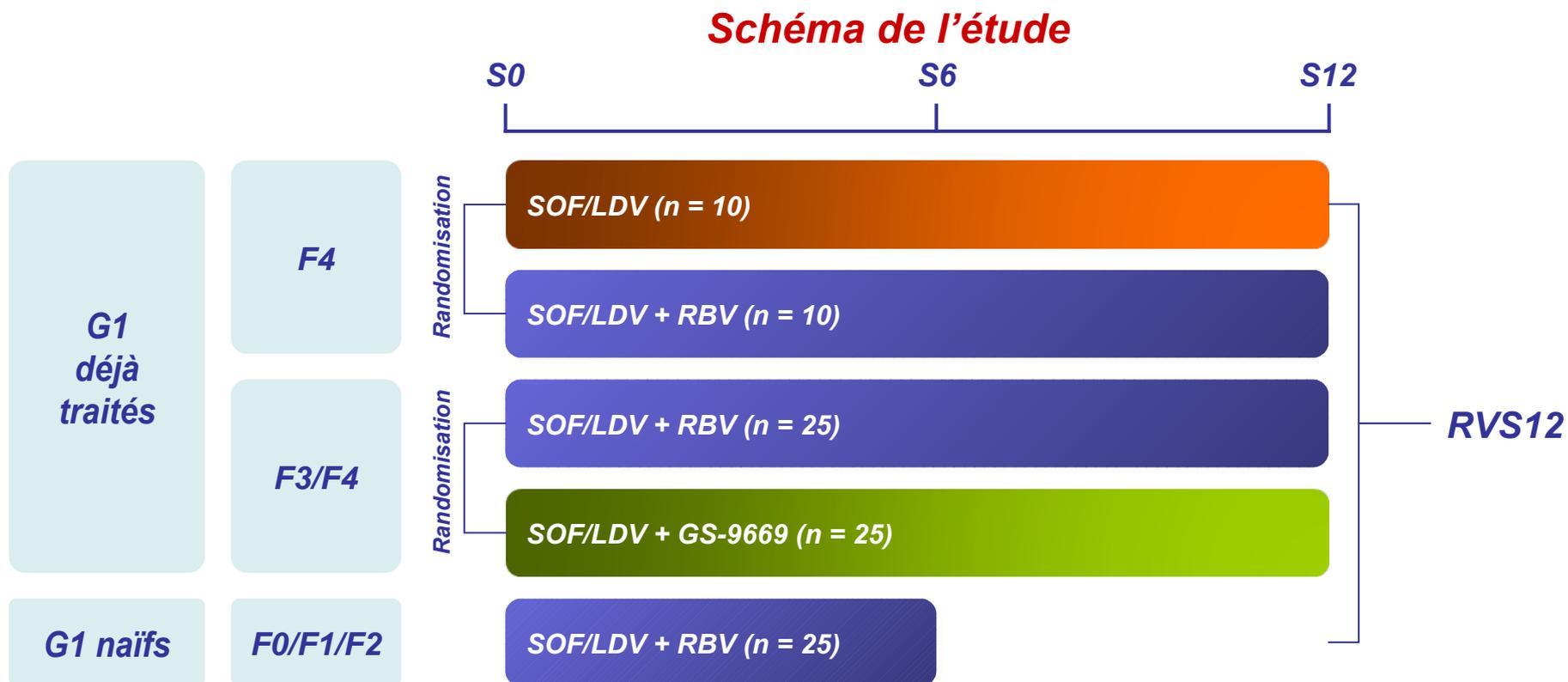
Sofosbuvir + ledipasvir \pm ribavirine chez les patients de génotype 1 : LONESTAR

- **Patients GT1 naïfs de traitement non cirrhotiques (n = 60)**
 - SOF/LDV \pm RBV 8 semaines ou SOF/LDV 12 semaines
- **Patients non répondeurs à trithérapie avec IP, (n = 40)**
 - Cirrhose, n = 22
 - SOF/LDV \pm RBV pendant 12 semaines
- **Sans RVS (n = 3)**
 - Perdu de vue (n = 1)
 - Rechute virale (n = 2)
 - Pt naïf, traité 8 semaines
 - Pt cirrhose en échec de trithérapie avec IP sans RBV
 - Pt naïf a été retraité
- **Aucun arrêt de traitement dû à EI**



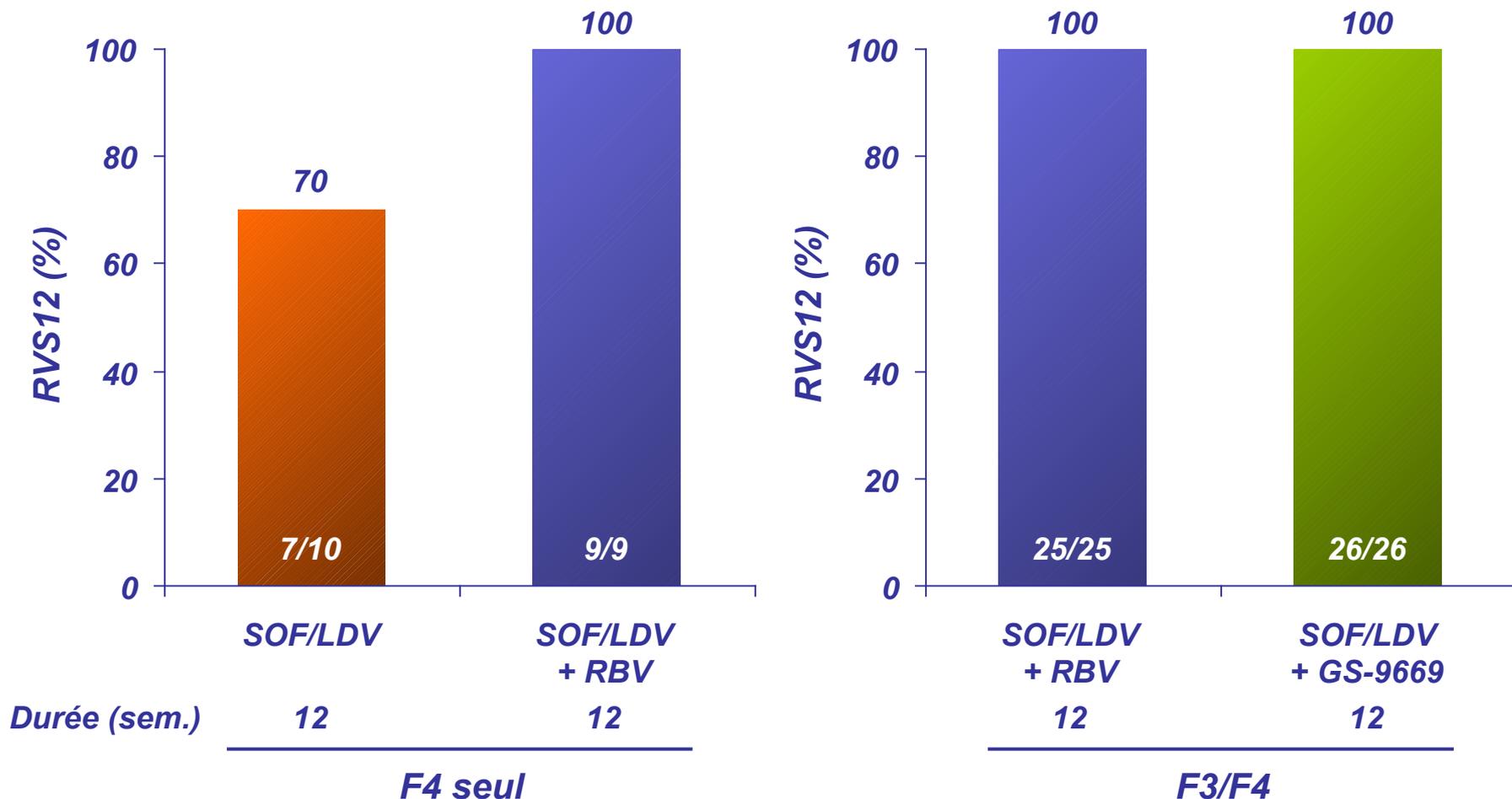
Etude ELECTRON : sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV) \pm ribavirine chez les patients G1 (1)

- Etude de phase II évaluant une dose fixe SOF/LDV \pm ribavirine chez les patients G1 naïfs ou déjà traités



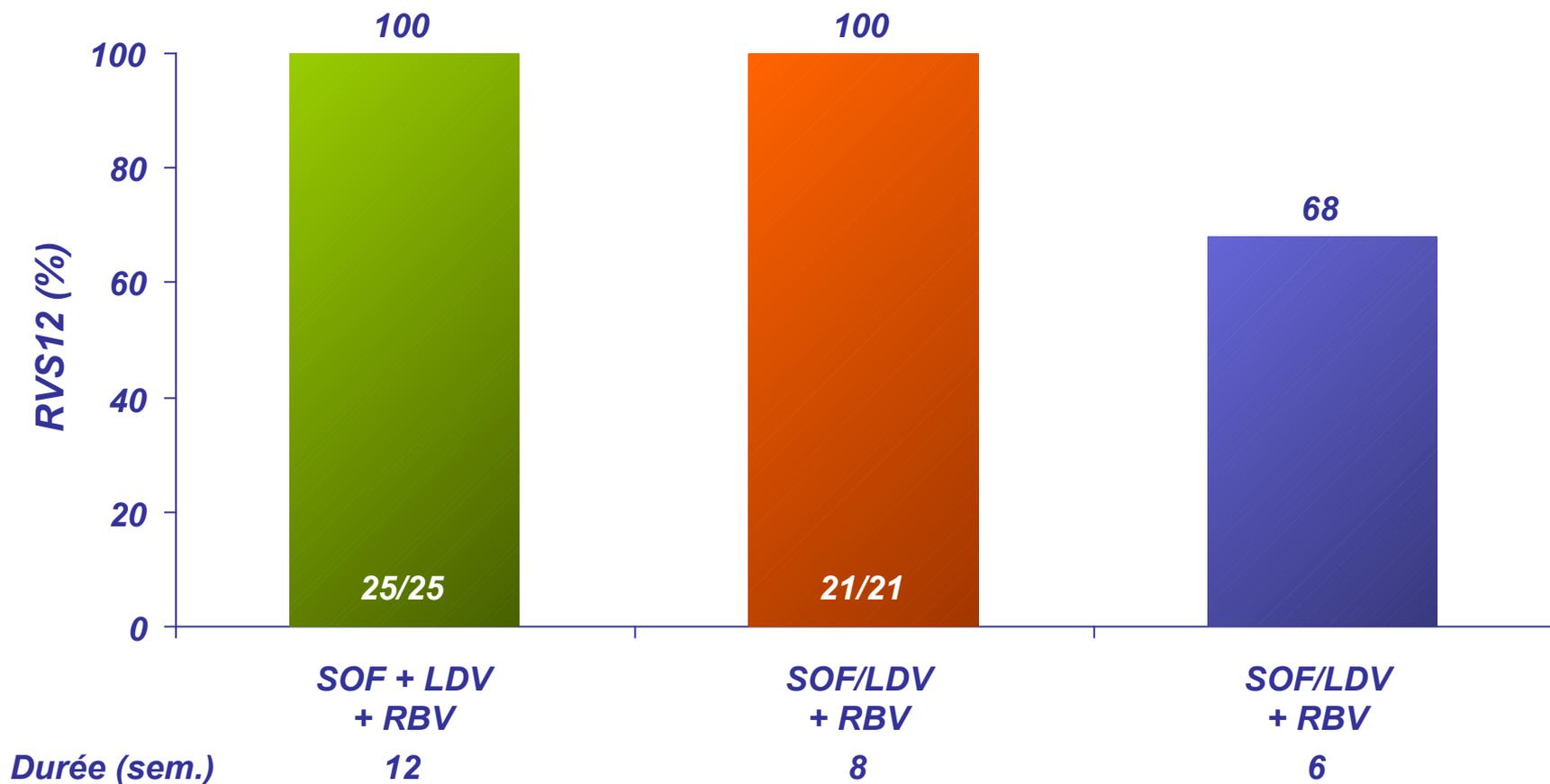
Etude ELECTRON : sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV) \pm ribavirine chez les patients G1 (2)

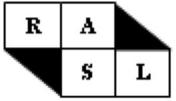
RVS12 chez les patients G1 déjà traités avec fibrose extensive/cirrhose

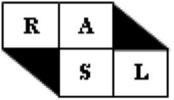


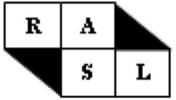
Etude ELECTRON : sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV) ± ribavirine chez les patients G1 (3)

RVS12 chez les patients G1 naïfs non cirrhotiques





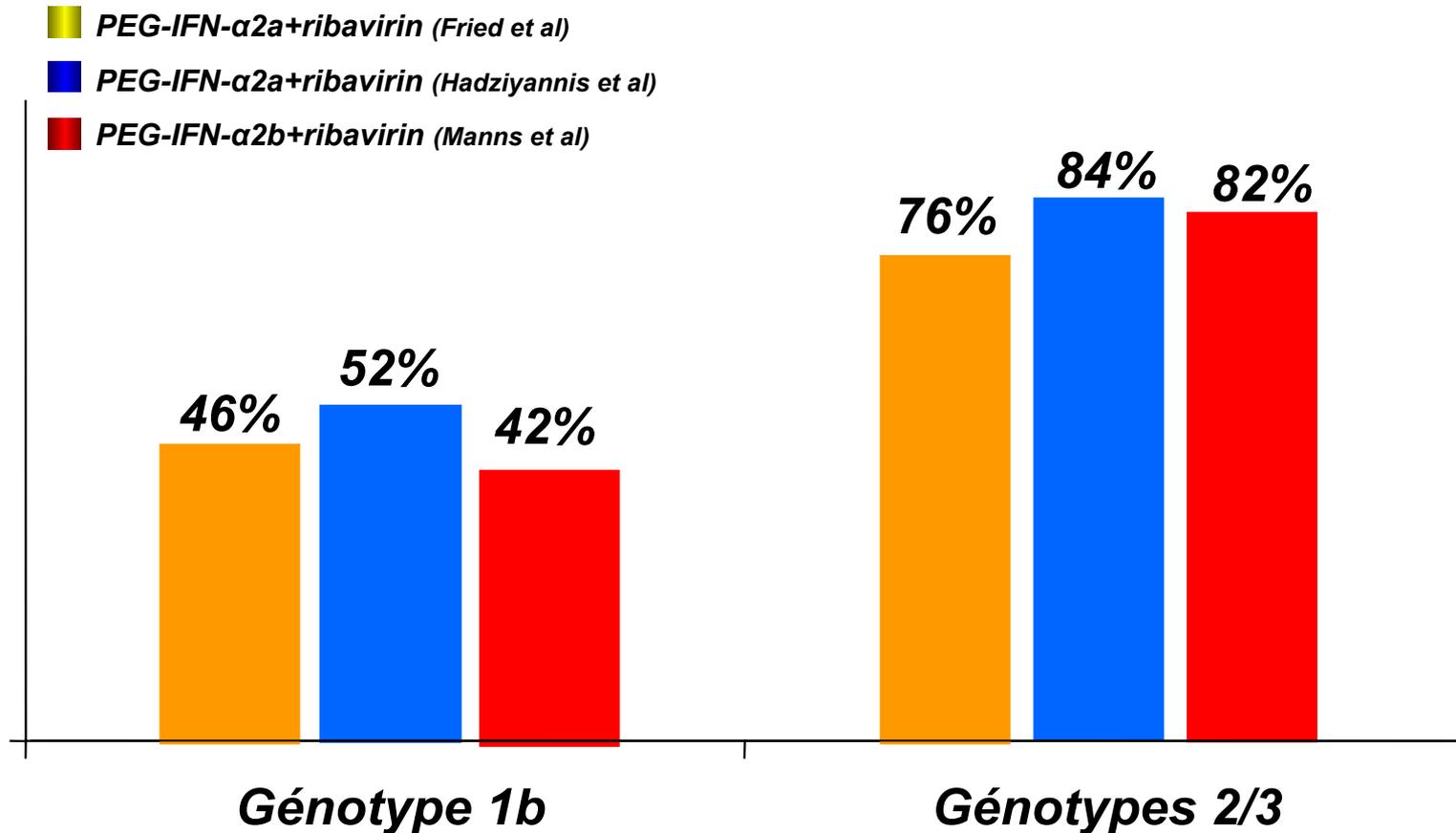




Optimiser

*Les données internationales montrent que la fréquence **des répondeurs à la bithérapie** est inacceptablement basse*

Réponse virale soutenue a la bithérapie dans les études principales



Réponse virale soutenue a BOC et TVR GT1 naive patients

