

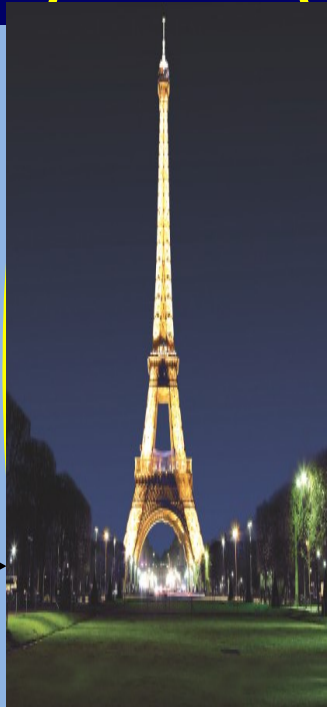
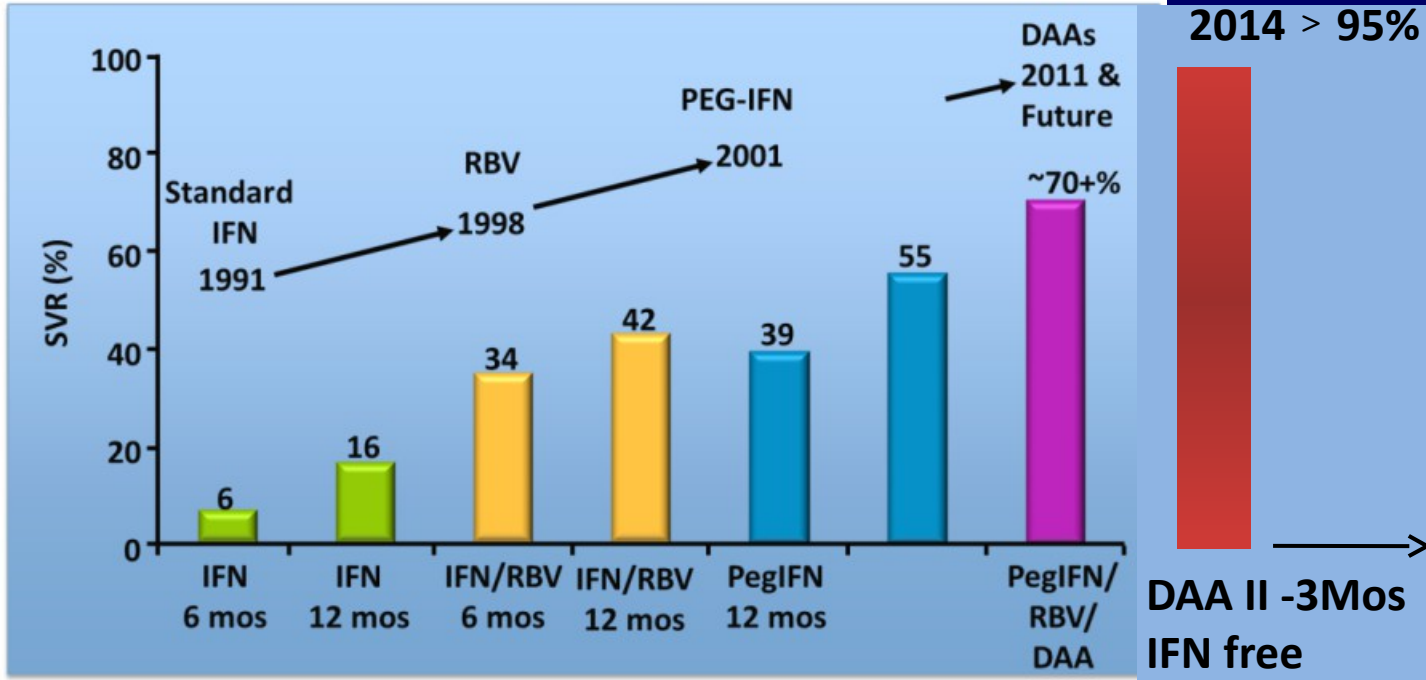


# **Comment optimiser le traitement des malades naifs**

**Pr Nabil DEBZI**  
**Hépatologie**  
**CHU Mustapha Alger**

# Substantial Improvement in HCV Treatment Outcome

PARIS 2015 100%



# OBJECTIFS

- **Connaître les facteurs prédictifs de RVS**
  - 1 Bithérapie**
  - 2 Trithérapie DAA 1er génération**
  - 3 Les nouvelles molécules avec IFN**
  - 4 Les nouvelles molécules -IFN free**

Facteurs liés à l'hôte  
ILB 28

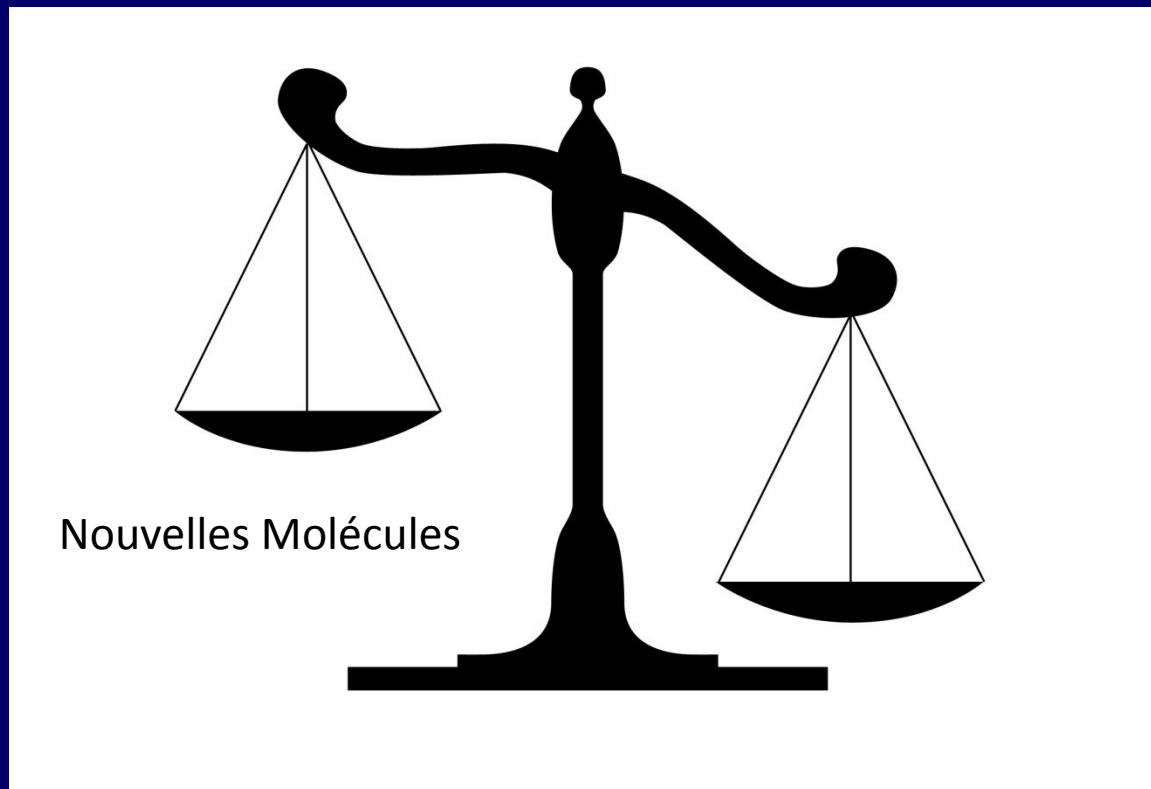
Facteurs viraux

**Réponse  
thérapeutique**

Fibrose

Durée du traitement

# Poids des facteurs prédictifs



# Observation

- Patient 44 ans , Industriel , Asthme de l'enfance ( Ventoline<sup>®</sup> en spray à la demande)
- Infection à virus C : génotype 1b , Charge virale 6,2 log  
FibroScan 39 Kpa Fibrotest<sup>®</sup> A3 F4
- Echodoppler : Foie de cirrhose , HTP , pas de nodule (AFP normale)
- FOGD : VO grade 2

- TP 73% , INR 1.2 Albuminémie 34 gr/l , Bilirubinémie 5 mg /l
- NFS GB 3800 (2220 PN) , Hb 14gr/dl , Plaquettes 128 G
- Créatinémie 6 mg/l Clearance créatinine 104 ml/min
- MELD 8 , Child A 5
- ILB 28 indisponible

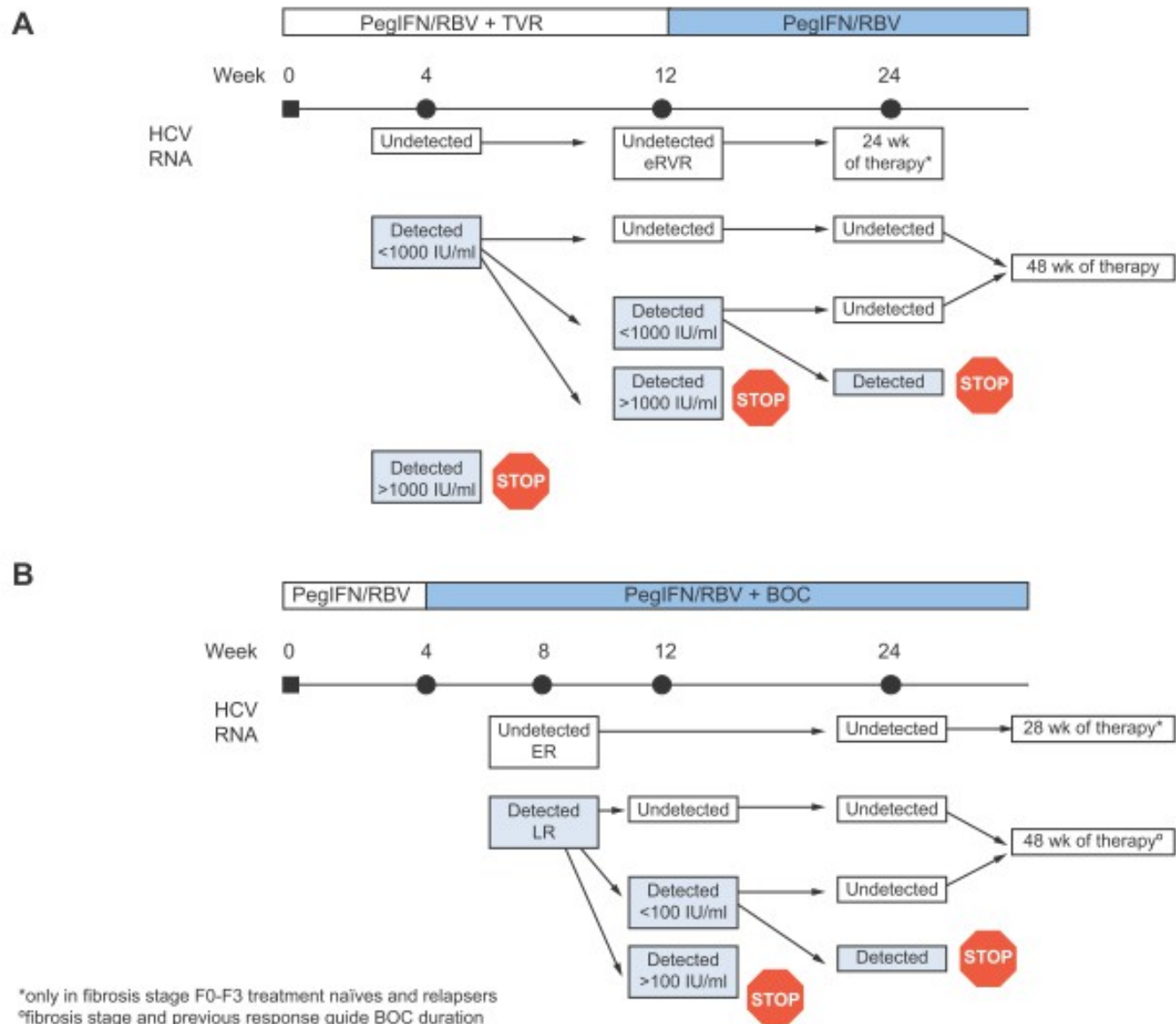
# Q1-Que proposez vous comme traitement

- A-Bithérapie
- B- Télaprévir
- C-Boceprévir



# R1-Que proposez vous comme traitement

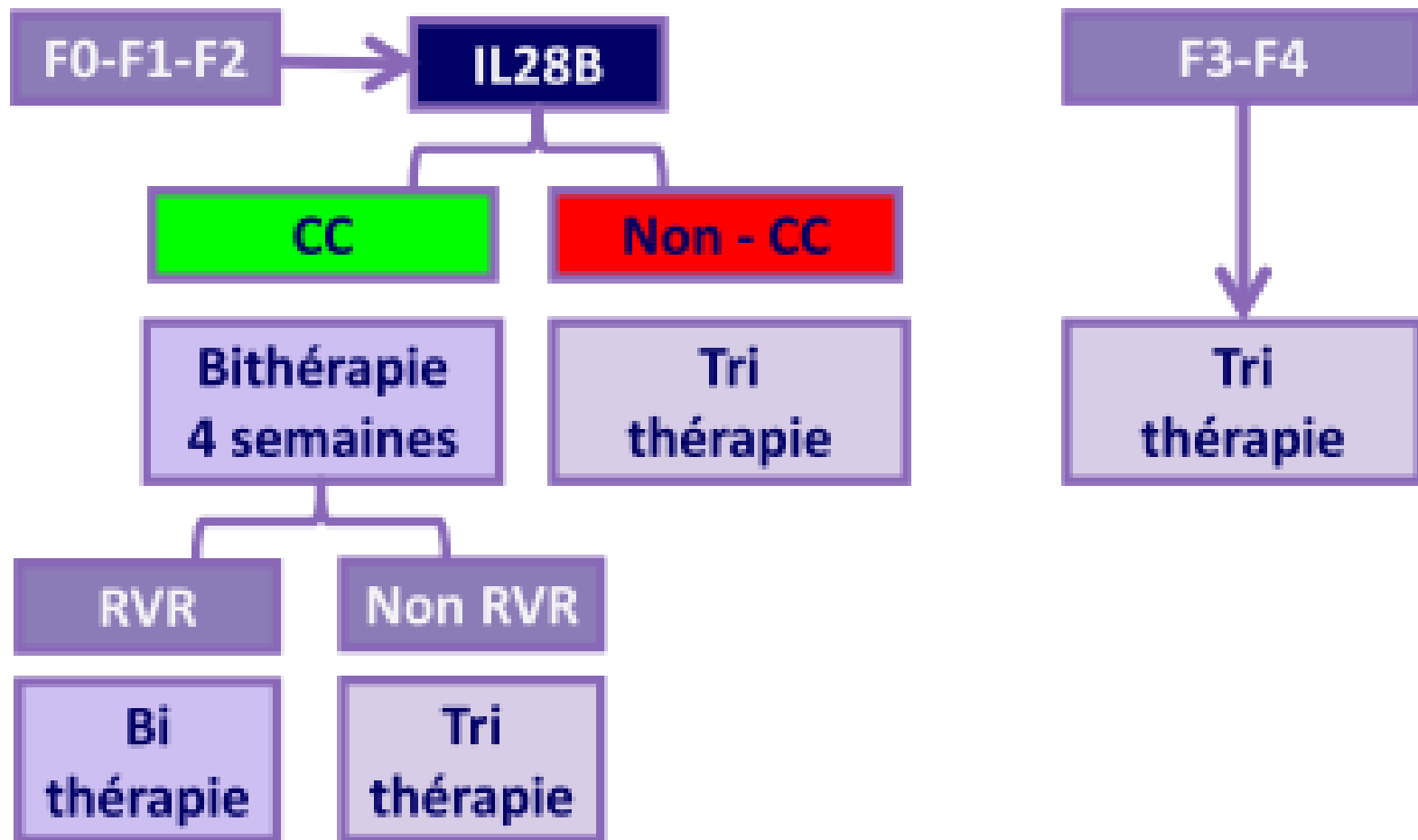
- A-Bithérapie
- B- Télaprévir
- C-Boceprévir



**Fig. 1. Management algorithms.** For the use of triple therapy comprising PegIFN/RBV and either (A) TVR or (B) BOC. **STOP**, stop treatment; eRVR, extended rapid virological response; ER, early response; LR, late response.

# Recommandations AFEF 2011

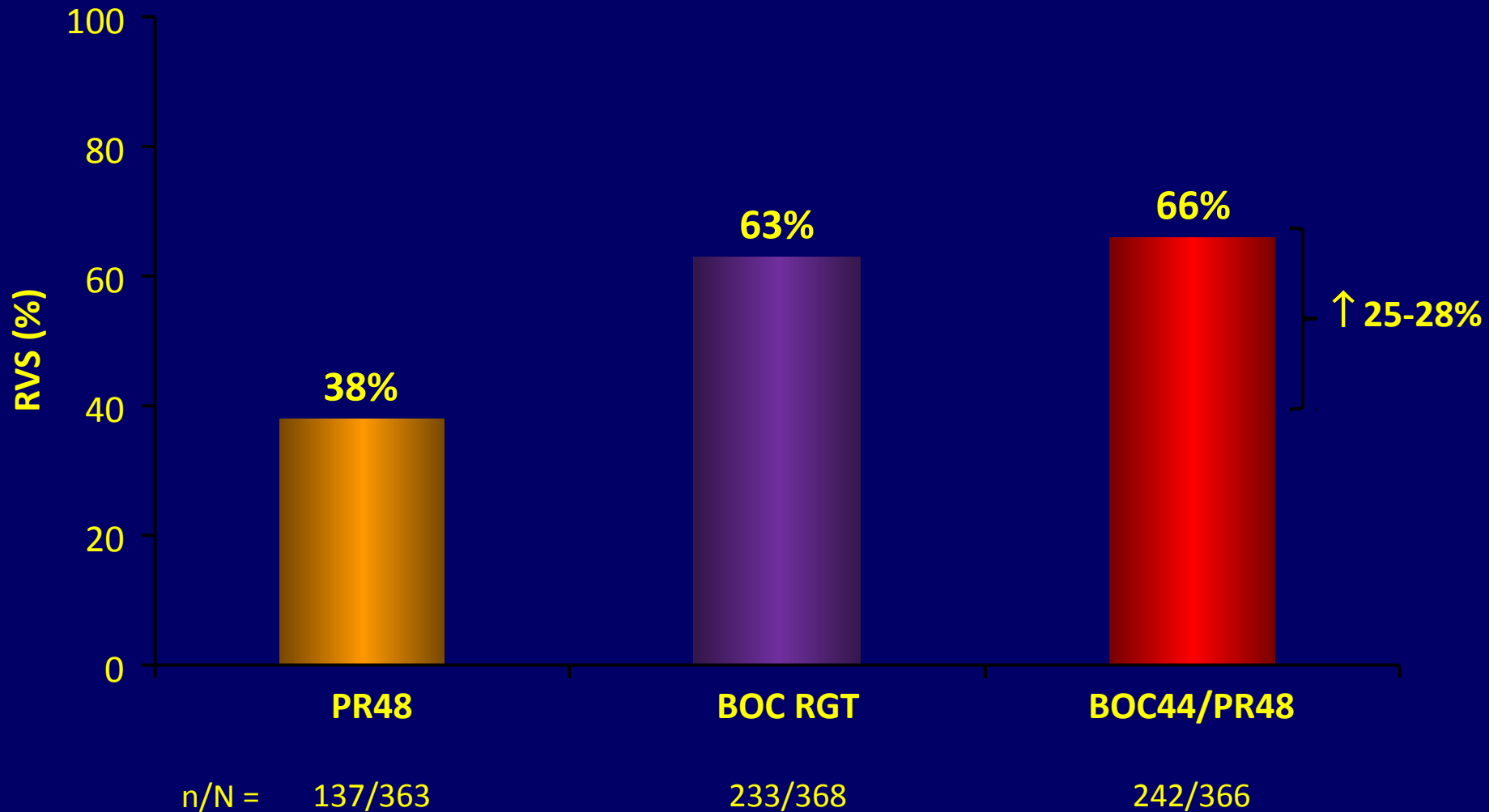
## Patient G1 naïf



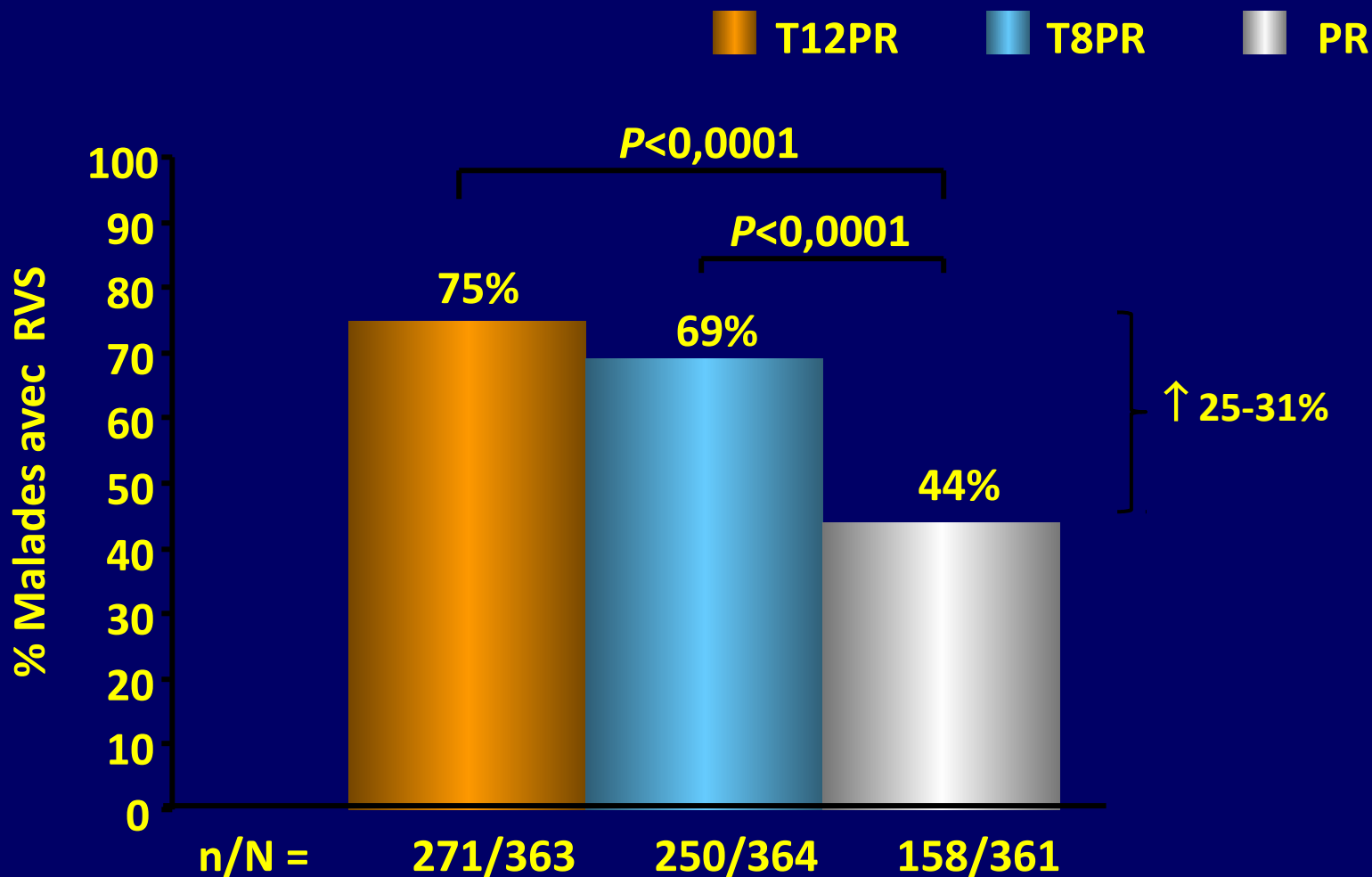




# Boceprevir : RVS (SPRINT-2)

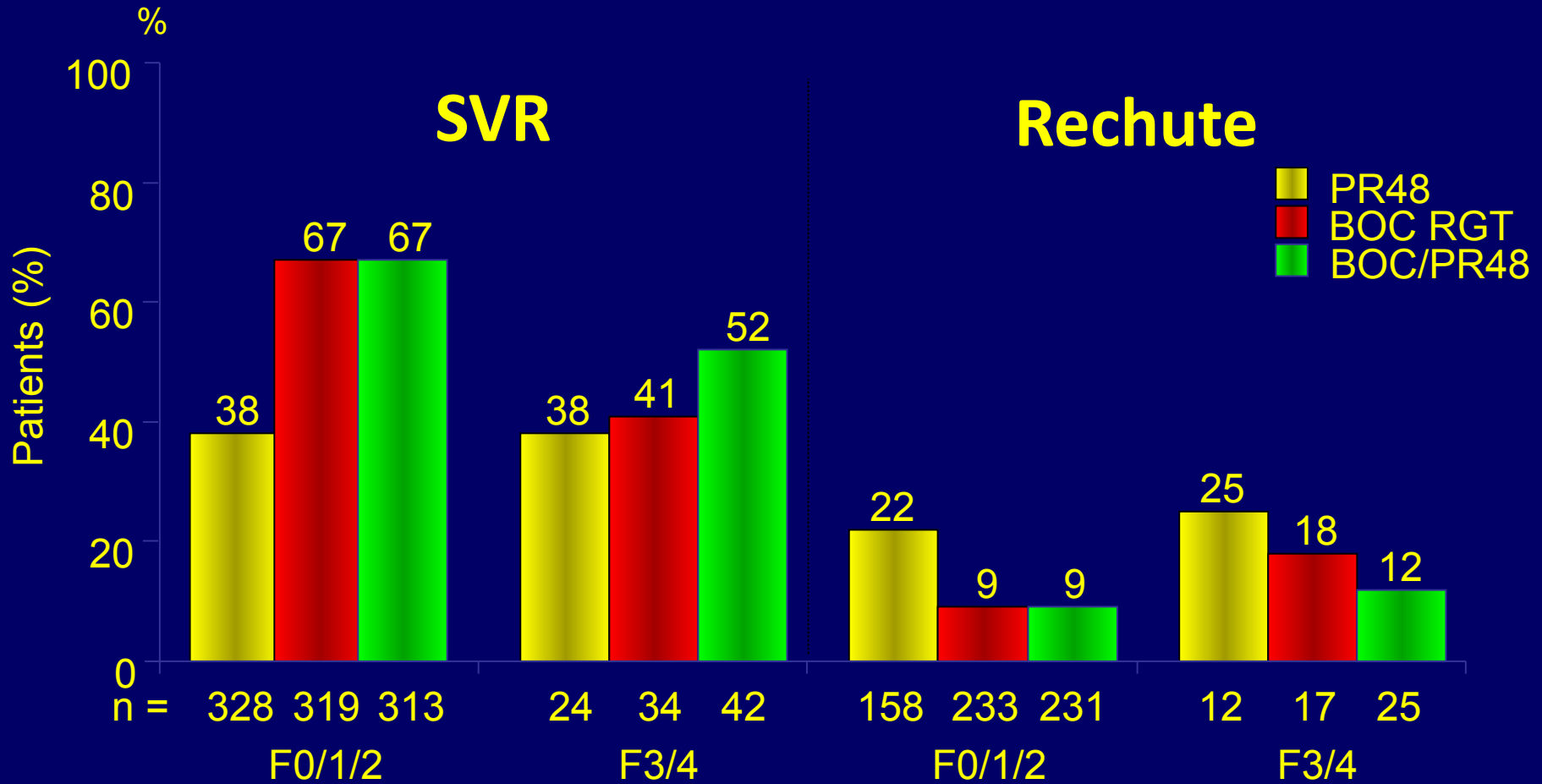


# Telaprevir: RVS (ADVANCE)



# Impact de la fibrose sévère sur la RVS

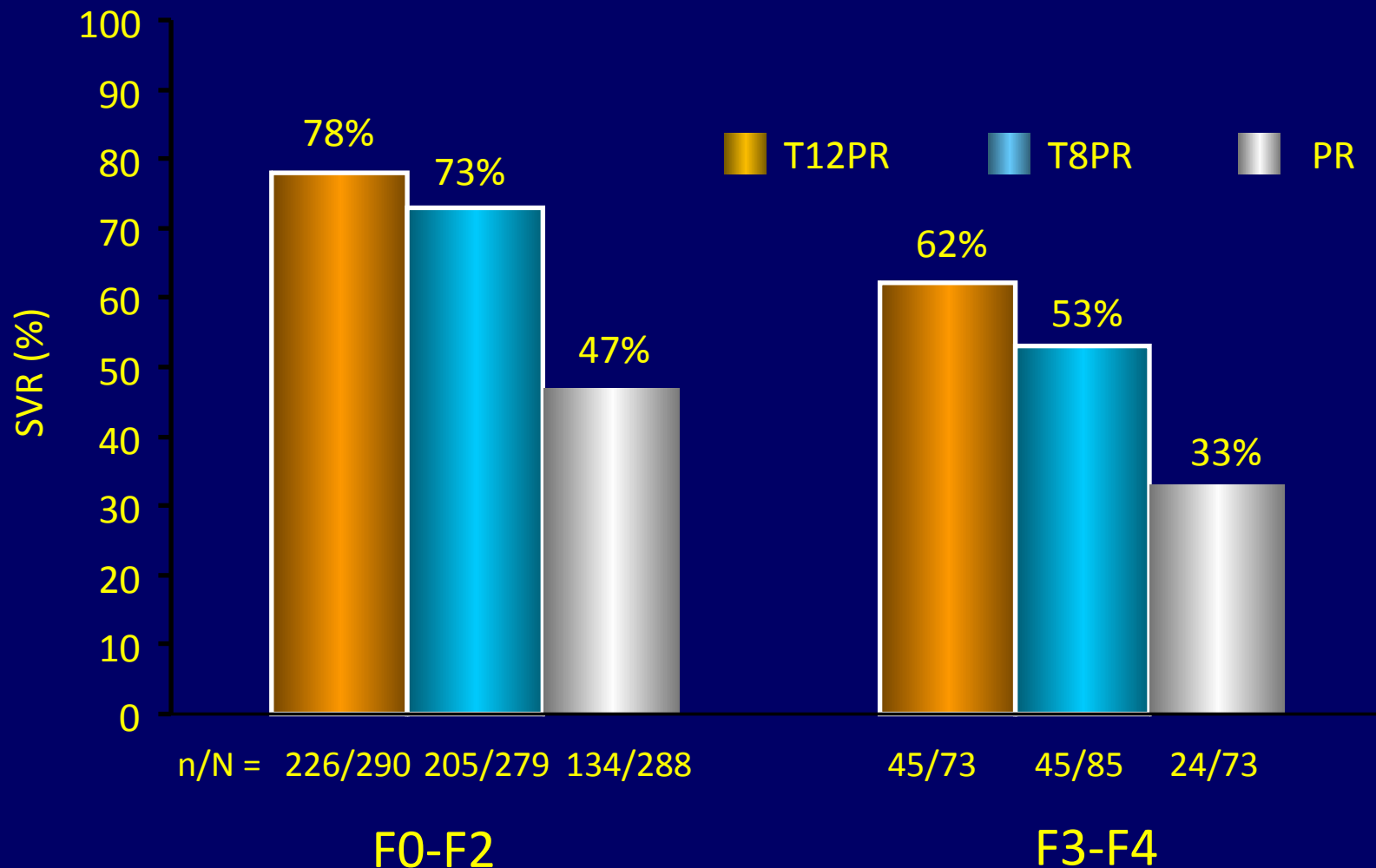
## Patients génotype 1 naïfs (SPRINT-2)





# Impact de la fibrose sévère sur la RVS

## Patients génotype 1 naïfs (ADVANCE)



## Q2-Quels sont les facteurs prédictifs des complications sévères au cours du traitement par les IP de 1er Génération

- 1 - Albumine < 35 gr/l
- 2 - Taux de plaquettes < 100.000
- 3 - Bilirubinémie élevée
- 4 - Gradient de pression porto-cave > 10 mm Hg
- 5-La fonction rénale
- 6– Antécédents de complications de la cirrhose

# R2-Quels sont les facteurs prédictifs des complications sévères au cours du traitement par les IP de 1er Génération

- 1 - Albumine < 35 gr/l
- 2 - Taux de plaquettes < 100.000
- 3 - Bilirubinémie élevée
- 4 - Gradient de pression porto-cave > 10 mm Hg
- 5-La fonction rénale
- 6– Antécédents de complications de la cirrhose

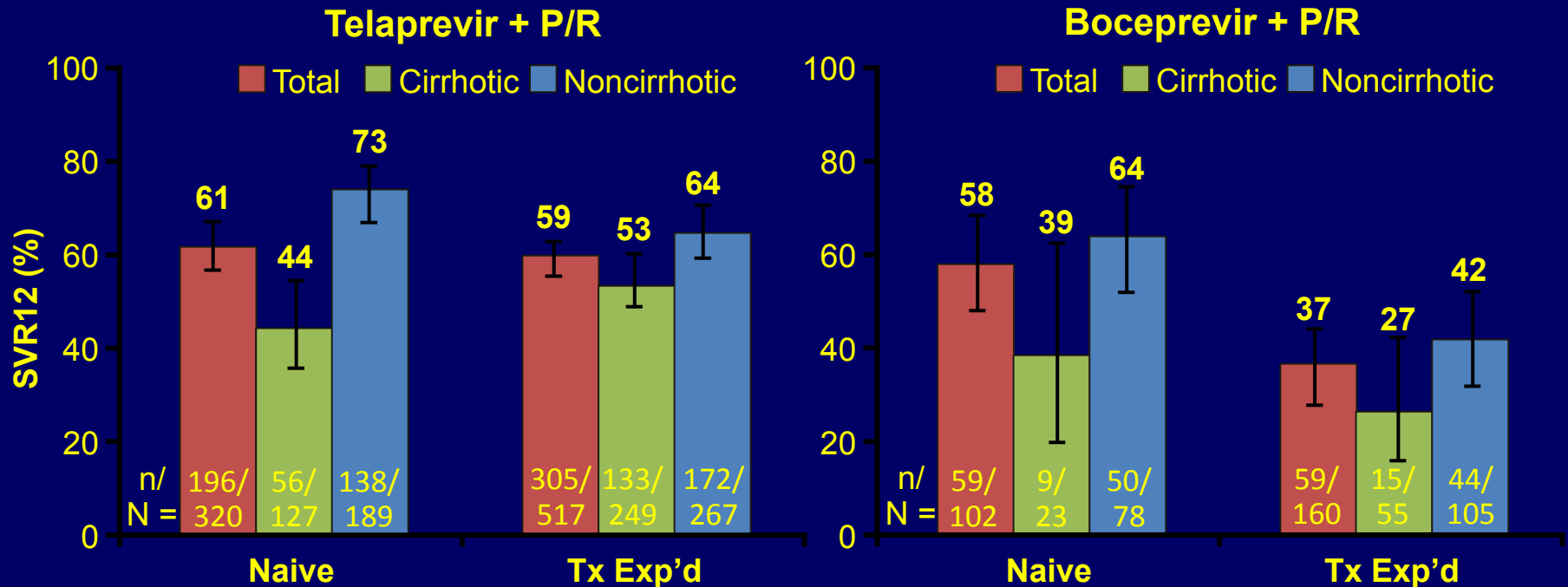
# Multivariate analysis: baseline predictors of severe complications\*

Predictors	OR	95%CI	p-value
Platelet count $\leq 100,000/\text{mm}^3$	3.11	1.30-7.41	0.0105
Serum albumin level $< 35 \text{ g/L}$	6.33	2.66-15.07	0.0001

\* Death, severe infection and hepatic decompensation, n=32 (6.4%)

# HCV-TARGET: Protease Inhibitor Use in a Real-World Setting

- North America-based ongoing longitudinal patient registry from 103 academic and community sites
  - 838 treated with telaprevir; 262 treated with boceprevir

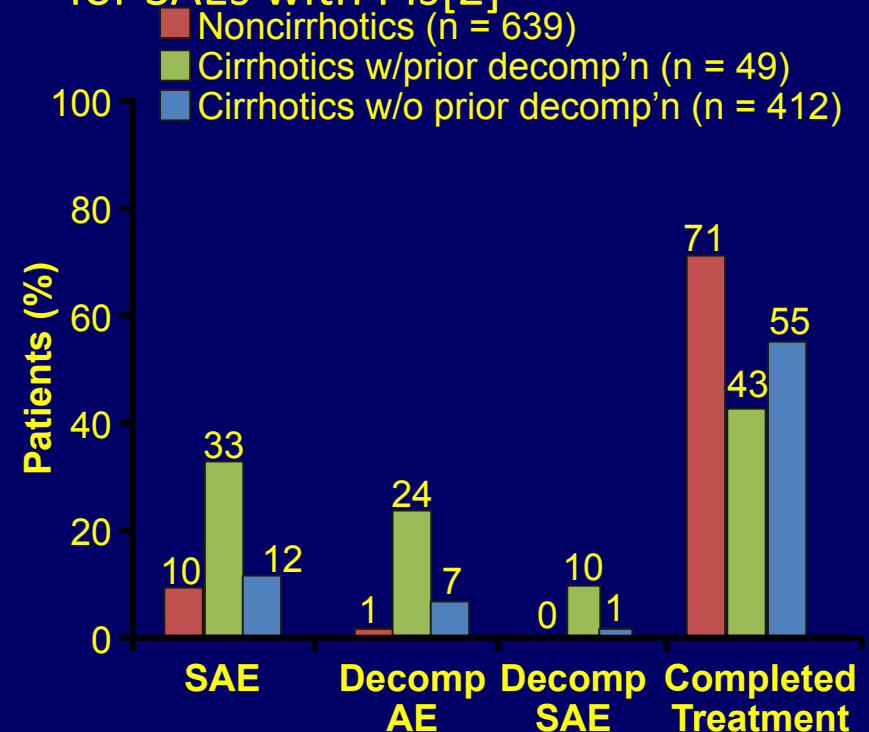


# HCV-TARGET: Risk Factors for Poor Outcomes in PI-Treated Pts

- Risk factors for decompensation among cirrhotic patients during PI therapy identified[1]

Baseline Characteristic	Odds Ratio Minimally Adjusted Estimates	P Value
CrCl (mL/min)	0.99	.03
Albumin (g/dL)	0.30	< .01
HCV RNA (log IU/mL)	0.76	< .01
Bilirubin (log mg/dL)	2.93	.02

- Pts with history of decompensation at highest risk for SAEs with PIs[2]



# CUPIC à l'autrichienne

- n = 191 (131 F3-F4 et 60 F0-F2) traités par trithérapie (telaprevir ou boceprevir)
- RVS : 33 % (telaprevir) et 24 % (boceprevir)

## Facteurs prédictifs d'infection sévère chez les malades F3-F4

	Plaquette <sup>s</sup> ≥ 90 G/l (n = 114)	Plaquettes < 90 G/l (n = 17)	Albumine ≥ 35 g/l (n = 121)	Albumine < 35 g/l (n = 10)	GPH* < 10 mmHg (n = 12)	GPH* ≥ 10 mmHg (n = 18)
Evènements, n (%)	16 (14)	4 (24)	14 (12)	6 (60)	0 (0)	6 (33)

p = NS

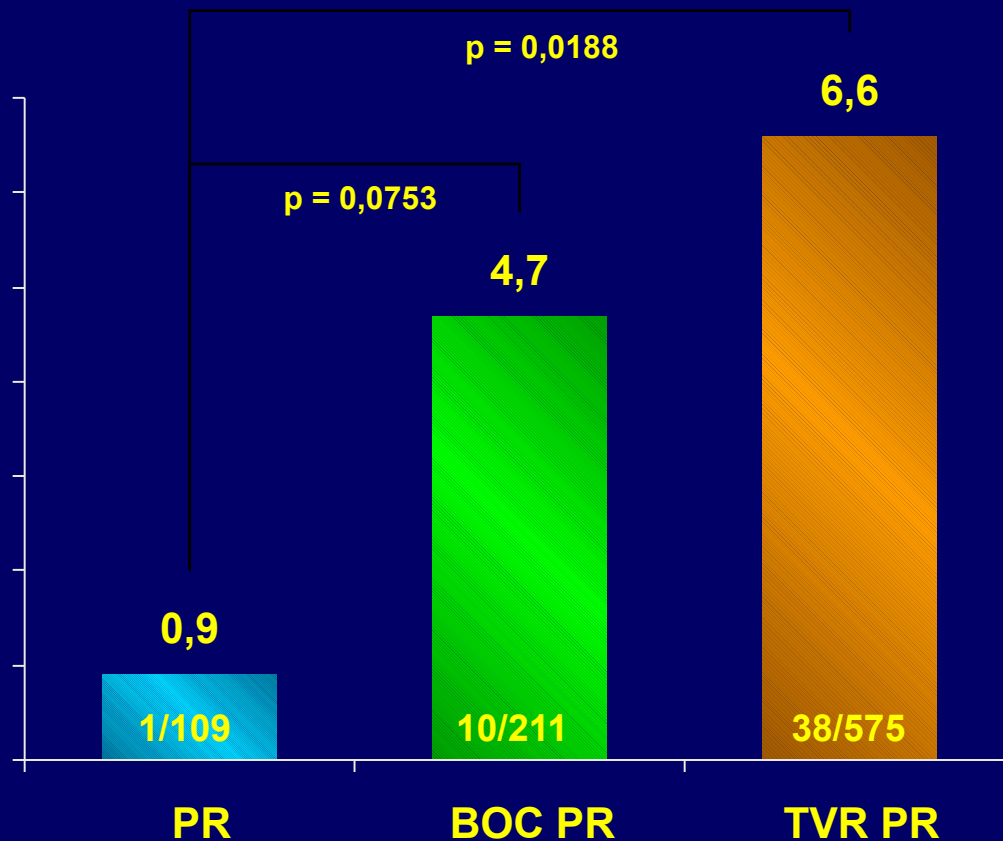
p < 0,001

p < 0,05

➔ Cette étude confirme CUPIC : un taux bas d'albumine est un facteur prédictif d'infection au cours des trithérapies chez les malades avec fibrose sévère ou cirrhose

# La dégradation de la fonction rénale n'est pas exceptionnelle sous trithérapie

- Etude observationnelle multicentrique en ouvert – Analyse intérimaire % d'insuffisance rénale (clairance < 60 ml/mn) après 12 sem. de traitement chez les patients ayant une fonction rénale initiale normale



Facteurs de risque d'insuffisance rénale	p
Age	< 0,001
HTA	< 0,001
Diabète	< 0,05
Trithérapie	< 0,05

→ La fonction rénale devrait être contrôlée régulièrement sous trithérapie



# NOTRE PATIENT

## « BON CANDIDAT »

- 1 - Albumine 34 gr/l
- 2 - Taux de plaquettes 128.000
- 3 - Bilirubinémie normale
- 4 - Gradient de pression porto-cave > 10 mm Hg probablement
- 5-La fonction rénale normale
- 6– Pas d'antécédents de complications de la cirrhose

# PIB

Le patient est programmé pour un traitement par Victrelis® le 6-2-2012 .

Après la PIB le patient est S4 négatif (S6) inférieur à 15 UI

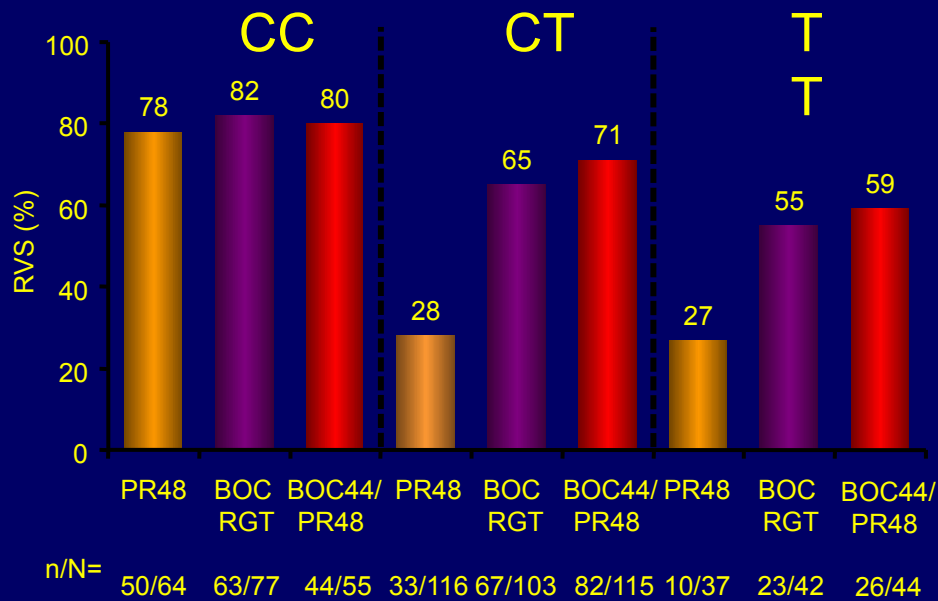
## Q 3-Que décidez vous

- A – Continuer Peg 2b-RBV
- B - Continuer le BOC

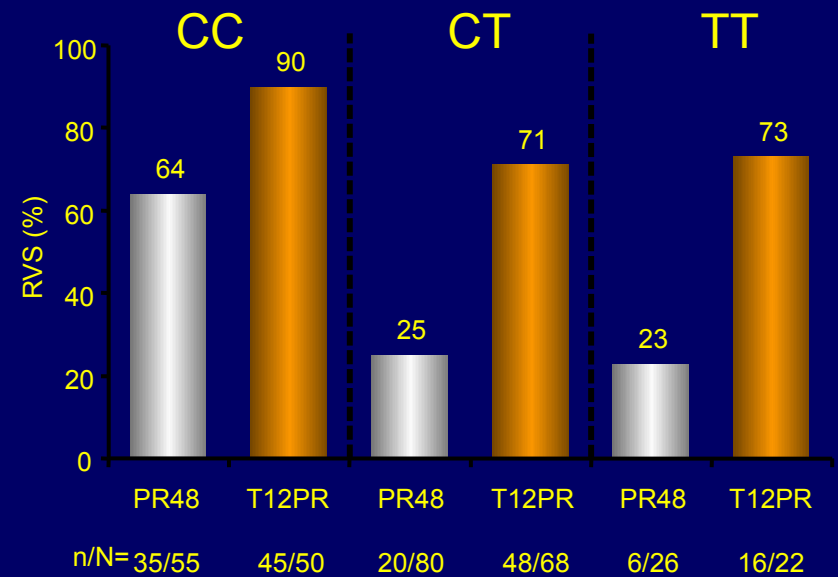
# R 3-Que décidez vous

- A – Continuer Peg 2b-RBV
- B- Continuer le BOC
  
- S8 négatif reçu à S 10

# Impact de IL28B sur RVS chez les naïfs

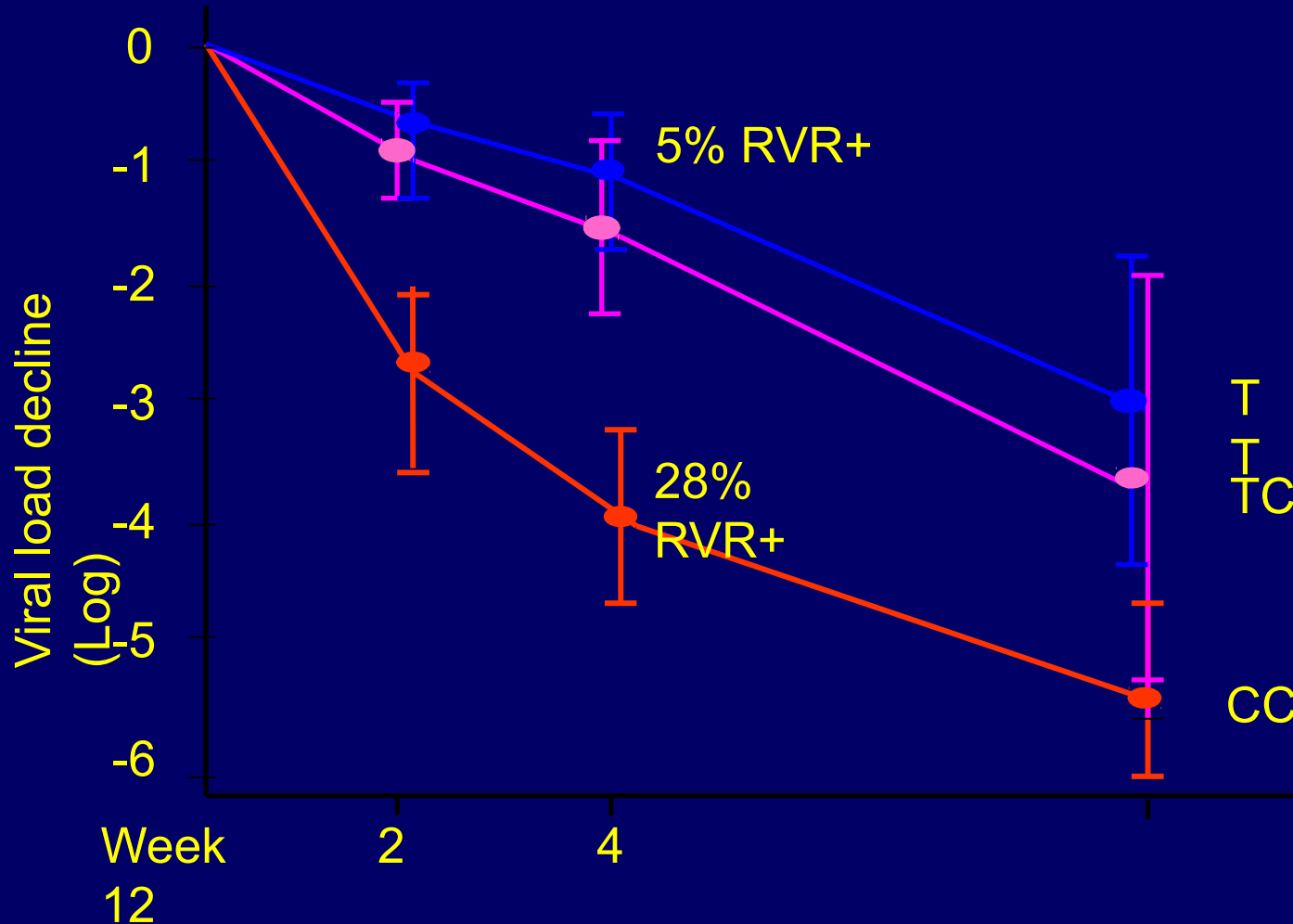


Poordad F, et al. *J Hepatol* 2011;54(Suppl.):S6



Jacobson IM, et al. *J Hepatol* 2011;54(Suppl.):S542

# IL28B polymorphisms et cinétique virale



# S 20

- tolérance : médiocre

dysgeusie +++

Amaigrissement S20 – 18 Kg +++

Anémie grade 3 sous EPO depuis le S10

600 mg de RBV +++

Angoisse – Irritable – Insomnie « Déprime »+++

« Il veut arrêter » le traitement

Deroxat<sup>®</sup> Lexomil<sup>®</sup> ( pas d'interactions importantes)

# S 24

- PCR négative
- Refuse les AD –
- Amaigrissement de 2 Kg (20 Kg)
- Anémie à 7.5 gr /dl  
Faute de disponibilité d'EPO nous l'avons transfusé



## **Q4-Quelle durée de traitement préconisez vous**

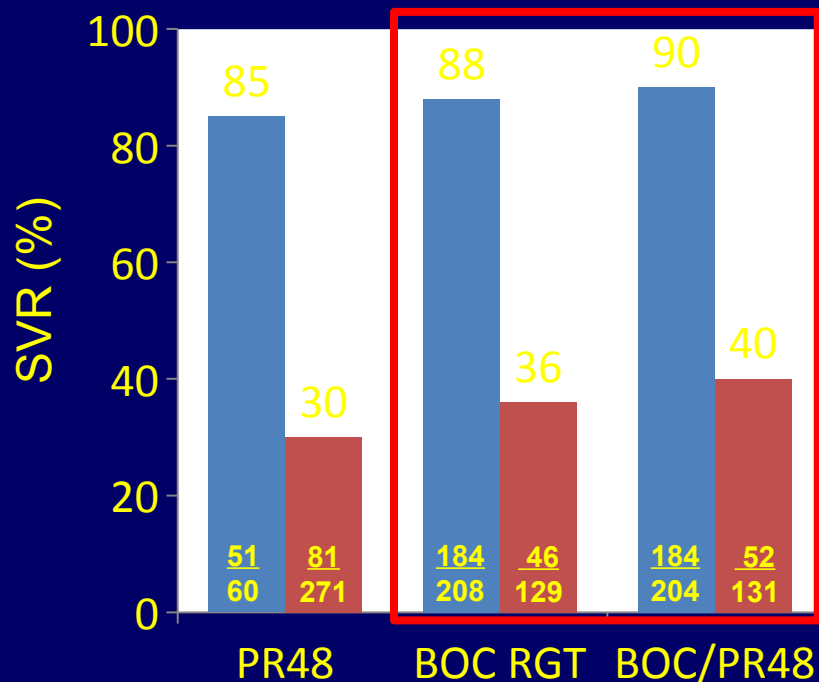
- A – 28 semaines BOC
- B – 36 semaines BOC
- C – 48 semaines BOC

## **R4-Quelle durée de traitement préconisez vous**

- A – 28 semaines
- B – 36 semaines
- C – 48 semaines

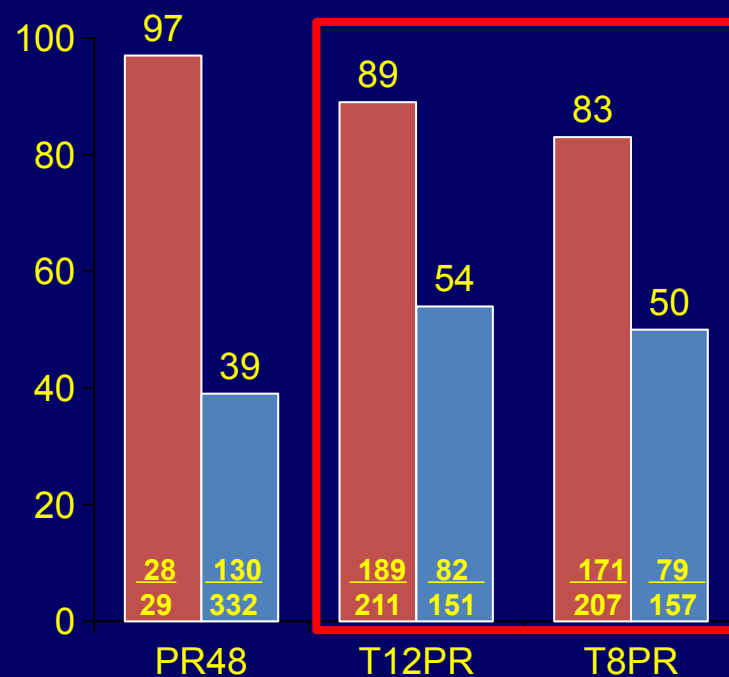
# RVS chez les répondeurs rapides et lents avec Boceprevir et Telaprevir: patients naïfs

SPRINT-2  
Boceprevir



■ ARN indétectable à S8  
■ ARN détectable à S8

ADVANCE  
Telaprevir



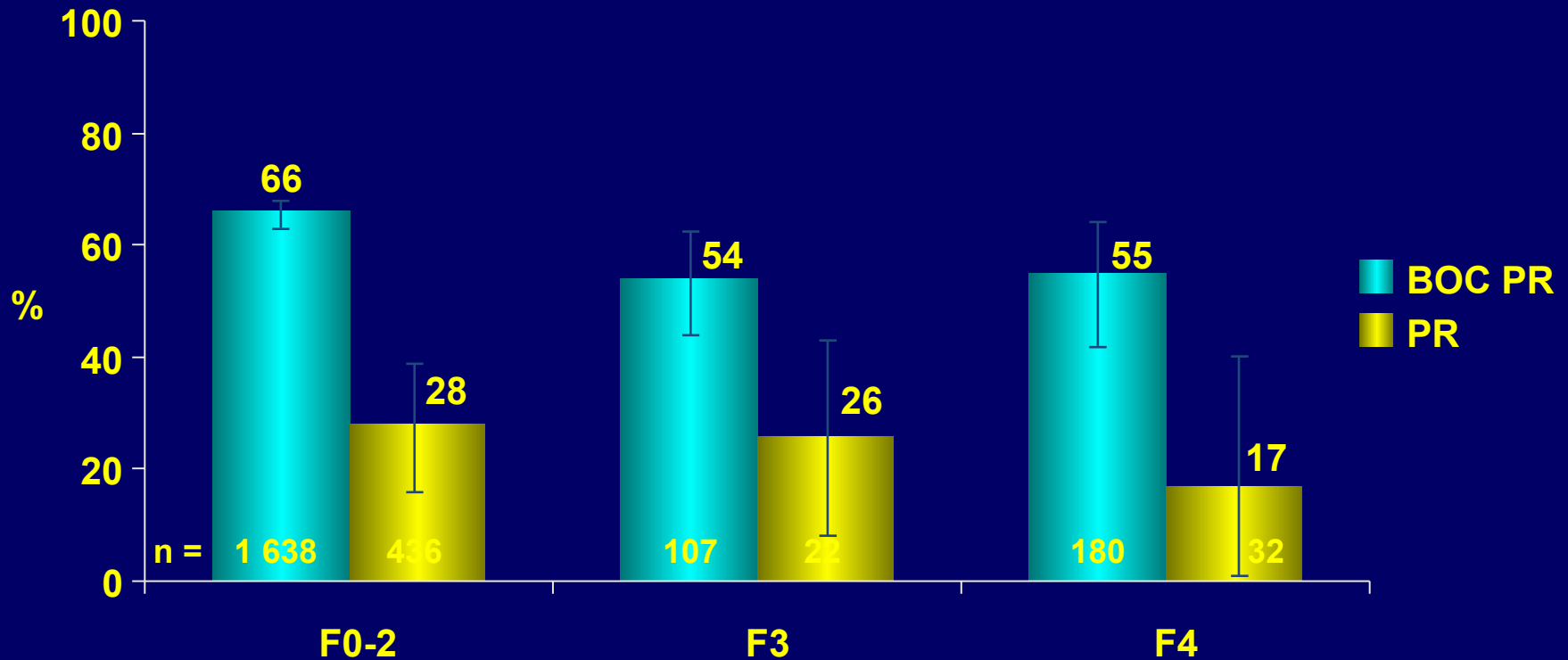
■ ARN indétectable à S4  
■ ARN détectable à S8

# Efficacité du boceprevir chez les cirrhotiques

(1)

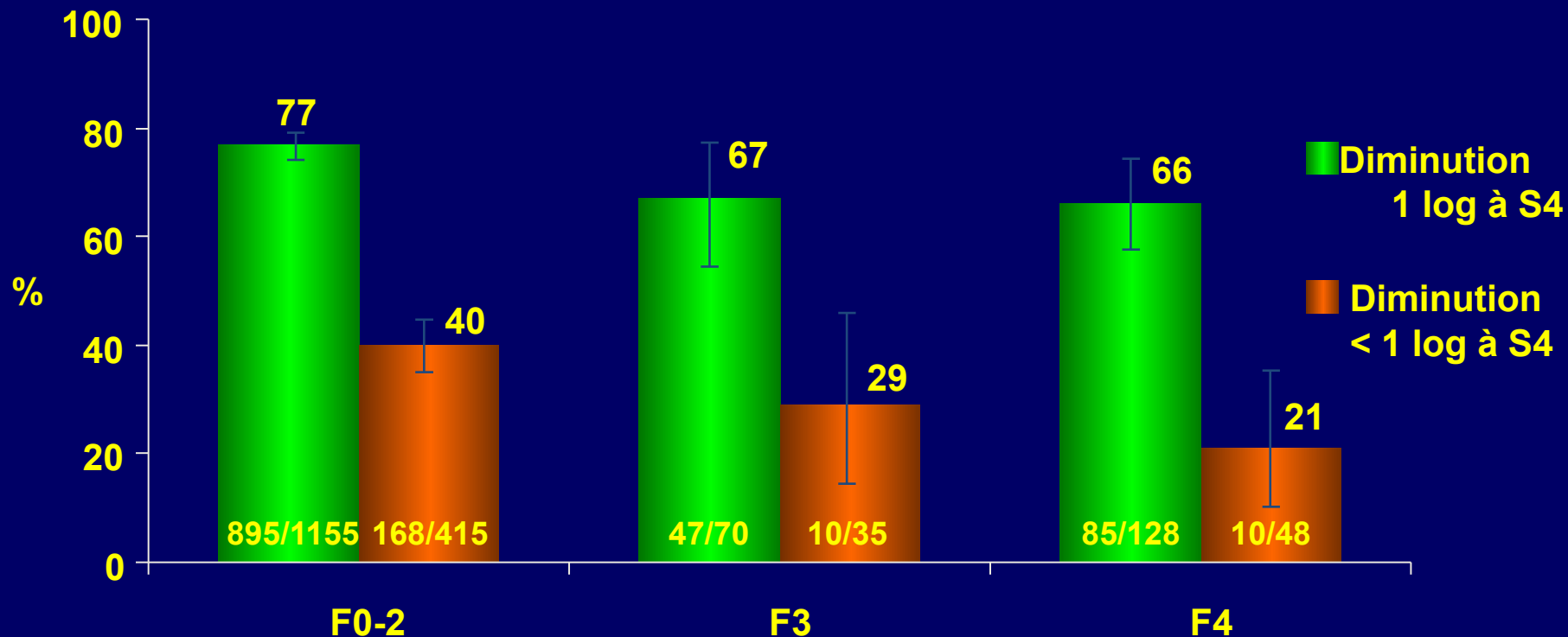
• Résultats poolés chez 180 cirrhotiques compensés naïfs ou en échec traités par BOC dans 5 études de phase III

## RVS24 en fonction du score de fibrose



## Efficacité du boceprevir chez les cirrhotiques (2)

RVS24 en fonction de la réponse virologique en fin de PIB\* chez les patients traités par BOC-PR

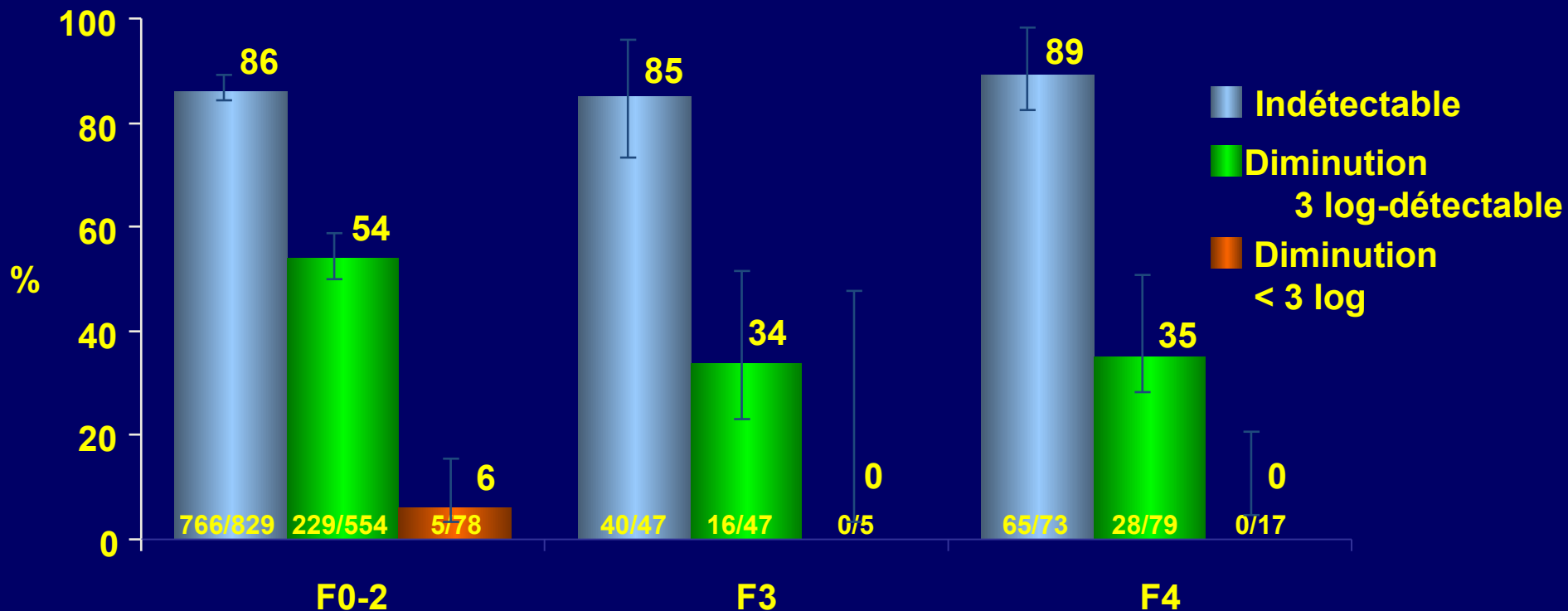


➔ 72 % des cirrhotiques ont une diminution de la CV  $\geq$  1 log après la PIB

\* Phase initiale de bithérapie

# Efficacité du boceprevir chez les cirrhotiques (3)

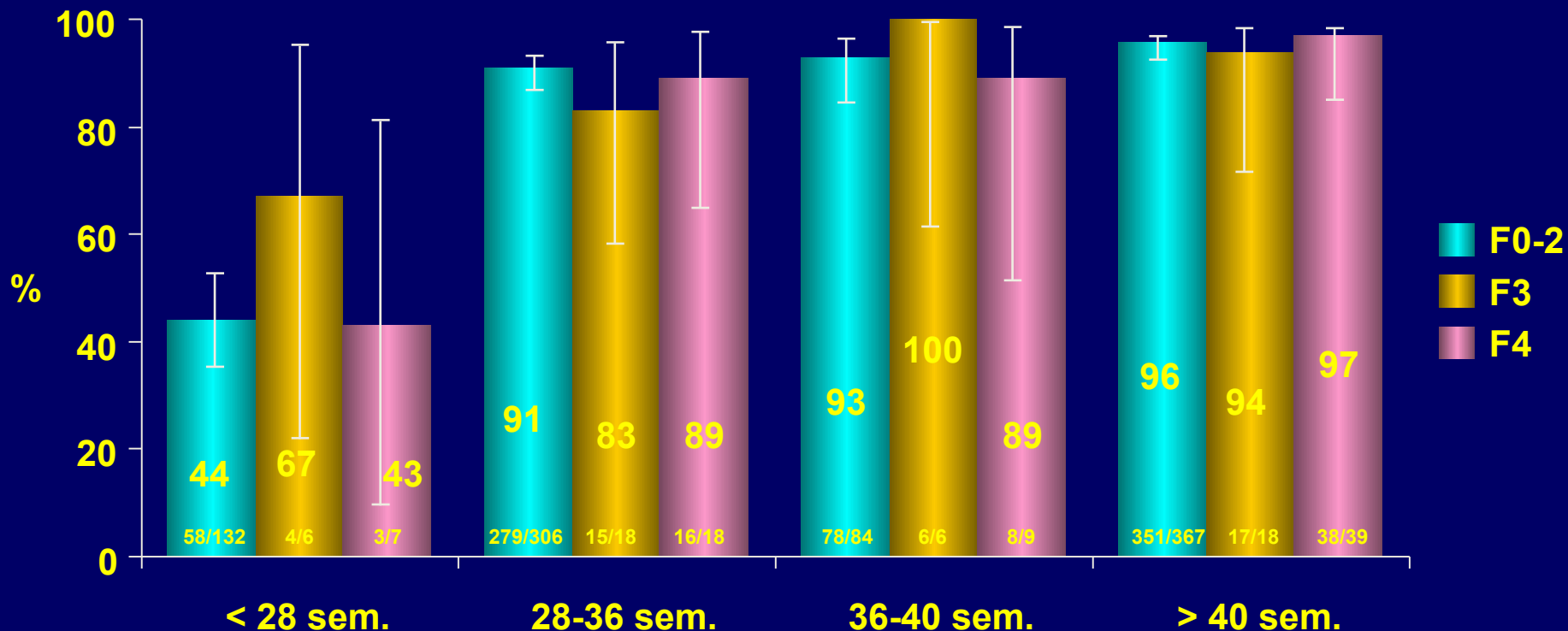
RVS24 en fonction de la réponse virologique à S8  
chez les patients traités par BOC-PR



- La fibrose extensive et la cirrhose réduisent le taux de RVS
- Les cinétiques virales précoces (43 % des cirrhotiques ont un ARN indétectable à S8) permettent de choisir de poursuivre ou non le traitement à S8

# Efficacité du boceprevir chez les cirrhotiques (4)

RVS24 en fonction de la durée de la trithérapie  
chez les patients ayant une réponse virologique à S8



➔ Ces résultats suggèrent que certains cirrhotiques ayant une réponse virologique rapide pourraient bénéficier d'un traitement < 48 sem.

# FIN DE TRAITEMENT

- S 32 arrêt – Intolérance  
Hématologique et Psychique
- RVS 24



BON CANDIDAT

# Substantial Improvement in HCV Treatment Outcome

PARIS 2015 100%

