

# Optimisation du traitement anti-VHC en 2014 chez les patients naïfs

**V Di Martino**

Université de Franche Comté

[vdimartino@chu-besancon.fr](mailto:vdimartino@chu-besancon.fr)

# Optimisation du traitement chez les naïfs

- **Définir la place du Peg-interféron**
- **Définir la durée optimale du traitement**
- **Optimiser la posologie**
- **Optimiser la prise en charge des effets secondaires**
- **Améliorer l'adhérence**
- **Se préoccuper du coût**

# Cas clinique

- **M. François M., 44 ans consulte pour « asthénie sévère » et fibromyalgies (d'après le médecin traitant)**
  - Ancien toxicomane IV de 1984 à 1985, actuellement sevré. CDA nulle.
  - Examen clinique normal.
  - Sérologie VHC positive découverte en 2009. ALAT=1,1N. Ch. Virale 5,6 logUI/mL. Génotype 3
  - Evaluation non invasive de la fibrose : Fibrotest=0,28 (F1). Fibroscan=6,6kPa
  - Pas d'argument pour une endocrinopathie (thyroïdienne ou surrénalienne) ni pour une hémopathie maligne.

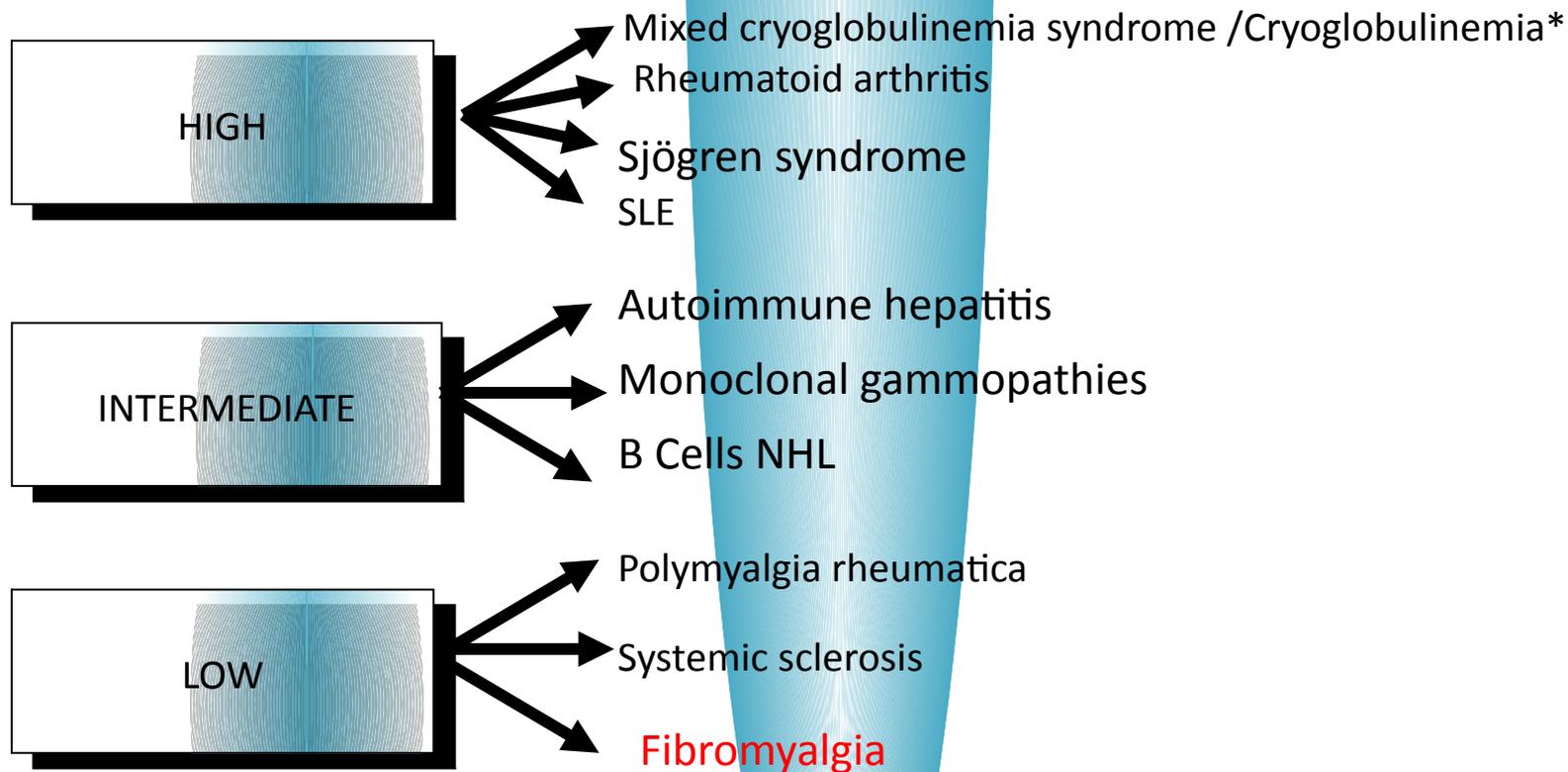
# Cas clinique (2)

- **M. François (qui s'est documenté sur internet) réclame un traitement anti-VHC pour sa fatigue « sans délai »**
  - A- Vous lui expliquez qu'il n'y a pas d'indication de traitement car la fibrose est peu marquée
  - B- Vous lui conseillez d'attendre un à deux ans l'arrivée d'antiviraux directs efficaces et bien tolérés
  - C- Vous ne croyez pas à l'imputabilité de l'hépatite C dans les fibromyalgies
  - D- Vous refusez, car le traitement Peg-IFN/ribavirine le fatiguera encore plus
  - E- Bien que le pronostic hépatique soit bon et le traitement Peg-IFN/ribavirine « *old-fashioned* », vous accédez à la demande du patient.

# Cas clinique (2)

- **M. François (qui s'est documenté sur internet) réclame un traitement anti-VHC pour sa fatigue « sans délai »**
  - A- Vous lui expliquez qu'il n'y a pas d'indication de traitement car la fibrose est peu marquée
  - B- Vous lui conseillez d'attendre un à deux ans l'arrivée d'antiviraux directs efficaces et bien tolérés
  - C- Vous ne croyez pas à l'imputabilité de l'hépatite C dans la fatigue
  - D- Vous refusez, car le traitement Peg-IFN/ribavirine le fatiguera encore plus
  - E- Bien que le pronostic hépatique soit bon et le traitement Peg-IFN/ribavirine « *old-fashioned* », vous accédez à la demande du patient.

# Hepatitis C virus-related autoimmune-lymphoproliferative disorders



Ferri et al. Clin Exp Rheumatol. 2003 Nov-Dec;21(6 Suppl 32):S78-84

Ramos-Casal. Lupus. 2000;9(2):83-91

Ramos-Casal. Curr Opin Rheumatol. 2005 Jul;17(4):447-55

# Cas clinique (3)

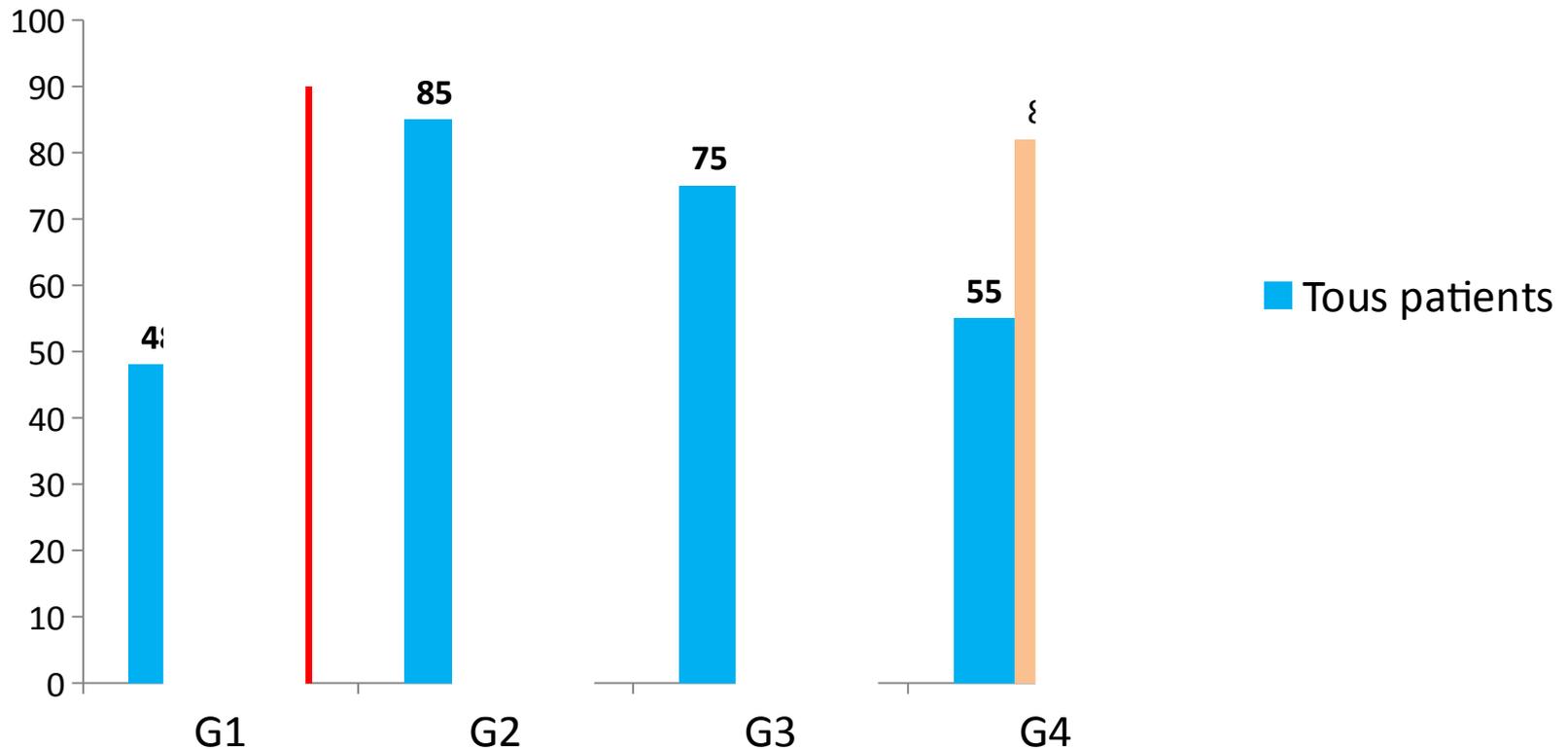
- **Vous envisagez un traitement standard peg-interféron + ribavirine, seul disponible pour l'instant**
  - A- Les chances de guérison pour son génotype sont inférieures à 50%
  - B- C'est vraiment dommage, car l'association sofosbuvir+ribavirine pendant 12 semaines est mieux tolérée et guérit presque tous les patients
  - C- L'évaluation du polymorphisme de l'IL28B est indispensable avant le début du traitement car l'interféron doit être désormais réservé aux patients CC
  - D- La détermination de la charge virale à S4 est indispensable car pourrait modifier la durée du traitement
  - E- Les chances de guérison sont excellentes si le patient développe une réponse virologique rapide

# Cas clinique (3)

- **Vous envisagez un traitement standard peg-interféron + ribavirine, seul disponible pour l'instant**
  - A- Les chances de guérison pour son génotype sont inférieures à 50%
  - B- C'est vraiment dommage, car l'association sofosbuvir+ribavirine pendant 12 semaines est mieux tolérée et guérit presque tous les patients
  - C- L'évaluation du polymorphisme de l'IL28B est indispensable avant le début du traitement car l'interféron doit être désormais réservé aux patients CC
  - D- La détermination de la charge virale à S4 est indispensable car pourrait modifier la durée du traitement
  - E- Les chances de guérison sont excellentes si le patient développe une réponse virologique rapide

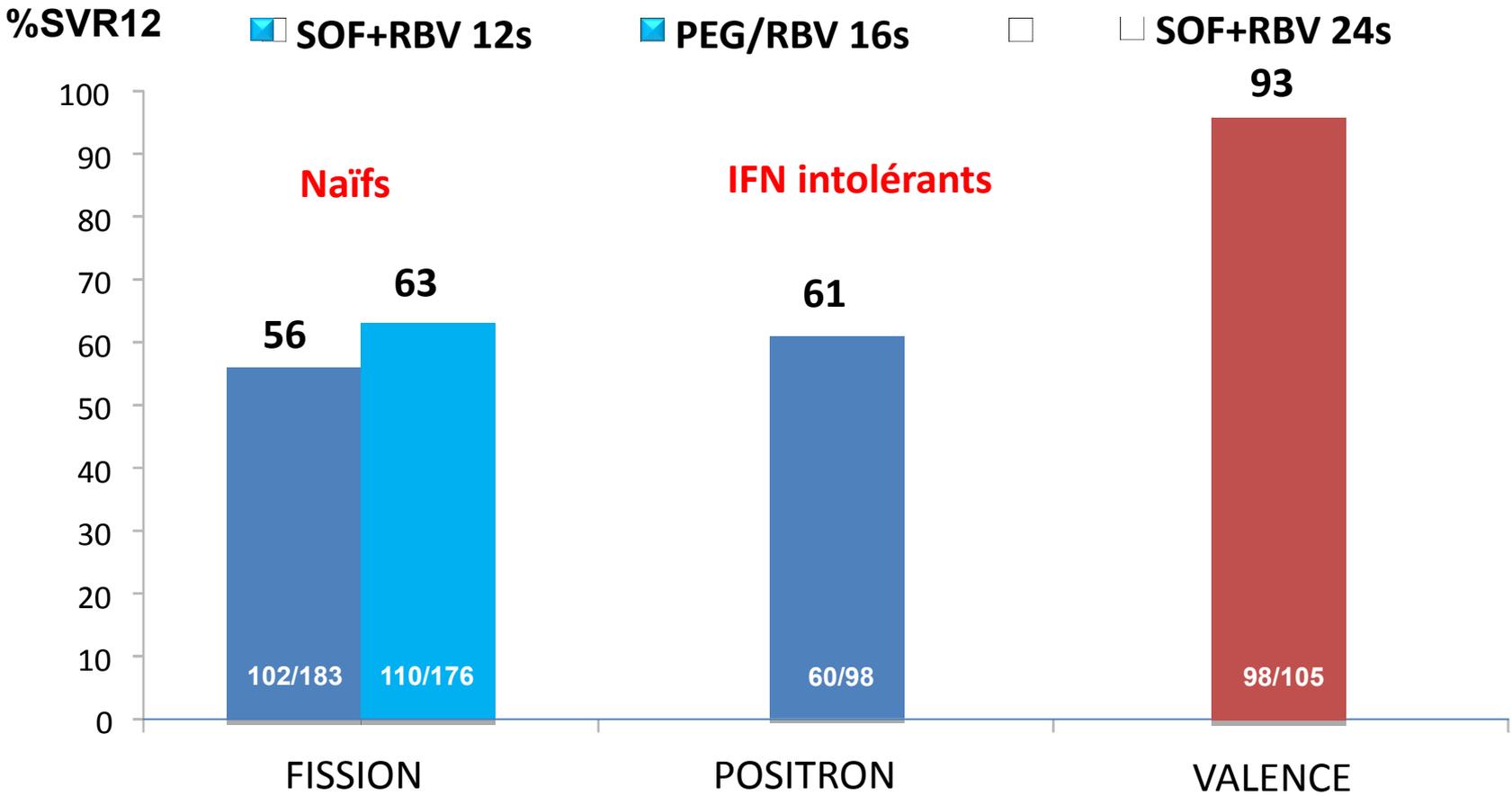
# PEG-IFN/RBV chez les patients naïfs

% SVR



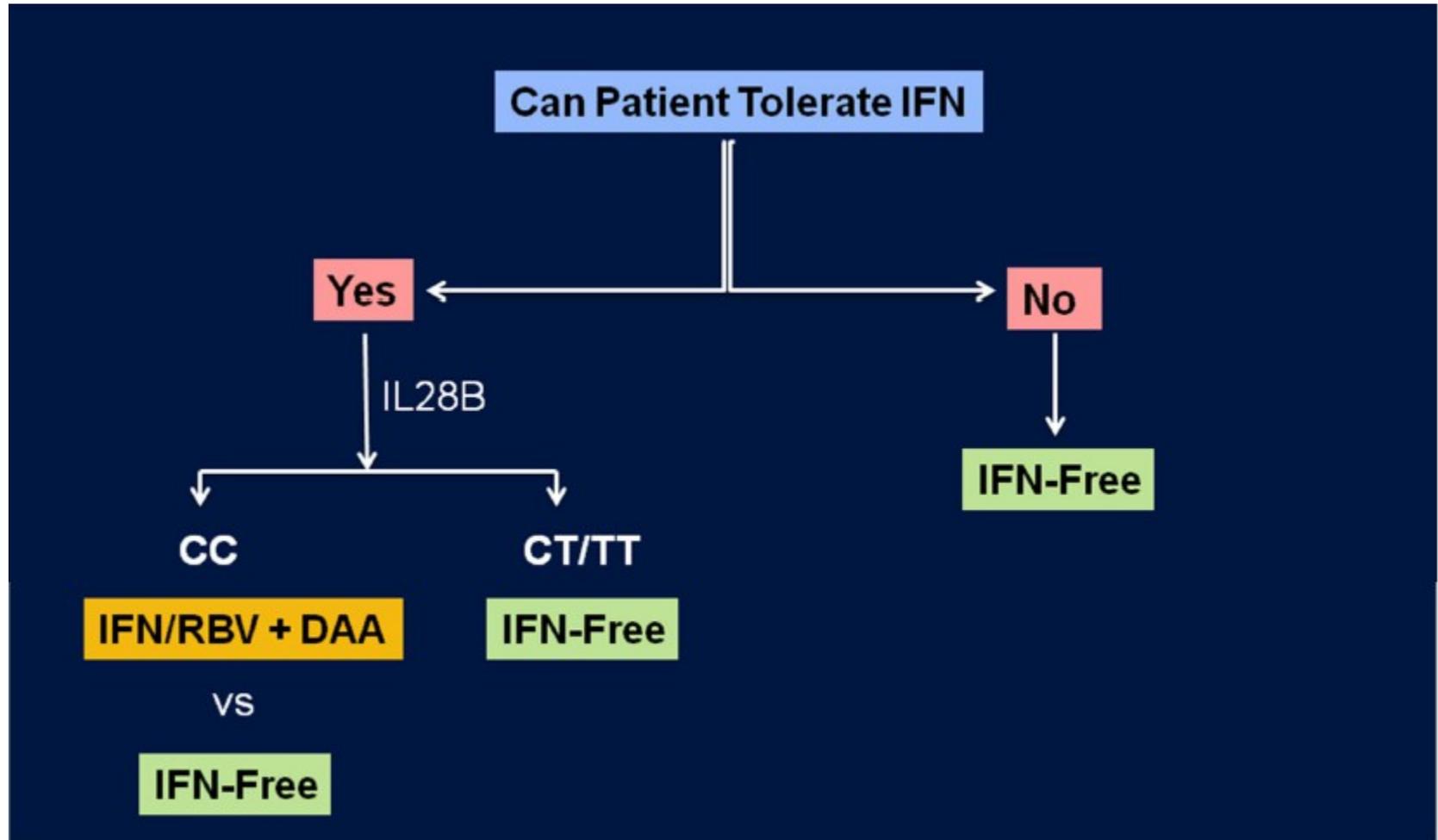
*McHutchison NEJM 2009, Fried J Hepatol 2011, Di Martino Hepatology 2011, Mangia Gastroenterology 2010, Kawaoka J Hepatol 2011, Thompson Gastroenterology 2012, Roulot J Viral Hepat 2007, Asselah J Hepatol 2012.*

# Sofosbuvir + ribavirine chez le G3 naïf



Lawitz NEJM 2013, Jacobson NEJM 2013, Zeuzem, AASLD 2013

# Place de l'IFN... dans l'avenir



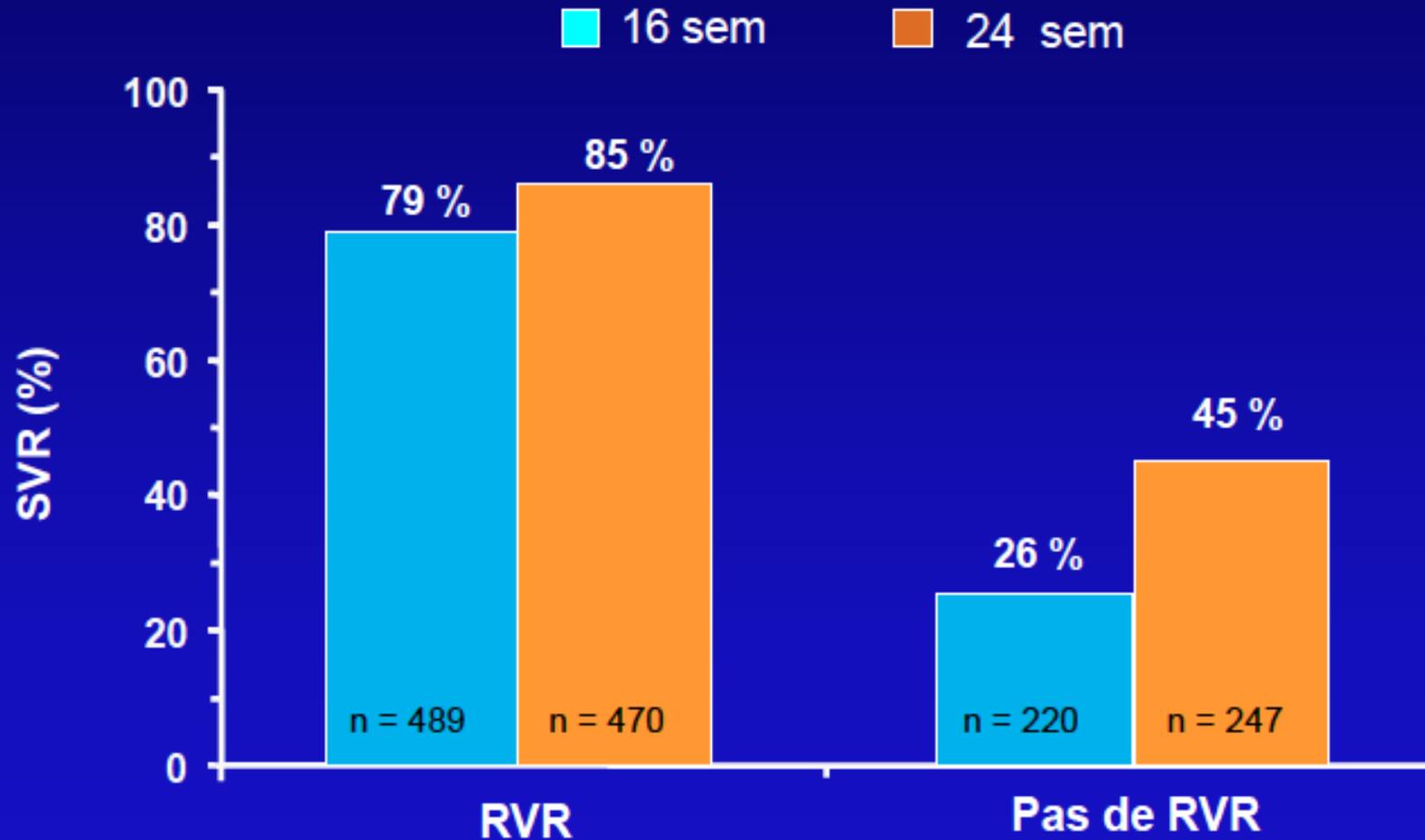
# Cas clinique (4)

- **Concernant la durée du traitement et la posologie de ribavirine, j'applique les règles suivantes**
  - A- 24 semaines et 800mg/J de ribavirine (ACCELERATE)
  - B- En cas de RVR, je baisse la dose de ribavirine à 600 mg/J
  - C- En cas de RVR, je diminue la durée de traitement à 16 semaines si la posologie de ribavirine est adaptée au poids
  - D- En l'absence de RVR, j'interromps le traitement dès S4
  - E- En l'absence de RVR, le traitement sera poursuivi pendant 48 semaines au lieu de 24 semaines

# Cas clinique (4)

- **Concernant la durée du traitement et la posologie de ribavirine, j'applique les règles suivantes**
  - A- 24 semaines et 800mg/j de ribavirine (ACCELERATE)
  - B- En cas de RVR, je baisse la dose de ribavirine à 600 mg/J
  - C- En cas de RVR, je diminue la durée de traitement à 16 semaines si la posologie de ribavirine est adaptée au poids
  - D- En l'absence de RVR, j'interromps le traitement dès S4
  - E- En l'absence de RVR, le traitement sera poursuivi pendant 48 semaines au lieu de 24 semaines

# Impact de la RVR sur la RVS



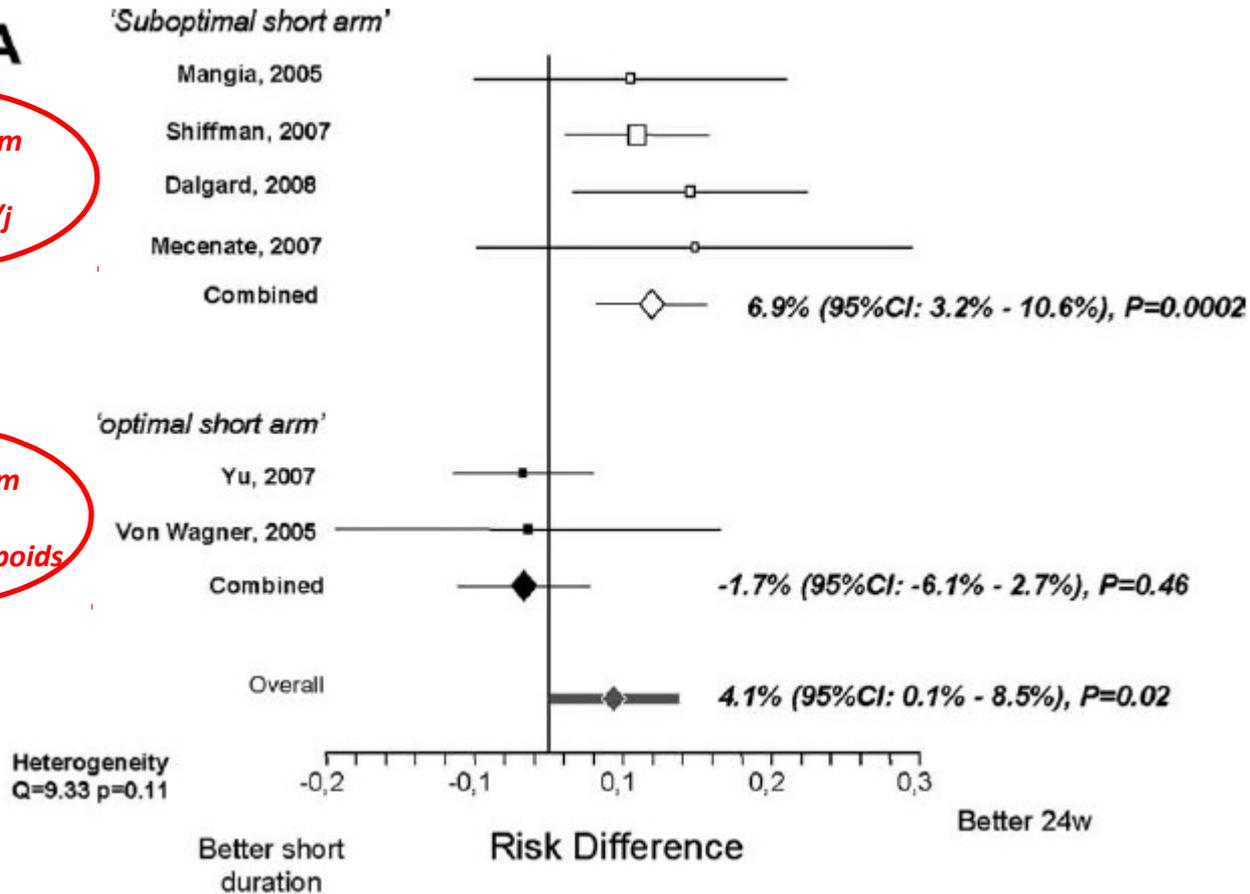
RVR = ARN du VHC < 50 UI/ml

# Raccourcissement de la durée de bithérapie chez les G2G3 naïfs

**A**

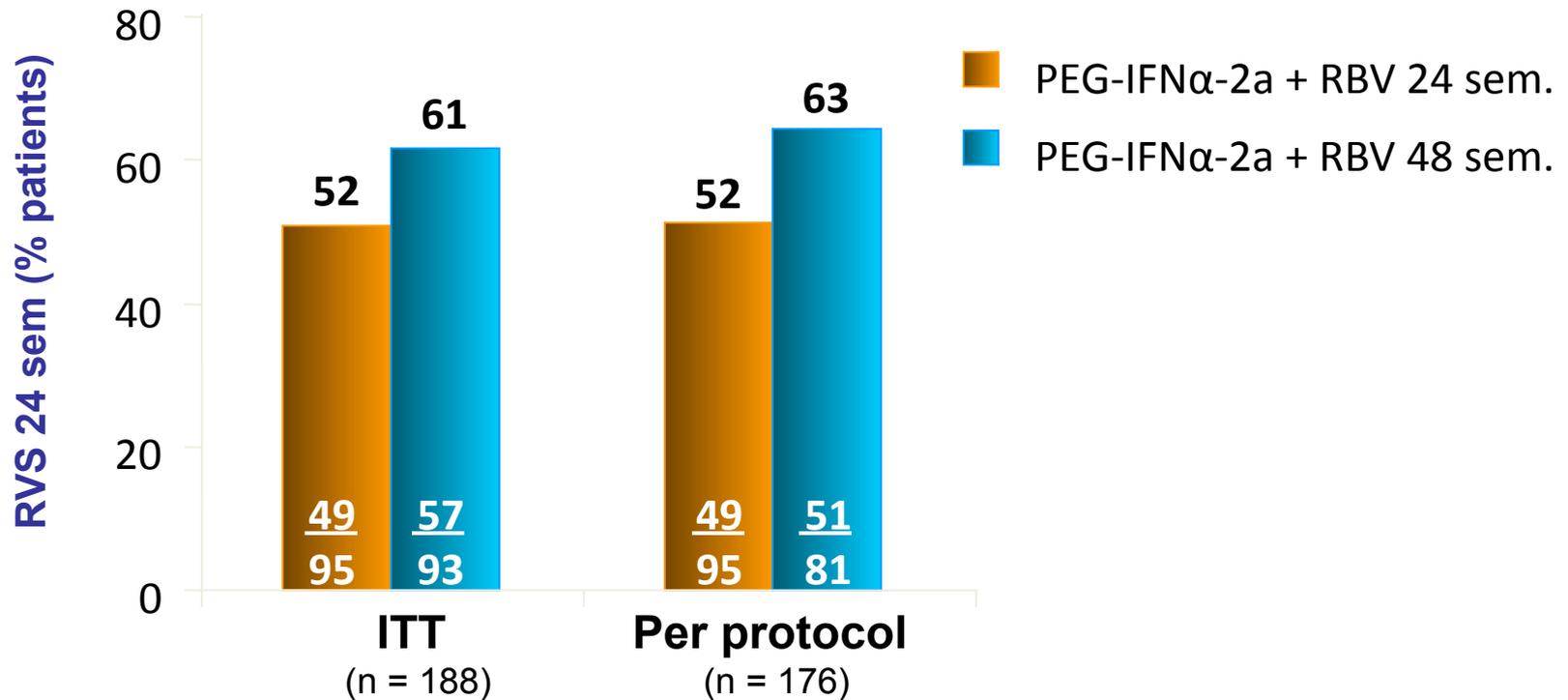
*Durée <16 sem  
ou  
RBV 800mg/j*

*Durée = 16 sem  
Et  
RBV adaptée au poids*



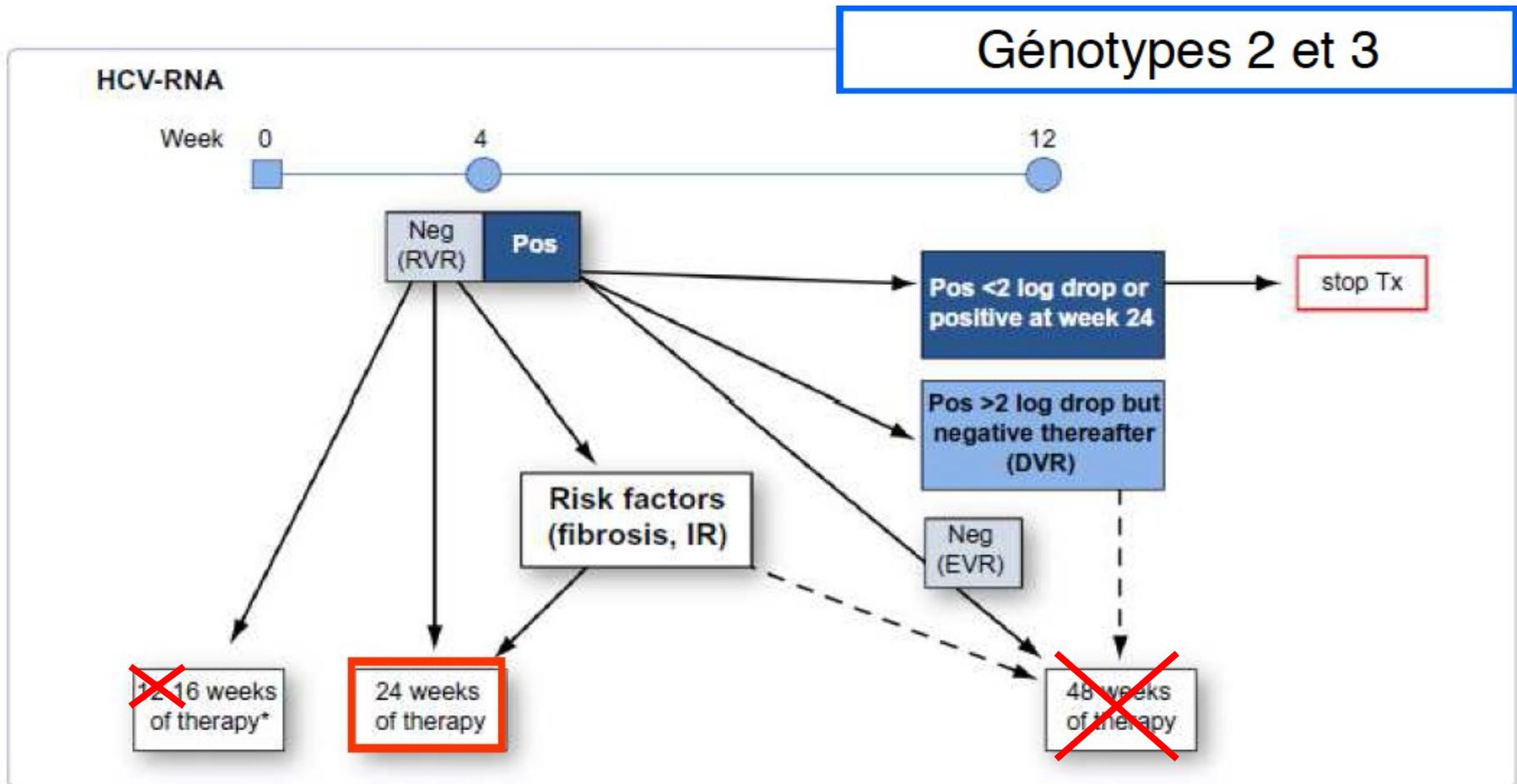
# Etude N-CORE : G2/3 en l'absence de RVR, 24 semaines vs 48 semaines ?

## Réponse virologique (RVS)



Odds ratio	0,68	0,63
IC 95 %	0,38-1,21	0,35-1,16
p	0,1934	0,1461

# Modulations de la durée du Tt Peg-IFN + Ribavirine : résumé



# Cas clinique (5)

- **Pour augmenter la probabilité de guérison, je peux envisager**
  - A- De doser la ribavirinémie
  - B- D'inscrire le malade dans un programme d'éducation thérapeutique
  - C- De prescrire à titre préventif et systématique un antidépresseur
  - D- De diminuer la posologie de ribavirine à 600mg/j en cas d'anémie
  - E- D'interrompre le Peg-interféron en cas de neutropénie à 750/mm<sup>3</sup>

# Cas clinique (5)

- **Pour augmenter la probabilité de guérison, je peux envisager**
  - A- De doser la ribavirinémie
  - B- D'inscrire le malade dans un programme d'éducation thérapeutique
  - C- De prescrire à titre préventif et systématique un antidépresseur
  - D- De diminuer la posologie de ribavirine à 600mg/j en cas d'anémie
  - E- D'interrompre le Peg-interféron en cas de neutropénie à 750/mm<sup>3</sup>

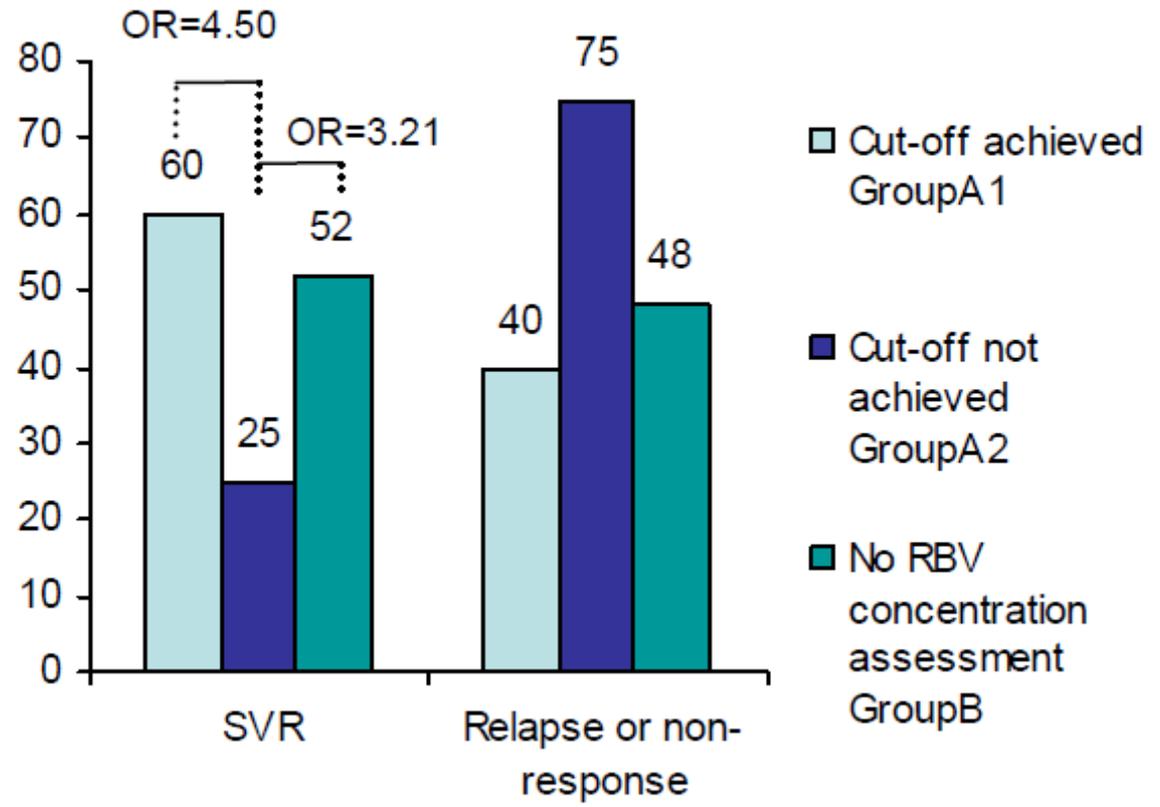
# Intérêt du dosage de la ribavirine à S4 et S12 en bithérapie : l'expérience bisontine (1)

Dosage Conc résiduelle Sérique de RBV entre S4 et S12

Objectifs :

- G1 : 2.5 µg/L
- G2/G3 : 1.6 µg/L
  
- Pas de différence si objectif obtenu dès S4 ou à S12 après adaptation posologique
  
- Pas d'effet sur la RVS si objectif obtenu après S12

### SVR in the 3 patient's groups

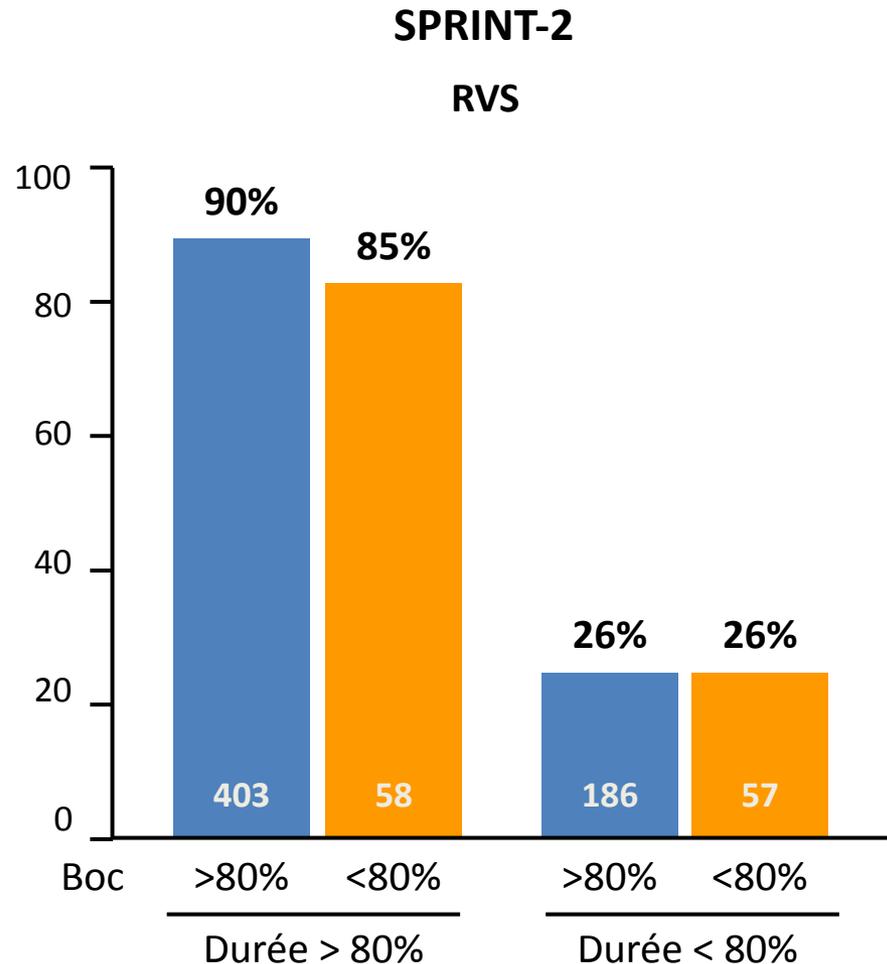


# Intérêt du dosage de la ribavirine à S4 et S12 en bithérapie : l'expérience bisontine (2)

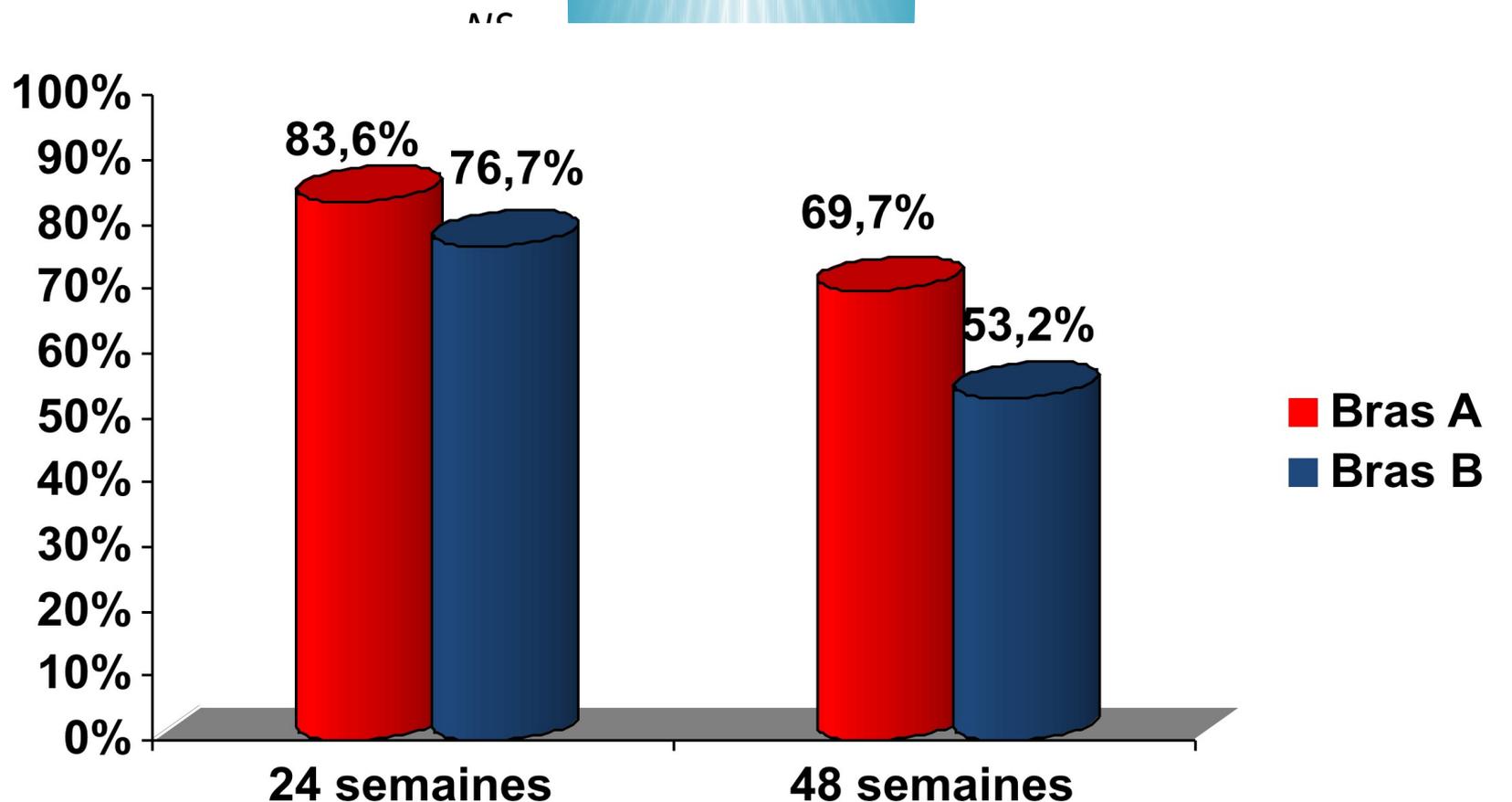
Predictive factors of SVR in multivariate analysis

	OR	95%CI	p-value
<b>Liver fibrosis Metavir score</b>			<b>0.04</b>
F3-F4 vs F0-F2	0.29	0.10-0.81	
Unknown vs F0-F2	0.34	0.07-1.70	
<b>HCV genotype 1/4 vs 2/3</b>	0.26	0.09-0.74	<b>0.01</b>
<b>HCV-RNA &gt;400 000 UI/ml vs &lt; 400 000</b>	0.26	0.08-0.85	<b>0.03</b>
<b>Patient group (GroupA1, GroupA2, GroupB)</b>			<b>0.02</b>
GroupA1 vs GroupA2	7.57	1.93-29.71	
GroupB vs GroupA2	4.07	1.06-15.60	
<b>HIV+ vs HIV-</b>	1.64	0.45-5.90	<b>0.45</b>
<b>RBV weight-adjusted dose</b>	0.86	0.70-1.06	0.16
<b>Re-treated vs naive patients</b>	1.52	0.60-3.83	0.40
<b>Diabetes mellitus vs no diabetes mellitus</b>	0.23	0.03-1.51	0.12

# Impact de l'adhérence au traitement sur la RVS... bien connu pour le G1

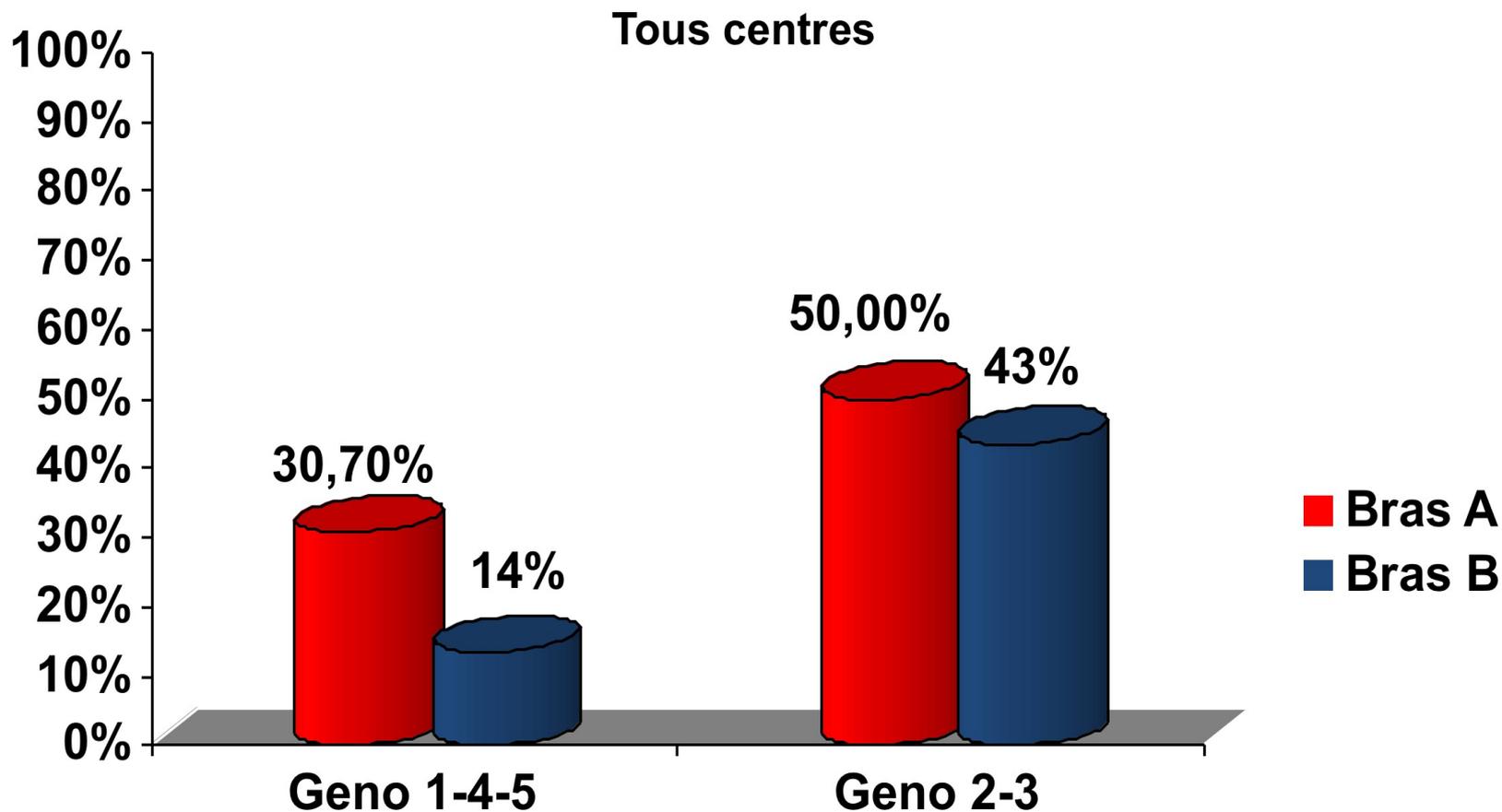


# Education thérapeutique systématique (bras A) vs. Prise en charge pragmatique (bras B) : étude randomisée chez 244 patients (1)



respect de la durée de Tt

# Education thérapeutique systématique (bras A) vs. Prise en charge pragmatique (bras B) : étude randomisée chez 244 patients (2)



impact RVS

# Education thérapeutique : expérience Bisontine (1)

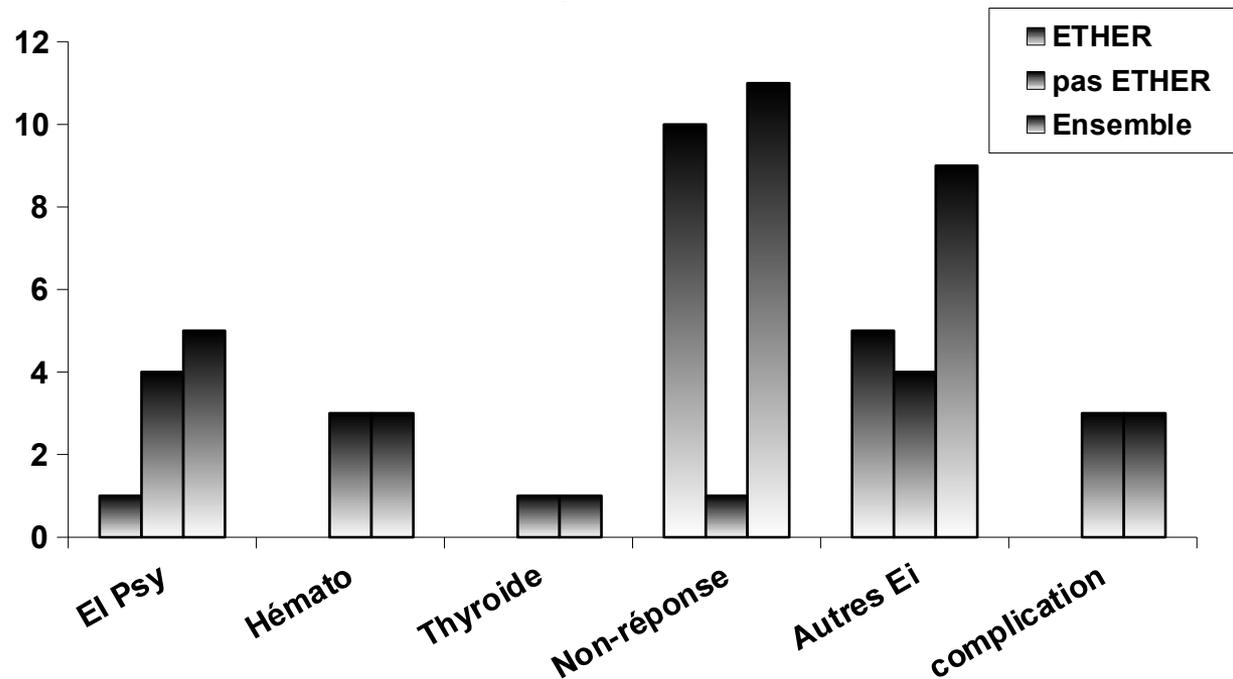
- 258 malades traités par bithérapie entre 2003 et 2006 (Besançon + Belfort)
- 97 patients ont eu un programme d'éducation thérapeutique



Factors associated with SVR	OR	IC95%	P value
Genotype 1, 4, 5 or 6	0.18	0.09-0.34	<0.0001
HIV coinfection	0.22	0.07-0.76	0.013
Fibrosis F3	0.87	0.79-0.97	0.001
Age > 50 yrs	0.38	0.22-0.69	0.002
HCV RNA load	1.02	0.93-1.12	0.678
Center	1.83	1.02-3.31	0.041
<b>EP</b>	<b>1.96</b>	<b>1.09-3.52</b>	<b>0.022</b>

# Education thérapeutique : expérience Bisontine (2)

- Répartition des causes d'arrêts prématurés de traitement



- ▶ La répartition des causes d'arrêts prématurés de traitement diffère selon que les patients bénéficient ou non de l'éducation thérapeutique ( $p=0.0061$ ).
- ▶ La survenue d'Ei est moins souvent la cause d'arrêt prématuré de traitement dans le bras éducation thérapeutique.

# Cas clinique (6)

- **Comment traiterez-vous le même patient dans 2 ans d'après les données actuelles ?**
  - A- Sofosbuvir + RBV 12 semaines
  - B- Sofosbuvir + RBV 24 semaines
  - C- Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines
  - D- Sofosbuvir + Ledipasvir 24 semaines
  - E- Sofosbuvir + Simeprevir 24 semaines

# Cas clinique (6)

- **Comment traiterez-vous le même patient dans 2 ans d'après les données actuelles ?**
  - A- Sofosbuvir + RBV 12 semaines
  - B- Sofosbuvir + RBV 24 semaines**
  - C- Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semaines**
  - D- Sofosbuvir + Ledipasvir 24 semaines
  - E- Sofosbuvir + Simeprevir 24 semaines

# Petit rappel sur les AVDs à connaître...

nom	Abréviation	mécanisme	cible	Génotype	firme
Sofosbuvir	SOF	Antipolymérase nuc	NS5B	tous	Gilead
Simeprevir	SIM	Antiprotéase	NS3	1,2,4,5,6	Janssen
Daclatasvir	DCV	Anti-NS5A	NS5A	1,2,3,4	BMS
Faldaprevir	FDV	Antiprotéase	NS3/NS4A	1,2,4,5,6	Boehringer
Asunaprevir	ASV	Antiprotease	NS3	1,4,5,6	BMS
ABT 450	ABT 450	Antiprotéase	NS3	tous	AbbVie
ABT 267	ABT 267	Anti-NS5A	NS5A	tous	AbbVie
ABT 333	ABT 333	Antipolymérase non nuc	NS5B	tous	AbbVie
Ledipasvir	LDV	Anti-NS5A	NS5A	1	Gilead

# Cas clinique (7)

- **D'un point de vue médico-économique, quelle stratégie thérapeutique vous semble la plus coût efficace pour un patient naïf G3 non cirrhotique ?**
  - A- Peg-IFN + Ribavirine
  - B- Sofosbuvir + RBV 12 semaines
  - C- Sofosbuvir + RBV 24 semaines
  - D- Peg-IFN + Ribavirine en 1ere ligne et Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirine en 2e ligne en l'absence de RVR et en cas d'échec
  - E- L'abstention thérapeutique

# Le Tt standard est-il coût efficace ? (1)

- Simulation chez 100 sujets naïfs G3 non cirrhotiques
- Comparaison de 2 stratégies :
  - SOF + RBV 24semaines (VALENCE)
  - PEG/RBV 24semaines si RVR+ et SOF+PEG/RBV (LONESTAR 2) si échec ou RVR-
- Base de calcul (coûts approximatifs et non officiels)
  - 1 semaine de PEG/RBV : 400 euros
  - 1 semaine de SOF : 4000 euros
  - Non prise en compte du coût lié aux E.I

# Le Tt standard est-il coût efficace ? (2)

100 G3 naïfs non cirrhotiques

**24 sem SOF+RBV**  
(96 000 EUR)

94 guéris  
6 échecs

Coût d'une RVS = 102 128 EUR

100 G3 naïfs non cirrhotiques

**4 sem PEG/RBV**  
(1 600 EUR)

70 RVR+

**20 sem PEG/RBV**  
(8 000 EUR)

63 guéris (90%)  
7 échecs

30 RVR-

**12 sem SOF+PEG/RBV**  
(52 800 EUR)

31 guéris (83%)

6 échecs

Coût d'une RVS = 28 442 EUR