

Vers un traitement universel de l'hépatite C

Denis OUZAN

Institut Arnault Tzanck

denis.ouzan@wanadoo.fr



Denis OUZAN
Déclaration Publique d'Intérêts

Boards, workshops et invitations à des congrès

Abbvie
Gilead
Intercept
MSD

Principales combinaisons en 2017 +/- Ribavirine

Génotype 1,4

Sofosbuvir
+
Ledipasvir
(Velpatasvir)

Harvoni®

Paritaprevir/r
+
Dasabuvir
+/-
Ombitasvir

Viekirax® + Exviera®

Grazoprevir
+
Elbasvir

Zepatier®

Génotype 2,3

Sofosbuvir
+
Daclatasvir

Sovaldi® + Daklinza®

Recommandations AFEF - Février 2016

	< F4		F4		Cirrhose décomp.	Echecs AVD
1	Naïfs	Echec PEG-Riba +/- T-B	Naïfs & prétraités (PEG-Riba +/- T-B)		Naïfs & prétraités	Génotypes non 3
	Sof-sime 12s (G1b)(A)				Sof-dacla + Riba 12s (B)	Présence de RAV NS5A : Sof + anti-NS3 + Riba 24s (AE)
	Sof-dacla 12s (A)	Sof-dacla 12s (A)	Sof-dacla 24s (A)		Sof-dacla 24s (AE)	Présence de RAV NS3 : Sof + anti-NS5A + Riba 24s (AE)
	Sof-ledi 8s (CV < 6 M) (A)		Sof-ledi + Riba 12s (A)		Sof-ledi + Riba 12s (B)	
	Sof-ledi 12s (CV>6 M) (A)	Sof-ledi 12s (A)	Sof-ledi 24s (A)		Sof-ledi 24s (AE)	
	3D + Riba (G1a) 12s (A)	3D + Riba (G1a échec P/R seuls) 12s (A)	3D + Riba (G1a) (échec P/R seuls) 24s (A)			Présence de RAV NS5B : Sof + anti NS5A + anti-NS3 + Riba 24s (AE)
	3D (G1b) 12s (A)	3D (G1b échec P/R seuls) 12s (A)	3D (G1b) (échec P/R seuls) 12s (B)			
	Grazoprevir-elbasvir + Riba 16s (G1a) (A)	Grazoprevir-elbasvir + Riba 16s (G1a) (A)	Grazoprevir-elbasvir + Riba 16s (G1a) (échec PR seuls) (A)			
	Grazoprevir-elbasvir 12s (G1b) (A)	Grazoprevir-elbasvir 12s (G1b échec PR) (A)	Grazoprevir-elbasvir 12s (G1b) (échec PR seuls) (A)		Sof-Velpa + Riba 12s (B)	Présence de RAV NS5A + NS3 : Sof + anti NS5A + anti-NS3 + Riba 24s (AE)
	Sof-Velpa 12s (A)	Sof-Velpa 12s (A)	Sof-Velpa 12s (A)		Sof-Velpa 24s (B)	
2	Naïfs	EchecPEG-Riba	Naïfs & prétraités		Naïfs & prétraités	RAV = Resistance Associated Variants
	Sof-Riba 12s (A)	Sof + Riba 12 s (C)	Sof + Riba 24s (C)			
		Sof-dacla 12s (AE)	Sof-dacla 12s (AE)		Sof-dacla 24s (AE)	
	Sof-Velpa 12s (A)	Sof-Velpa 12s (A)	Sof-Velpa 12s (B)			
3	Naïfs & prétraités		Naïfs & prétraités		Naïfs & prétraités	Génotype 3 non cirrhotique (AE)
	Sof-dacla 12s (A)		Sof-dacla 24s (A)		Sof-dacla +Riba 24s (C)	Attente nouvelles options
	Sof-Velpa 12s (A)		Sof-Velpa + Riba 12s (AE)		Sof-Velpa + Riba 12s (C)	Essai thérapeutique
4	Naïf & prétraités	Naïfs seuls	Naïf seuls	Naïf & prétraités	Naïf & prétraités	
				Sof-dacla + Riba 12s (C)	Sof-dacla +Riba 12s (C)	Génotype 3 cirrhotique compensé
	Sof-dacla 12s (C)			Sof-dacla 24s (C)	Sof-dacla 24s (AE)	Présence de RAV NS5A : Sof + Peg IFN/Riba 12s (AE)
	Sof-ledi 12s (C)			Sof-ledi + Riba 12s (AE)	Sof-ledi +Riba 24s (C)	
	2D + Riba 12s (A)			2D + Riba 12s (A)		
	Sof-Velpa 12s (B)	Grazo-elbasvir 12s (C)	Grazo-elba 12s (C)	Sof-Velpa 12s (C)		(A) Preuve scientifique établie (essais randomisés puissants, phases 3, méta-analyses, cohortes multicentriques...) (B) Présomption scientifique (essais randomisés faible puissance, phases 2, cohortes monocentriques...) (C) Faible niveau de preuve (études cas-témoins, rétrospectives, séries de cas...) (AE) pas d'études,accord entre experts
Naïf & prétraités		Naïf & prétraités				
Sof-dacla 12s (AE)		Sof-dacla + Riba 12s (AE)				
Sof-ledi 12s (B)		Sof-dacla 24s (AE)				
Sof-Velpa 12s (B)		Sof-ledi + Riba 12s (C)				
5 et 6	F2 : FS > 7,0 kPa FT > 0,48 FM > 0,41 F3 : FS > 9,5 kPa FT > 0,59 FM > 0,63 F4 : FS > 12,5 kPa FT > 0,74 FM > 0,85		Sof-ledi 24s (C)			
			Sof-Velpa 12s (C)			

Elargissement des indications (JO 11 JUIN 2016)

- Le traitement est indiqué chez les patients :
 - Ayant un **score de fibrose $\geq$ F2**
 - Et quelque soit le stade de fibrose
 - chez les patients **un génotype 3** ou coinfectés VIH ou VHB
 - en attente de transplantation ou transplantés d'organe
 - hémodialysés
 - à risque de transmission (**usager de drogues avec partage de matériel, détenus, désir de grossesse**)
 - avec manifestations extra-hépatique **dont la fatigue invalidante**

Prise en charge du traitement (JO 4 et 27 Janvier 2017)

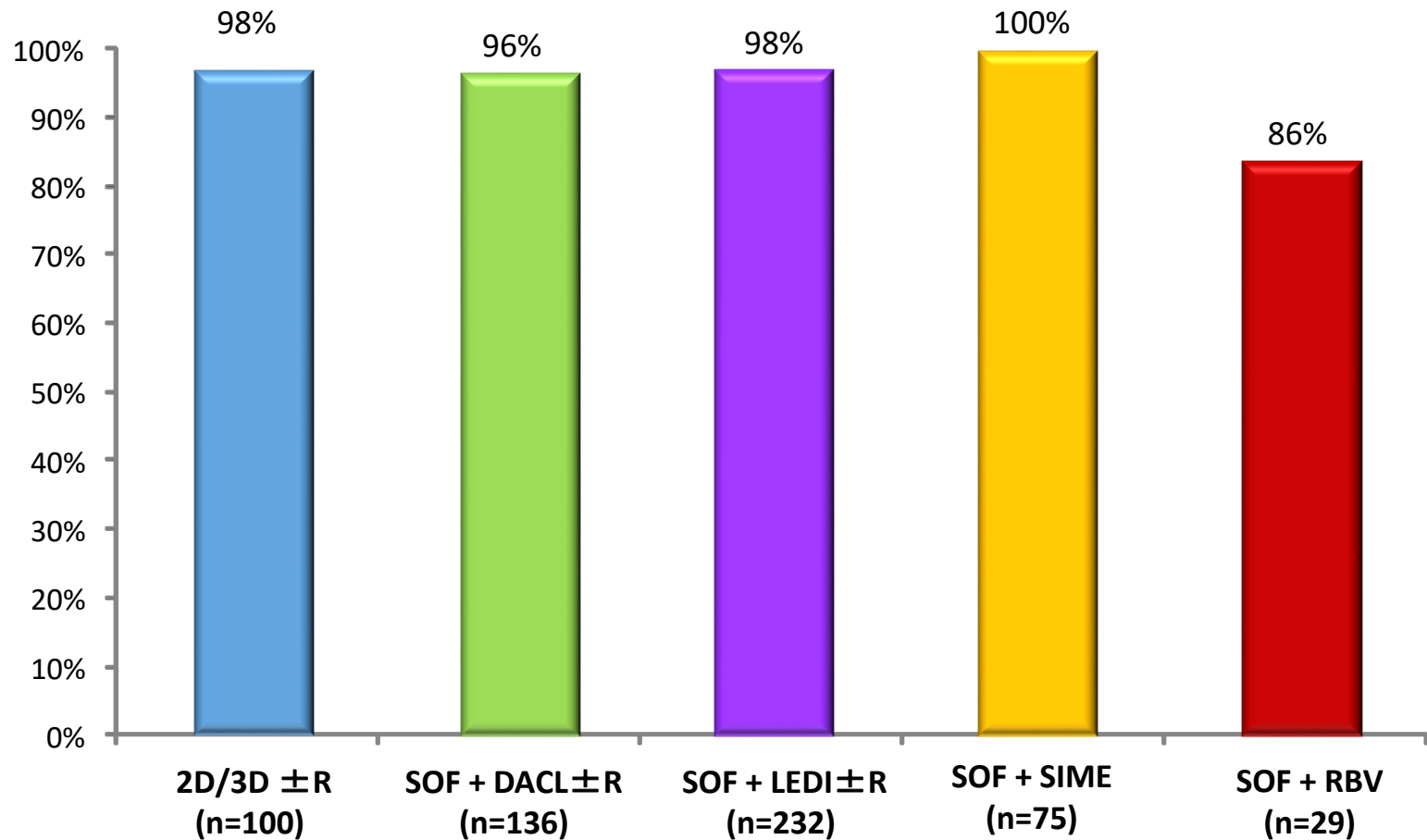
Les combinaisons Zepatier et Exviera-Viekirax sont pris en charge par l'assurance maladie pour **tous les adultes de génotype 1 et 4.**

RCP uniquement pour les cas complexes

Evolution des caractéristiques des 705 malades inclus dans les cohortes AVDLIB 1,2 et 3 (CREGG)

Fibrose	AVDLIB 1 (n=182) 2014	AVDLIB 2 (n=185) 2015	AVDLIB 3 (n=340) 2016
Absence de traitement antérieur	20%	33%	48%
Génotype 1,4	(73-10 %)	(83-8%)	(72-11%)
Génotype 2,3	(1-15%)	(3-5 %)	(6-12%)
F4	119 (65%)	82 (44%)	85 (25 %)

Taux de RVS de **97%** en fonction du traitement sans interféron 2D/3D, SOF+DAC, SOF+LED, SOF+SIM, SOF+RBV dans les cohortes AVDLIB (575 patients)



6 dialysés RVS12
1b:5/ 1a/ 4:1

La durée du traitement est en majorité de 12 semaines

Durée	AVDLIB 1 (n=182) 2014	AVDLIB 2 (n=185) 2015	AVDLIB 3 (n=340) 2016
8s	-	3 (2%)	13 (4 %)*
12s	98 (54%)	176 (95%)	308 (91%)
24s	84 (46%)	6 (3%)	19 (6%)

*** 9% des malades traités par SOF+LED**

29 rechutes/705 patients traités par AAD

Retraitement 19/29

Attente nouveaux AAD 10/19

Premier traitement	N	Deuxième traitement	N	Présence SAR NS5A	RVS12
SOF+RBV (12 or 24 sem.)	4	SOF+DAC+RBV (24 sem.)	3	ND	RVS12
		SOF+LED ±RBV (12sem.)	1	ND	RVS12
SOF+PEG+RBV (12 sem.)	10	SOF+DAC±RBV (24 sem.)	6	ND	RVS12
		SOF+LED ±RBV (12 sem.)	2	ND	RVS12
		SOF+SIM (12 sem.)	1	ND	RVS12
		PTV +RBV (12 sem.)	1	ND	RVS 12
SOF+LED±RBV (12 sem.)	4	SOF+DAC+RBV (24 sem.)	1	Non	RVS12
		SOF+SIM+RBV (12 or 24 sem.)	2	Oui	2 Echecs
		SOF+GRA+ELB+RBV (16 sem.)	1	Oui	RVS12
SOF+DAC (12 sem.)	1	SOF+PEG+RBV (12 sem.)	1	ND	RVS12

Tests de résistance après échec seulement si facilement disponibles (EASL 2016)

80/2995 Rechute après inhibiteurs de NS5A. Présence de RAV NS5A dans 80% des cas
24 malades retraités par schémas renforcés ou plus longs + RBV : RVS 96%

OUZAN D. et al EASL 2017
HALFON P. et al EASL 2017

Coût en euros des différentes stratégies thérapeutiques au 24/03/2017

- Zepatier 12 semaines 28 732 (G1b,4)
- Zepatier 16 semaines 38 309 (G1a)
- Exviera + Viekirax 12 semaines 28 730 (G1,4) 1a et 4
- **Exviera+ Viekirax 8 semaines 19 153 (G1b naïf sans cirrhose)**
- Harvoni 12 semaines 46 000 (G1 et 4)
- **Harvoni 8 semaines 30 666 (G1 naïf sans cirrhose)**
- Sovaldi + Daklinza 12 semaines 66 000 (G2,3 naïf sans cirrhose)
- Sovaldi + Daklinza 24 semaines 132 000 (G3 cirrhose et échec)

Prise en charge des malades

Traitements avec RVS de 97 %

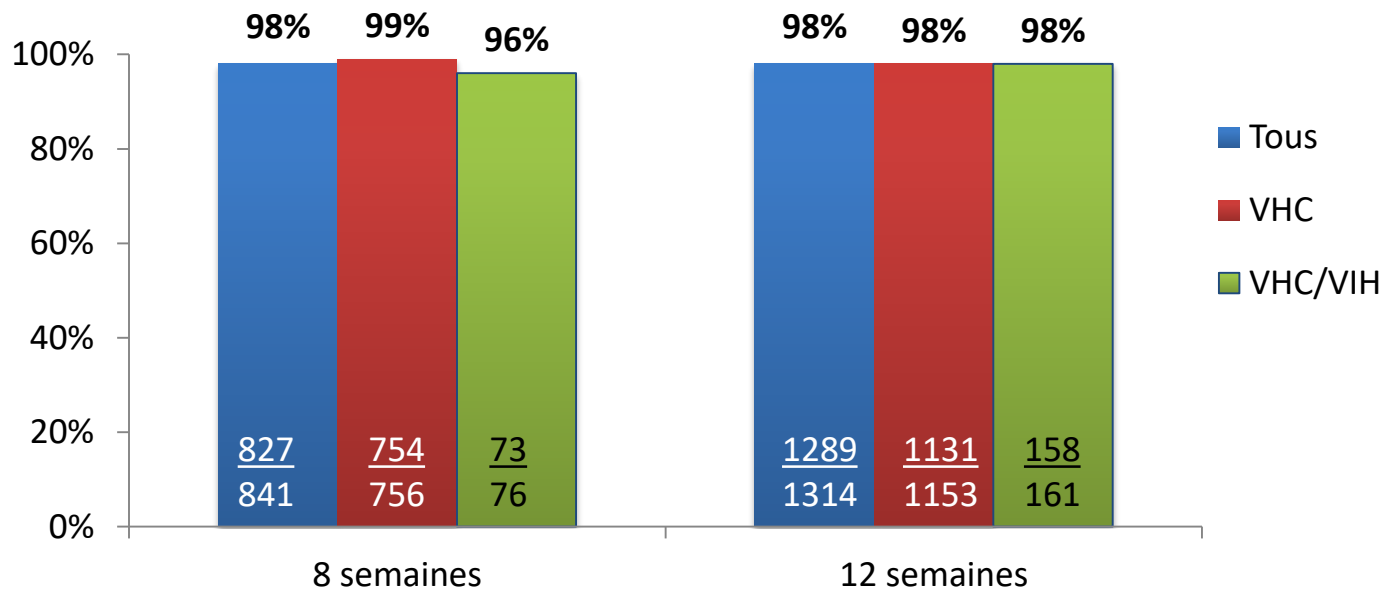
Avant traitement	Pendant traitement	Après traitement
AgHBs, antiVIH Génotype	Monitoring virologique (S2)	Eradication virale (SVR 4, 12, 48)
Evaluation de la fibrose (Fibrotest, Fibromètre Fibroscan)	Observance	Evolution de la fibrose
Interactions médicamenteuses* et CI	Tolérance	Risques résiduels CHC (F3,F4)

*www.hep-druginteractions.com

Harvoni® 8 semaines pour les patients de naïfs génotype 1 sans cirrhose

Cohorte allemande : 2543 patients de génotype 1 sans cirrhose

Réponse Virologique Soutenue (RVS 12) en PP



Rechutes (ITT) :

12

Arrêts du à EI :

3 (0,3%)

Décès :

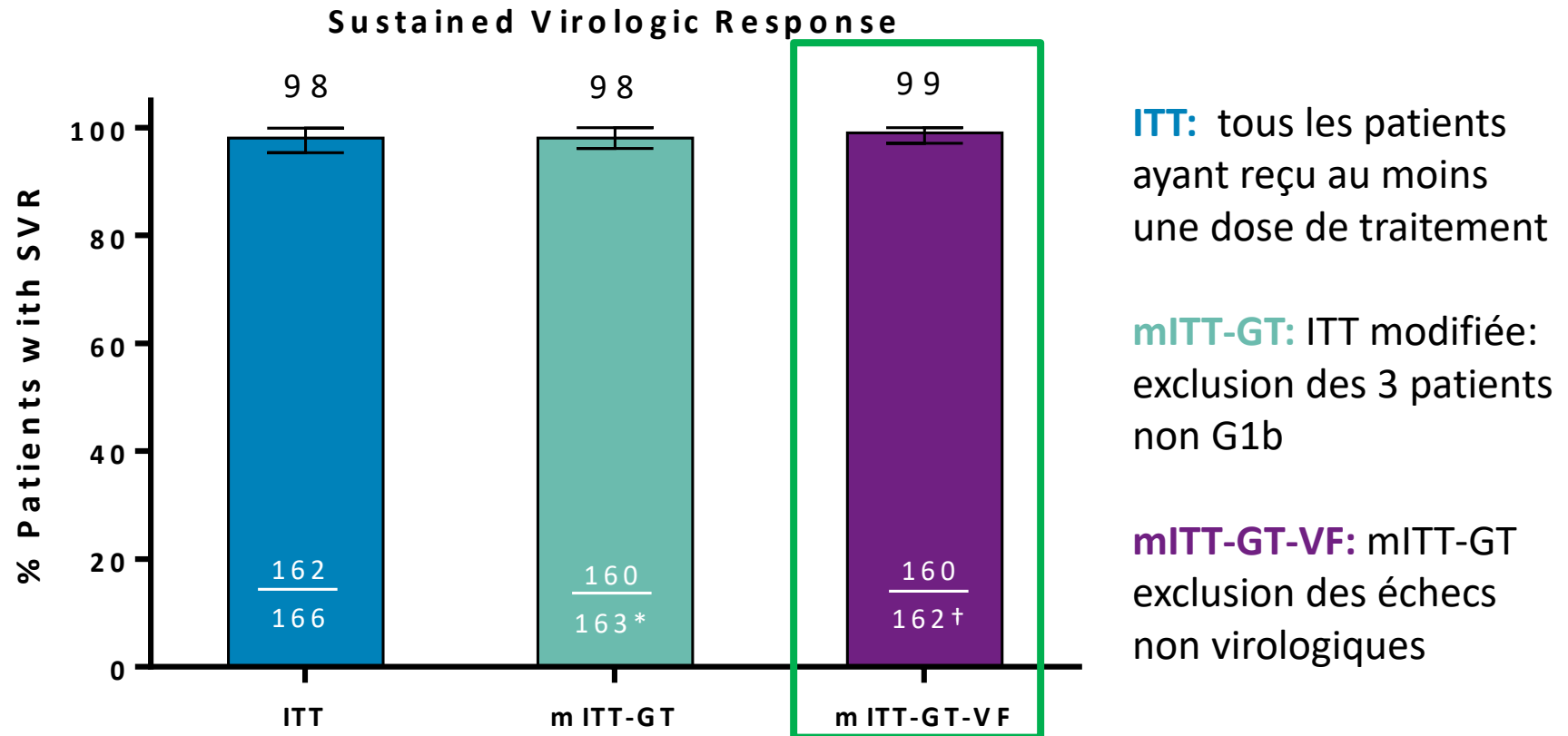
5 (0,5%)

19

2 (0,1%)

6 (0,4%)

Viekirax®+Exviera® 8 semaines pour les patients naïfs de génotype 1b sans cirrhose



Echec virologique chez trois patients, dont un pendant le traitement

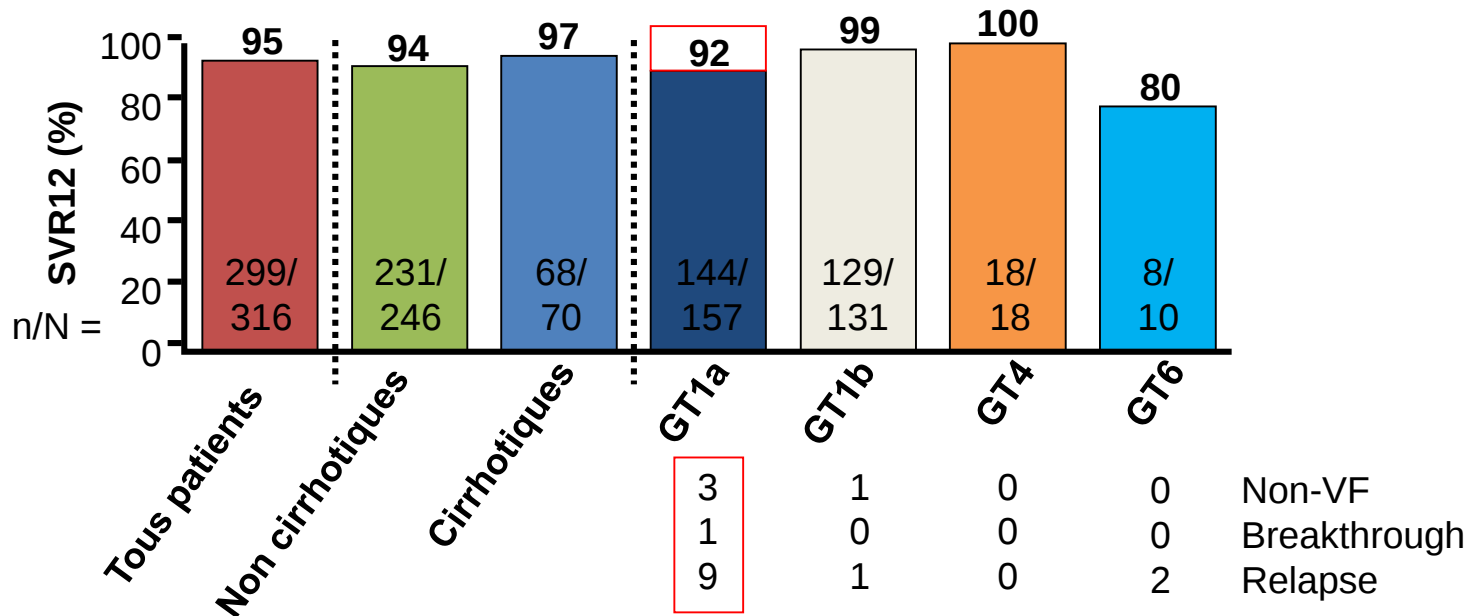
*Patients G1a, G1d, et G6

†Un arrêt prématuré (non-compliant)

Données hors AMM

Asselah T et al AFEF Bordeaux 2016

C-EDGE TN : Zepatier® 12 semaines chez les patients de genotype 1, 4, or 6



- Baisse du taux de RVS 12 chez les patients GT1a avec SARs NS5A (98% vs 22%)
- Echec virologique seulement chez les patients dont le taux initial de HCV RNA > 800,000 IU/mL

Prochaines combinaisons en 2017/2018 sans ribavirine



**Sofosbuvir
+
Veltapasvir
+/-
Voxilaprevir**

Gilead



**Glecaprevir
+
Pibrentasvir**

Abbvie



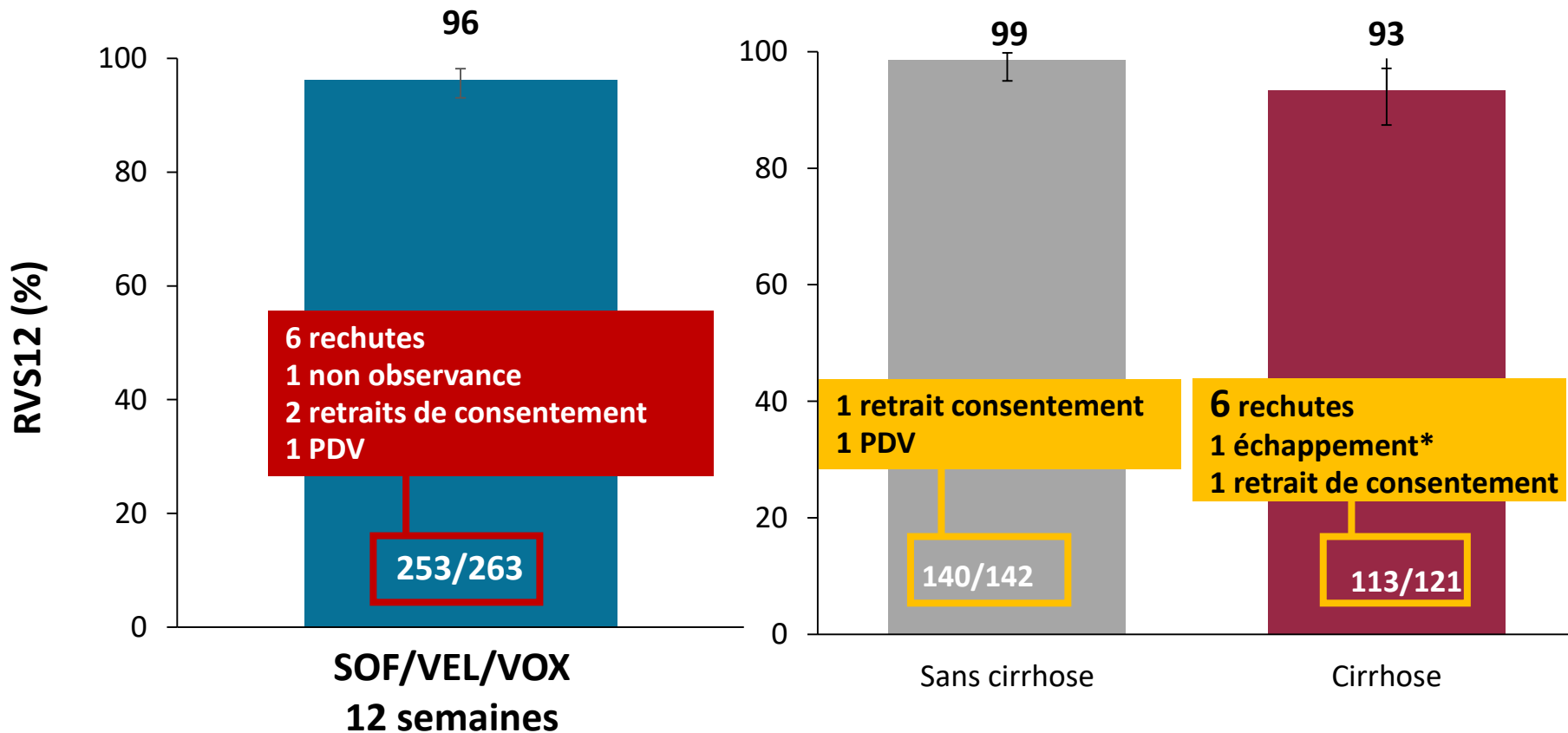
**Grazoprevir
+
Ruzasvir
+
Uprifosbuvir**

Merck

- **Pangénotypiques (G3)**
- **Sans ribavirine**
- **Actives en cas de RAS NS5A (études Polaris 1, Magellan 1, C Surge)**

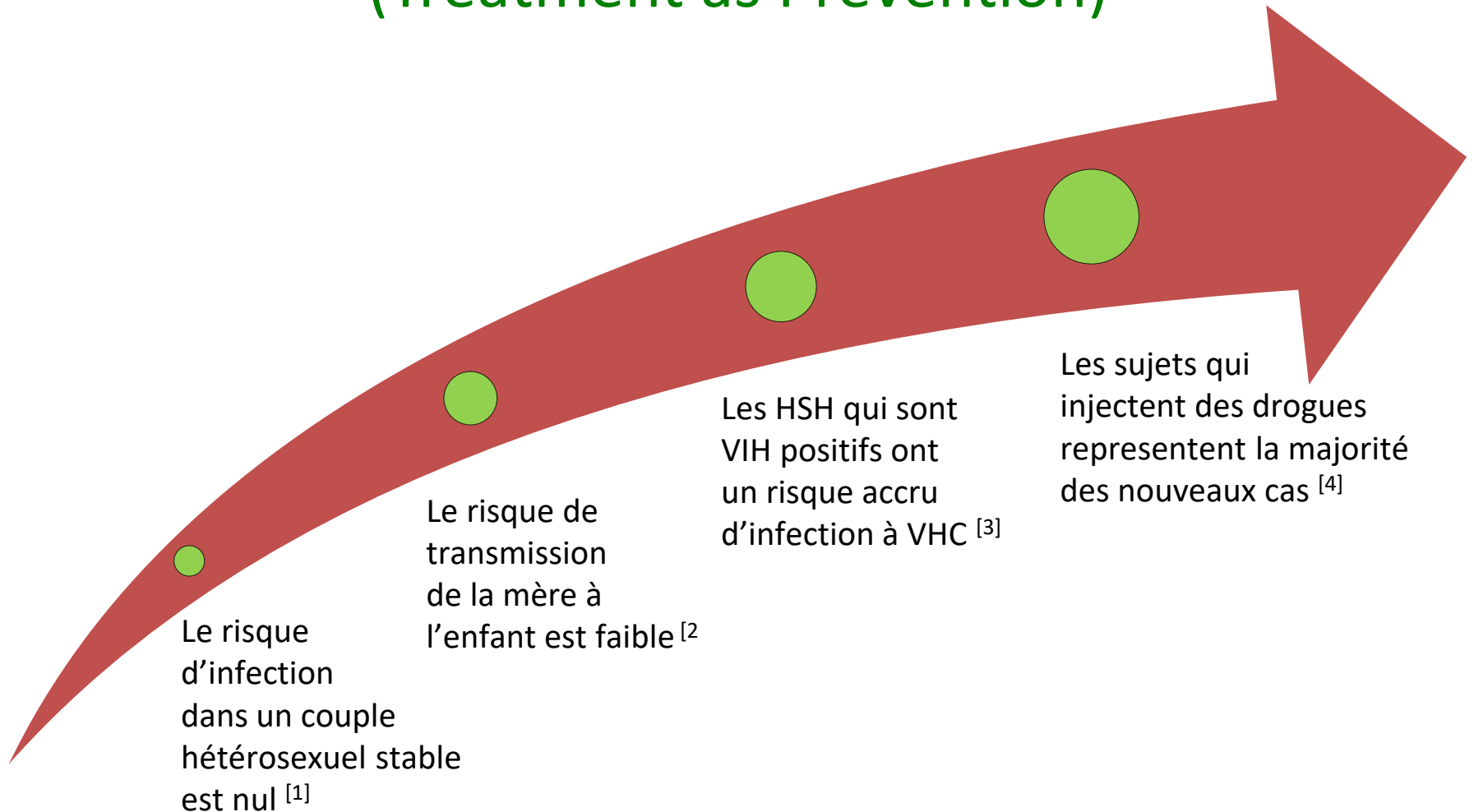
POLARIS-1 : sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir pendant 12 sem. chez les 263 patients en échec AAD comprenant un inhibiteur de NS5A

RVS 12



79 % avaient des RAV contre les inhibiteurs de NS5A

L'hépatite C est une maladie infectieuse: (Treatment as Prevention)

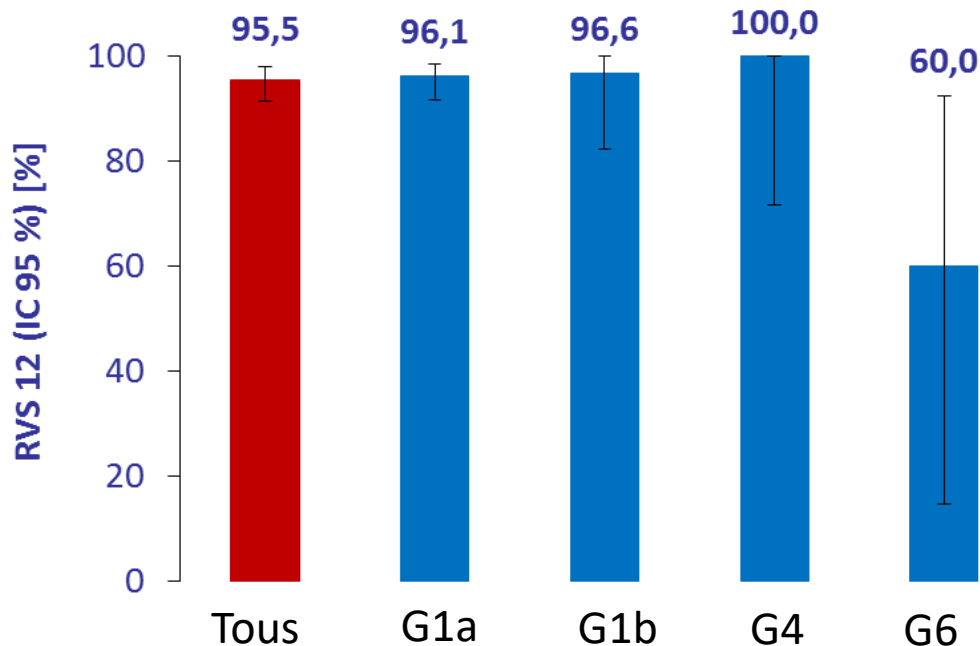


1. Terrault NA, et al. Hepatology. 2013;57:881-899. 2. Thomas SL, et al. Int J Epidemiol. 1998;27:108-117. 3. Larsen C, et al. PLoS One. 2011;6:1-9. 4. Shepard CW, et al. Lancet Infect Dis. 2005;5:558-567.

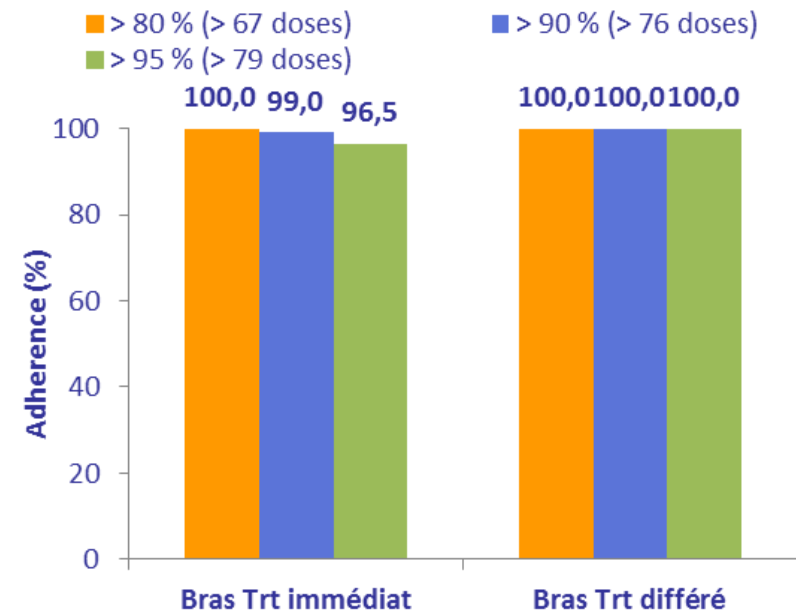
C-EDGE COSTAR : Zepatier® 12 semaines chez 301 UDIV naïfs de genotype 1, 4, ou 6

- 301 patients génotype 1, 4, 6 sous TSO
- Zepatier 12 semaines sans ribavirine

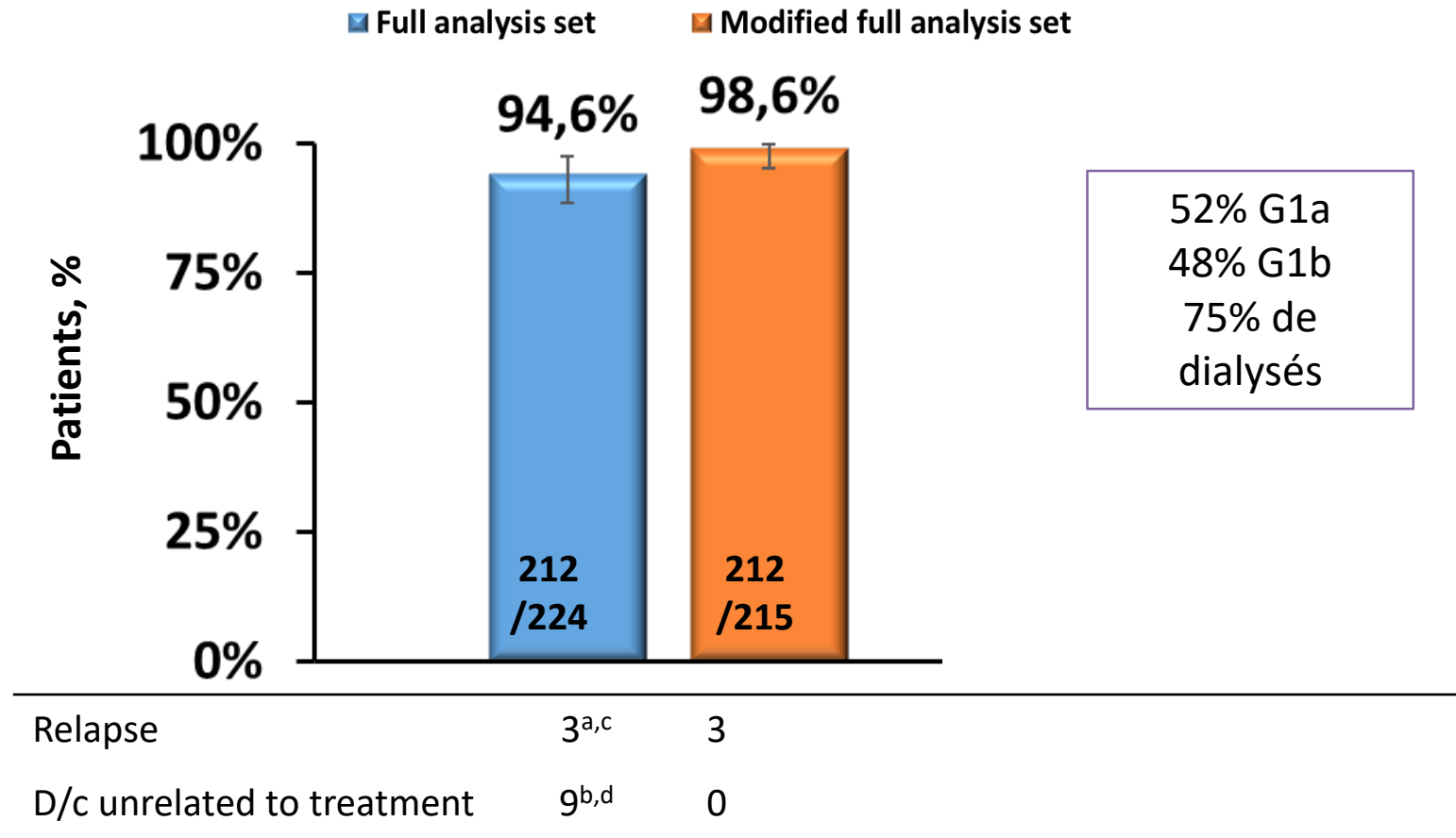
RVS12



Observance



C-Surfer: Zepatier®12 semaines chez 224 patients de génotype1 avec insuffisance rénale terminale



^a(ITG) Noncirrhotic, interferon-intolerant patient with HCV GT1b infection relapsed at FW12.

^b(ITG) Lost to follow-up (n = 2), n = 1 each for death, noncompliance, withdrawal by subject, and withdrawal by physician (owing to violent behavior).

^c(DTG) Two patients in the DTG relapsed, both with G1a infection, relapsed at FW4 and FW12

^d(ITG) Withdrawal by subject, n = 1; AE, n = 1; death, n = 1.

Dépistage universel des hépatites (Dhumeaux II) octobre 2016

- Associer la recherche des 3 virus VHB, VHC, VIH
- Elargir le dépistage du VHC à tous les adultes quelque soit leur sexe

Nice et les Alpes Maritimes s'engagent



- Une sensibilisation au dépistage systématique du VHC, VHB et VIH en population générale et en médecine générale
- Une prévention vers les publics exposés
 - Une intensification du dépistage et traitement en CARUD /CSAPA Prisons/Foyers
 - Une intensification du dépistage hors les murs et des TROD VIH et VHC
- Le traitement de tous

LIGNES
D'AZUR
irisbus

9/10

428

METROPOLE
NICE CÔTE D'AZUR

HÉPATITES B et C, VIH

ET VOUS ?
AVEZ-VOUS FAIT
LE TEST DE DÉPISTAGE ?
PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN

renseignez vous sur www.hepatite06.fr



Suivez-nous sur Facebook/Twitter :
Stop aux hépatites B et C et au VIH

VILLE DE NICE

CORE

RHCCA

abbvie

GILEAD

MSD

RESEAU HEPATITES C VILLE HOPITAL COTE D'AZUR

NICE
CÔTE
AZUR

BB-322-LW

70

Pastorelli

3 Square Normandie Niemen

N4 Promenade des Arts

N5 Promenade des Arts

La Madeleine



TRIMIN PASTEUR

HÉPATITE B et C, VIH
TRAITEMENTS EFFICACES EXISTENT

CHU DE NANTES
CHU DE BORDEAUX
CHU DE LYON
CHU DE MONTPELLIER
CHU DE NÎMES
CHU DE STRASBOURG
CHU DE TOULOUSE
CHU DE VALENTIGNEY
CHU DE VITTEL



HÉPATITES B et C, VIH

SAVOIR, C GUÉRIR

FAITES LES TESTS DE DÉPISTAGE
DEMANDEZ LES À VOTRE MÉDECIN

Renseignez-vous sur www.hepatite06.fr



Suivez-nous sur Facebook/Twitter :
Stop aux hépatites B et C et au VIH



VILLE DE NICE



abbvie

GILEAD

MSD



Points forts

- L'accès au traitement de tous les malades atteints d'hépatite C de génotype 1 et 4 a été autorisé pour le Zepatier® et Viekirax® Exviera®.
- Le choix du traitement dépend aujourd'hui du génotype viral et repose sur une association de 2 ou 3 AAD pendant 12 semaines.
- La durée du traitement Harvoni® (génotype 1a et 1b) et Viekirax® Exviera® (génotype 1b) est réduite à 8 semaines chez les malades jamais traités et sans cirrhose.
- Les AAD de 2ème génération, actifs sur tous les génotypes, pourraient permettre de guérir les rares cas de rechutes après AAD 1ère génération.
- Le traitement de tous les usagers de drogues devrait permettre de réduire le réservoir de l'infection.