

Hépatite C : une guérison universelle ?

Marc Bourlière
Hôpital Saint Joseph
Marseille

TUNISIE

HAMMAMET

du 28 sept.
au 30 2017

www.aframed2017.org

2^e édition
AFRAMED
VIH & HÉPATITES

AFRAMED

29 septembre 2017



anRS France
REcherche
Nord & sud
Sida-hiv
Hépatites
Agence autonome de l'Inserm

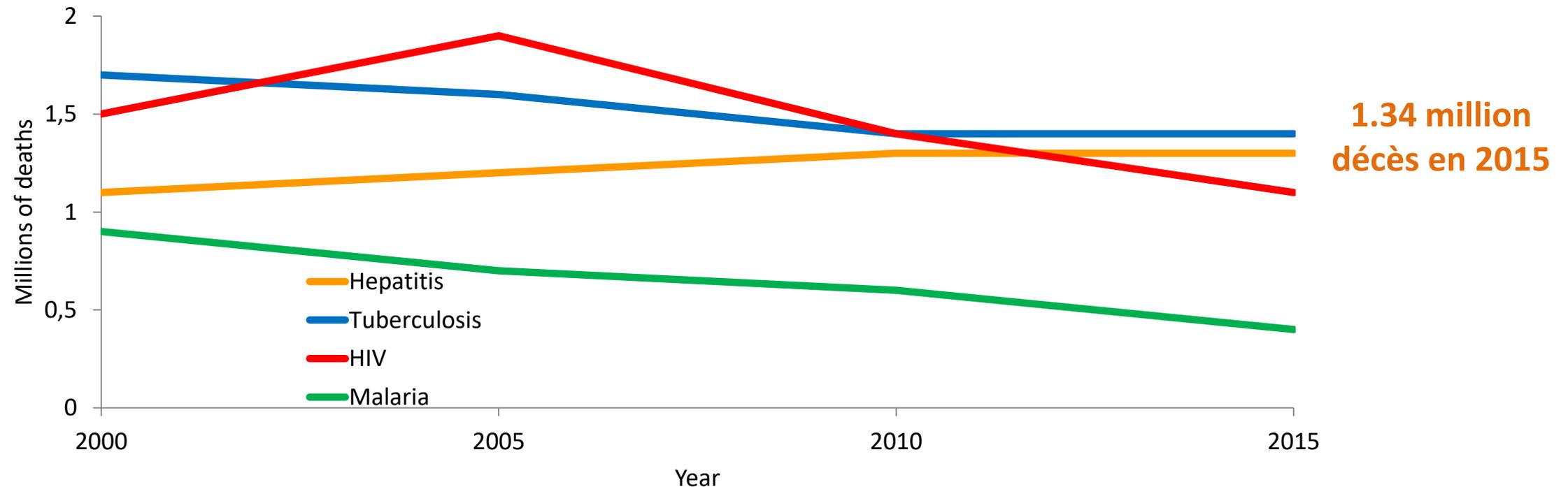


Conflits d'intérêts

- Consultant : Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, Abbott, GSK, Vertex, Idenix, Intercept,
- Orateur : Roche, Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS, Abbvie

Actualisation épidémiologique et perspectives OMS : *Global Hepatitis Report 2017*

LA MORTALITÉ HÉPATIQUE AUGMENTE



96% des décès sont liés au VHB et au VHC (cirrhose et CHC)

Les combinaisons d'AVD 2014 à 2017

I. NS5A

I. NS5B

I. NS3/4A



Daclatasvir
Lédipasvir

Sofosbuvir

Simeprévir

Ombitasvir

Dasabuvir

Paritaprévir

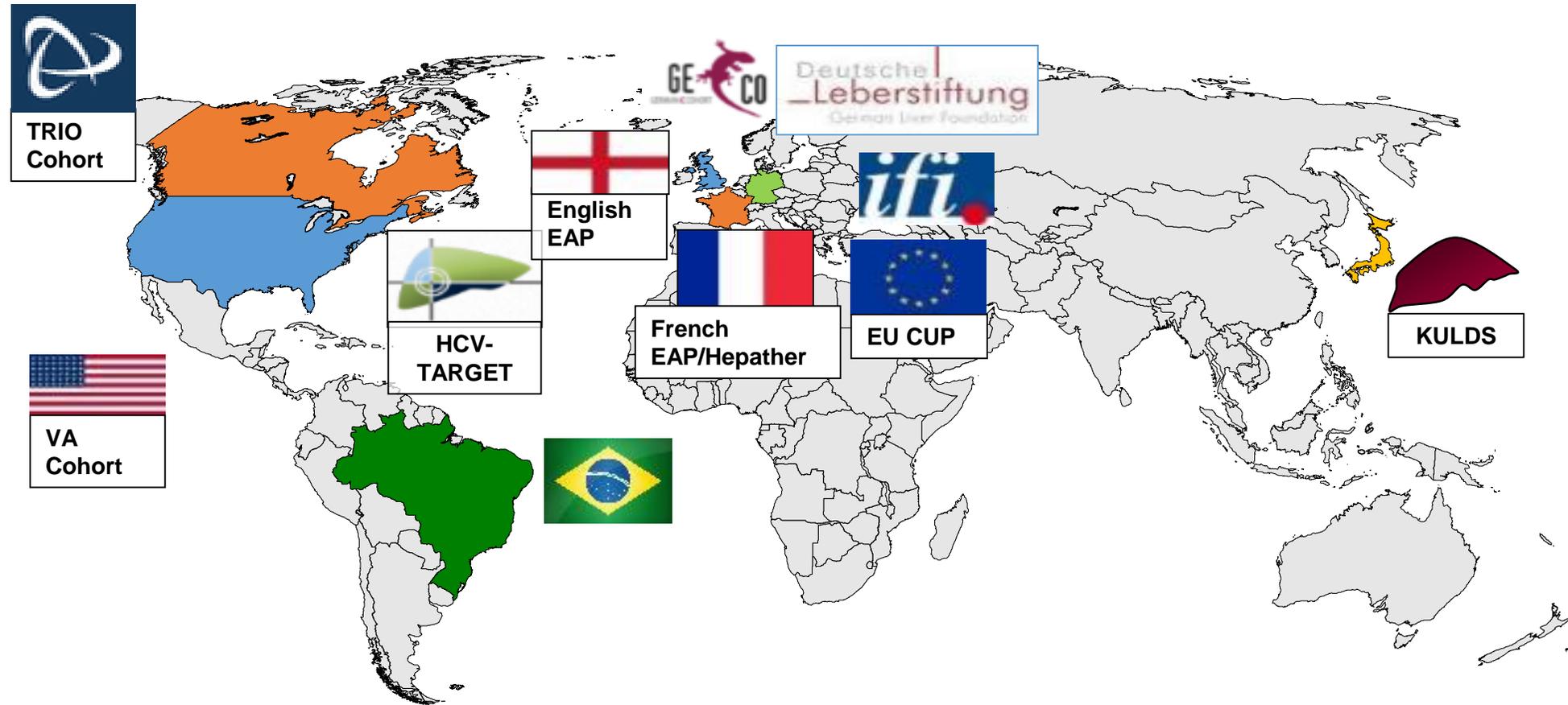
Elbasvir

Grazoprévir



Régime pangénotypique

Les cohortes de patients traités dans la « vraie vie » ont atteint l'objectif de RVS > 95%



EU CUP (Compassionate Use Programme) includes Austria, Germany, Norway, Sweden, The Netherlands and UK.

EAP: Early Access Programme; KULDS: Kyushu University Liver Disease Study

Cheinquer H. EASL 2017

Les combinaisons d'AVD 2014 à 2018

I. NS5A

I. NS5B

I. NS3/4A



Daclatasvir
Lédipasvir
Velpatasvir

Sofosbuvir

Simeprévir



Ombitasvir

Dasabuvir

Paritaprévir

Elbasvir

Grazoprévir



Pibrentasvir

Glecaprévir



Velpatasvir

Sofosbuvir

Voxilaprévir



Ruzasvir

Uprifosbuvir

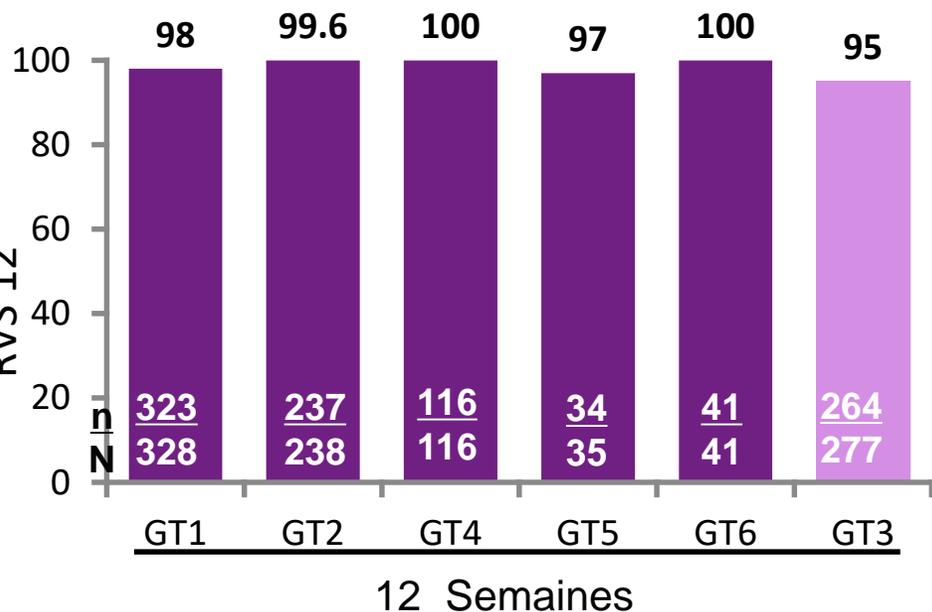
Grazoprévir



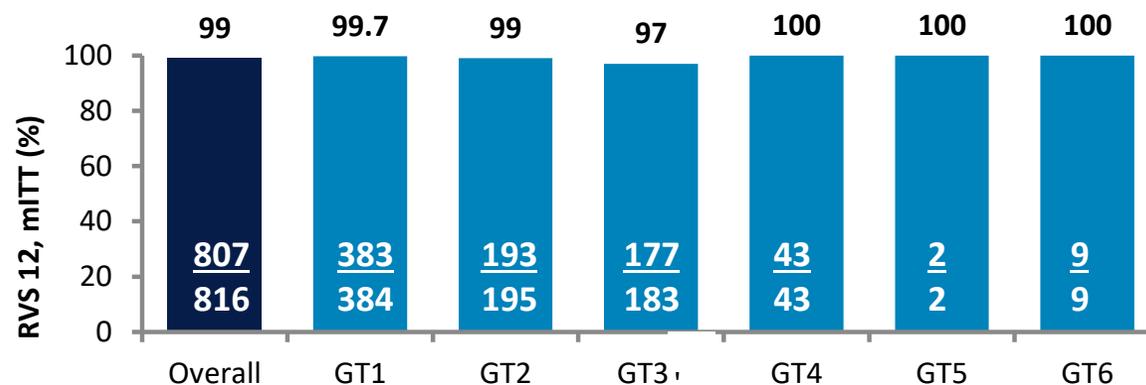
Régime pangénotypique

Les nouvelles combinaisons pan génotypiques

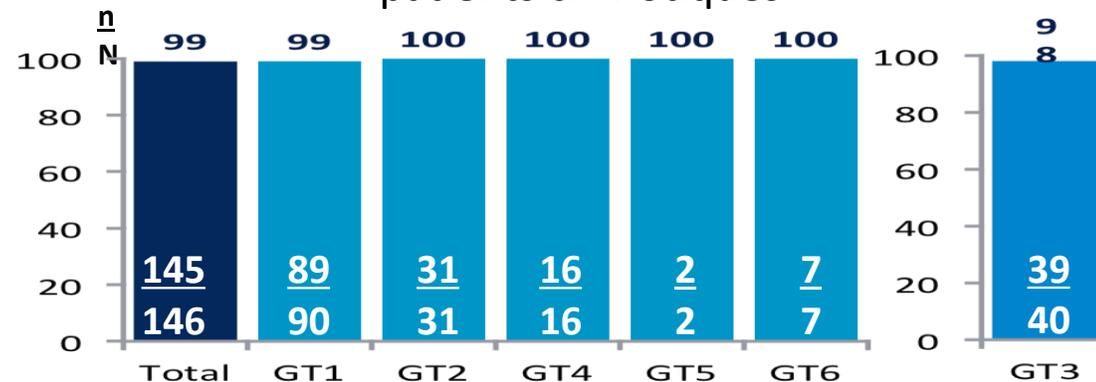
SOF/VEL 12 semaines quelque soit le stade de fibrose ou le génotype



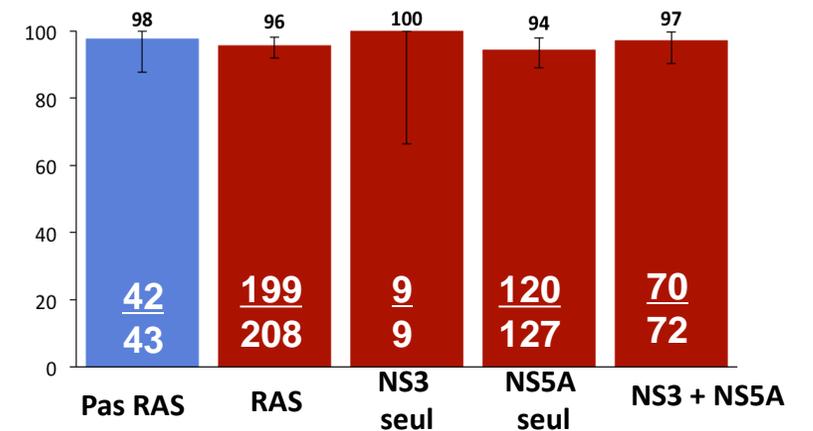
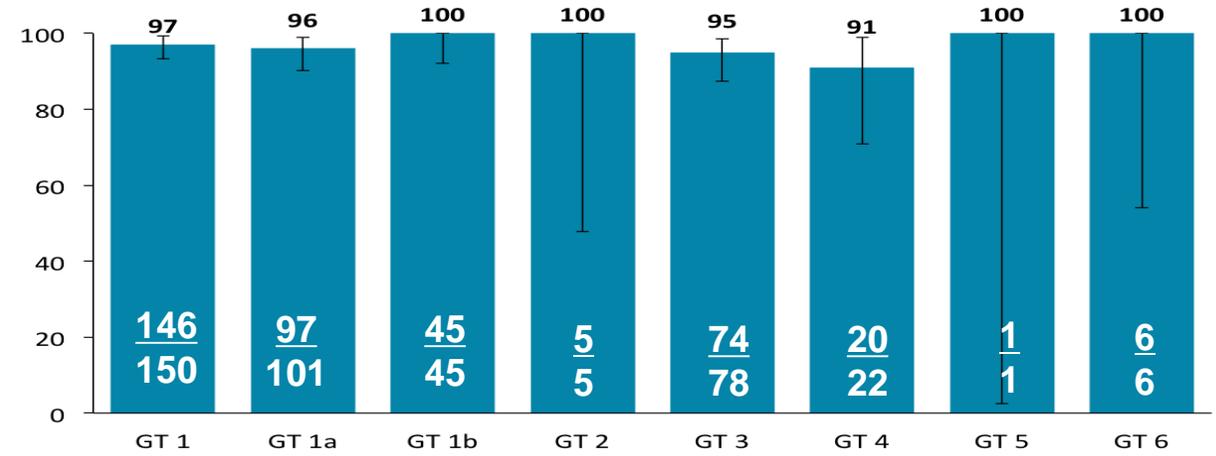
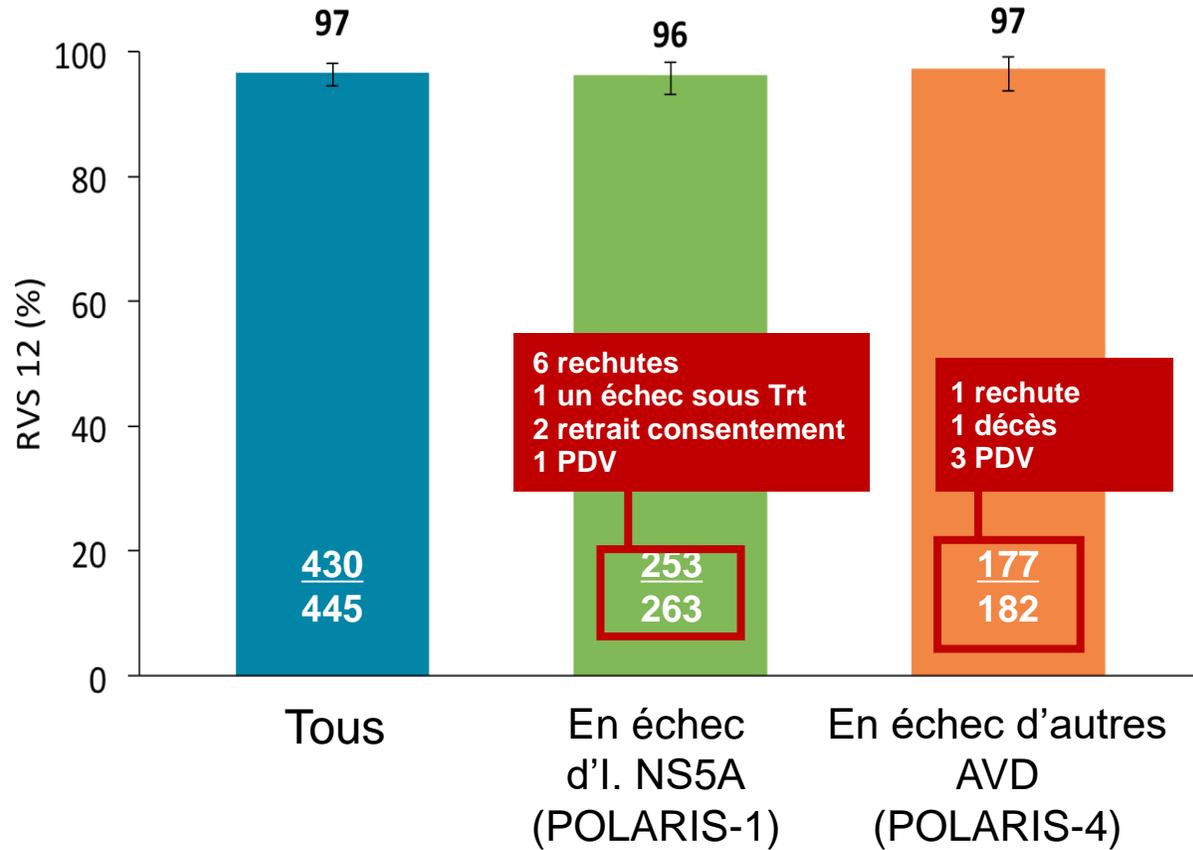
GLE/PIB 8 semaines quelque soit le génotype chez patients non cirrhotiques



GLE/PIB 12 semaines quelque soit le génotype chez patients cirrhotiques



SOF/VEL/VOX 12 semaines chez les patients en échec d'AVD

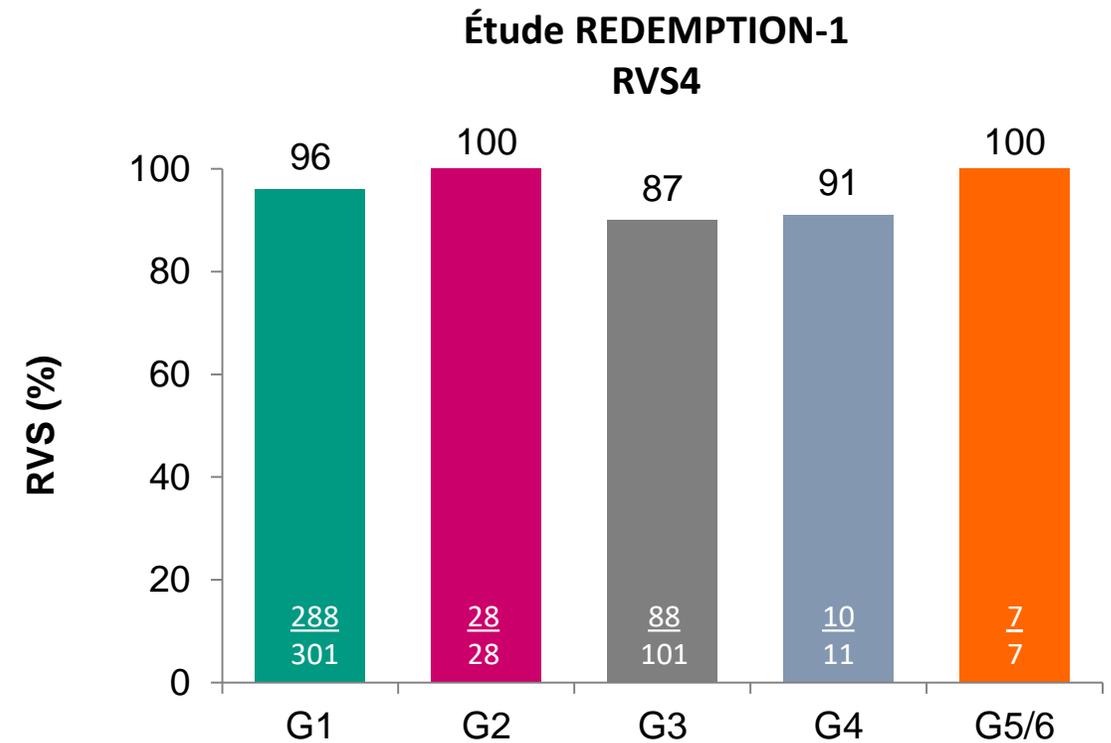


Génériques d'AVD : efficaces et moins chers

448 patients traités avec des génériques d'AVD (importation légale)

- Pureté des AVD vérifiée par chromatographie, RMN et/ou spectrométrie
- Collecte des données par télémédecine

Caractéristiques	n = 448
SOF + RBV	0,9 % (4/448)
SOF/LDV	45,8 (205/448)
SOF/LDV + RBV	4,7 % (21/448)
SOF + DCV	42,6 % (191/448)
SOF + DCV + RBV	6 % (27/448)
Naïfs	57,6 %
Cirrhose	28,0 %
G1 - G3, - G2	67,2 - 22,5 - 6,3
G4 - G5/6 (%)	2,5 - 1,6
Hommes	57,4 %
Âge moyen	55,4 ans
Moyenne ARN VHC	6,47 log UI/ml



Eradication ou Elimination ≈ guérison universelle

Eradication

Incidence zéro dans le monde.
Elimination des réservoirs
Aucune mesure préventive/
curative sont nécessaires

Exemple:
Variolle

Elimination

Incidence zéro dans certaines
régions du monde. Des
mesures préventives/curatives
sont nécessaires

Exemple:
Poliomyélite

L'élimination semble plus réaliste que l'éradication

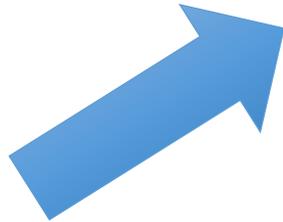


Quels besoins médicaux restent-ils ?

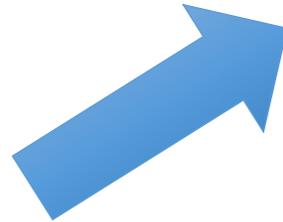
- Traitements efficaces sont disponibles (RVS > 95%)



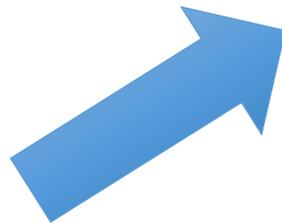
- Dépistage



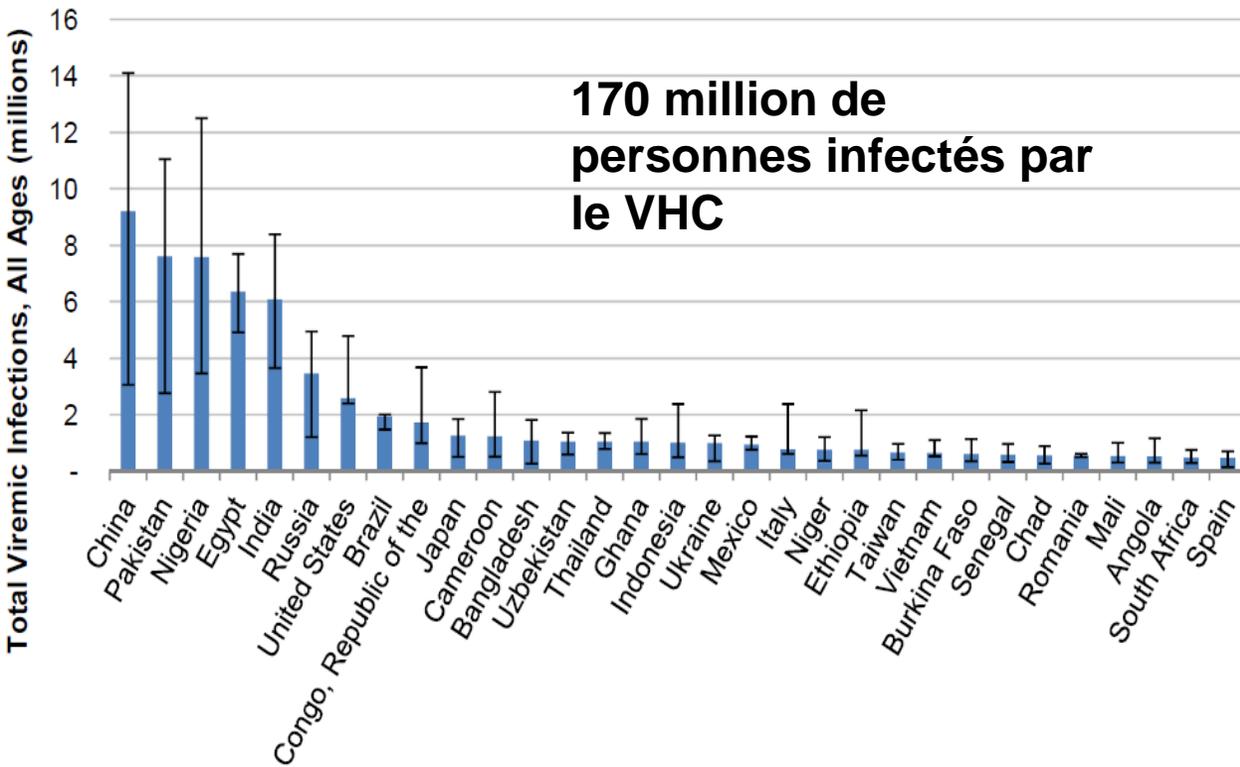
- Diagnostic



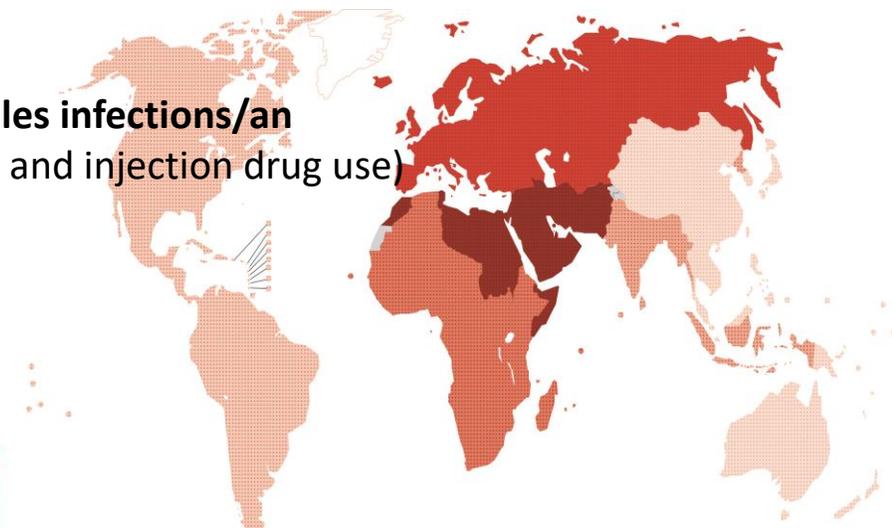
- Accès au traitement



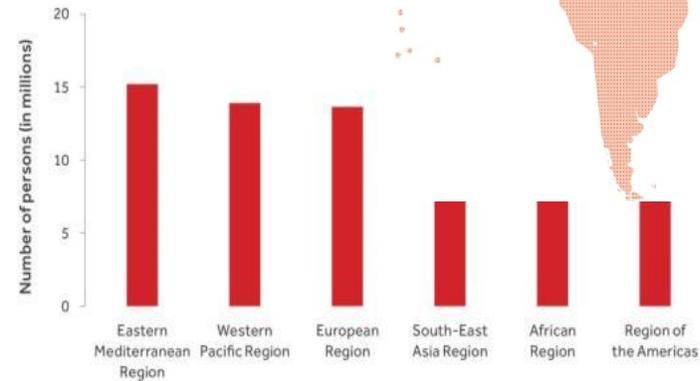
Une épidémiologie globale "incertaine"



Incidence:
1.75 million nouvelles infections/an
 (Unsafe health care and injection drug use)

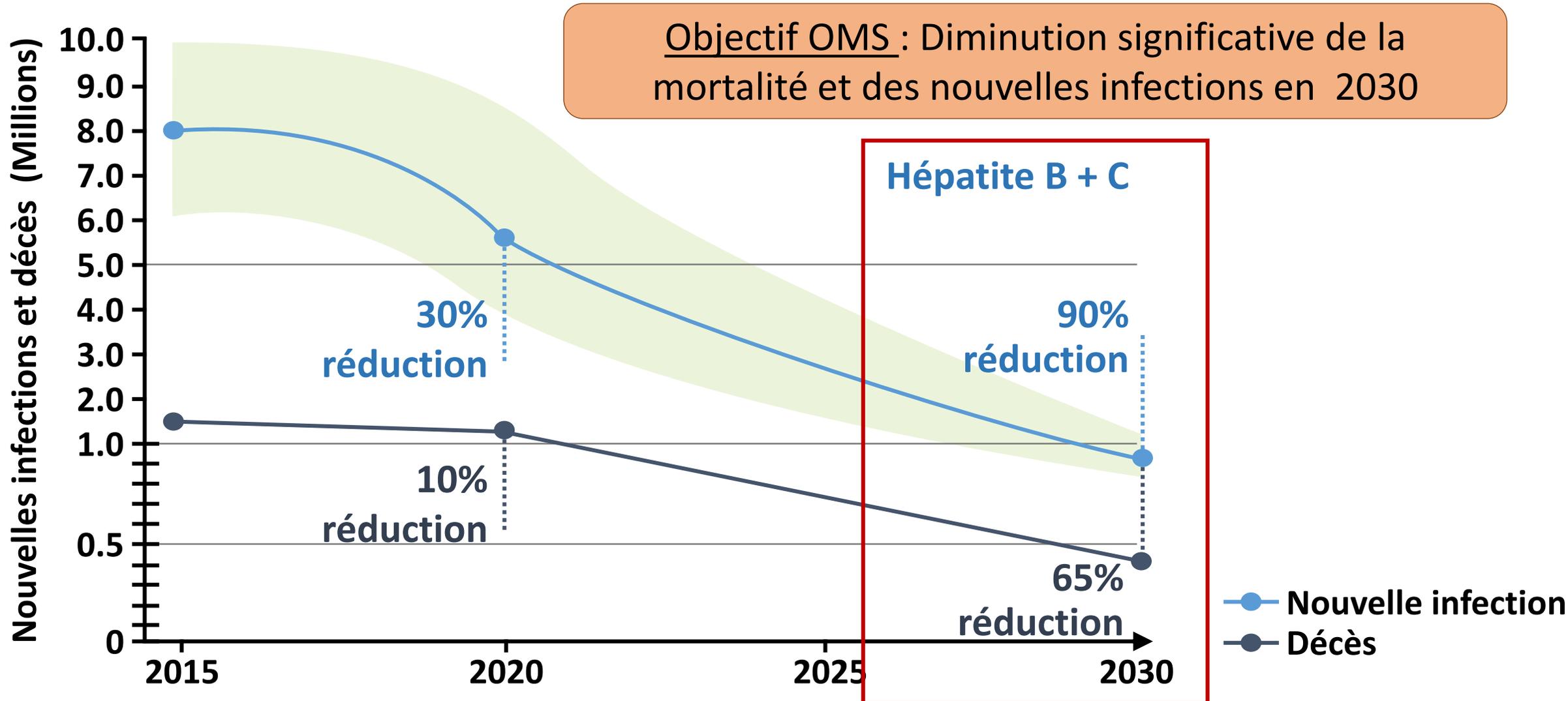


Prévalence:
71 million infectés,
 Toute région



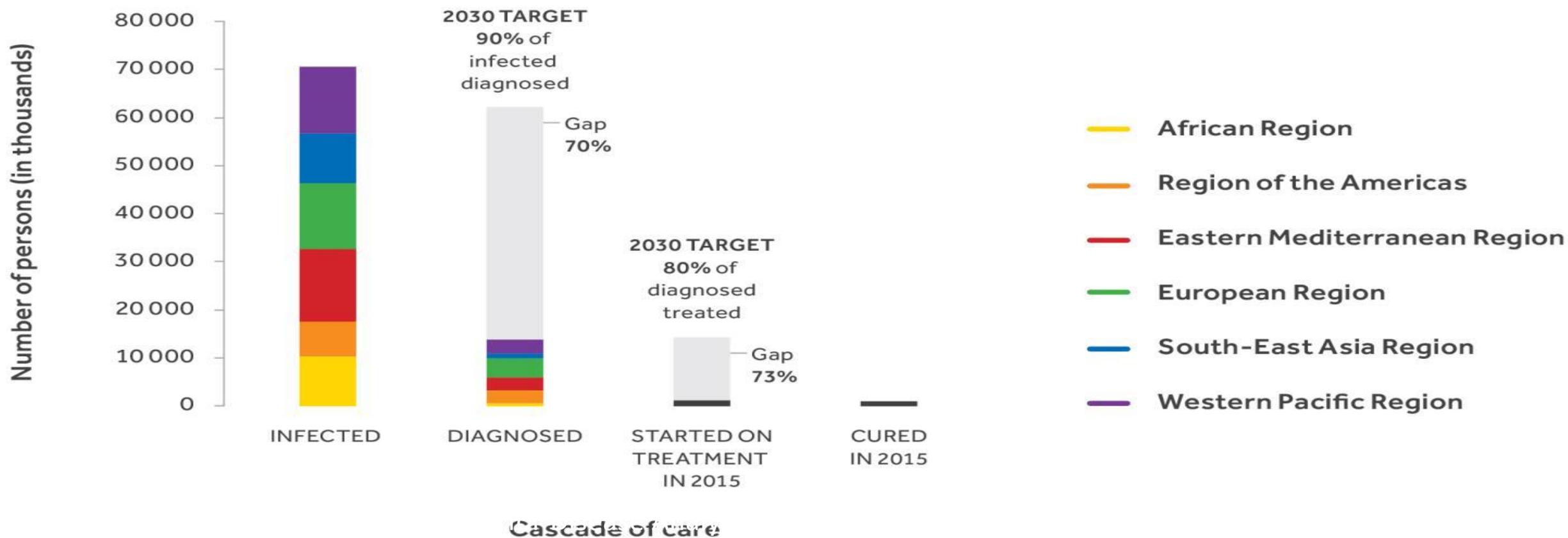
Gower, E. et al. J Hepatol 2014

Objectif OMS 2030

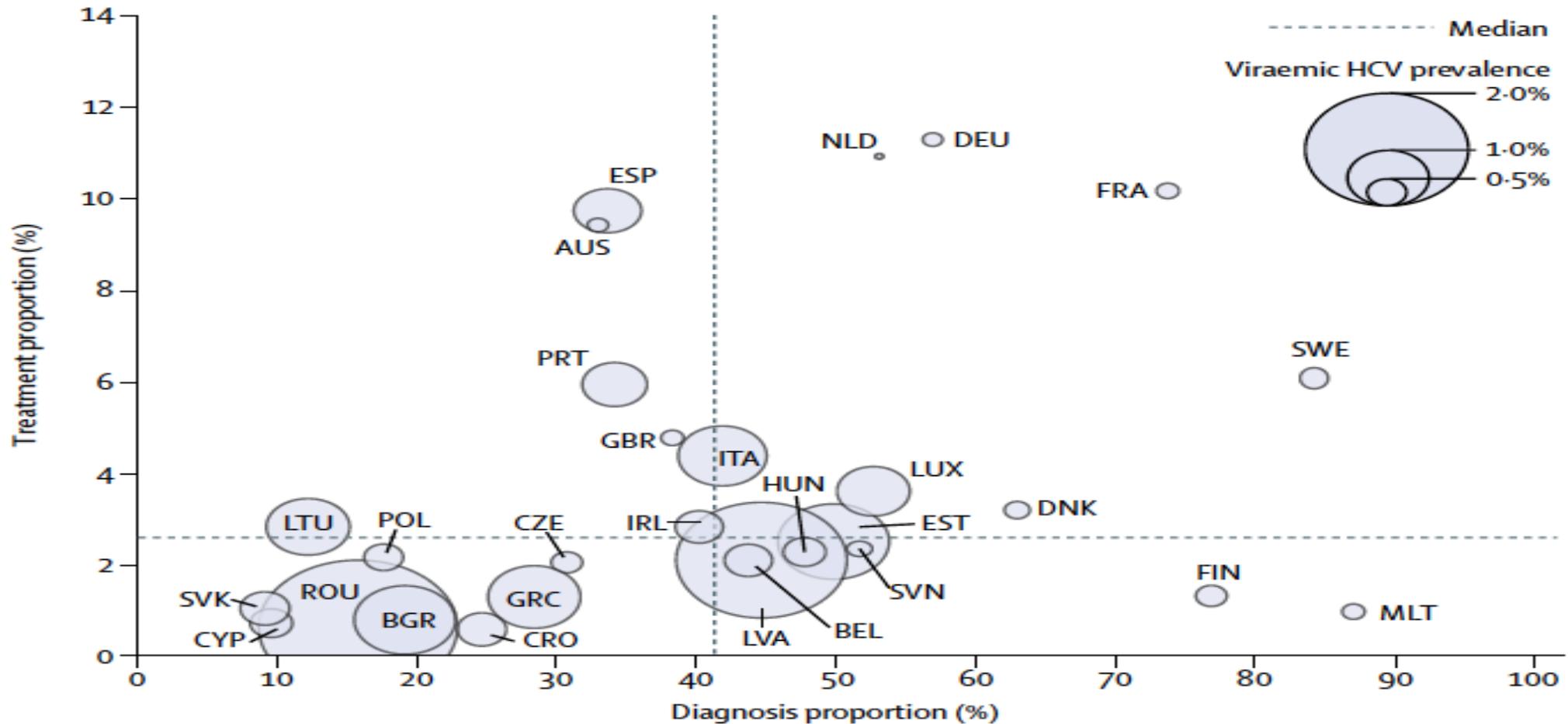


Cascade de soins : *Global Hepatitis Report 2017*

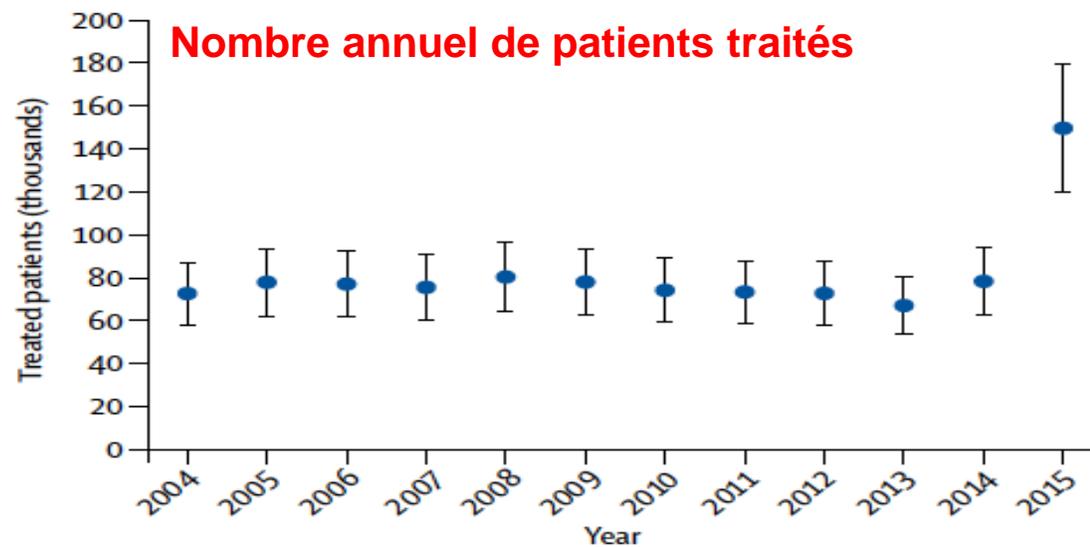
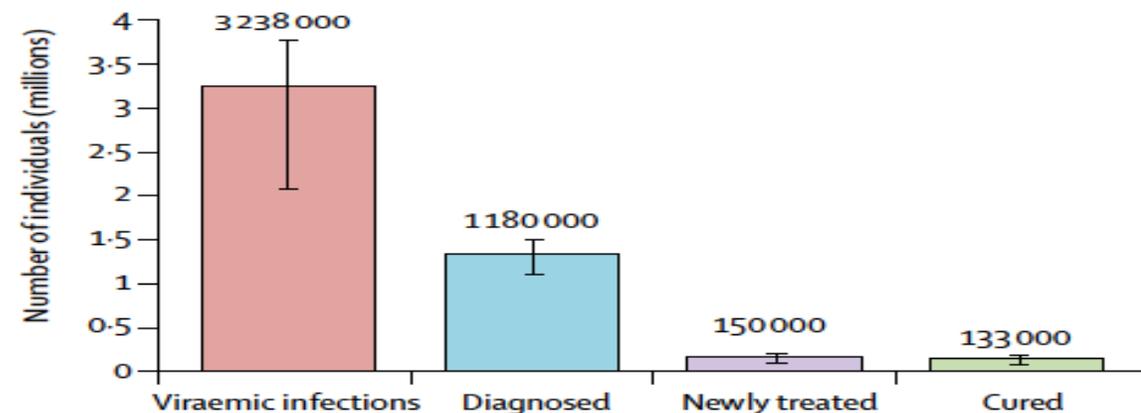
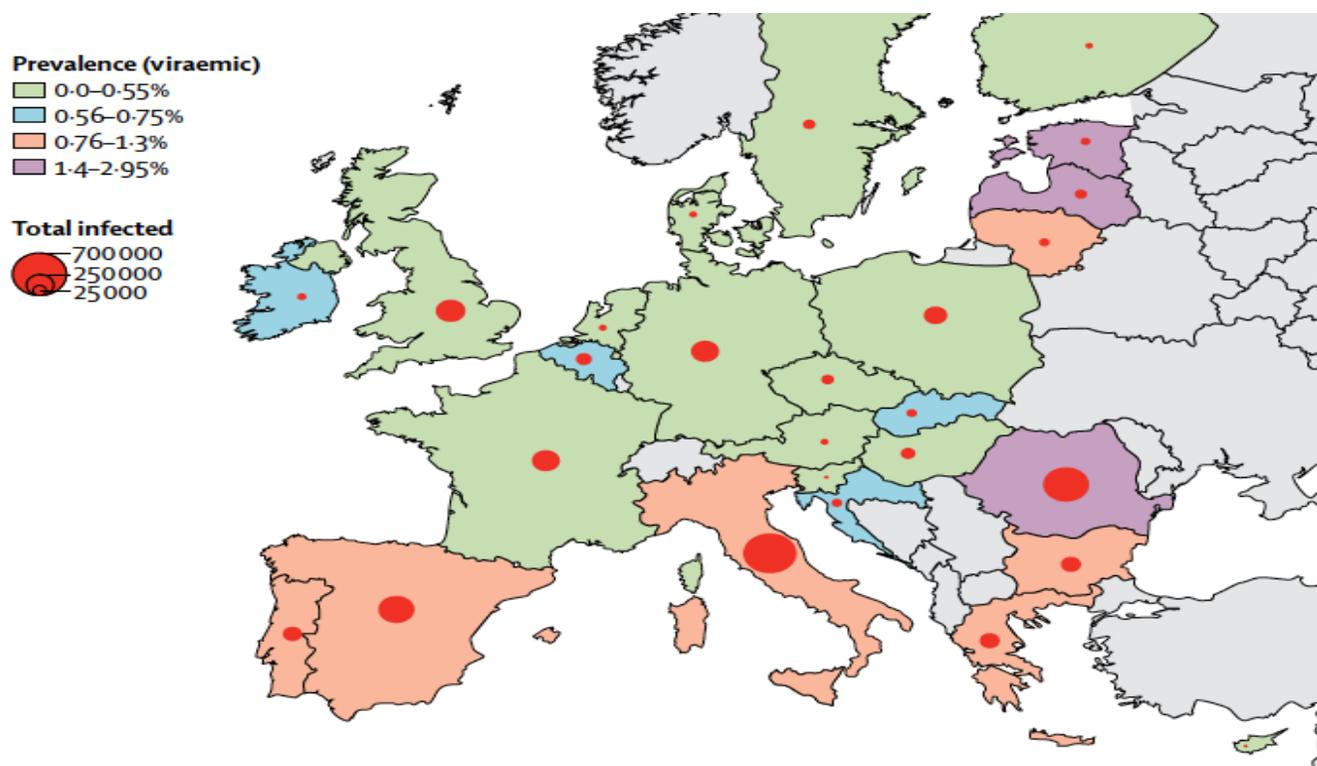
- ✓ 20% des 71 millions de patients ont été diagnostiqués
- ✓ 1.1 million de patients ont été traités en 2015



Epidémiologie des patients virémiques en Europe (2015)



Une cascade de soins à améliorer (2015)





Pourquoi le taux de traitement est-il si bas?

Patients

- Non connaissance de l'infection → **asymptomatique**
- Ne veulent pas être traités !
- Traitement est vécu comme difficile – même les “perfectovir”

Médecins

- Faible connaissance du VHC – Diagnostic et traitement tardifs
 - 57% des MG ne savent pas que le VHC est guérissable !
- Peu de thérapeutes– HGE, infectiologues et internistes

Comment améliorer la cascade de soins



Augmenter le dépistage et faciliter le diagnostic



Rendre plus simple et plus accessible les traitements



Développer des stratégies spécifiques dans les groupes à risque



Avoir des traitements peu coûteux et pan-génotypiques



Développer un plan national de dépistage/diagnostic/traitement



Lever tous les freins au traitement : traitement universel



Élargir les prescripteurs des traitements



Comment améliorer l'accès au soins

- **Diagnostic:**

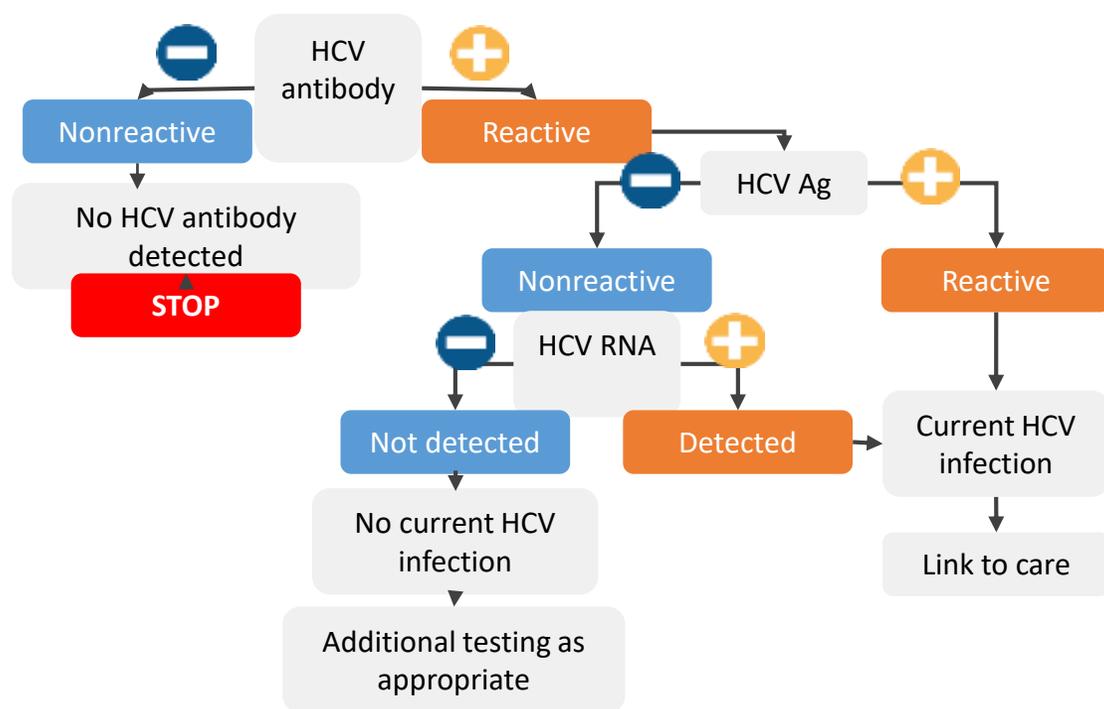
- Augmenter le dépistage : rapport Dhumeaux
- Campagne d'information sur VHC
- Incitation de tous les médecins et PS à dépister
- Nouveaux outils : TROD , POC

- **Accès au soins:**

- Diffusion des outils d'évaluation de la fibrose , test sanguins, fibroscan.....
- Simplifier l'accès au soins
- Permettre l'accès de la majorité des patients au traitement

L'Ag VHC du core: Ag VHCc un substitut à l'ARN VHC

- 4235 samples obtained with available HCV RNA results retrospectively tested with ARCHITECT HCV cAg assay



Algorithm for the use of HCV antigen assay in conjunction with HCV RNA test for the accurate identification of actively replicating HCV (based on the findings of this review and previously published work)

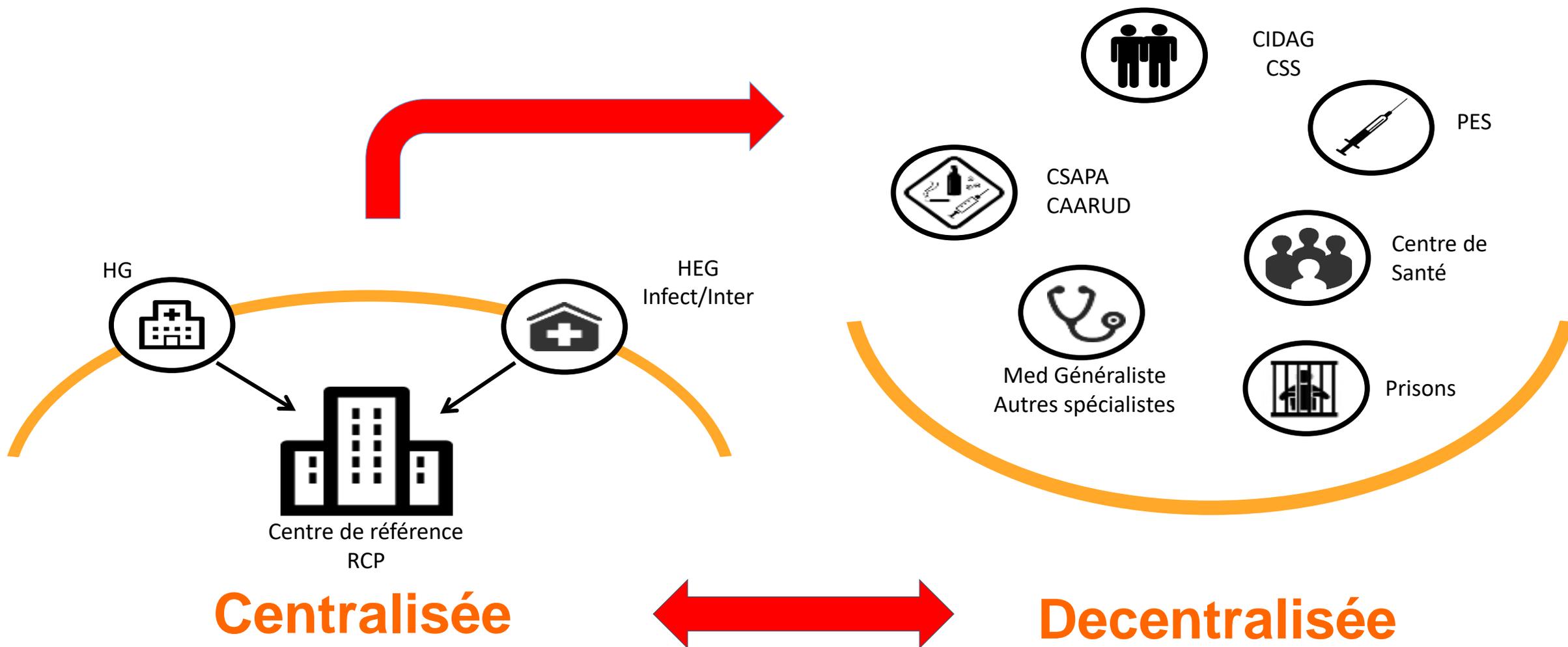
		HCV RNA		Total
		Positive	Negative	
HCV core Ag	Reactive	938	2*	940
	GZ-reactive	7†	3	10
	Nonreactive	24‡	320	344
Total		969	325	1294
Percent concordance: 97.1%				

*HCV core Ag low reactive <15 fmol/L

†2 samples ~30,000 IU/mL; 4 – <1,000 IU/mL; 1 – qualitative from seroprevalence †6 samples – <30 IU/mL; 6 – <500 IU/mL; 2 – <1000 IU/mL; 2 – <1,500 IU/mL; 2 – >4,000 IU/mL; 6 – qualitative from seroprevalence

- HCV core antigen may represent a single stage screening test for HCV in large scale elimination programs
- May be supplanted by POC HCV RNA tests

Modifier les modèles de prise en charge



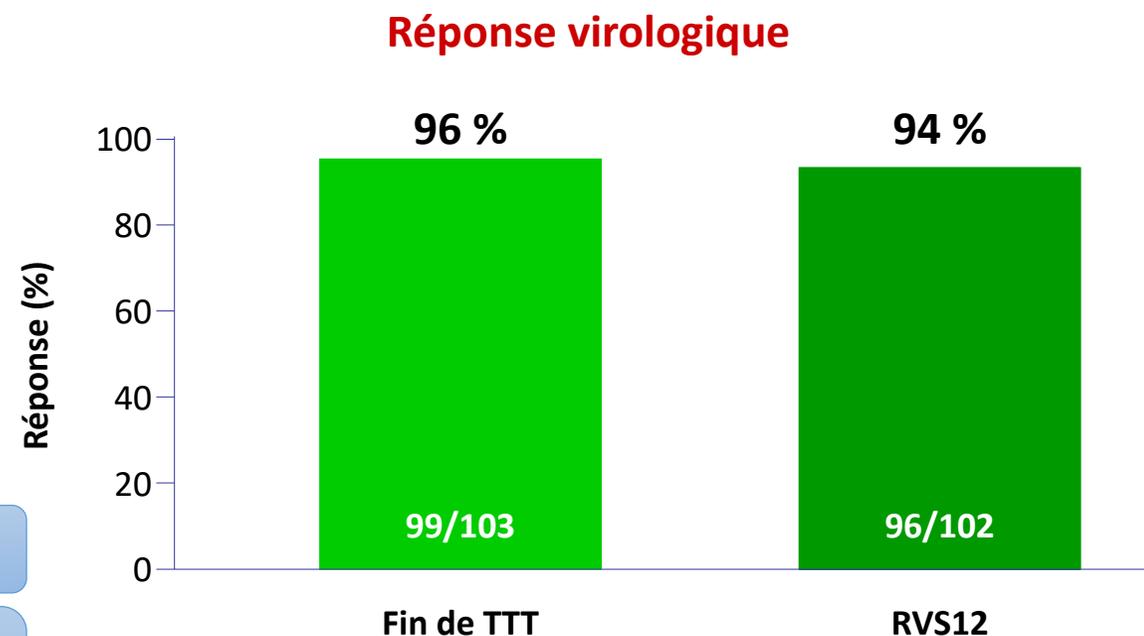
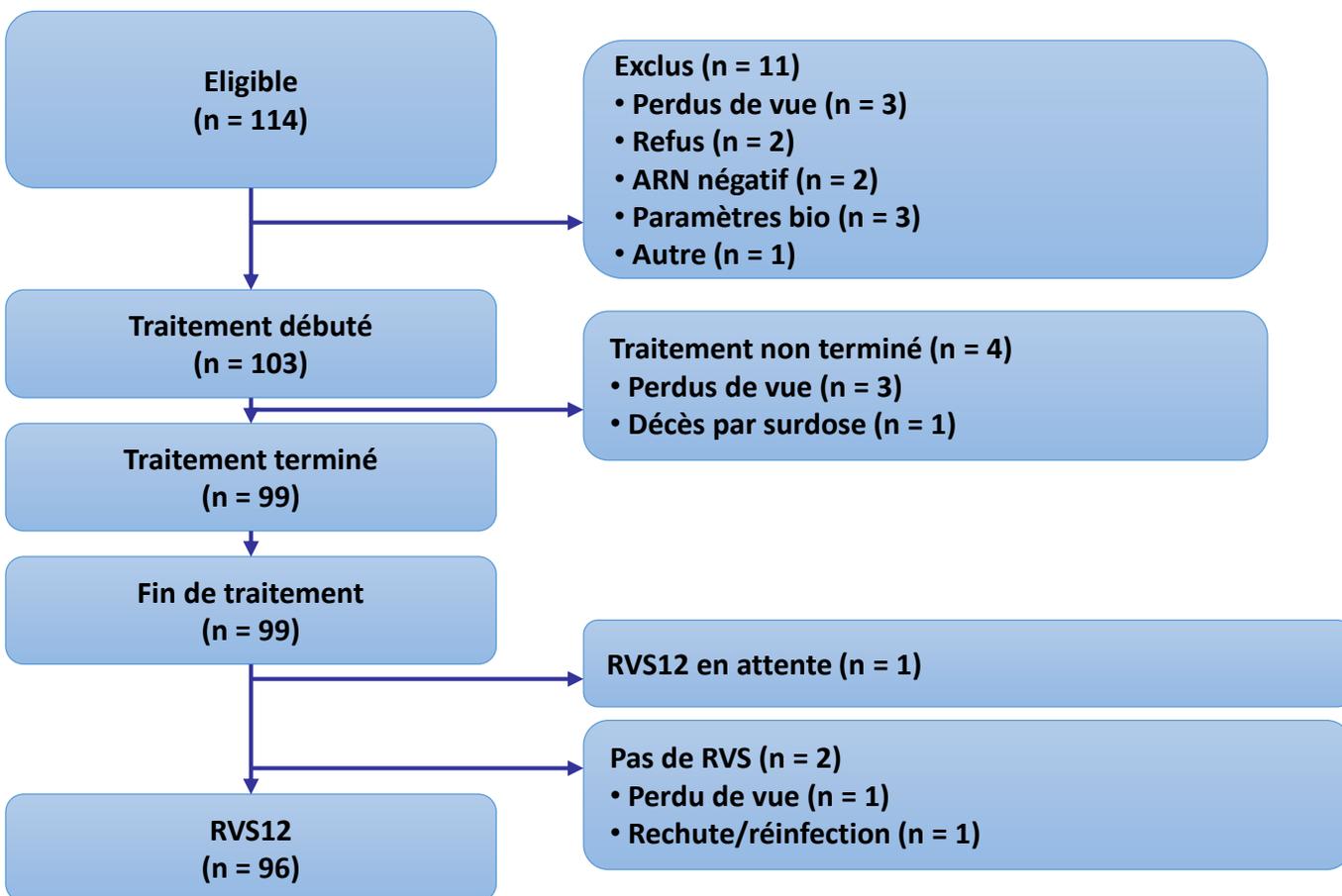
Adapter la prise en charge aux populations à risque

- Incidence, prévalence, vulnérabilité et besoins varient pour les différentes populations :
 - Professionnels de santé
 - Personnes injecteurs
 - Prisonniers
 - Migrants
 - HSH



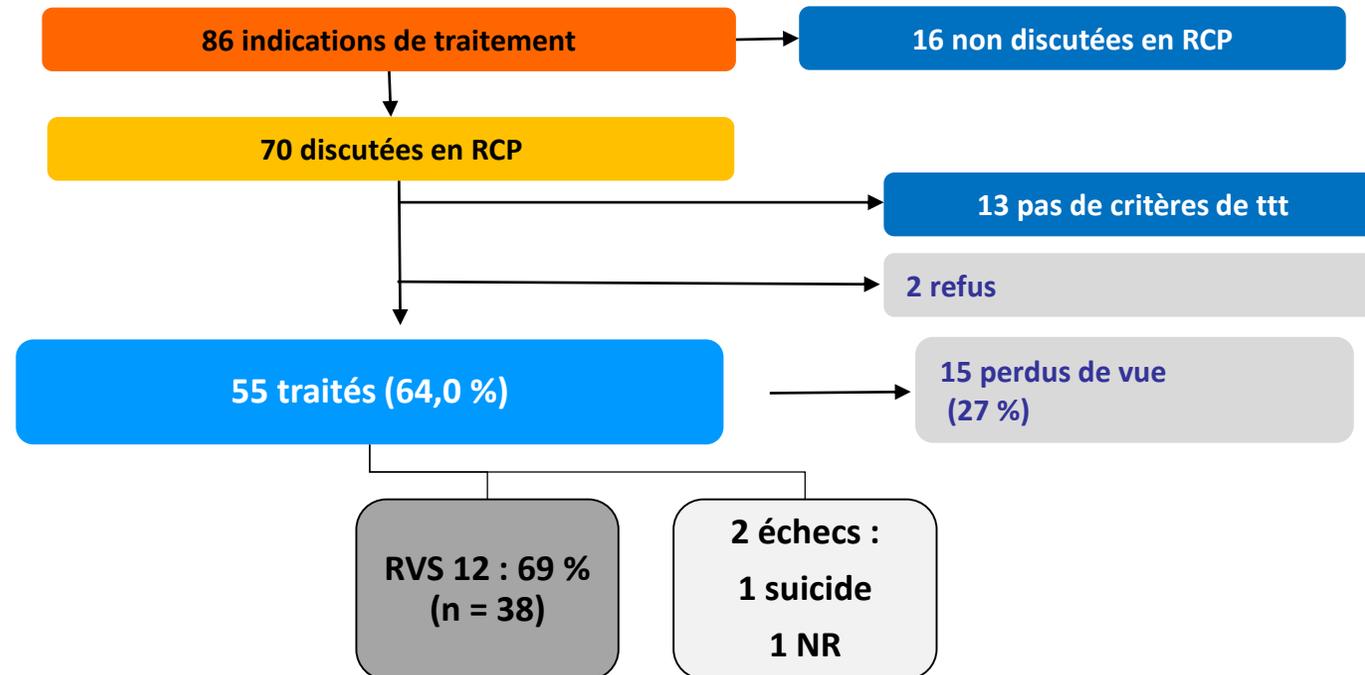
SOF/VEL chez les usagers de drogue injecteurs

- Etude ouverte testant l'efficacité et la tolérance de SOF/VEL chez les usagers de drogue avec injection récente de drogue
- 103 patients inclus : 58 sous TSO, 76 injecteurs en début de traitement, 60 G3, 36 F2-F4



On peut (il faut !) traiter les patients VHC en prison

- Etude rétrospective, Ile-de-France, 2014-2016, 185 détenus VHC +
- 92 % hommes, âge moyen 43 ans, 88 % usage drogues, 53 % diagnostic en prison
- Co-infection VIH 13 % ; G1 52 % , G3 25 % ; G4 8 % ; F3/4 (Fibroscan®) 43 %



- Stratégies thérapeutiques : SOF + anti-NS5a ± RBV 80 %, SOF/SIM 7 %, SOF/RBV 9 %, SOF/PEG/RBV 4 %

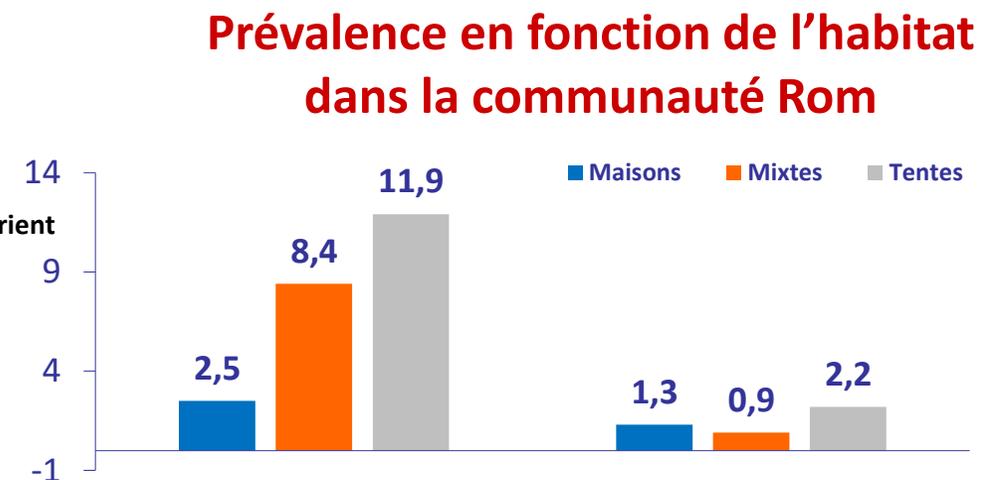
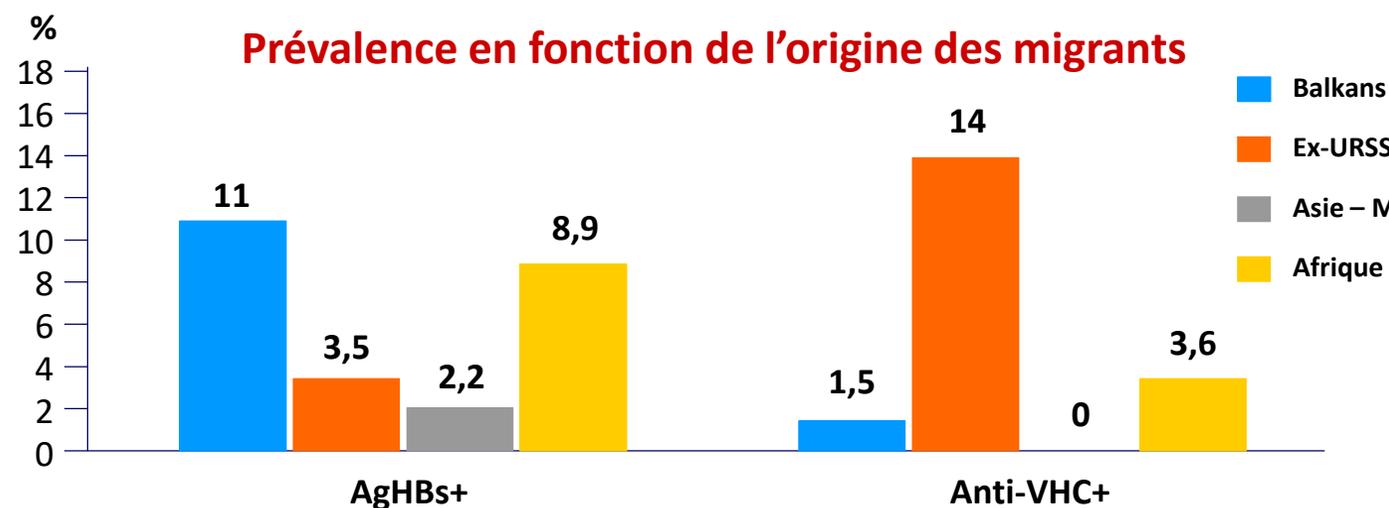
➔ **Le traitement en prison est possible, en privilégiant les stratégies optimales.
Le suivi doit être organisé après la sortie**

L'importance de dépister les migrants

- Etude de prévalence menée en Grèce auprès de 4 238 grecs, 505 migrants et 523 roms

Prévalence estimée

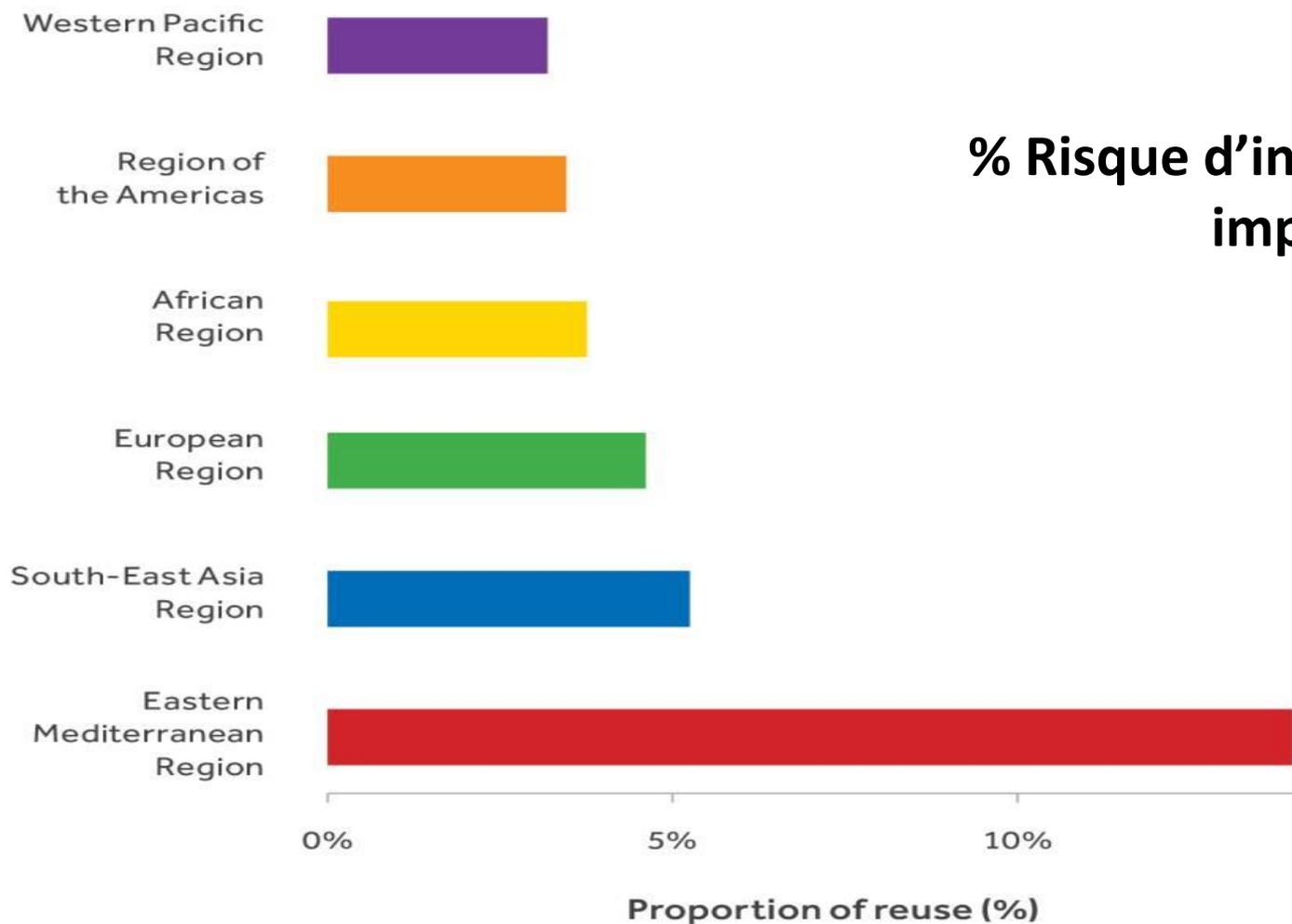
	Population générale	Migrants	Roms
AgHBs+ IC 95 %	1,74 % 1,36-2,23	7,3 % 5,35-9,96	7,5 % 5,50-10,07
Anti-VHC+ IC 95 %	0,83 % 0,57-1,19	3,0 % 1,8-4,88	1,34 % 0,64-2,79





Réduire les risques de transmission

Risques liés aux transfusions et aux injections



% Risque d'injection à risque par région: risque important au moyen orient

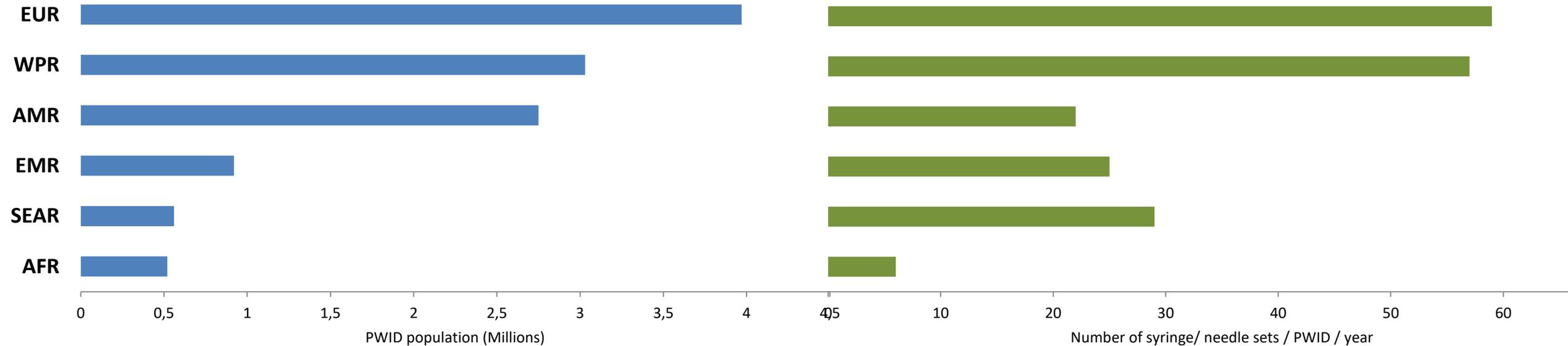


Source: Pepin et al, 2013

Réduction des risques : programmes d'échange de seringues

11.8 million PWIDs* worldwide

**27 needle and syringes/
PWID* / year**



EUR: European Region, WPR: Western Pacific Region, AMR: American Region,
EMR: Eastern Mediterranean Region, SEAR: South East Asia Region, AFR: African Region

*PWID: Person who injects drugs

Source: UNODC, UNAIDS, WHO



Il faut un traitement abordable pour tous

- Le coût des traitement est un problème :
 - La disparité des prix y compris dns les pays du nord est un problème
 - Allemagne : 65,965 EUR, Australie 5,400-6,500 EUR par traitement
- L'accès au traitement des pays du Sud est une urgence



Negotiating better discounts for DAA therapy is critical to achieve HCV elimination by 2030



Des plans Nationaux et une volonté politique

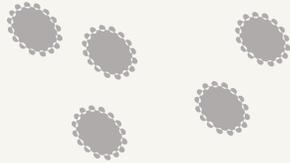
- Payeurs unique ou programme sponsorisé
- Forte volonté politique
- Traitement quelque soit le stade de fibrose
- Traitement universel pour tous

Elimination du VHC : Islande

Population totale 330,000

Ac Anti-VHC + 1500

Hépatite chronique C 800-1000



GT 1a 58%

GT 1b 2.5%

GT 3a 38%



- 20% of HCV+ patients are PWID; ~50% have chronic HCV
- Highest incidence/prevalence in patients <40 years of age
- Majority of patients with F0-F1
- Historically, 20-30 patients treated per year



- Exemple unique pour un programme élimination
 - “système clos”: peu d’immigration
 - La plupart des patients vivent dans la région de Reykjavik
 - Cohorte nationale de dépistage diagnostic traitement et suivi



- Objectif : traiter tous les patients en 3 ans
 - 600 patients/an
 - Priorisant les UDIV et patients F2/F3

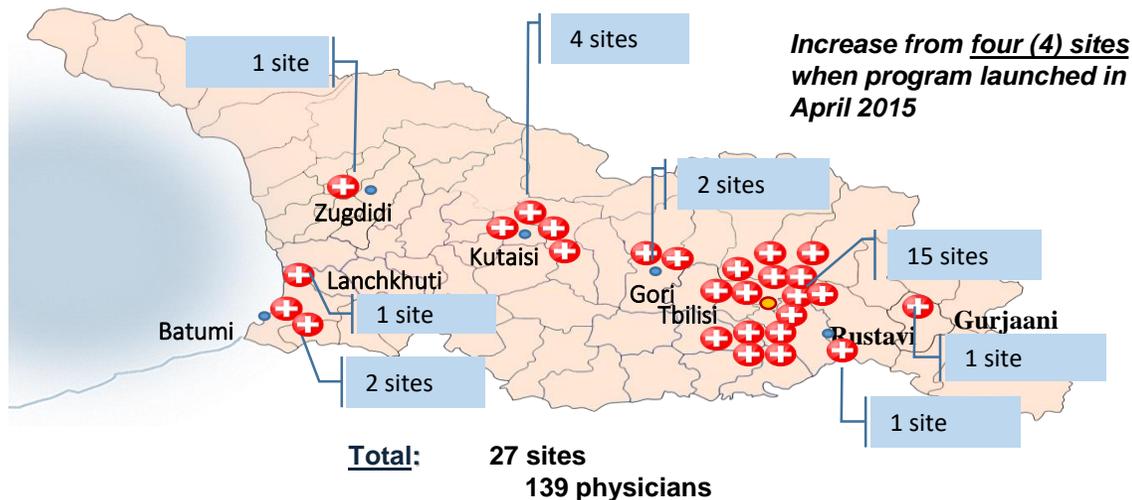
- Depuis Jan 2016: ~300 patients traités, RVS en attente
- Passage à trt pan génotypique SOF/VEL au 4 trimestre 2016

Elimination du VHC : Géorgie

- Dépistage actif, traitement de tous les patients (F0-F4), programme de prevention

- Avril 2015-Mars 2016 : SOF , depuis Mars 2016 : SOF/LED

Sites de traitement du VHC , Dec, 2016 (Total=27)



470 000*

Dépisté pour le VHC

36 322

ARN VHC +

27 595

Début TrT

537

Non traités

7280

Traitement en cours

19 778

Traitement terminé

6 366

RVS disponible

Elimination du VHC : Géorgie

SVR 12 sous SOF-based regimen

	SVR Rate				
	G1	G2	G3	G4	TOTAL
12 weeks IFN/SOF/RBV	80.3% (724/902)	95.4% (230/241)	96.2% (1099/1143)	66.7% (2/3)	89.8% (2055/2289)
12 weeks SOF/RBV	27.3% (3/11)	77.3% (273/353)	0% (0/1)	–	75.6% (276/365)
20 weeks SOF/RBV	33.3% (1/3)	75.7% (296/391)	0% (0/2)	–	75% (297/396)
24 weeks SOF/RBV	53.9% (382/709)	36.4% (4/11)	81.6% (579/710)	50% (2/4)	67.4% (967/1434)
48 weeks SOF/RBV	61.2% (85/139)	77.2% (44/57)	73.4% (69/94)	–	68.3% (198/290)
TOTAL	67.8% (1195/1764)	80.4% (847/1053)	89.6% (1747/1950)	57.1% (4/7)	79.5% (3793/4774)

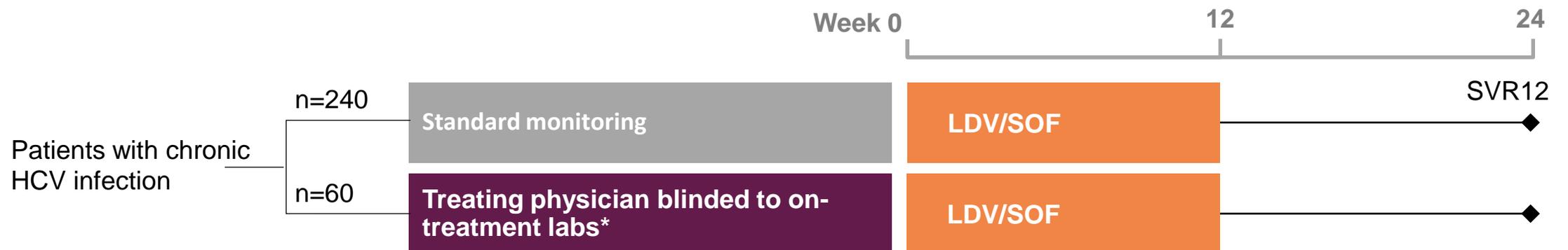
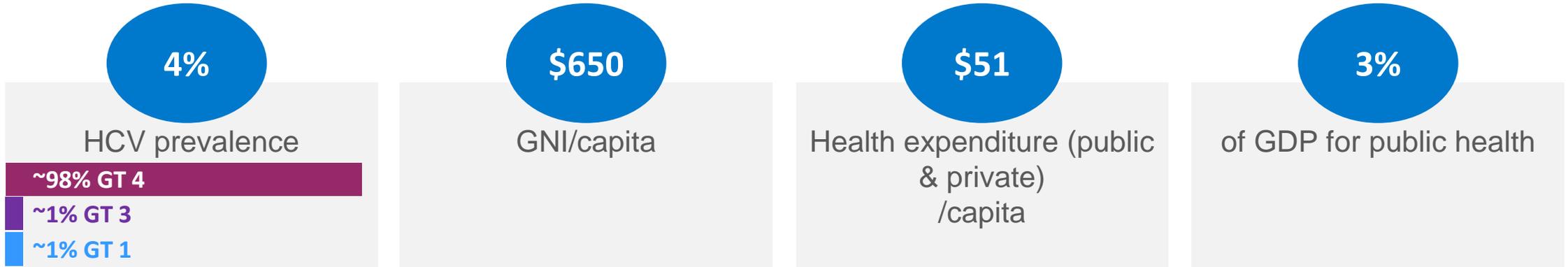
SVR 12 sous SOF/LDV

	SVR Rate				
	G1	G2	G3	G4	TOTAL
12 weeks SOF/LDV	98.5% (824/837)	100% (8/8)	100% (1/1)	–	98.5% (833/846)
24 weeks SOF/LDV	98.9% (88/89)	–	–	–	98.9% (88/89)
12 weeks SOF/LDV/RBV	95.3% (143/150)	99.2% (248/250)	97.5% (232/238)	100% (4/4)	97.7% (627/642)
24 weeks SOF/LDV/RBV	100% (4/4)	–	100% (11/11)	–	100% (15/15)
TOTAL	98.1% (1059/1080)	99.2% (256/258)	97.6% (244/250)	100% (4/4)	98.2% (1563/1592)

- Améliorer les structures de dépistage
- Traiter les patients à hauts risque de transmission , décriminaliser les UDIV
- Augmenter les prescripteurs , campagnes d'information sur la maladie
- Accès rapide à SOF/VEL

Prise en charge simplifiée: exemple du Rwanda

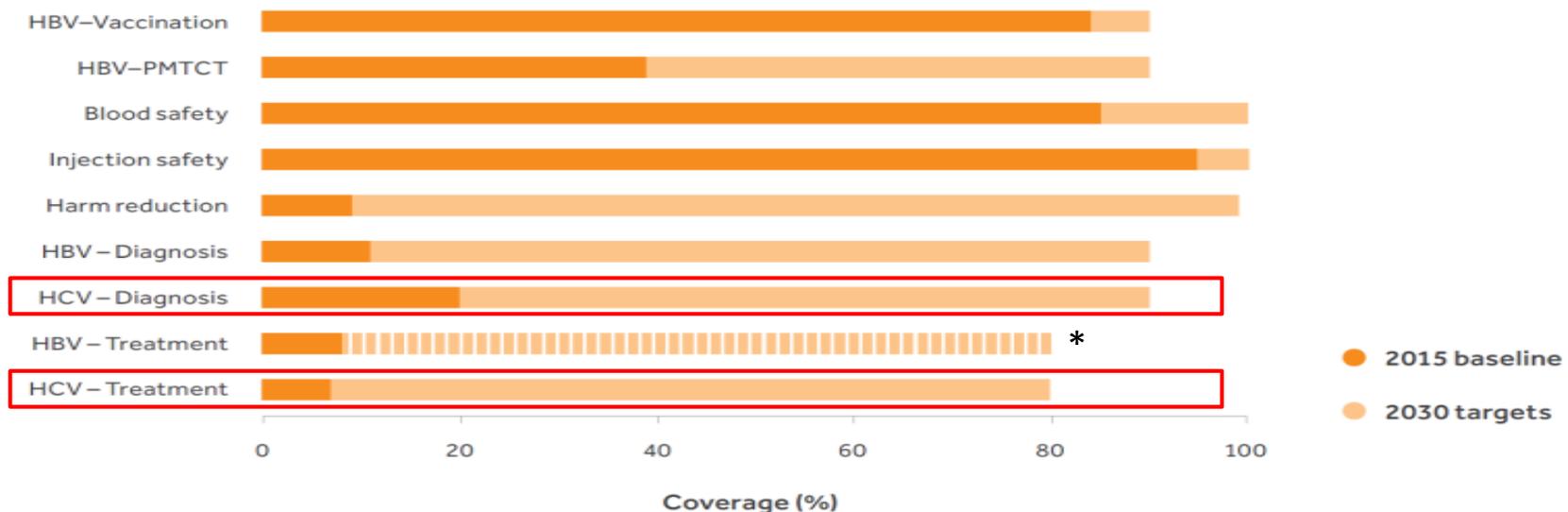
Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World (SHARED)



Si on veut atteindre les objectifs OMS en 2030 il faut : Lever tous les freins aux traitements

	2013	2014	2015	2016	2017-19	2020-24	2025-30
Treated	67 000	79 000	150 000	150 000	170 000	187 000	187 000
New infections	60 000	59 000	59 000	59 000	53 000	21 000	6 000
Newly diagnosed	88 800	88 800	88 800	88 800	100 000	130 000	180 000
Fibrosis restriction	≥F1	≥F1	≥F2	≥F2	≥F0	≥F0	≥F0
Treated age (years)	15-64	15-64	15-69	15-69	15-74	15-74	15-74
Average SVR (%)	56%	56%	89%	92%	95%	95%	95%

SVR=sustained viral response.



Certains messages sont déroutants

Hepatitis C

'Miracle' hepatitis C drugs costing £30k per patient 'may have no clinical effect'

Janus Christian Jakobsen, chief physician at a clinical trial unit in Copenhagen and deputy co-ordinating editor of the Cochrane Hepato-Biliary Group, said:

“It is never possible to show that something does not work, but there is no evidence that they do. Our results indicate [the drugs] may have no clinical effect.”

“The lack of valid evidence and the possibility of potentially harming people with chronic hepatitis ought to be considered before treating people with hepatitis C with DAAs,” they conclude.

GUARDIAN 8th June 2017



La guérison universelle du VHC : une réalité sur le plan des traitements L'élimination du VHC : un espoir ou un mythe ?

- Probable mythe qu'il faut transformer en espoir
- Un contrôle de l'infection est possible
- Un dépistage universel semble peu réaliste et nécessitera de gros efforts
- Les réinfections et la prise en charge des populations à risque est un problème à résoudre
- Les modifications de comportement dans les zones endémiques seront difficile à implanter



Conclusions

- Les armes thérapeutiques sont là
- Il existe encore de nombreux besoins médicaux
- Beaucoup reste à faire: dépistage, accès au soins, élargissement des prescripteurs
- Quid des bénéfices à long terme (cohortes...) ?