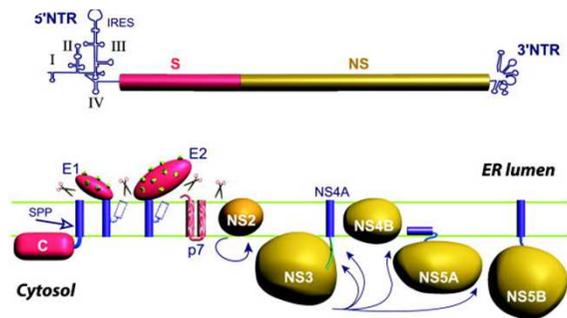


Stratégies vers la guérison du VHC

Stanislas Pol

Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin
Inserm UMS20, Institut Pasteur
Université Paris Descartes
Paris, France

stanislas.pol@cch.aphp.fr



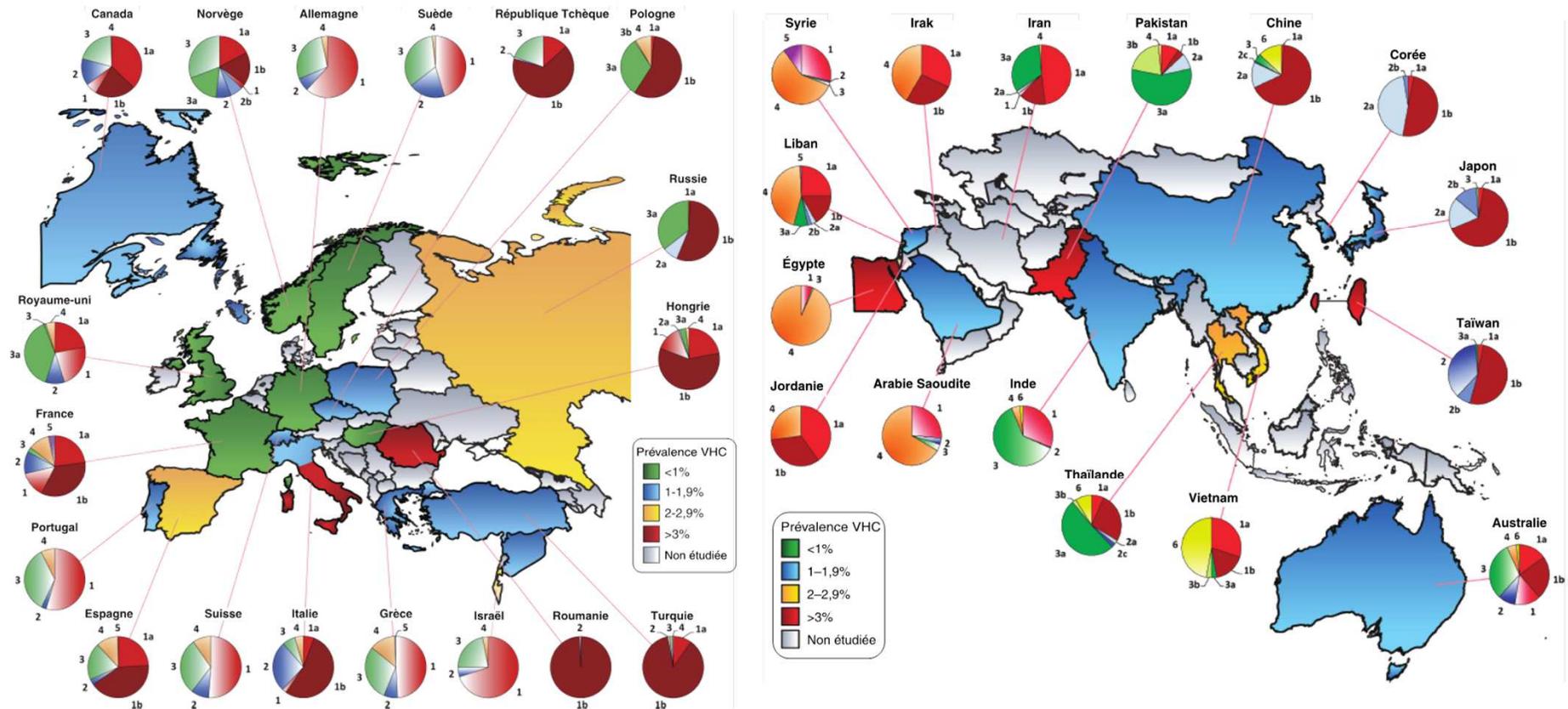
AFRAVIH
Alger 2015
28 Avril 2015



Liens d'intérêt

- Speaker : GSK, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Vertex, Novartis, Sanofi, Gilead, Roche, MSD, Abbvie;
- Grants: BMS, Gilead, Roche, MSD
- Board Member : BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, Roche, MSD, Abbvie, Achillion;

170 millions d'infections chroniques C



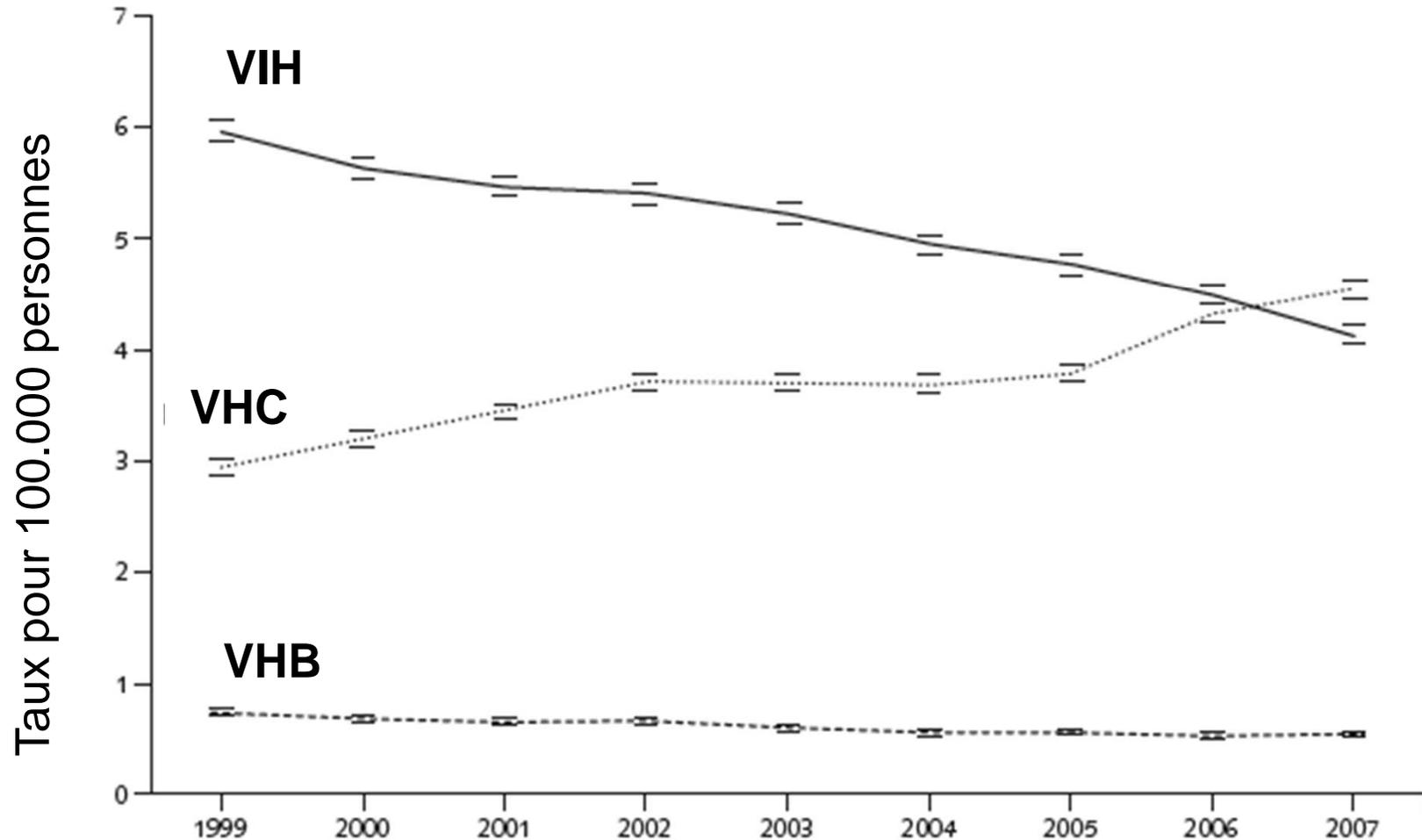
Cornberg M, et al. Liver International 2011;31 (Suppl 2):30-60.

Cozzolongo R, et al. Am J Gastroenterol 2009;104:2740-6.

Sievert W, et al. Liver International 31 Suppl 2:61 -80 DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02540.x.

L'hépatite C est une maladie grave

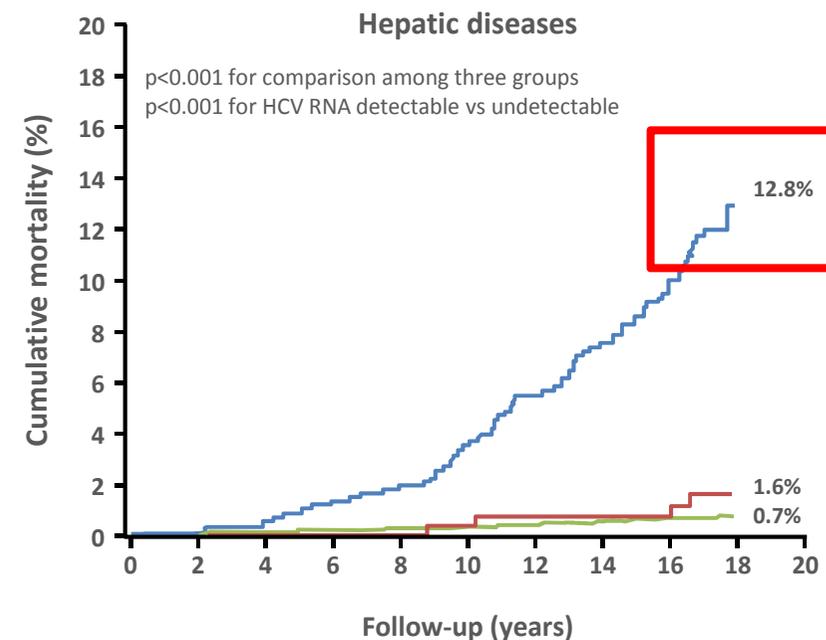
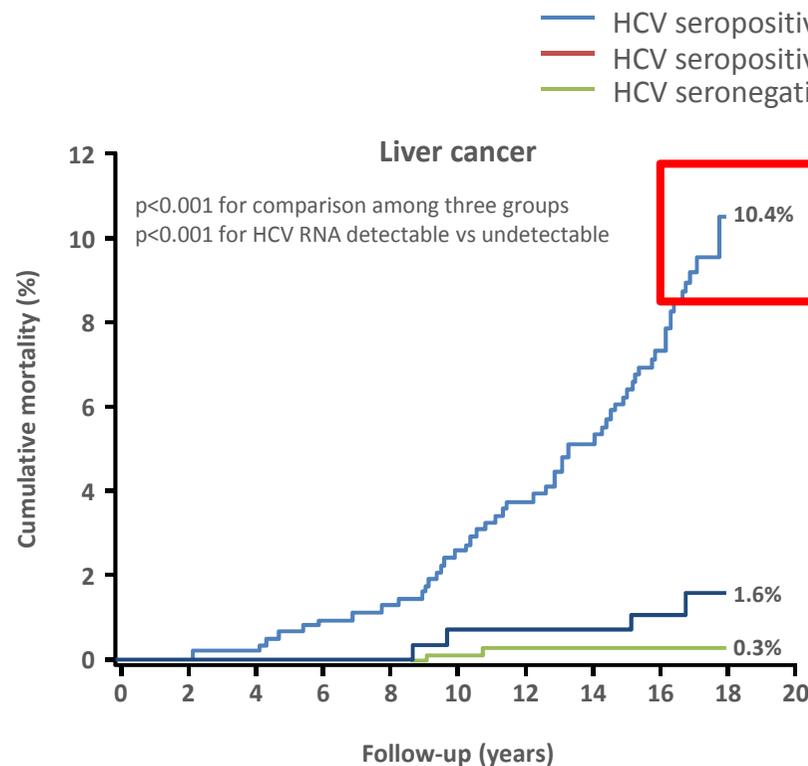
Taux annuel de mortalité ajusté sur l'âge aux US entre 1999 et 2007



Années

Ly et al. Ann Intern Med 2012

Une virémie C persistante est associée à une sur-mortalité hépatique



The REVEAL HCV Cohort Study

23 820 adults, Taiwan
1095 anti-HCV positive; 69.4% with detectable HCV RNA

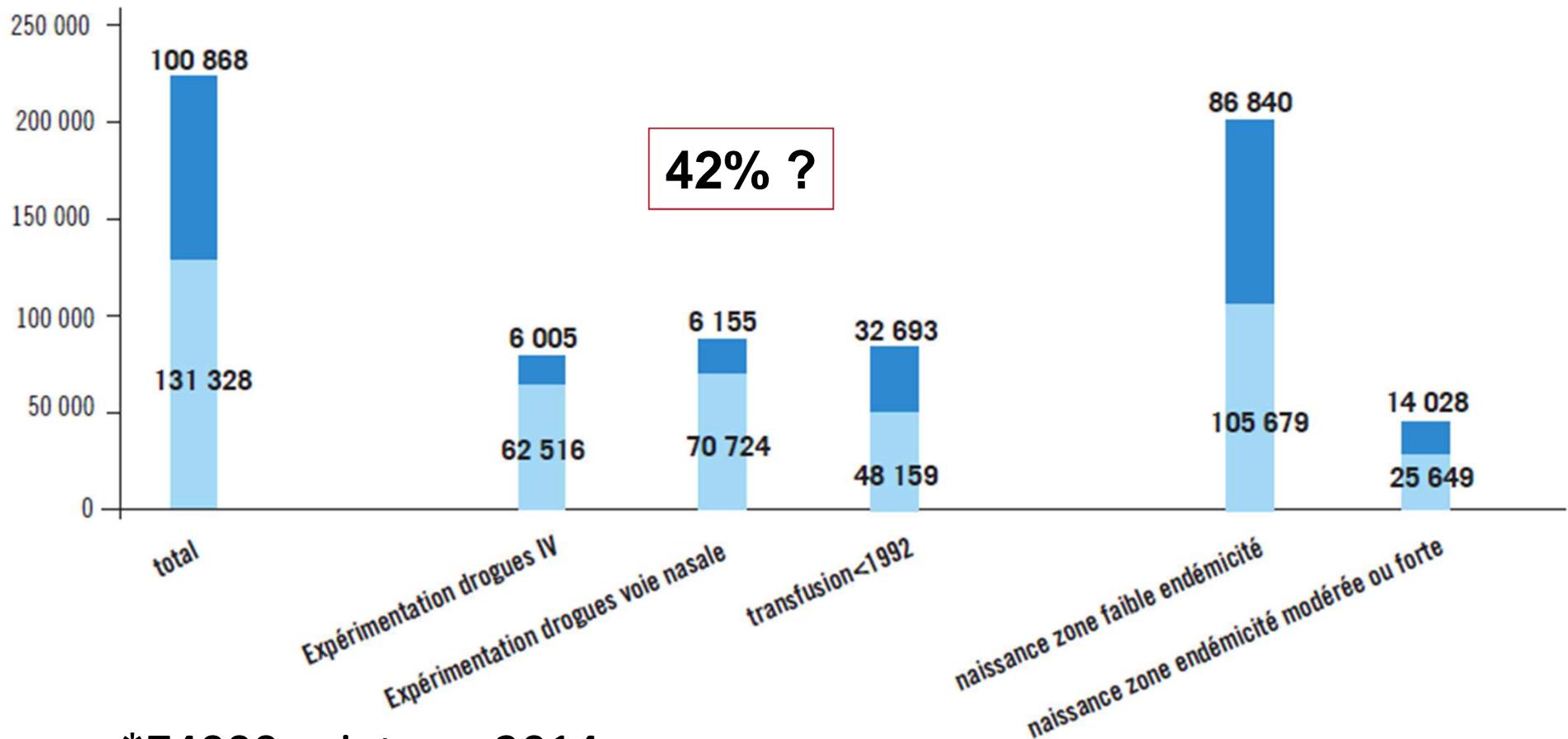
Lee M-H et al, J Infect Dis 2012;206:469–477

Stratégies vers la guérison du VHC

- Dépister l'infection
- Evaluer l'impact hépatique et extra-hépatique
- Traiter et améliorer l'accès au traitement
- Surveiller

Dépistage du VHC: une épidémie cachée*

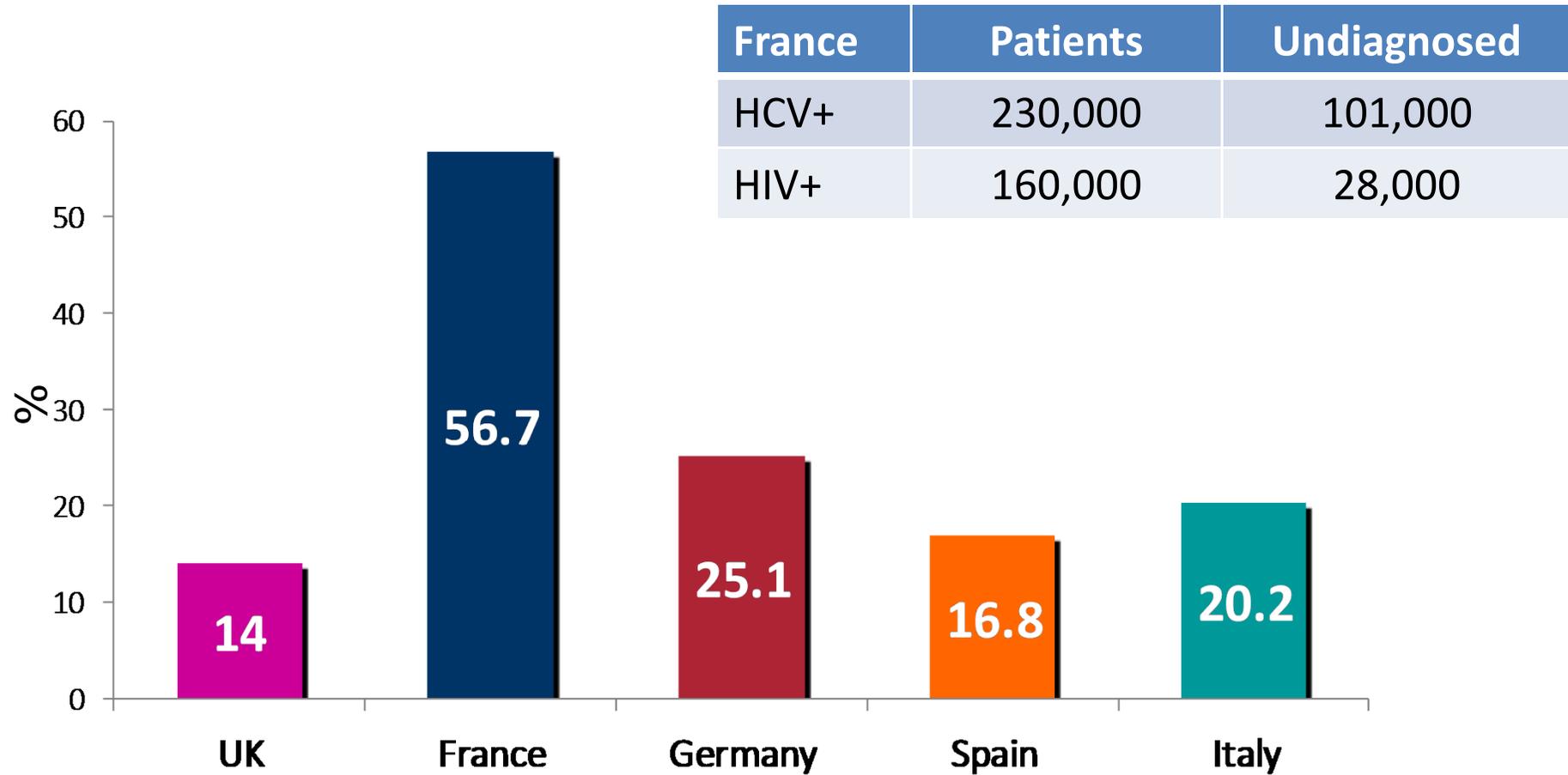
32% blood transfusion before 1992
14% born in intermediate or high endemicity zone
12% experimented (IV or nasal) drugs



*74000 sujets en 2014

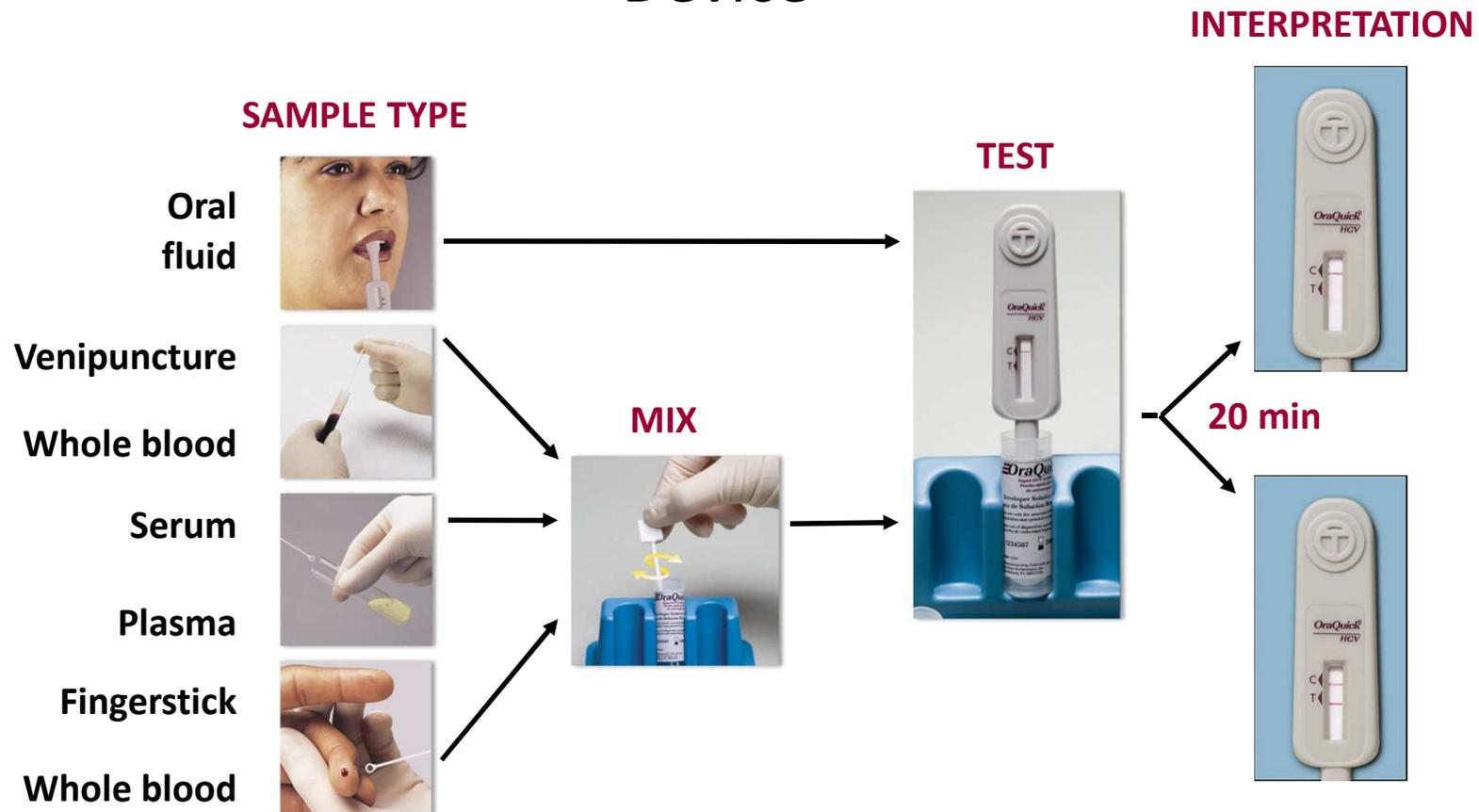
Rapport de recommandations 2014 (ANRS – AFEF)

Dépistage du VHC



Dépistage du VHC: tests “rapides”

Exemple de l'OraQuick[®] HCV Rapid Antibody Test Device



Dépistage du VHC: tests “rapides”

Détection des Anticorps Anti-VHC *OraQuick (OraSure)*

		Statut sérologique vis-à-vis du VHC	
		Séropositif	Séronégatif
OraQuick®	+	121	0
HCV Assay	-	1 ^a	0

^aUn individu faussement négatif (liq. craviculaire)

Sensibilité = 99,2%-100%

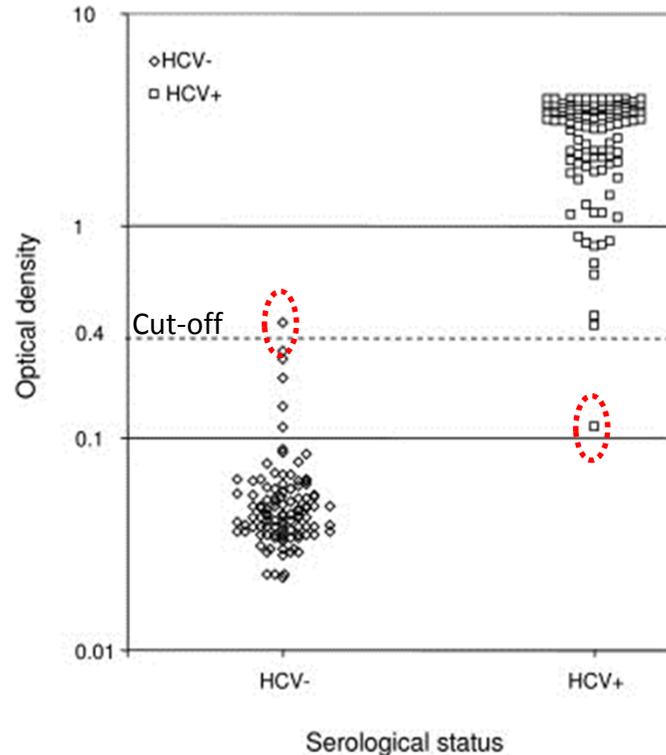
		ELISA VHC	
		Positif	Négatif
OraQuick®	+	1	1 ^a
HCV Assay	-	0	448

^aUn individu faussement positif (sérum et plasma)

Spécificité = 99,8%-100%

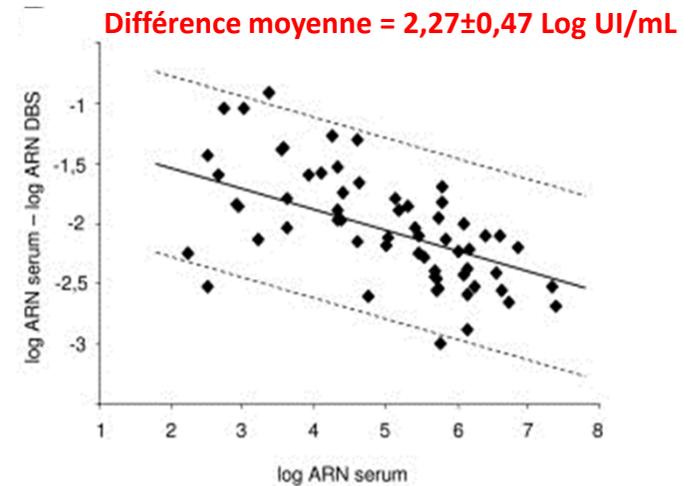
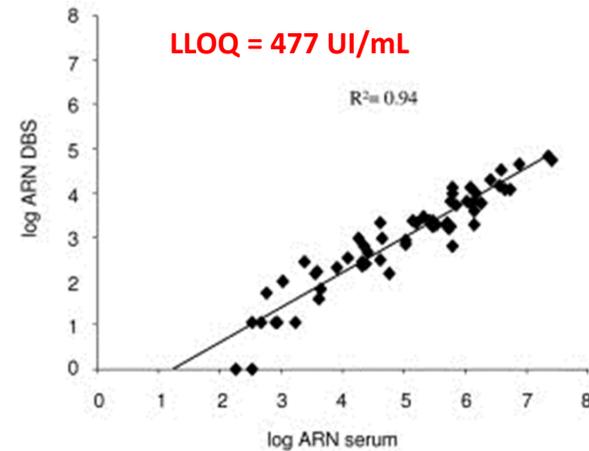
Dépistage du VHC: tests "rapides"

Diagnostic de l'Infection VHC (DBS)

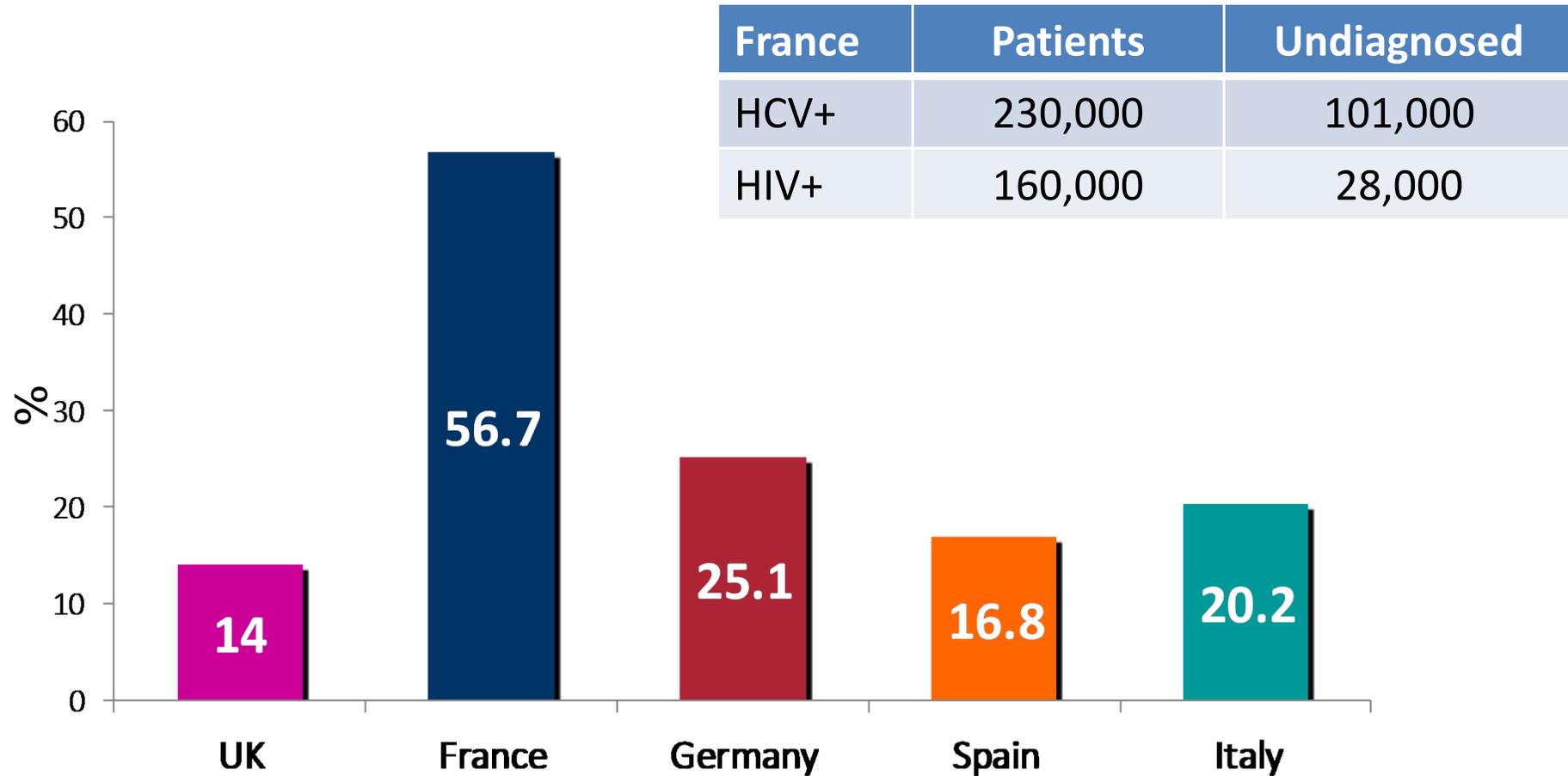


Sensibilité = 99,0%

Spécificité = 98,0%



Dépistage du VHC

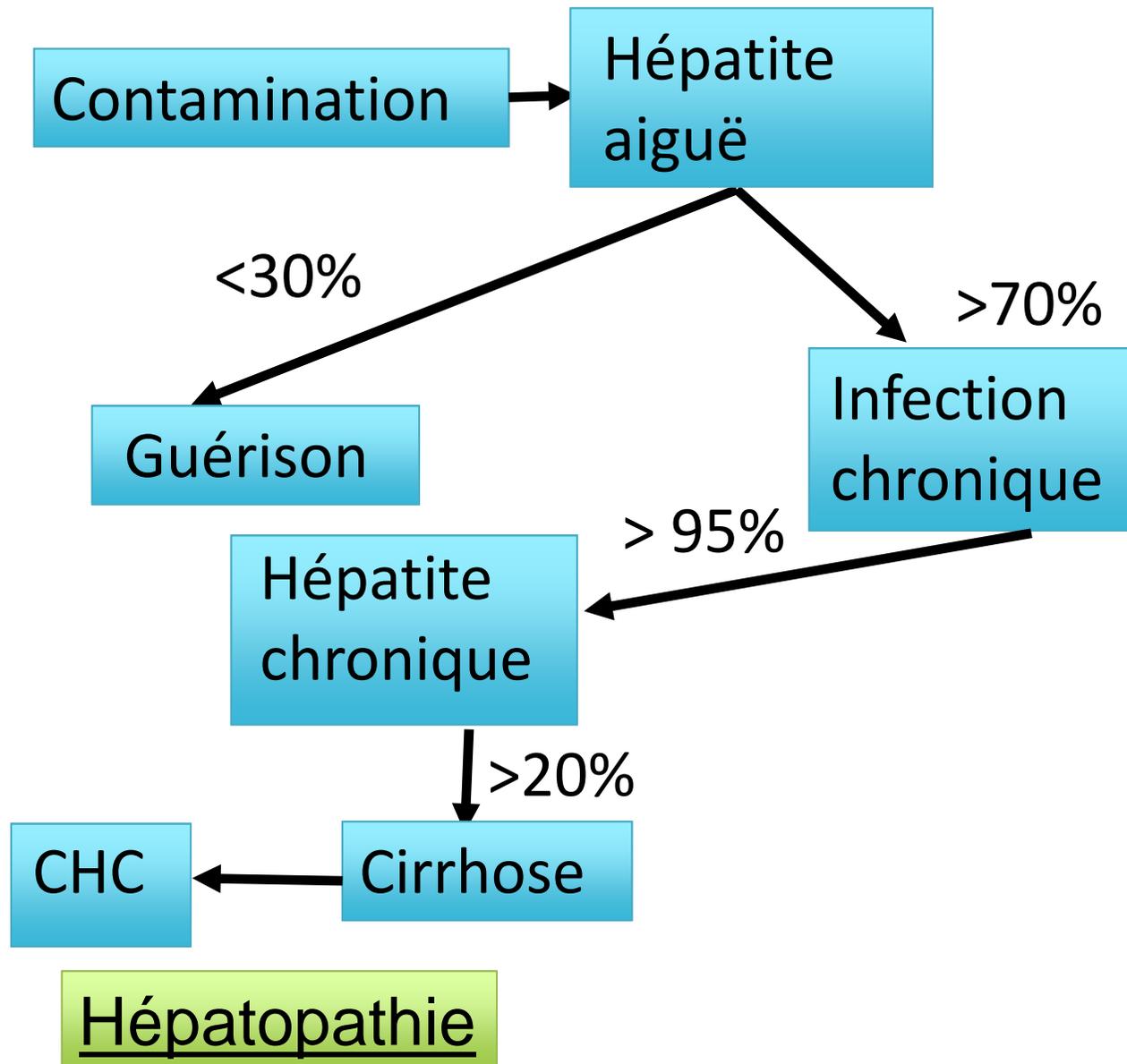


Définir des méthodes et des politiques adaptées (régionales, comportementales...) de dépistage

Stratégies vers la guérison du VHC

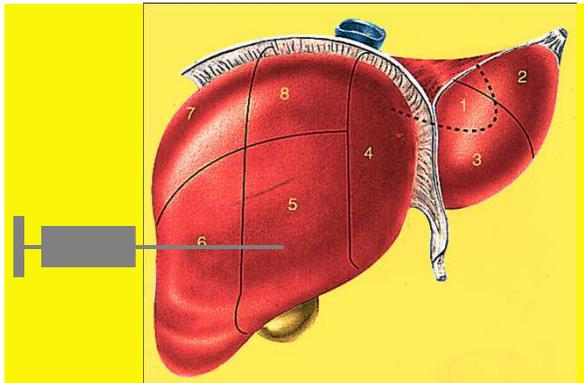
- Dépister l'infection
- Evaluer l'impact hépatique et extra-hépatique
- Traiter et améliorer l'accès au traitement
- Surveiller

L'hépatite C est une maladie hépatique

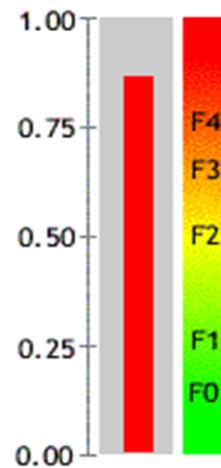


Evaluation des lésions hépatiques

PBH



Tests sanguins



Elastométrie



Evaluation de la fibrose dans l'hépatite C

Past LB F3 or F4	Treatment
or Fibroscan ≥ 9.5 kPa	
or FibroTest ≥ 0.59	
or FibroMètre ≥ 0.63	

Fibroscan < 5.6 kPa	No treatment
or FibroTest < 0.27	
or FibroMeter $< 0,33$	

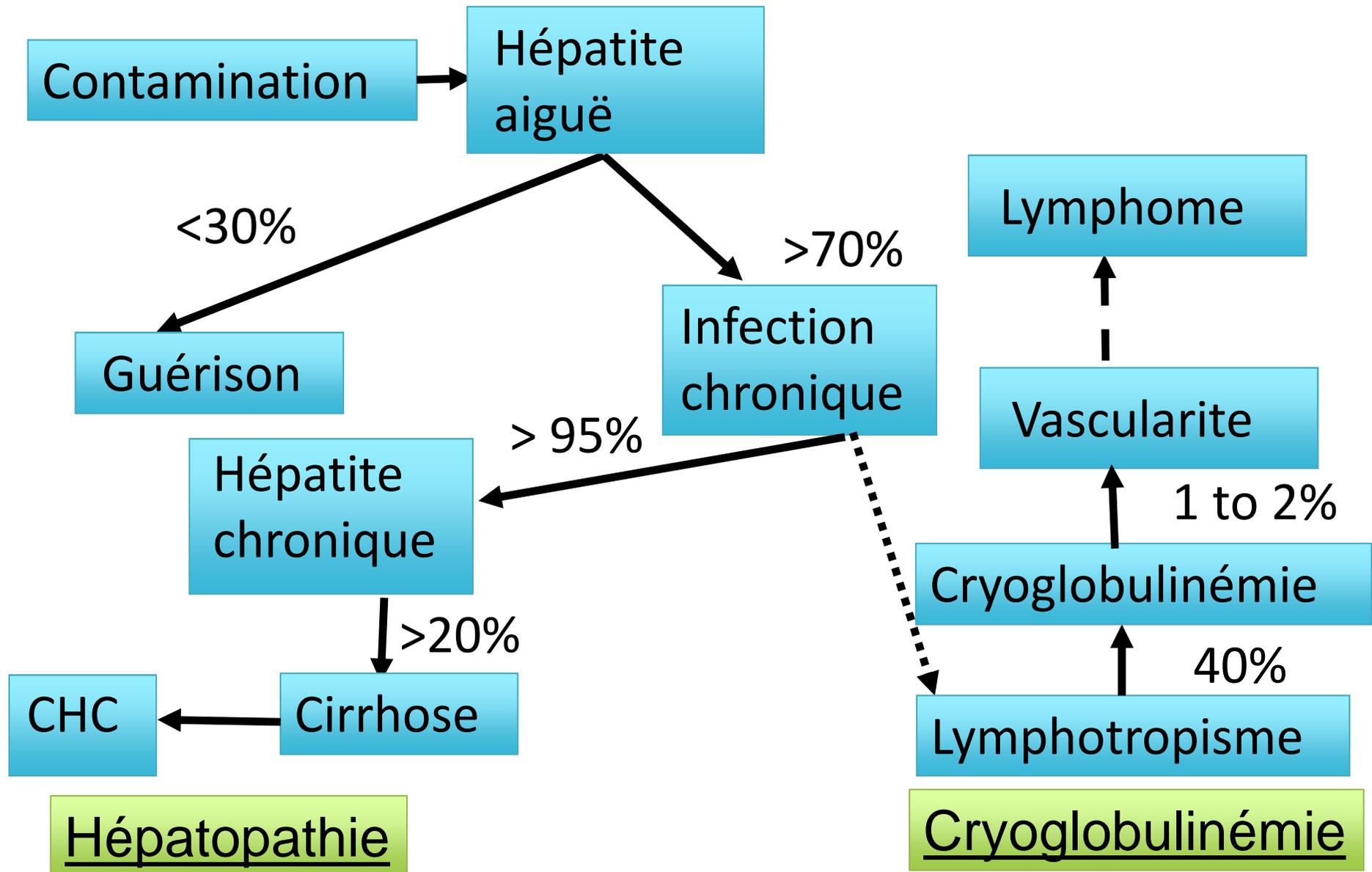
Evaluation de la fibrose dans l'hépatite C

Fibroscan 5.6 – 9.4 kPa	Another test
or FibroTest 0.27 – 0.58	
or FibroMètre 0.33 – 0.62	



Fibroscan 5.6 – 9.4 kPa & Fibrotest ≥ 0.59 or Fibroscan 5.6 – 9.4 kPa & Fibromètre ≥ 0.63	Treatment
FibroTest 0.27 – 0.58 & Fibroscan ≥ 9.5 kPa or Fibromètre 0,33 – 0,62 & Fibroscan ≥ 9.5 kPa	
Fibroscan < 7.1 kPa & Fibrotest < 0.48 or Fibroscan < 7.1 kPa & Fibromètre < 0.41	No treatment
Other cases	Close follow-up

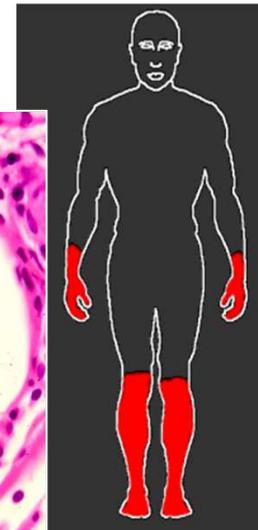
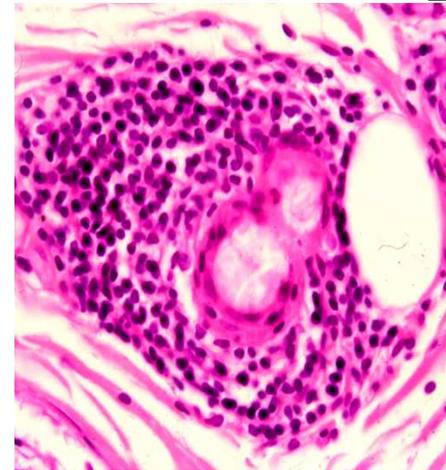
L'hépatite C est une maladie systémique



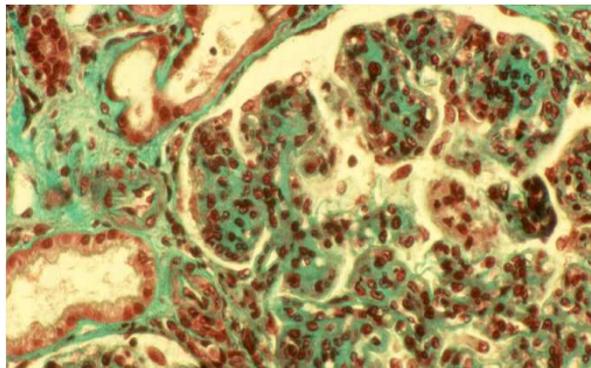
Vascularite Cryoglobulinémique



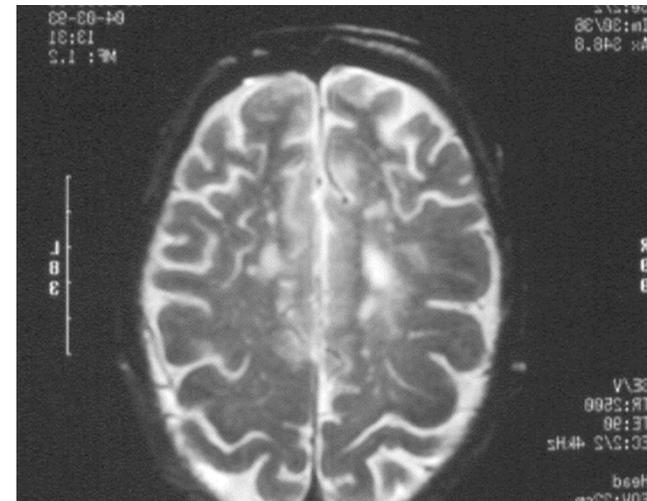
Purpura cutané



Neuropathie périphérique

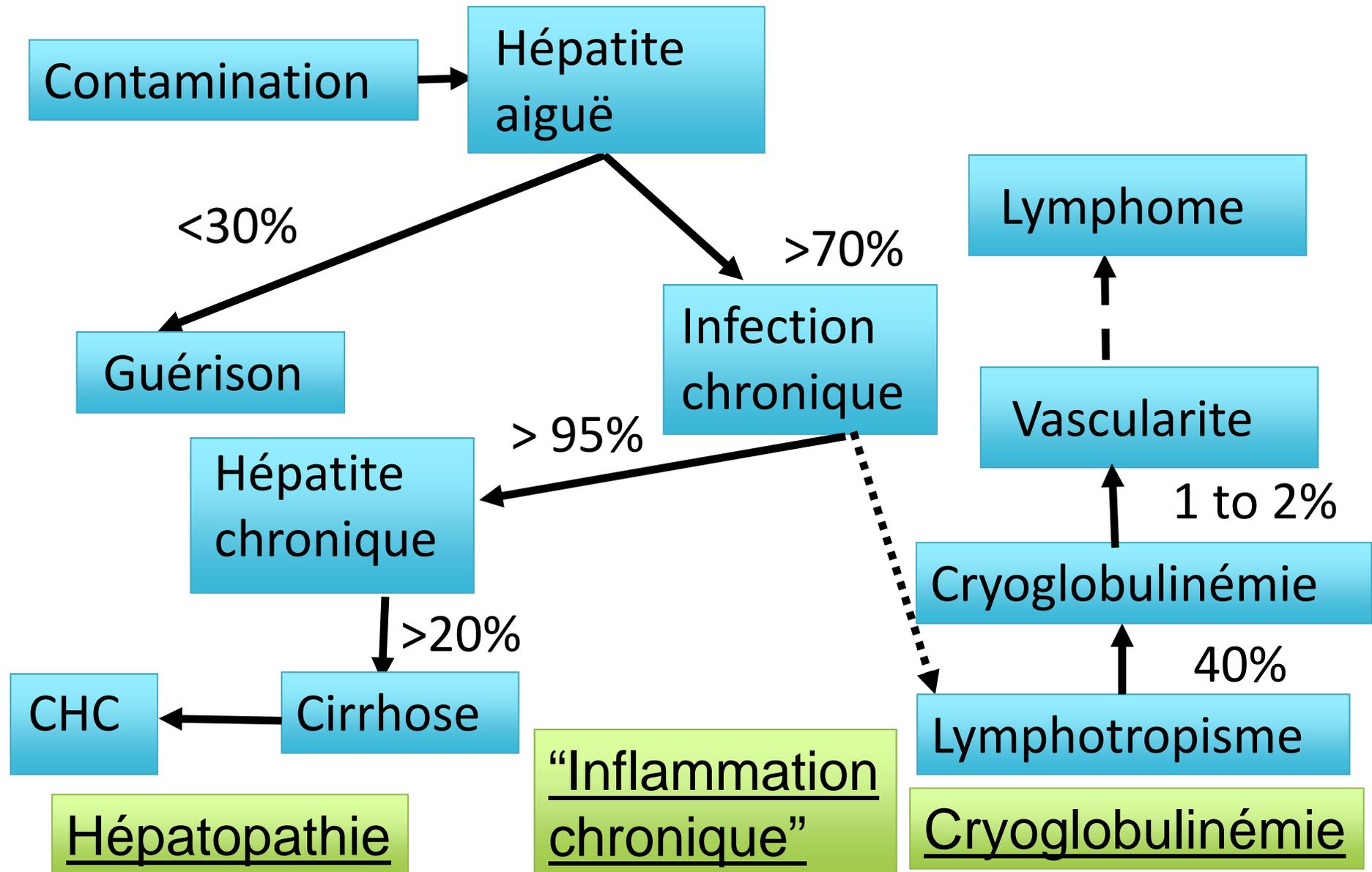


Glomérulonéphrite Membrano-proliferative



Vascularite du système nerveux central

L'hépatite C est une maladie systémique



Une virémie C persistante est associée à une sur-mortalité extra-hépatique

Significant association between HCV and:

- **diabetes** (OR = 1.8)
- **cardio-vascular morbidity** (OR=2.37)
- **cerebro-vascular mortality** (OR= 2.7)
- **renal disease** (HR for ESRD < 59 y= 7.8 vs. 3.2)
- **extra-hepatic** (breast: OR=2) **cancers**

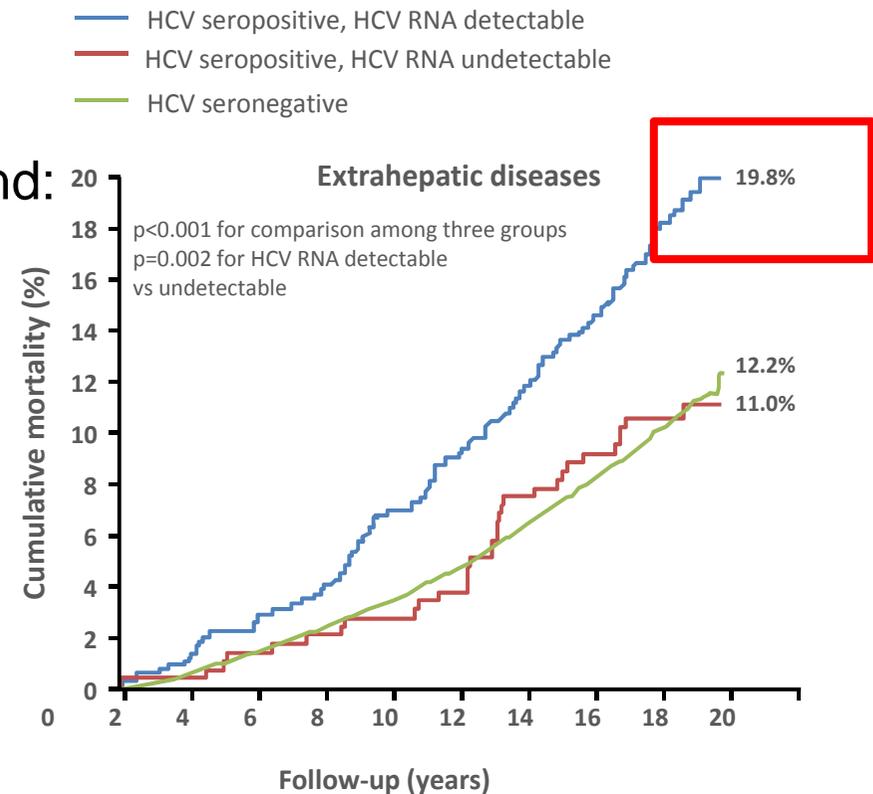
White D et al. J Hepatol 2008;49:831–844

Kakinami L et al. Int J Clin Pract 2013;67:6–13

Lee M-H et al. Stroke 2010;41:2894–2900

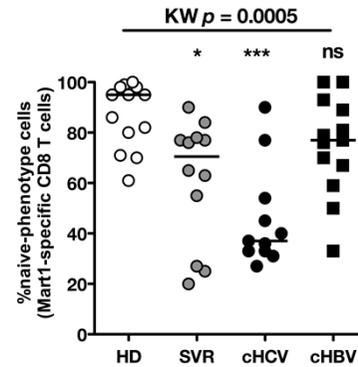
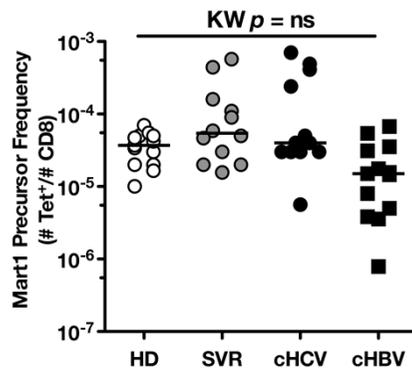
Su F-H et al. Am J Kidney Dis 2012;60:553–560

Su F-H et al. BMC Cancer 2011;11:495



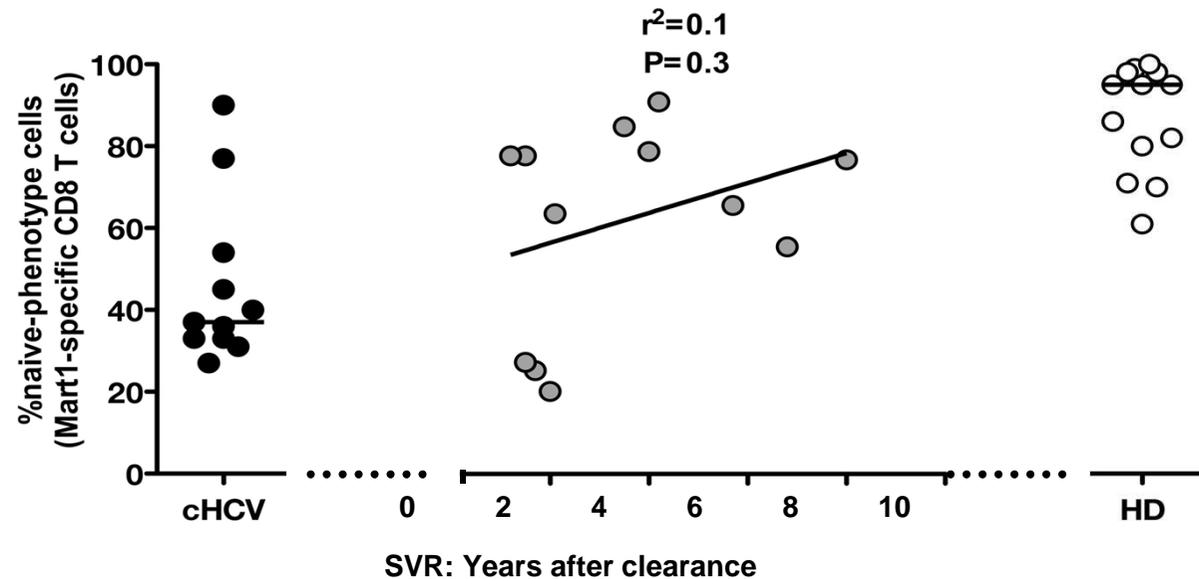
Lee M-H et al, J Infect Dis 2012;206:469–477

Altérations du répertoire pré-immune et VHC



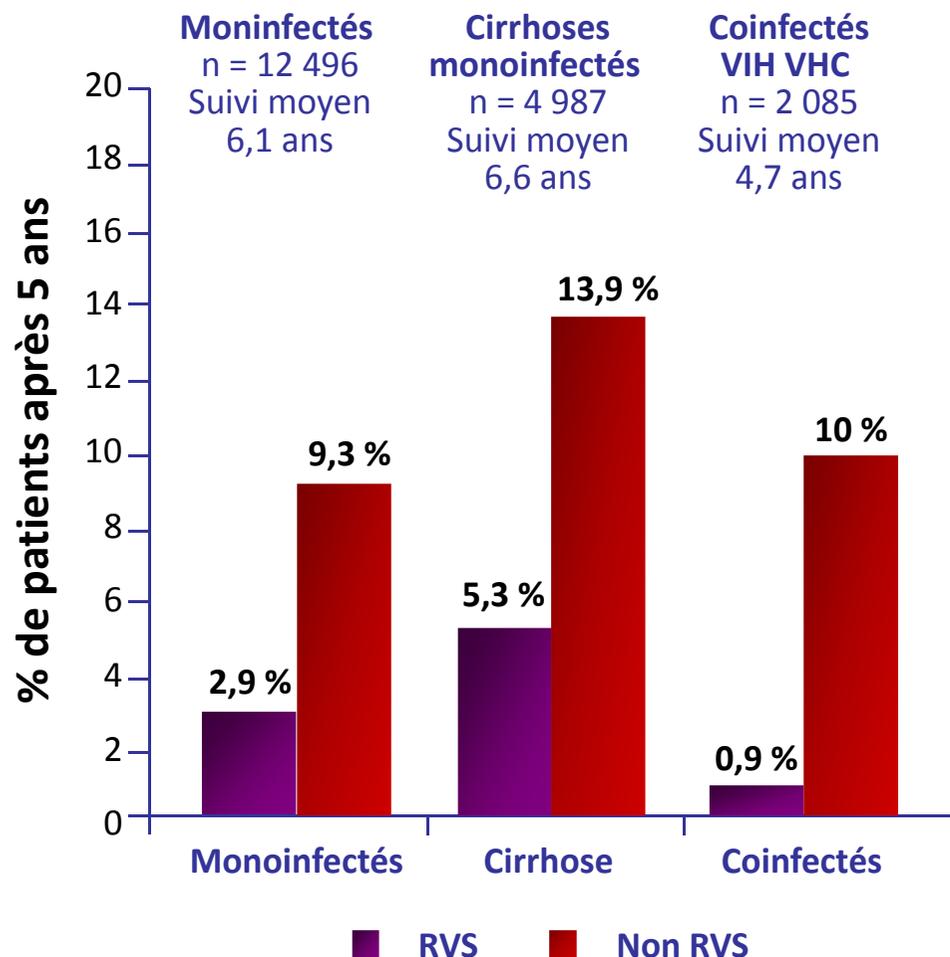
Antigen-inexperienced CD8 T cell populations show a memory-phenotype

Qualitative alterations of the preimmune repertoire are slowly reversible

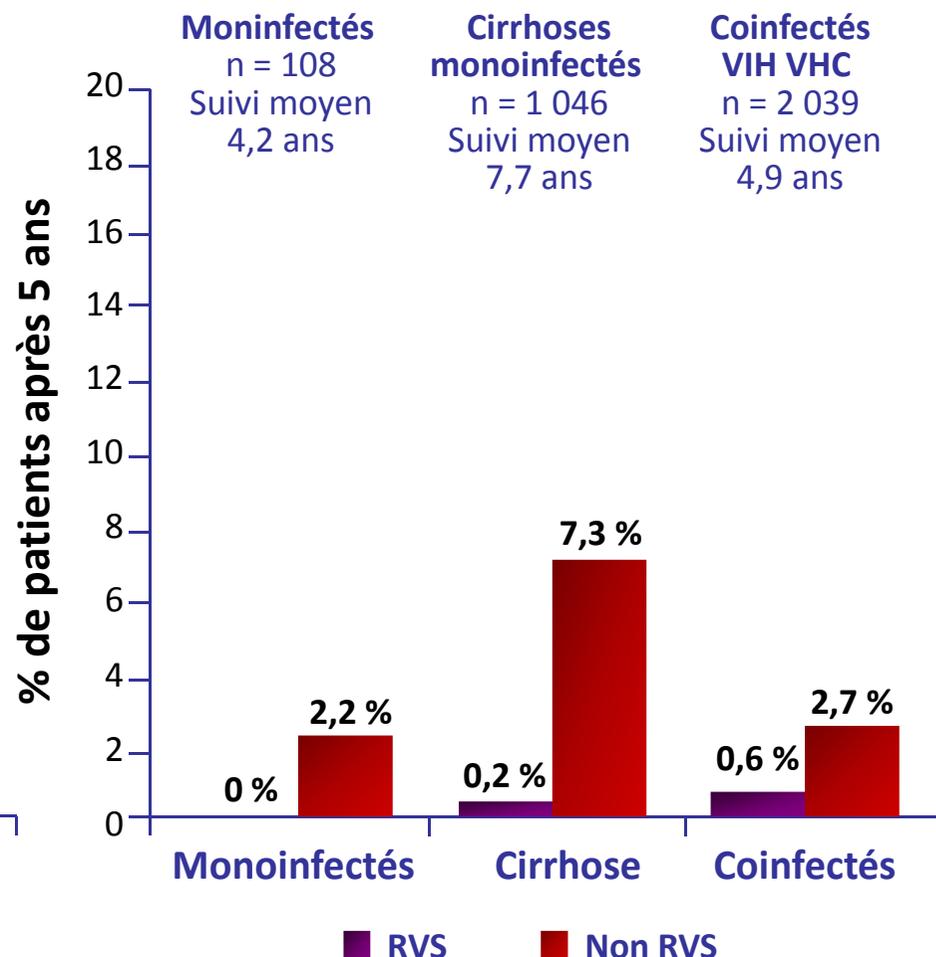


Bénéfices associés à la RVS : méta-analyse de 34 563 patients (1)

Risque de carcinome hépatocellulaire à 5 ans

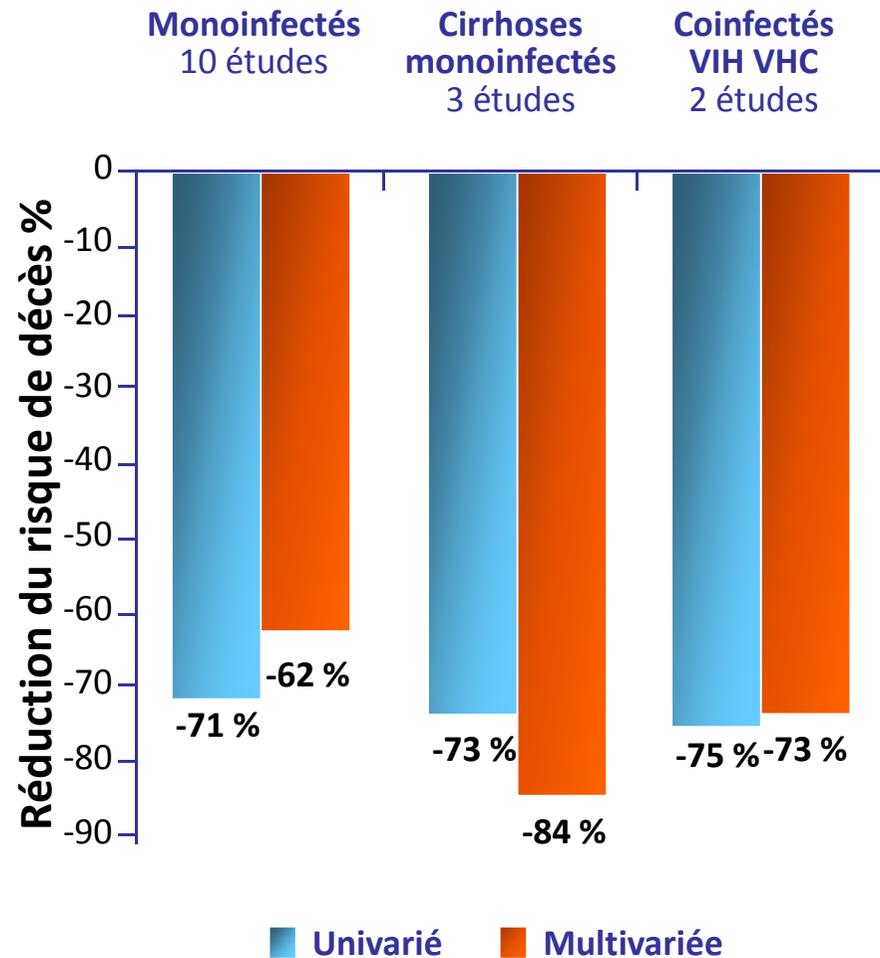


Risque de transplantation hépatique après 5 ans



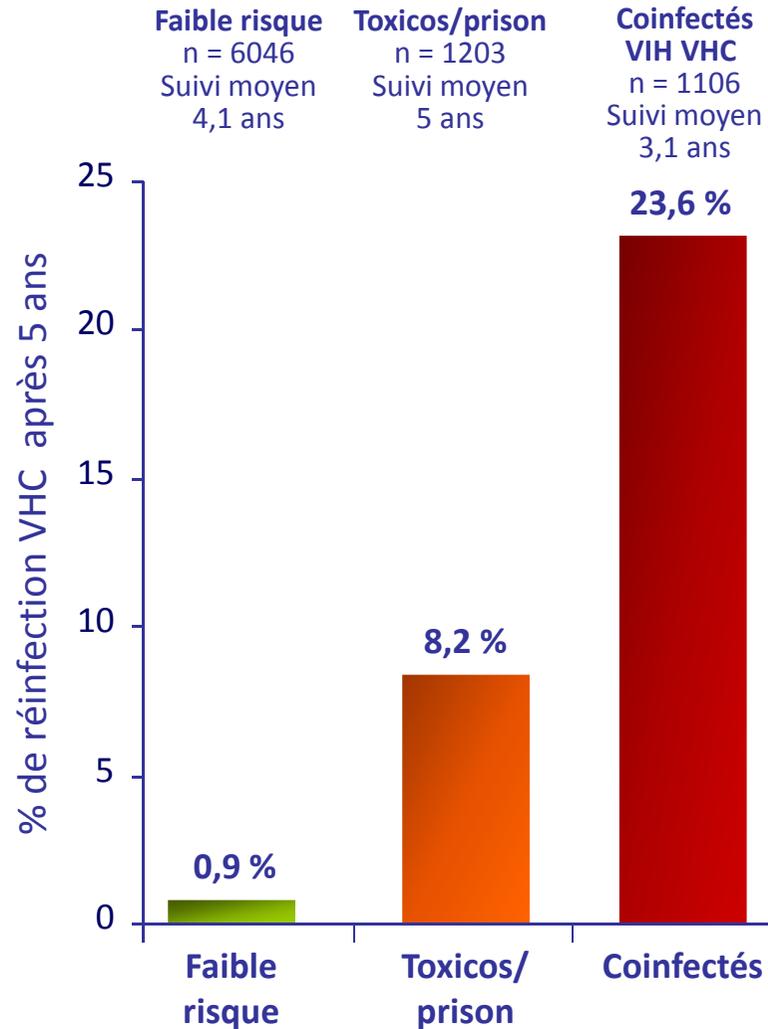
Bénéfices associés à la RVS : méta-analyse de 34 563 patients (2)

Effet de la RVS sur le décès (toute cause)



Bénéfices associés à la RVS : méta-analyse de 34 563 patients (3)

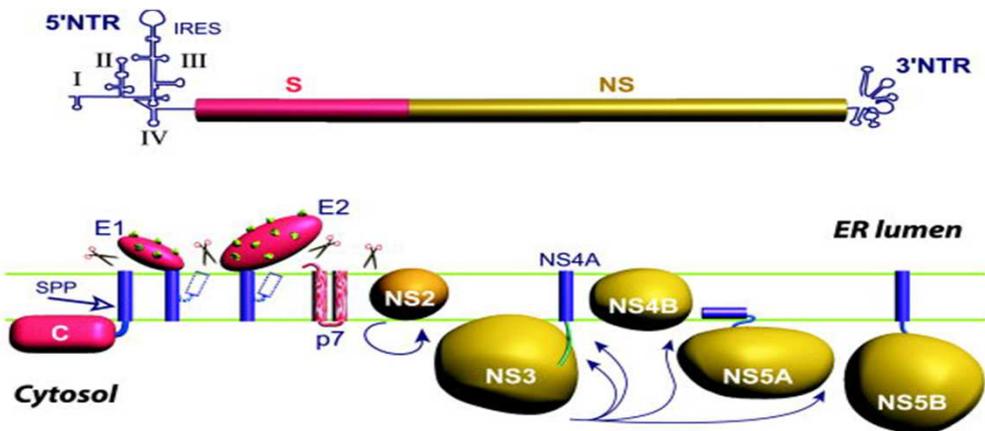
Risque de réinfection VHC post RVS après 5 ans



Stratégies vers la guérison du VHC

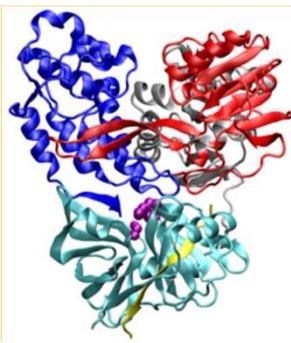
- Dépister l'infection
- Evaluer l'impact hépatique et extra-hépatique
- **Traiter et améliorer l'accès au traitement**
- Surveiller

Les protéines virales

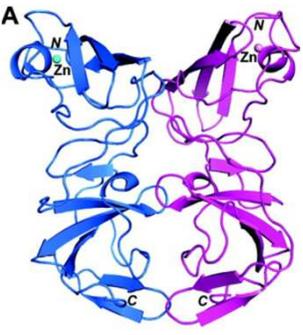


ARN viral
 ↓
 Cytoplasme
 ↓
 Polyprotéine

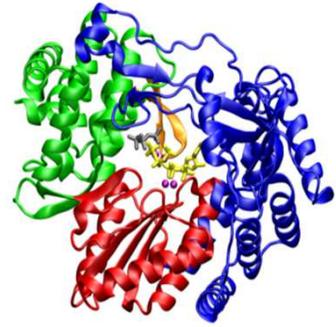
Cibles des antiviraux oraux



**Inhibiteurs de protéase
 -PREVIR**

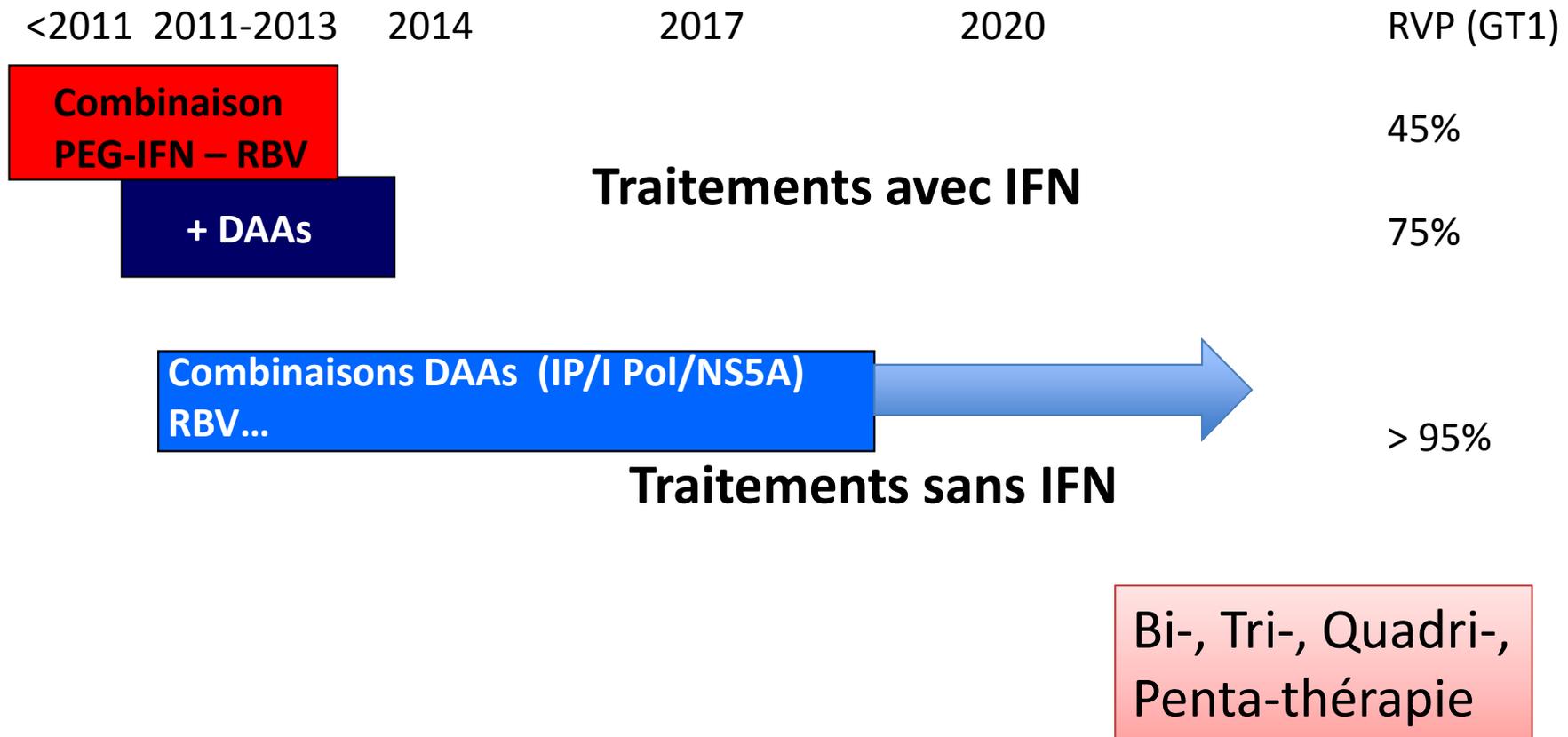


**Inhibiteurs NS5A
 -ASVIR**

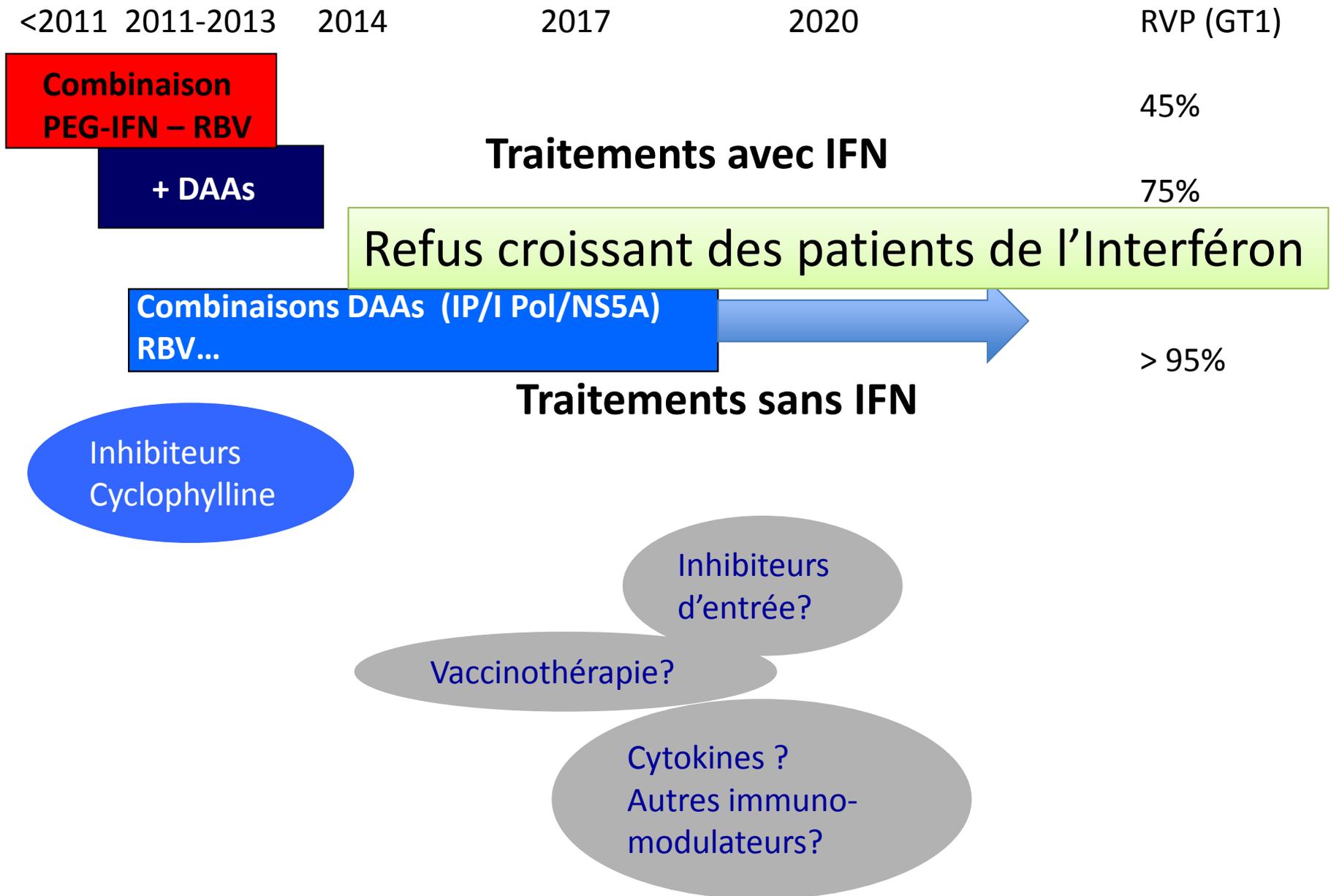


**Inhibiteurs Polymérase NS5B
 -BUVIR**

Traitement de l'hépatite chronique C



Traitement de l'hépatite chronique C



Une guérison presque universelle

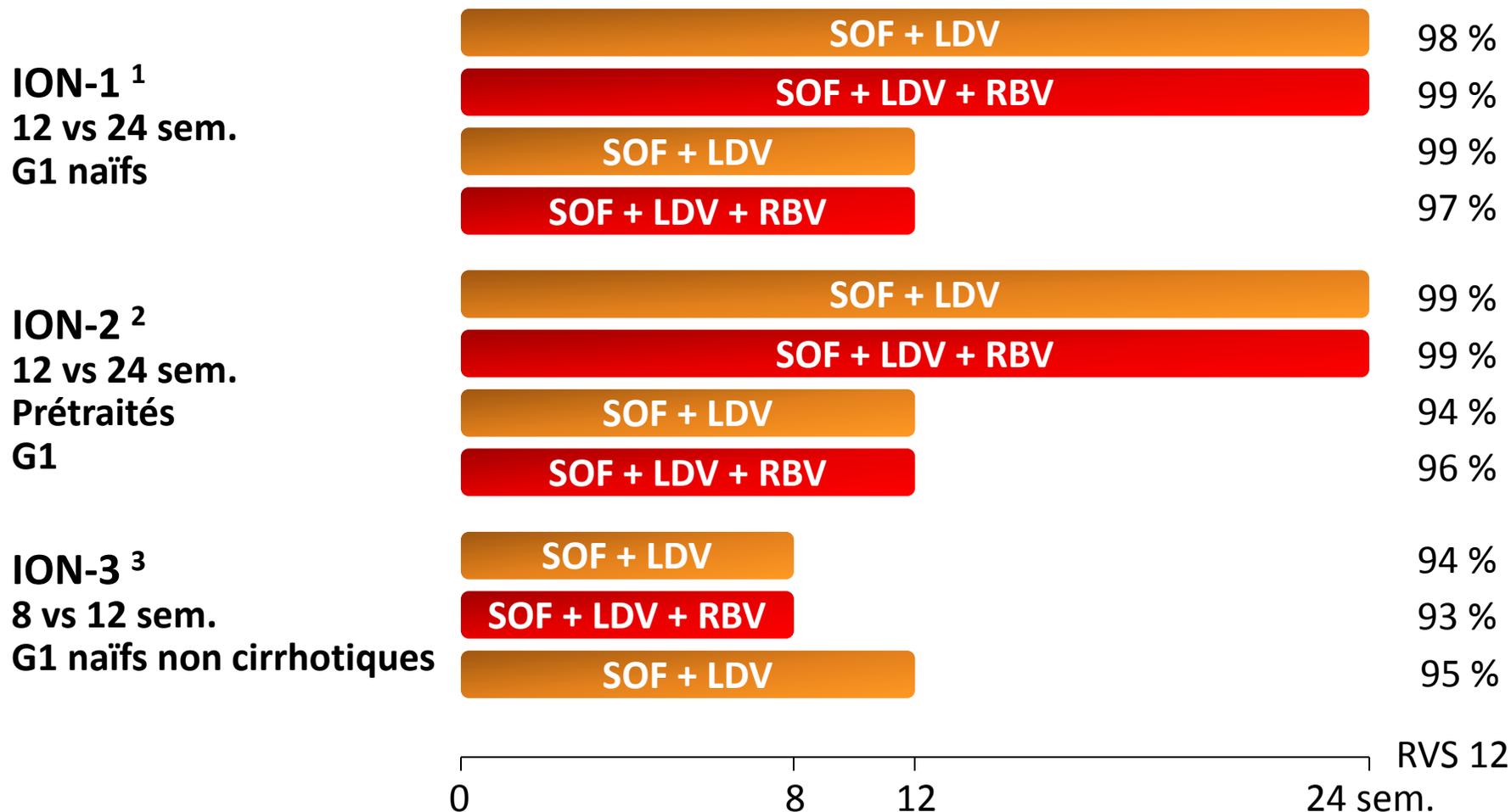
Etudes de phase III de la combinaison ABT450/r, ombitasvir (ABT 267) et dasabuvir (ABT 333)(3D) pour les G1

Etude	Profil des patients	Traitement	RVS12
SAPPHIRE-I (12 semaines)	Naïfs de traitements (n = 631)	3D + RBV (n = 473)	96 %
SAPPHIRE-II (12 semaines)	Prétraités (n = 394)	3D + RBV (n = 297)	96 %
PEARL-II (12 semaines)	GT1b prétraités (n = 179)	3D + RBV (n = 88)	96 %
		3D (n = 91)	100 %
PEARL-III (12 semaines)	GTb1 naïfs de traitements (n = 419)	3D + RBV (n = 210)	99 %
		3D (n = 209)	99 %
PEARL-IV (12 semaines)	GT1a naïfs de traitements (n = 305)	3D + RBV (n = 100)	97%
		3D (n = 205)	90%
TURQUOISE-II (12 & 24 semaines)	GT1 avec cirrhose compensée naïfs et prétraités (n = 380)	3D + RBV, 12 sem. (n = 208)	92 %
		3D + RBV, 24 sem. (n = 172)	96 %

3D = combinaison d'ABT-450/ritonavir (150/100 mg) co-formulé avec l'ombitasvir (ABT-267) (25 mg) une fois par jour et le dasabuvir (ABT-333) (250 mg) 2 fois par jour avec ou sans ribavirine ajustée au poids

Une guérison presque universelle

Résumé des études sofosbuvir/ledipasvir \pm RBV



¹ Mangia A et al., EASL 2014, Abs. O164; ² Afdhal N et al., EASL 2014, Abs. O109;

³ Kowdley KV et al. Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O56 actualisé

Une guérison presque universelle

HCV-TARGET 2.0

N= 2185

	SOF+PR	SOF+R	SMV+SOF	SMV+SOF+R	Total
N patients ayant débuté la thérapie	366	645	697	205	1913
% F4	32%	45%	54%	60%	47%
-Précéd.	12%	51%	55%	52%	43%
Décompens.					
-MELD >15	5%	12%	7%	10%	9%
% naïfs	54%	56%	41%	37%	48%
% échec	46%	44%	59%	63%	52%
-% échec AAD	13%	4%	7%	14%	8%
% arrêt prématuré	2,5%	3,6%	2%	1,4%	2,6%

SOF+PR (G1)

SVR4+ = **82%** (110/135)

Sans cirrhose RVS4+ = **90%** (n=89)

Avec cirrhose RVS4+ = **67%** (n=45)

SMV+SOF±R (G1)

SVR4+ = **89%** (197/222)

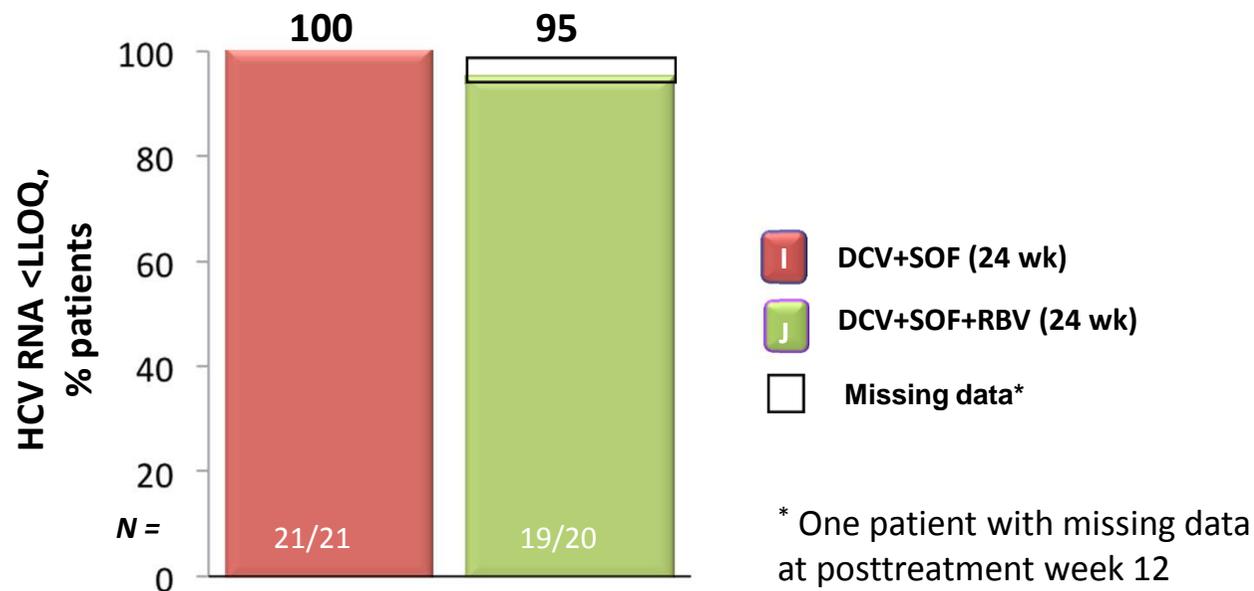
Sans cirrhose RVS4+ = **93%** (n=98)

Avec cirrhose RVS4+ = **85%** (n=124)

Une guérison presque universelle

Retraitement des échecs à la trithérapie

AI444-040: SVR₁₂ in non-responders to triple therapy (mITT)

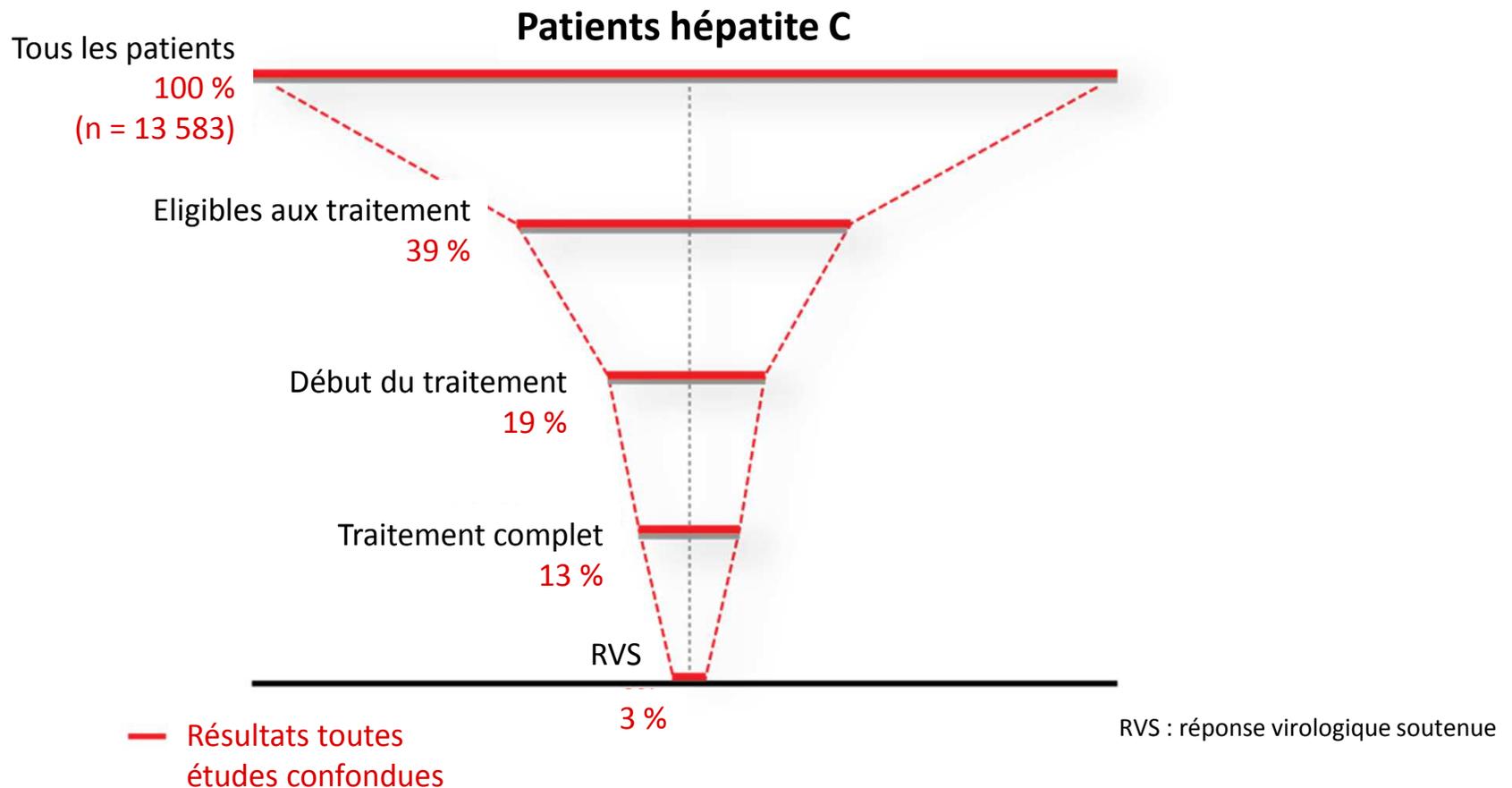


33 of 41 patients had previously received TVR regimens and 8 had received BOC

LLOQ = lower limit of quantitation (25 IU/mL), SOF = sofosbuvir; DCV = daclatasvir; RBV = ribavirin; EOT = end of treatment; SVR = sustained virologic response; PI = protease inhibitor.

Traitements anti-VHC: de la théorie à la pratique

Des efforts dans l'accès aux soins

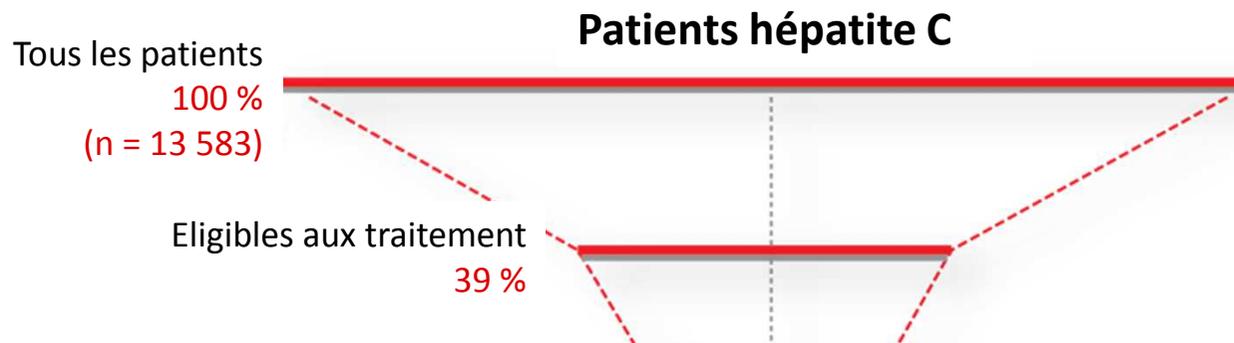


North CS, et al. Gen Hosp Psych 2013;35:122-28.

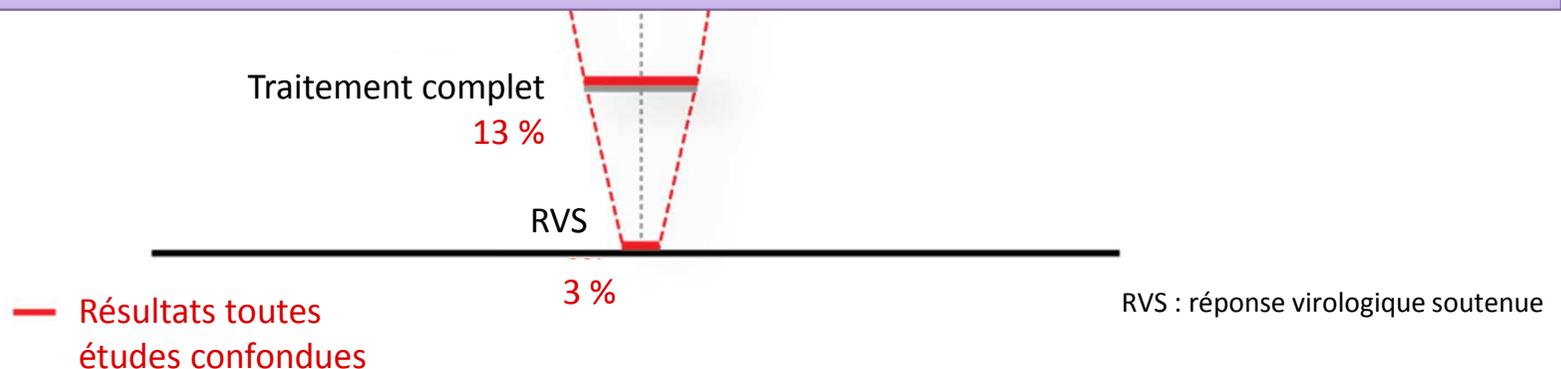
Traitements anti-VHC: de la théorie à la pratique

Des efforts dans l'accès aux soins

40% des patients infectés ne sont pas diagnostiqués en France

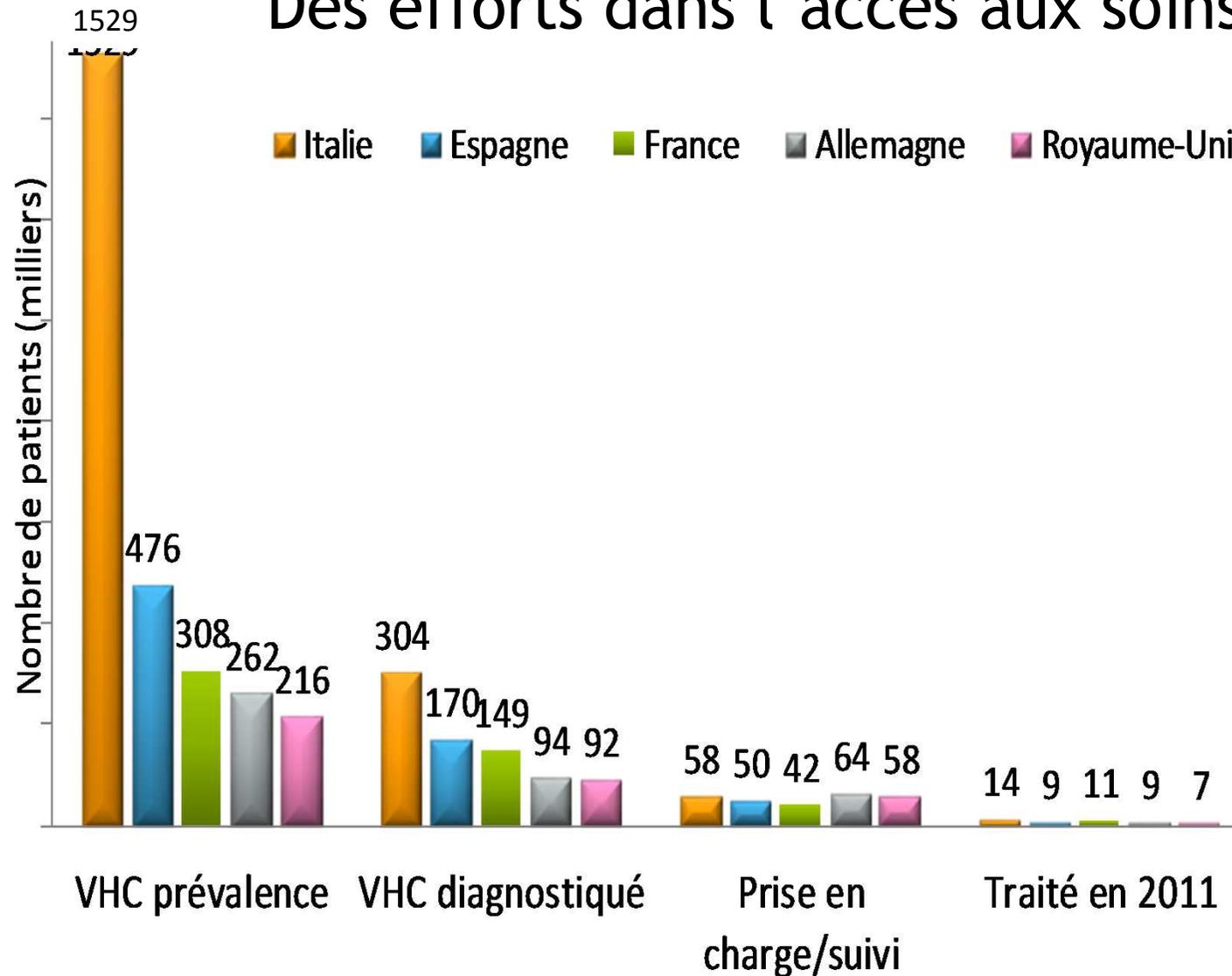


200.000 patients infectés en France (la moitié non diagnostiquée) et 70.000 à traiter



Traitements anti-VHC: de la théorie à la pratique

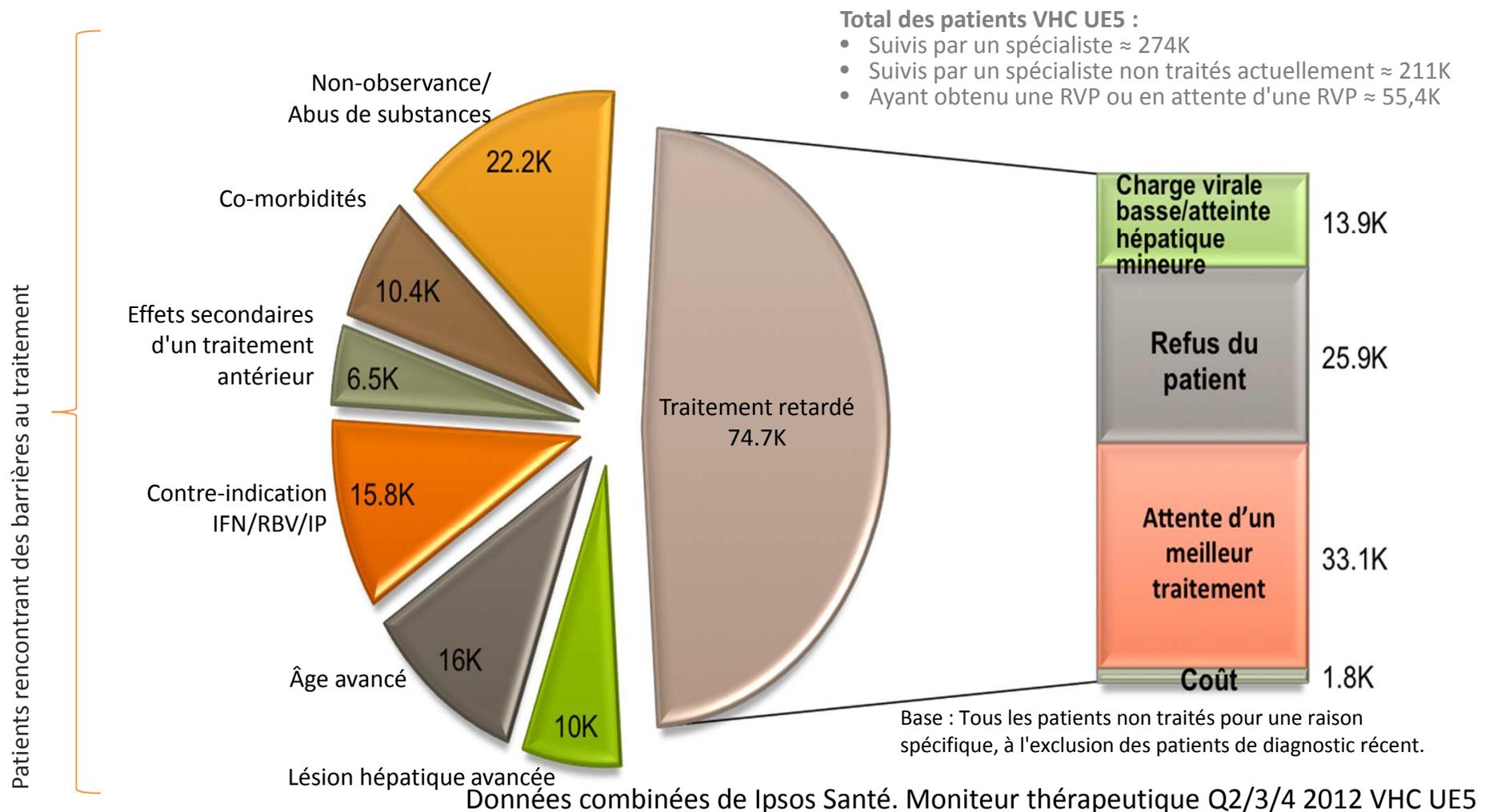
Des efforts dans l'accès aux soins



Traitements anti-VHC: de la théorie à la pratique

Des efforts dans l'accès aux soins

On estime que 211K patients VHC suivis par un spécialiste ne sont pas traités actuellement et que ≈ 156K ont des difficultés de traitement ou le retardent



L'article 48 de la LFSS (12.2013)

Les indications d'un médicament innovant obtenant son AMM seront restreintes aux indications de l'ATU (patients « prioritaires » en attendant que le prix soit fixé par le CEPS

*

Avis d'experts AFEF/ANRS/ANSM et l'article 48 de la LFSS (12.2013)

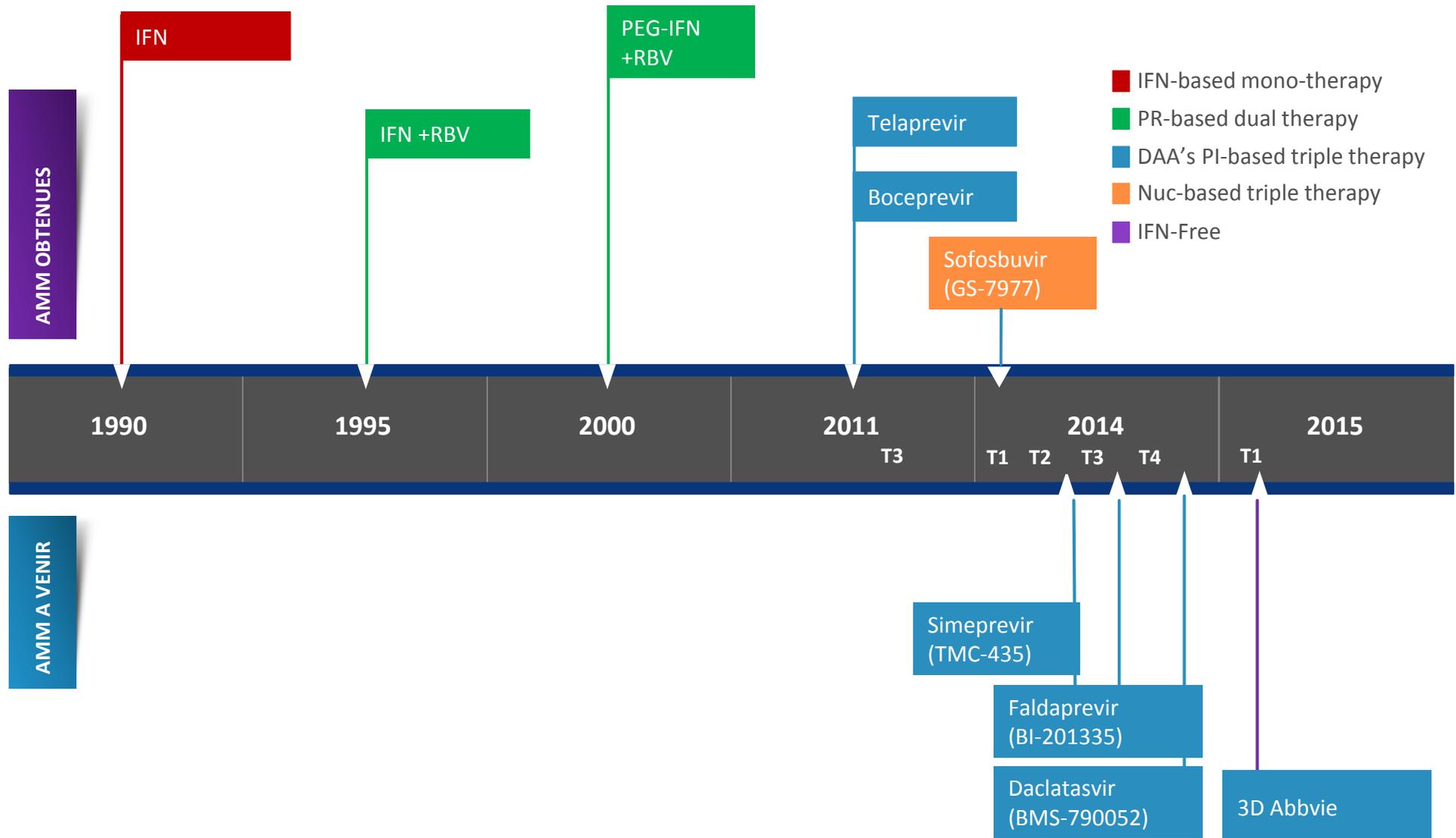
- **Le Sofosbuvir a eu son AMM en 01.2014**
- **Le Simeprevir a eu son AMM en 05.2014**
- **Le Daclatasvir passe d'une ATU de Cohorte (17 mars 2014) à une AMM (27 Août 2014) en association avec le Sofosbuvir +/- ribavirine sur 24 semaines.**

Les patients éligibles à ces nouveaux produits sont :

- **Les patients avec une maladie à un stade avancé (avec Fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC)**
- **Les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique ou rénale**
- **Les patients ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC (ou une transplantation rénale)**

Les patients F0-F2, sans manifestation, pour lesquels la ribavirine et/ou l'interféron sont contre-indiqués, n'entrent pas dans cette ATU de cohorte.

Les principales AMM européennes en 2014



Les recommandations américaines 2014

1. Recommended regimen for treatment-naive patients with HCV genotype 1 who are eligible to receive IFN.

Daily sofosbuvir (400 mg) and weight-based RBV (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [>75 kg]) plus weekly PEG for 12 weeks is recommended for IFN-eligible persons with HCV genotype 1 infection, regardless of subtype.

Rating: Class I, Level A

2. Recommended regimen for treatment-naive patients with HCV genotype 1 who are not eligible to receive IFN.

Daily sofosbuvir (400 mg) plus simeprevir (150 mg), with or without weight-based RBV (1000 mg [<75 kg] to 1200mg [>75 kg]) for 12 weeks is recommended for Interferon ineligible patients with HCV genotype 1 infection, regardless of subtype.

Rating: Class I, Level B

3. The following regimens are *NOT recommended* for treatment naive patients with HCV genotype 1.

PEG/RBV with or without telaprevir or boceprevir for 24 to 48 weeks

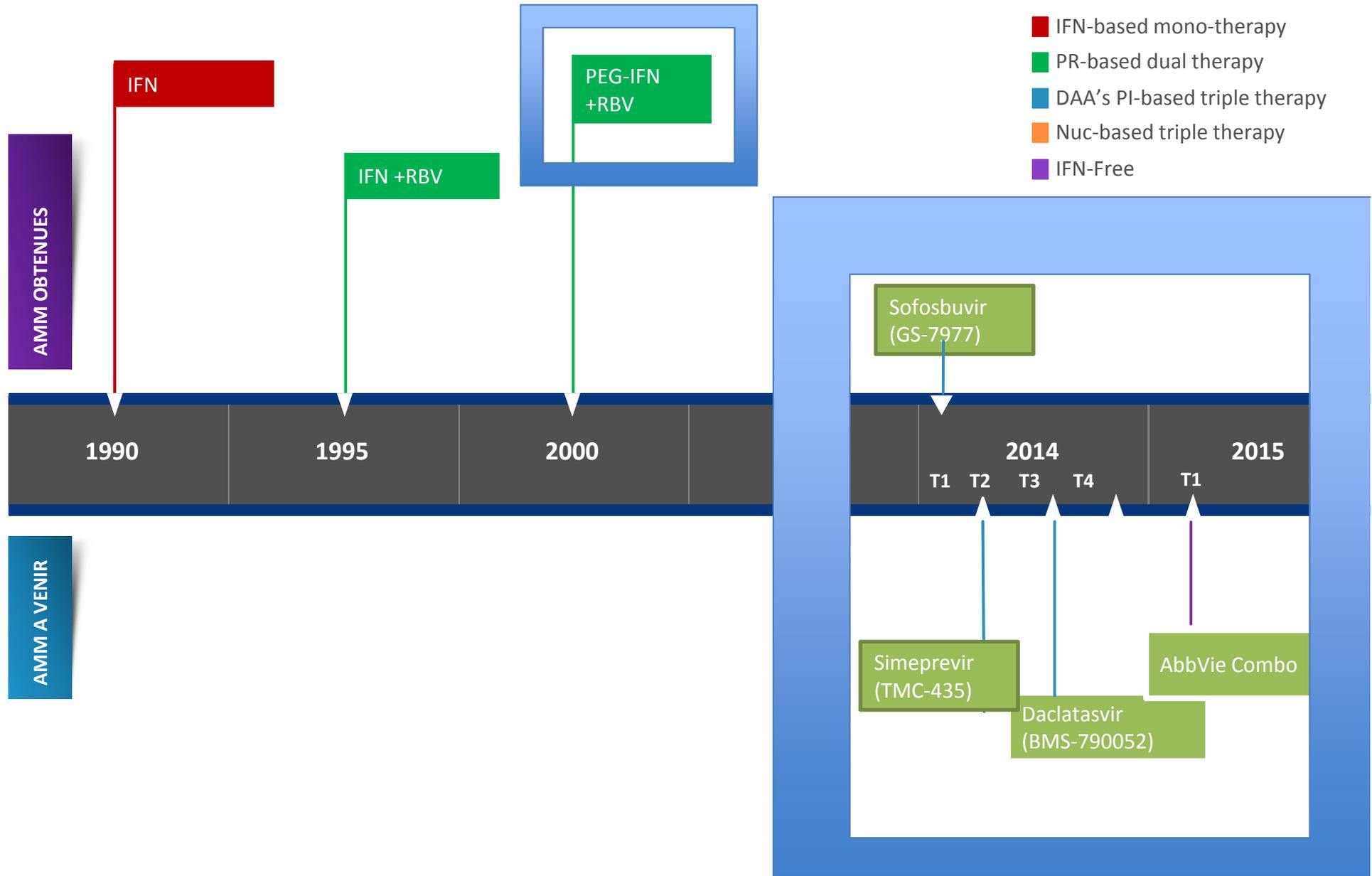
Rating: Class IIb, Level A

Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA

Rating: Class III, Level A



Les principales AMM européennes



EASL Guidelines Avril 2014

Grading of evidence	Notes	Symbol
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low or very low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is uncertain	C

Grading of recommendation	Notes	Symbol
Strong recommendation warranted	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1
Weaker recommendation	Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted Recommendation is made with less certainty; higher cost or resource consumption	2

	Option 1	Option 2	Option 3	Option 4	Option 5	Option 6
GT 1	P/R + SOF 12w A1	P/R + SIM A1	P/R + DCV 24w B1	SOF + R 24w B2	SOF + SIM B1	SOF + DCV 12w/24w B1
GT 2	SOF + R 12w A1 SOF + R 16w/20w B1	P/R + SOF Cirrh./Exper. 12w B1	-	-	-	-
GT 3	P/R + SOF 12w A2	SOF + R 24w A2	SOF + DCV 12w/24w B1	-	-	-
GT 4	P/R + SOF 12w B1	P/R + SIM B1	P/R + DCV 12w/24w B1	SOF + R 24w C2	SOF + SIM 12w B2	SOF + DCV 12w/24w B2

Avis d'experts AFEF Septembre 2014

En résumé



SOF + PR 12 sem.: G1a/b naïfs; G2 (en échec PR); G3-4-5-6

SOF + DCV 12-24 sem.: G1a/b naïfs et en échec trithérapie ;
G2-3-4-5-6

SOF + SIM 12 sem.: G1/G4 (naïfs et en échec PR)

SOF + RBV 12/16 sem.: G2 (naïfs/en échec PR)

SOF + RBV 24 sem.: G3-4

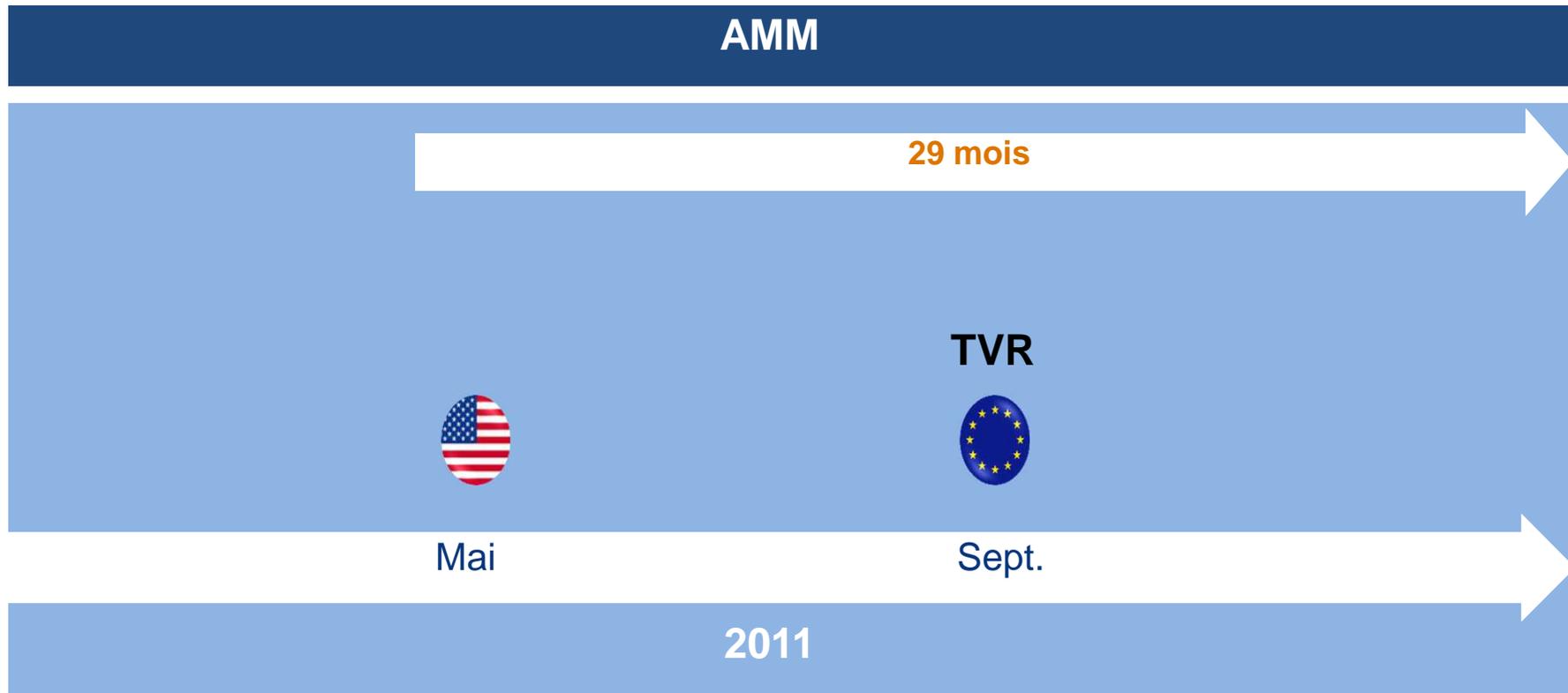
Ne sont plus recommandées les combinaisons suivantes:

SIM + PR (12+12): G4

TVR + PR (12+12 ou 36): G1

BOC + PR (24, 36 ou 48): G1

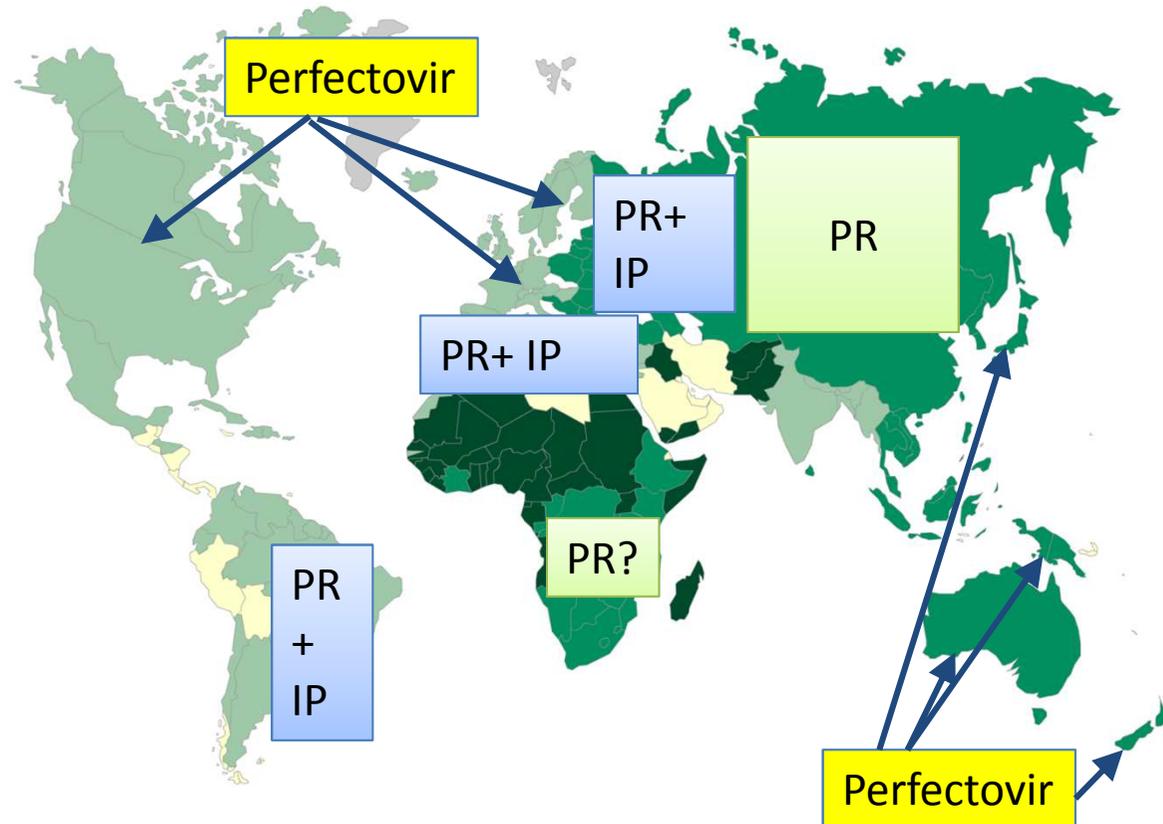
Disparités régionales et VHC



- AMM européenne ne signifie pas remboursement au niveau national
- AMM européenne pour les nouveaux DAA: 2014-2015
- → accès en 2015–2016 pour certains pays

*TVR était disponible mais non remboursé jusqu'à l'obtention le 16 mars 2012 de l'avis positif du NICE UK

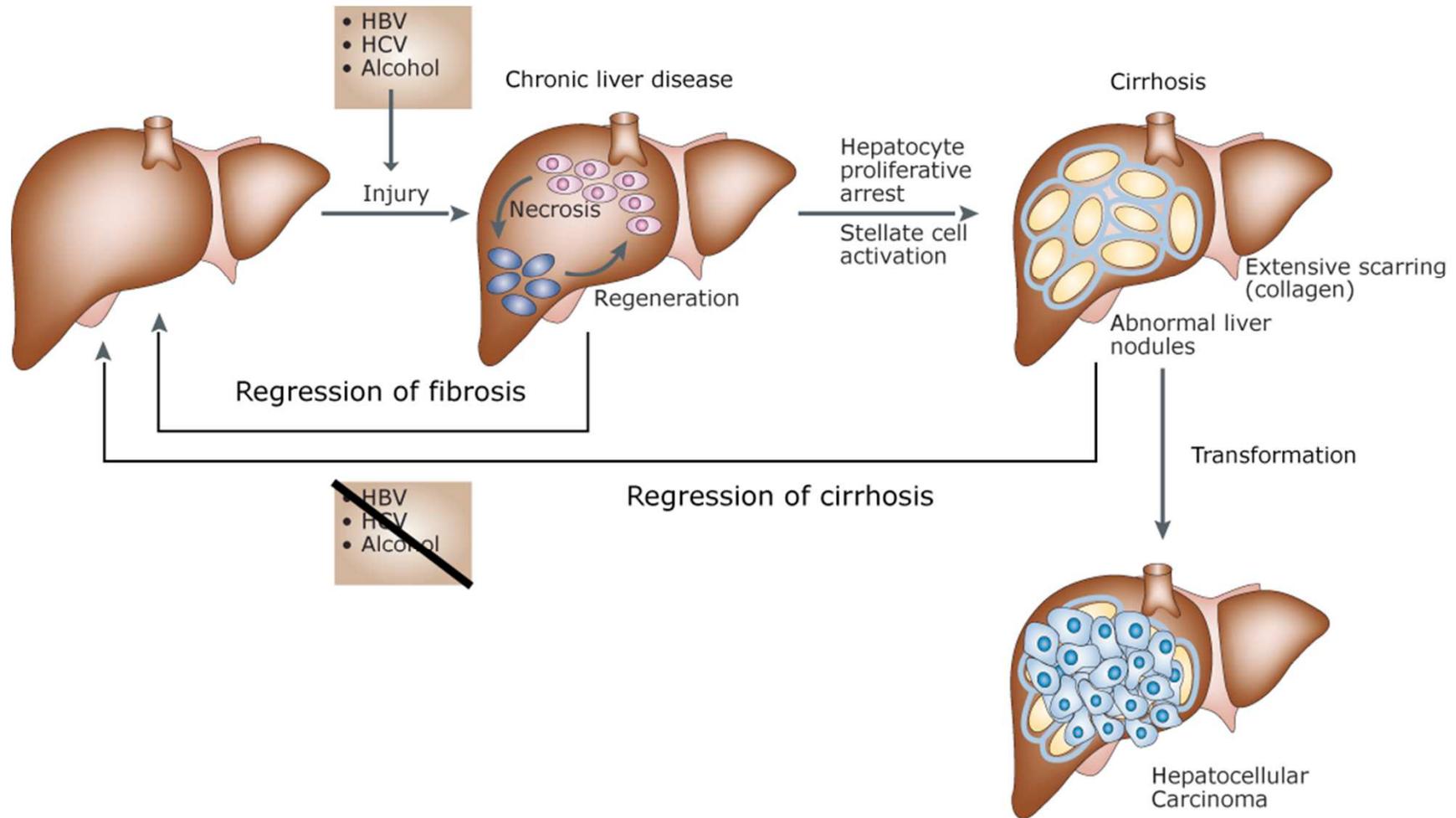
Disparités régionales et VHC



Stratégies vers la guérison du VHC

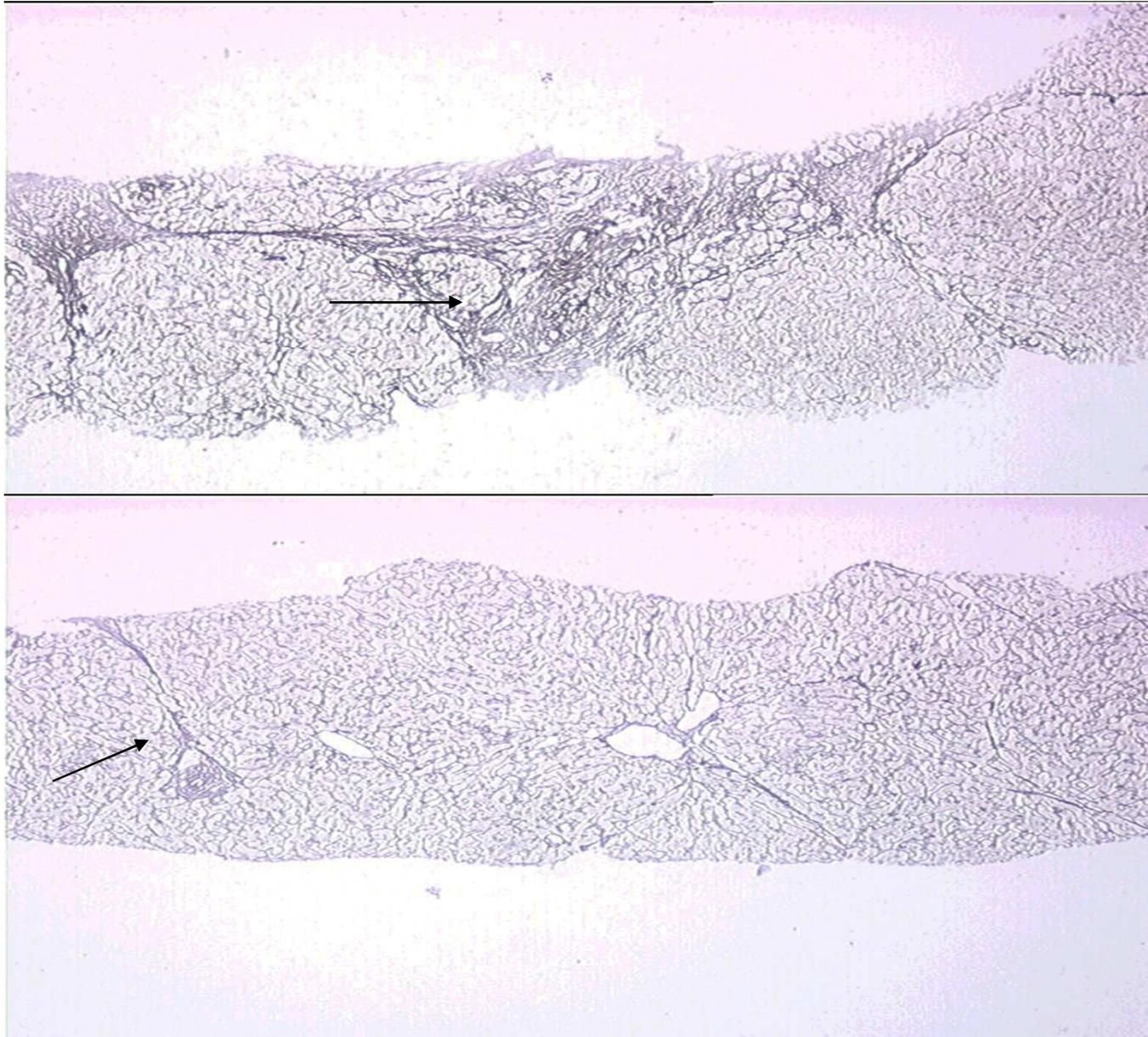
- Dépister l'infection
- Evaluer l'impact hépatique et extra-hépatique
- Traiter et améliorer l'accès au traitement
- Surveiller

Réversibilité des cirrhoses



Adapted from Farazi PA et al. 2006

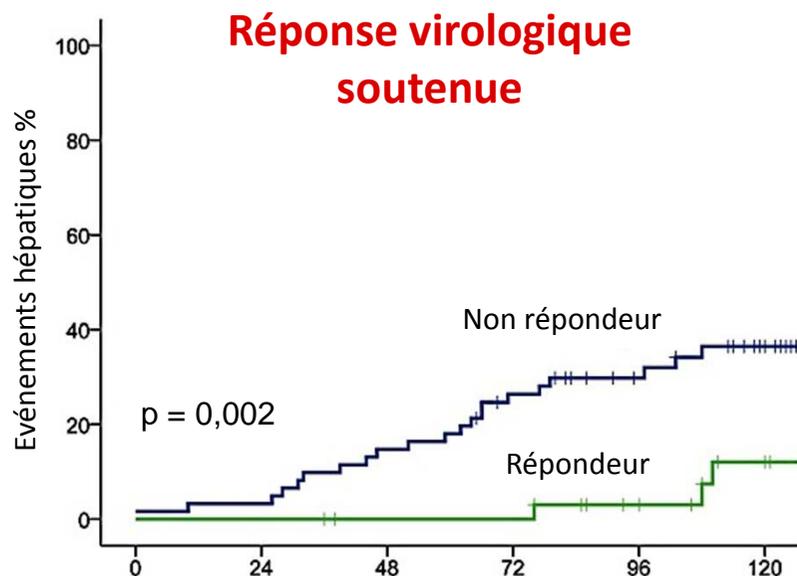
Réversibilité des cirrhoses virales C



La RVS permet la réversibilité de la cirrhose et la disparition de la morbi-mortalité d'origine hépatique

Incidence à 10 ans des événements hépatiques

A

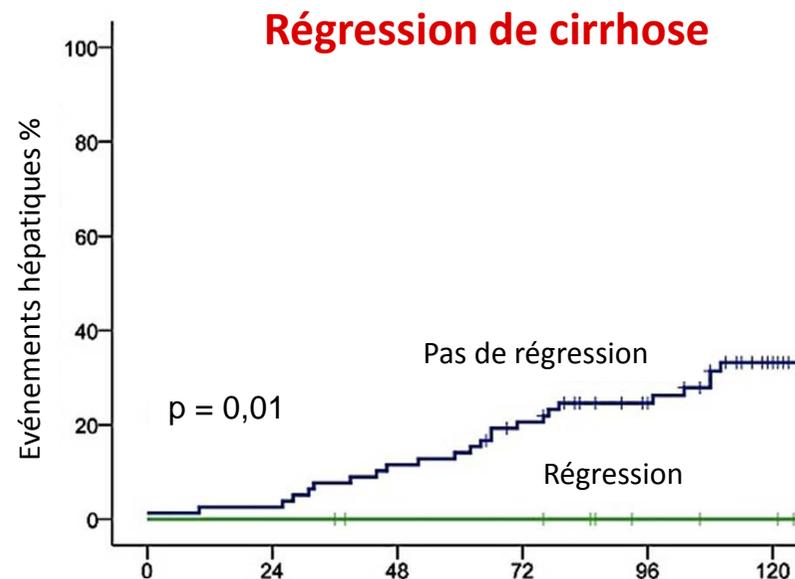


Nombre à risques

	0	24	48	72	96	120
Non répondeur	61	59	52	43	32	22
Répondeur	35	35	33	33	27	18

Mois

B



Nombre à risques

	0	24	48	72	96	120
Pas de régression	78	76	69	60	47	30
Régression	18	18	16	16	12	10

Mois

RVS: réponse virologique soutenue

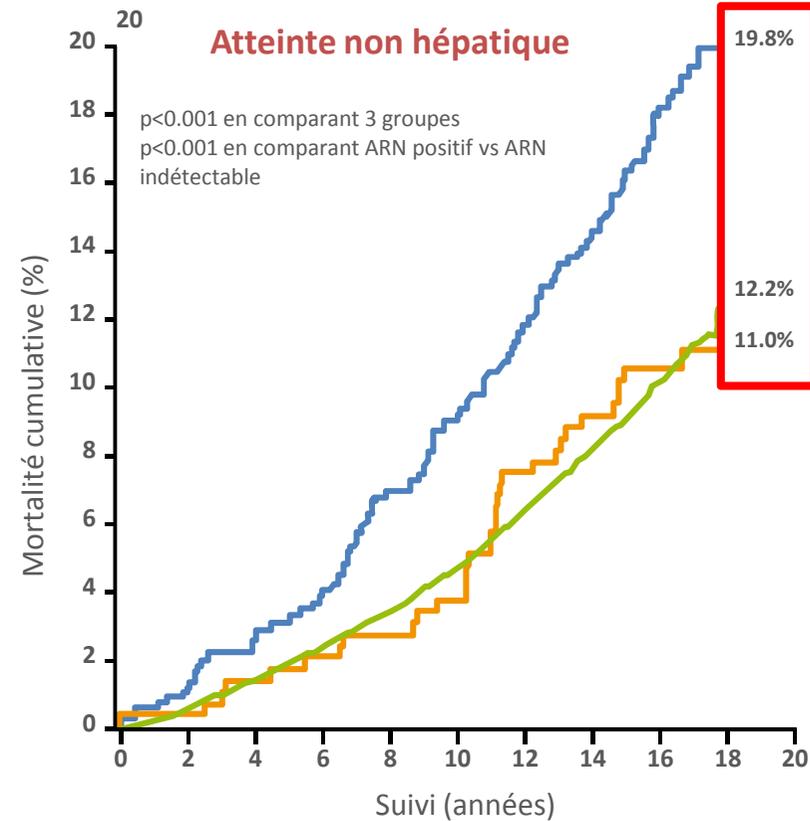
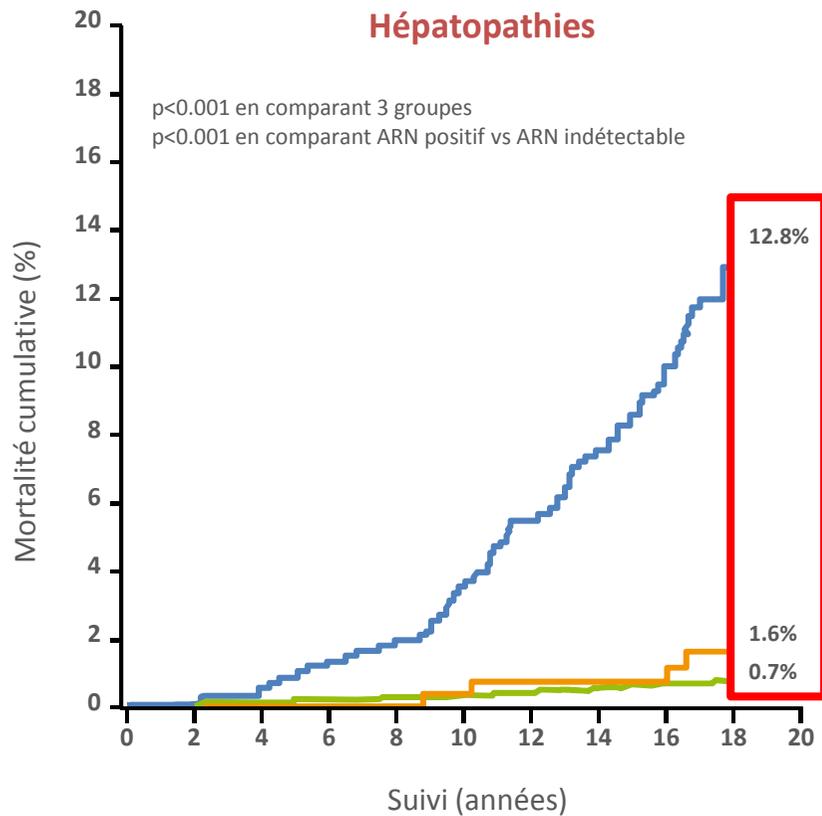
La guérison du VHC réduit la mortalité hépatique et extra-hépatique

Etude de cohorte REVEAL

2 3820 adultes, Taiwan

1 095 sérologie positive; 69,4 % ARN VHC détectable

— Sérologie positive et ARN détectable
— Sérologie positive et ARN indétectable
— Sérologie négative



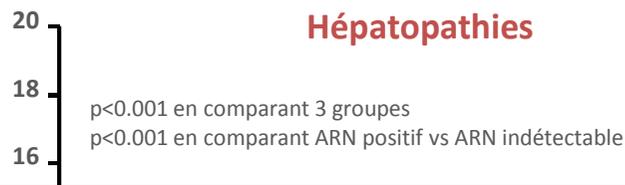
La guérison du VHC réduit la mortalité hépatique et extra-hépatique

Etude de cohorte REVEAL

2 3820 adultes, Taiwan

1 095 sérologie positive; 69,4 % ARN VHC détectable

— Sérologie positive et ARN détectable
— Sérologie positive et ARN indétectable
— Sérologie négative



La bénéfique guérison virologique associée au traitement antiviral doit être offerte à tous les patients

