

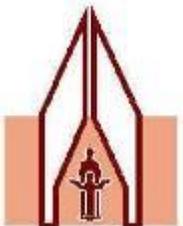
# Le traitement de l'hépatite C après 3 ans de rétrocession

ORPHEM 2017

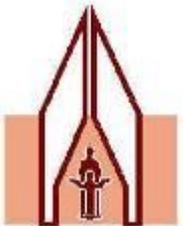
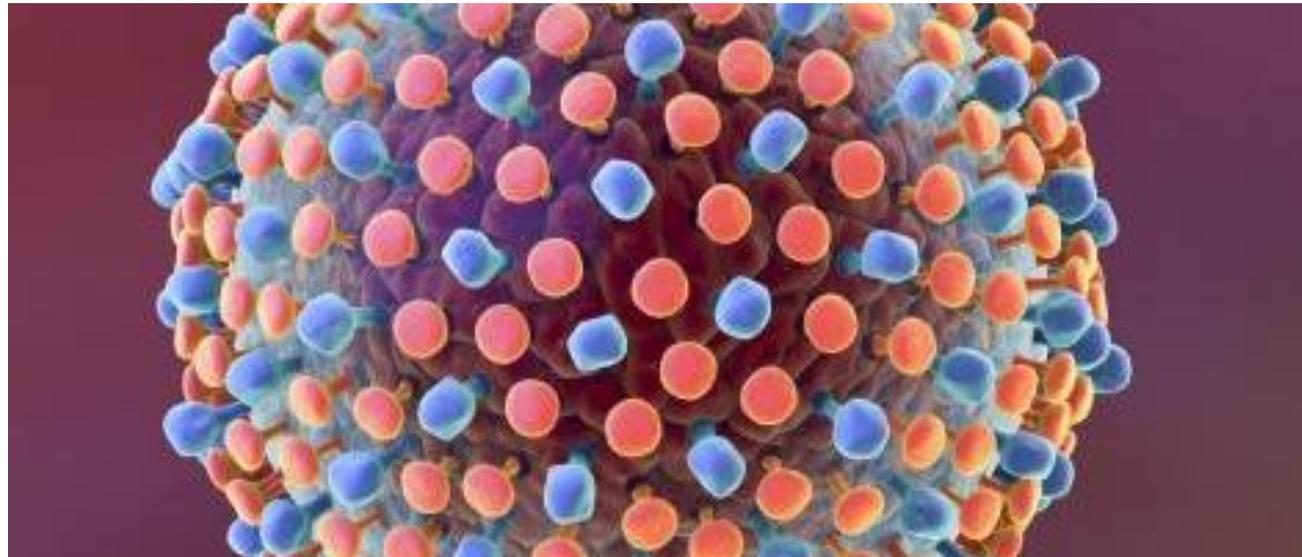
22 juin 2017

Dr Christelle ANSALDI

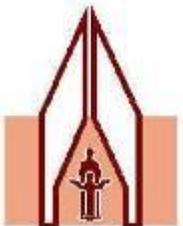
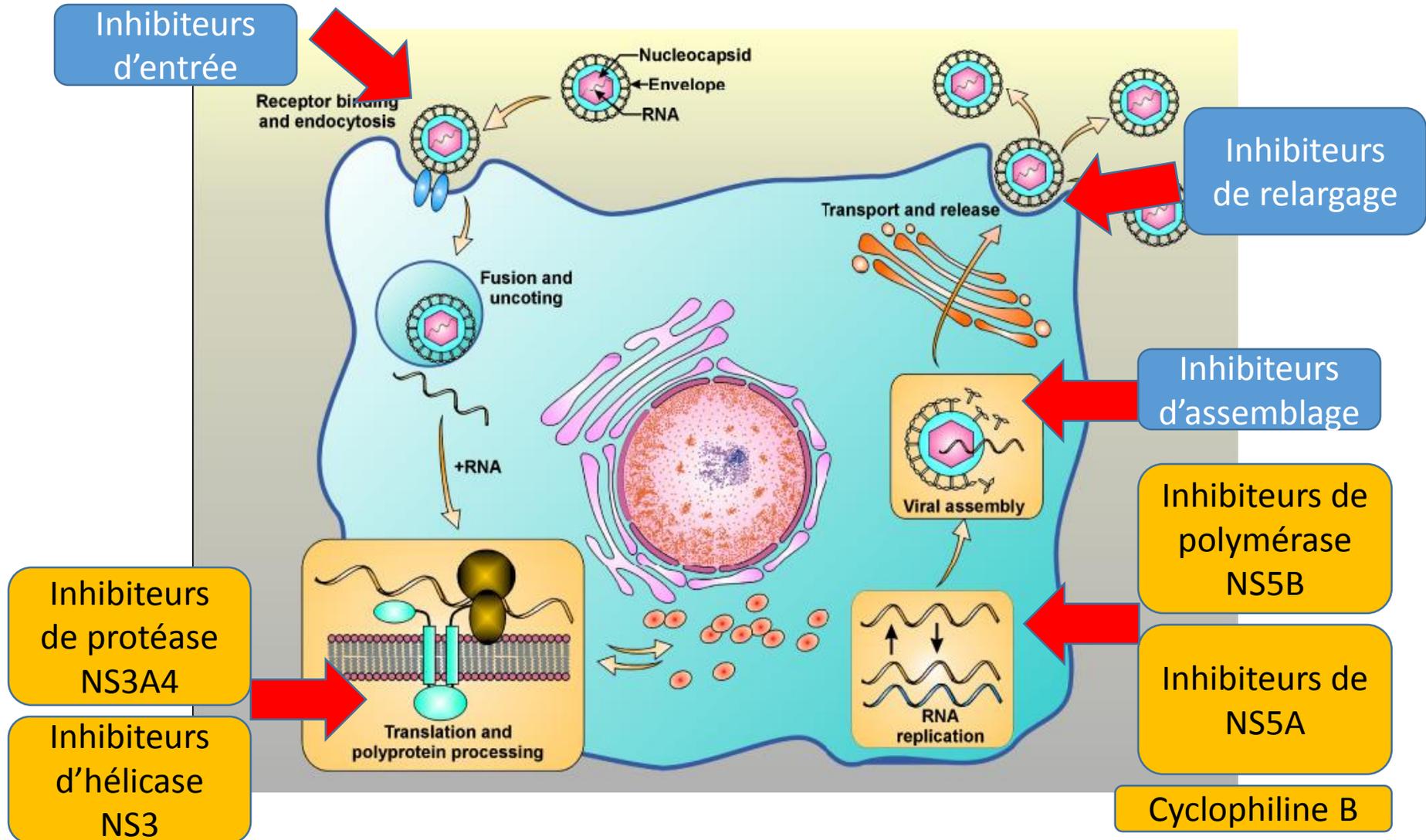
Hôpital Saint Joseph Service d'Hépatogastro-entérologie



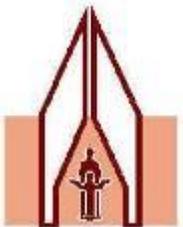
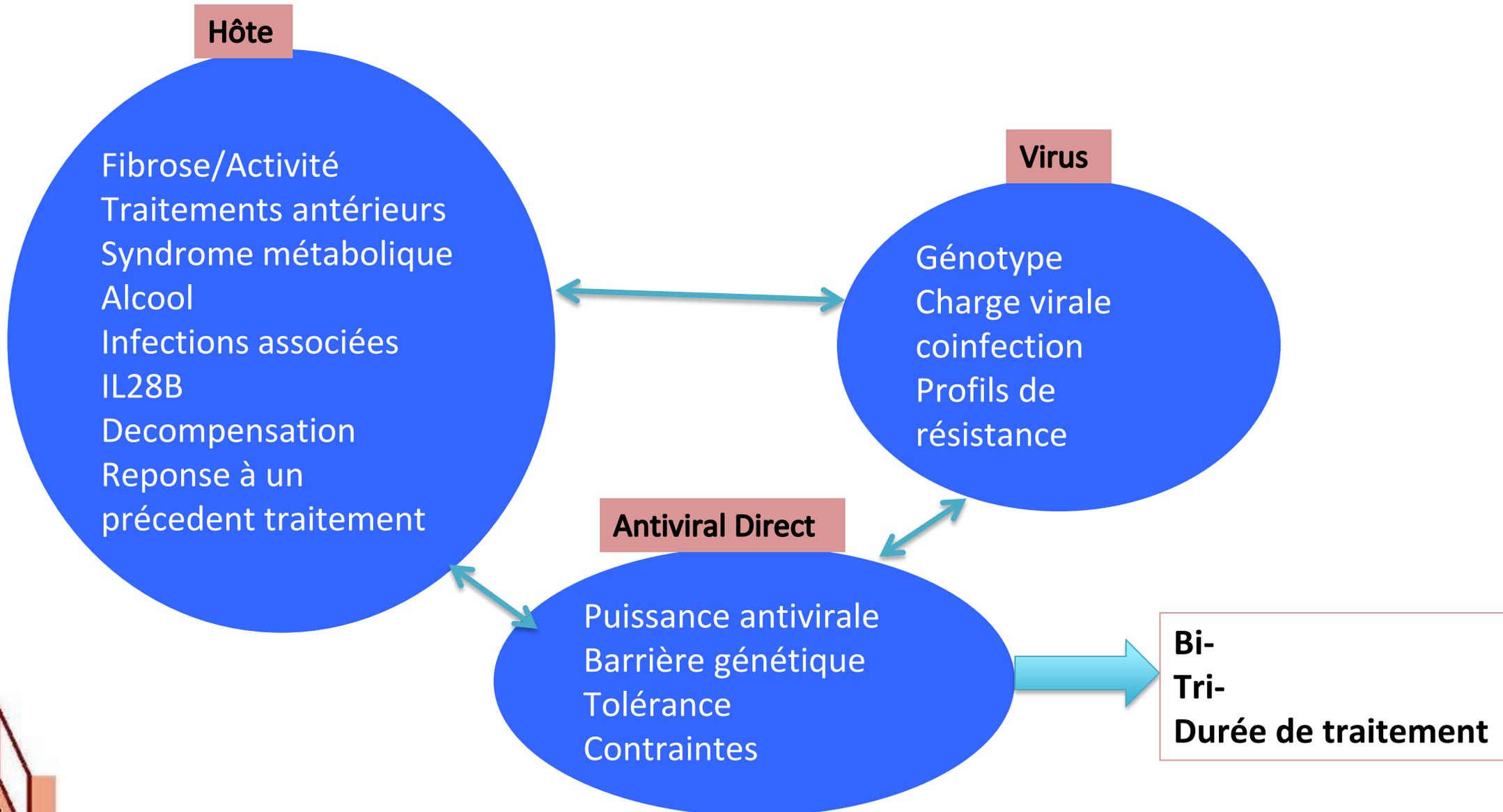
# Les Agents Antiviraux Directs ou AADs



# Les cibles potentielles des agents antiviraux directs

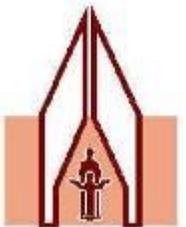
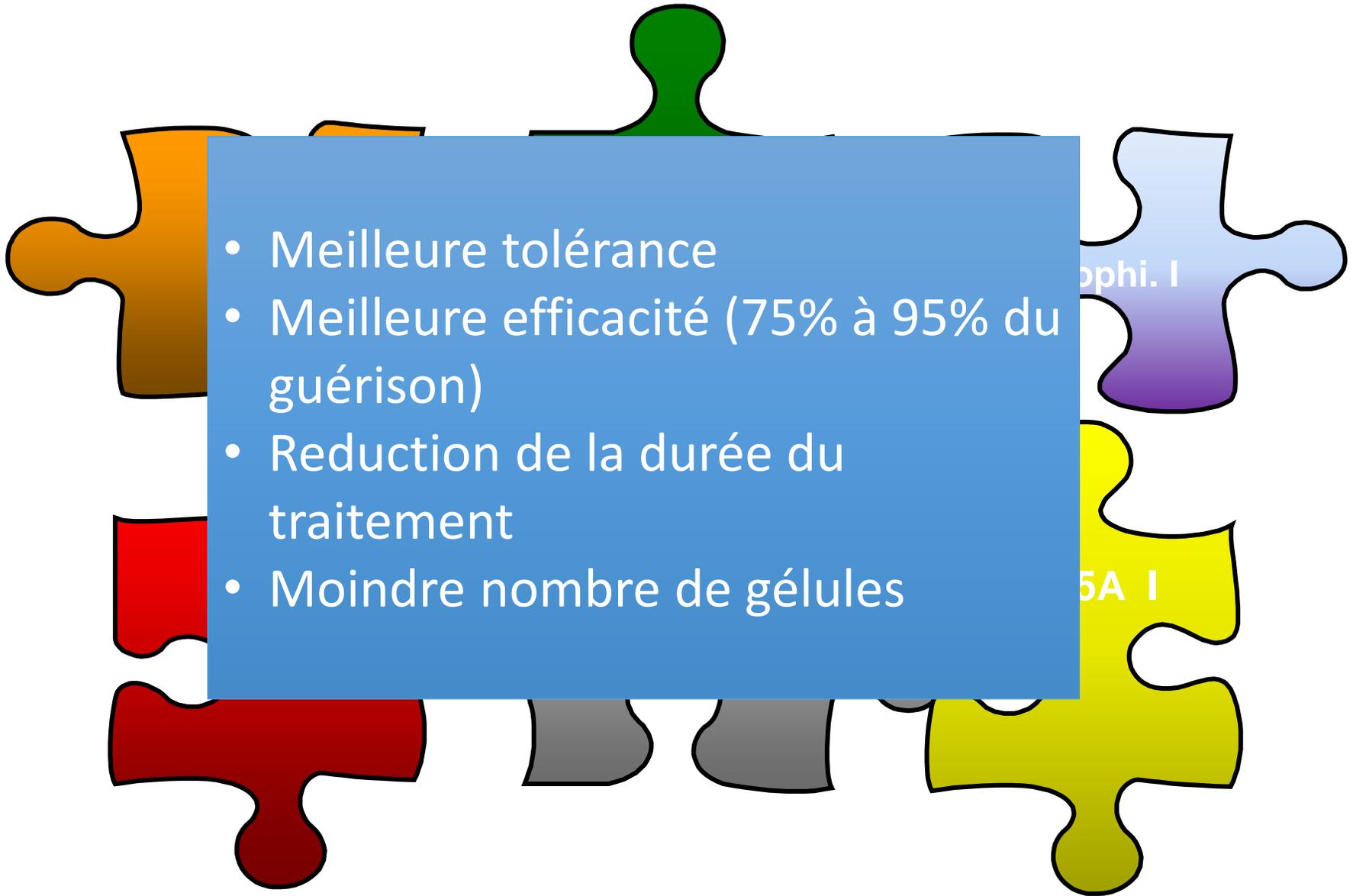


# Facteurs impliqués dans la réponse avant traitement



# Combinaison thérapeutique des AAD

- Meilleure tolérance
- Meilleure efficacité (75% à 95% de guérison)
- Réduction de la durée du traitement
- Moindre nombre de gélules

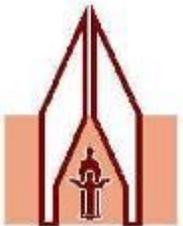


# L'EASL 2017: Un congrès de transition

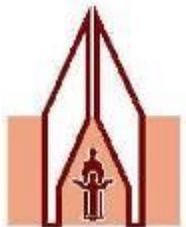
Par Philippe SOGNI

- « Nous voici à la fin d'un millénaire de l'épidémiologie de l'hépatite virale, aussi bien d'Europe que des États-Unis. Quel est le bilan de ce congrès », avec les majuscules de l'anglais, aussi bien d'Europe que des États-Unis.
- La vogue de l'HBV avec, comme par le passé, les légions d'études de phase III, dans la minute même, comme par magie, sur le site du New England Journal of Medicine. Les combinaisons de traitement vont de plus en plus vers le simple et l'efficace. J'ai adopté les nouvelles recommandations de l'AFEV\*.
- Du coup, il n'y a plus une seule vedette, cela permet aux autres de se pousser du col ! La part belle est donnée à la santé publique, à l'épidémiologie, à de nouveaux traitements du cancer, à la NASH, à la recherche préclinique... Tout cela n'est pas encore très organisé mais reflète une vigueur printanière de bon aloi ! De l'air, de l'air, pour que toutes ces tulipes puissent éclore ! »

La fin de l'épidémie du VHC???

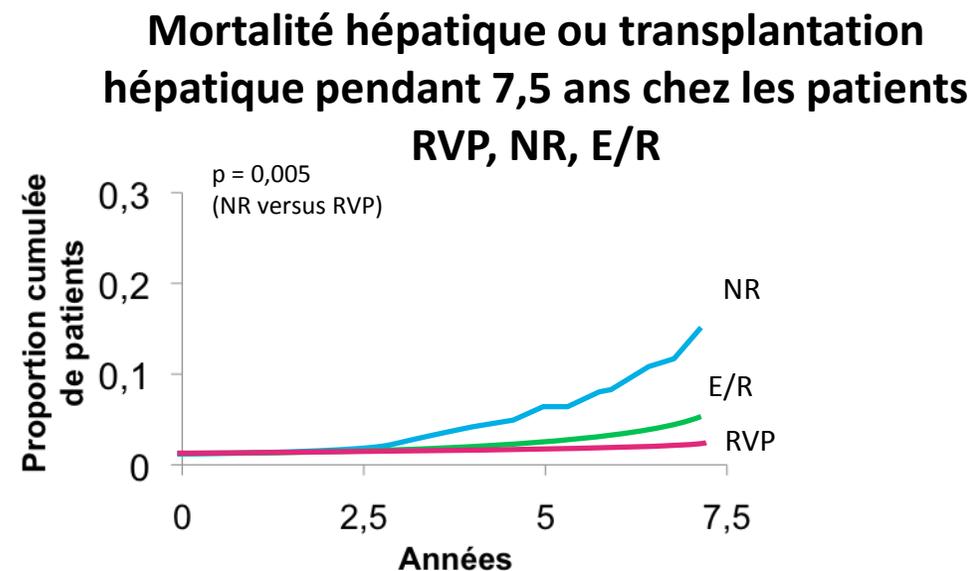
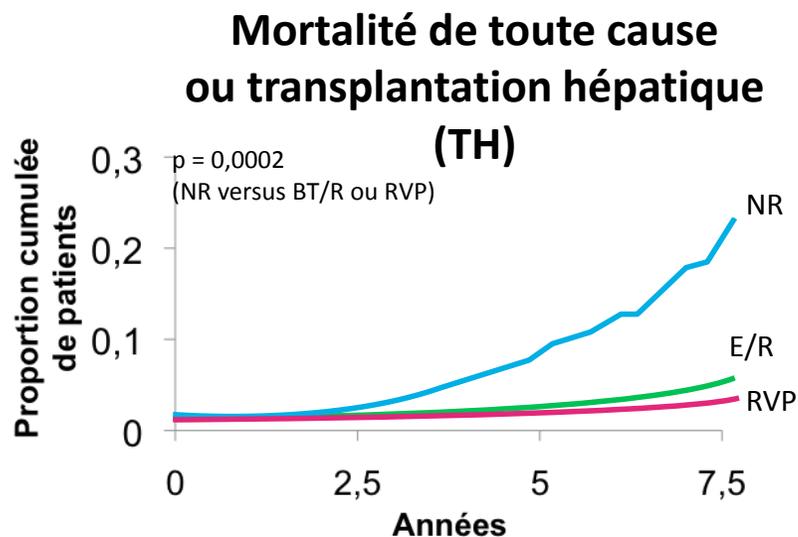


# Avant 2014....



# Nécessité du traitement des fibroses significatives

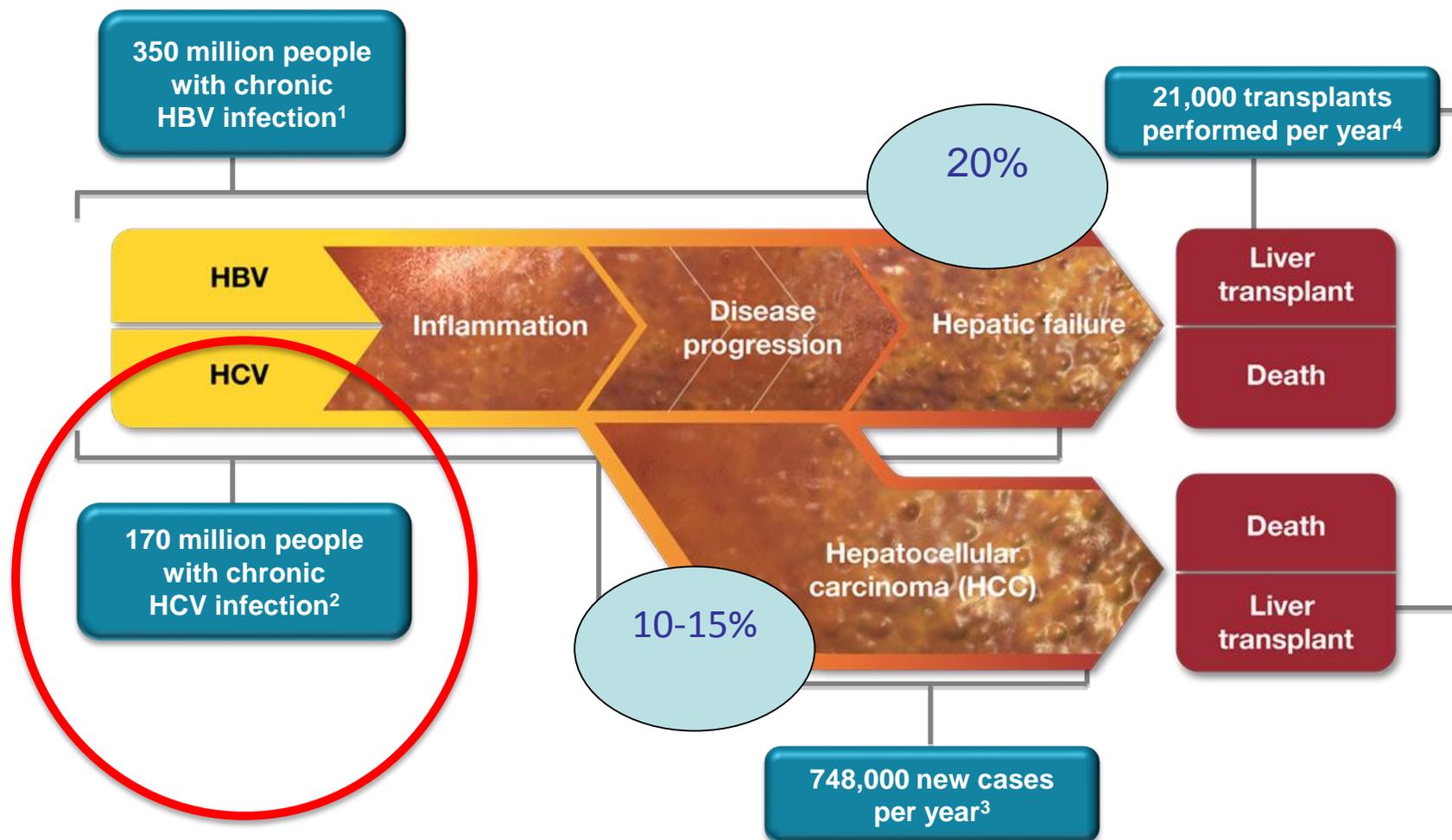
- Les patients répondeurs virologiques ayant une hépatite C histologiquement avancée ont moins d'événements
- Proportion cumulée de patients avec :



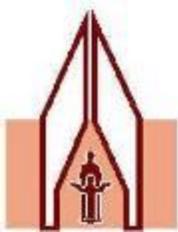
TH : transplantation hépatique ; SVR : RVP : réponse virologique prolongée ; BT : E : échappement ;  
NR : non réponse ; R : Rechute

• Morgan T.R. et al. Hepatology 2010;52:833-44

# Des centaines de millions de personnes risquent de développer des maladies sévères du foie



1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227–42. 2. WHO. Hepatitis C. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdcsrlyo2003/en/index3.html#prevalence> [Accessed Feb. 2012]. 3. Yang, JD. and Roberts, LR, *Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology.* 2010;7:448–58. 4. Shimazono, Y. *Bulletin of the World Health Organisation* 2007;85:955–62.

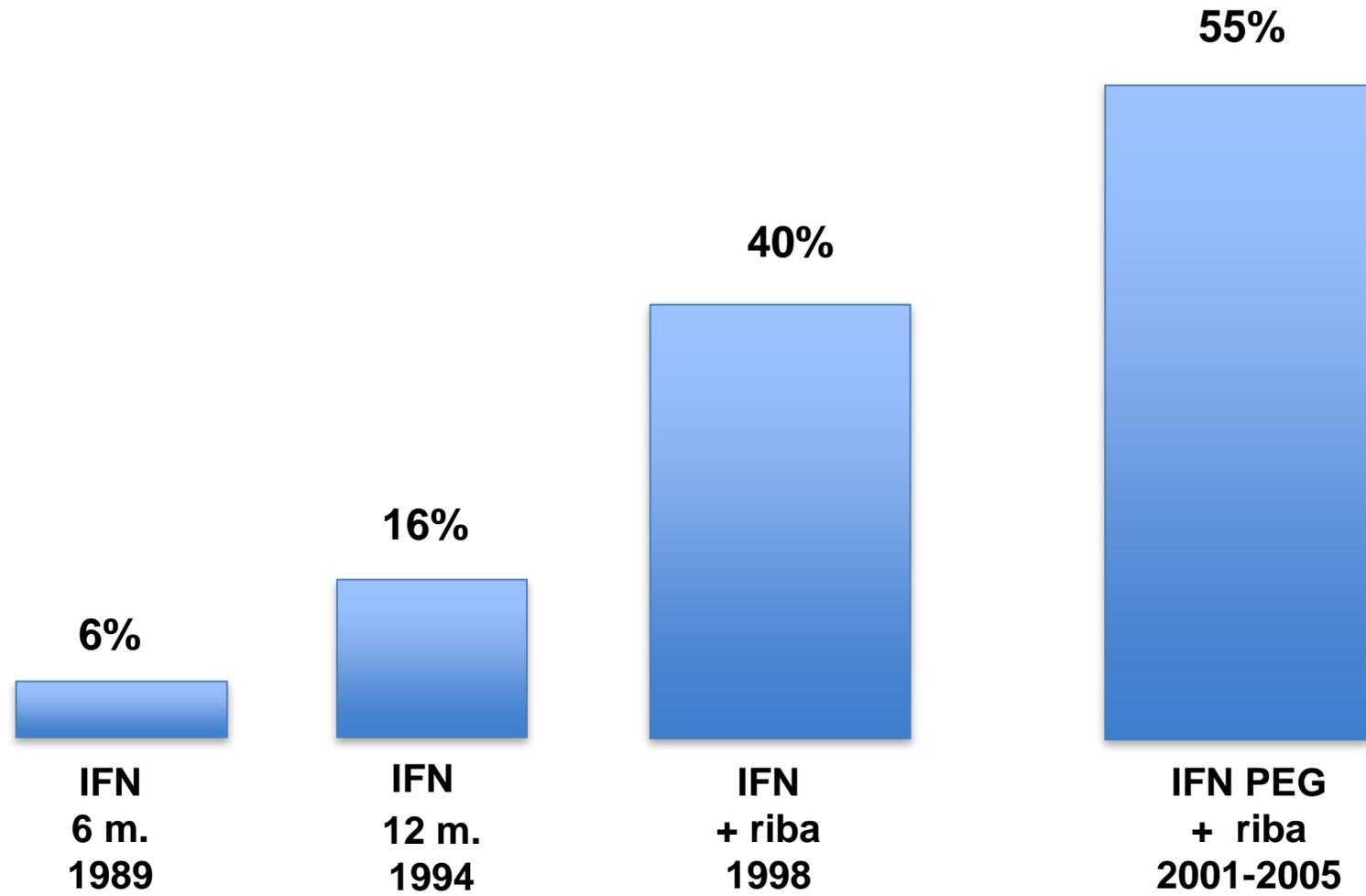


# Prévalence des Infections VHC en France

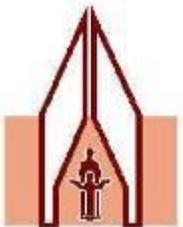
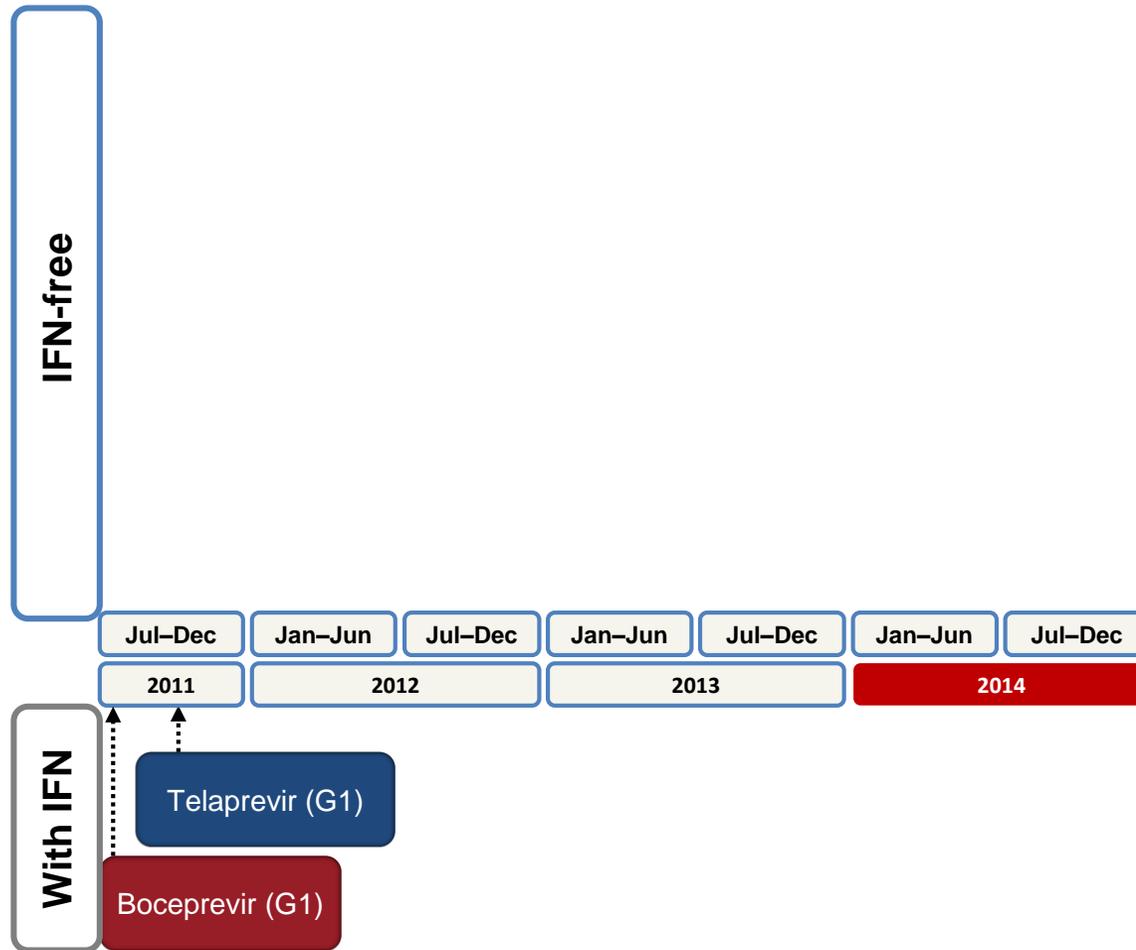
- **Population générale:**
  - Prévalence (2004) anticorps VHC: 0,84%
  - ARN VHC +: 0.53%= 232.000 infections chroniques
  - F0F1= 43%
  - F2-F4= 49%
  - Complications de le fibrose= 8%
- Varie avec l'âge, le sexe, endémicité pays de naissance, CMUc
- **Populations exposées:**
  - UDIV (44%) en 2011
  - détenus (4.8%) en 2010
  - HSH (1%) en 2009



# Evolution de la réponse virologique soutenue (RVS)



# 1ers AAD approuvés par la FDA/EMA



# Efficacité virologique phase III Bocéprévir ( Victrelis<sup>®</sup> ) et Télaprévir ( Incivo<sup>®</sup> )

Patients Naïfs génotype 1  
Augmentation significative RVS versus Peg-IFN/RBV

## Bocéprévir

RVS passe de 38% à **63/66%**

F0-F2 : RVS passe de 38% à 67%

F3-F4 : RVS passe de 38% à 52%

**+ 30%**

## Télaprévir

RVS passe de 44% à **72/75%**

F0-F2 : RVS passe de 44% à 73/78%

F3-F4 : RVS passe de 44% à 53/62%

**+ 30%**

RBV est nécessaire

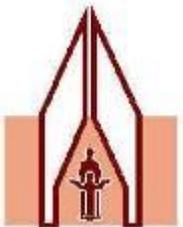
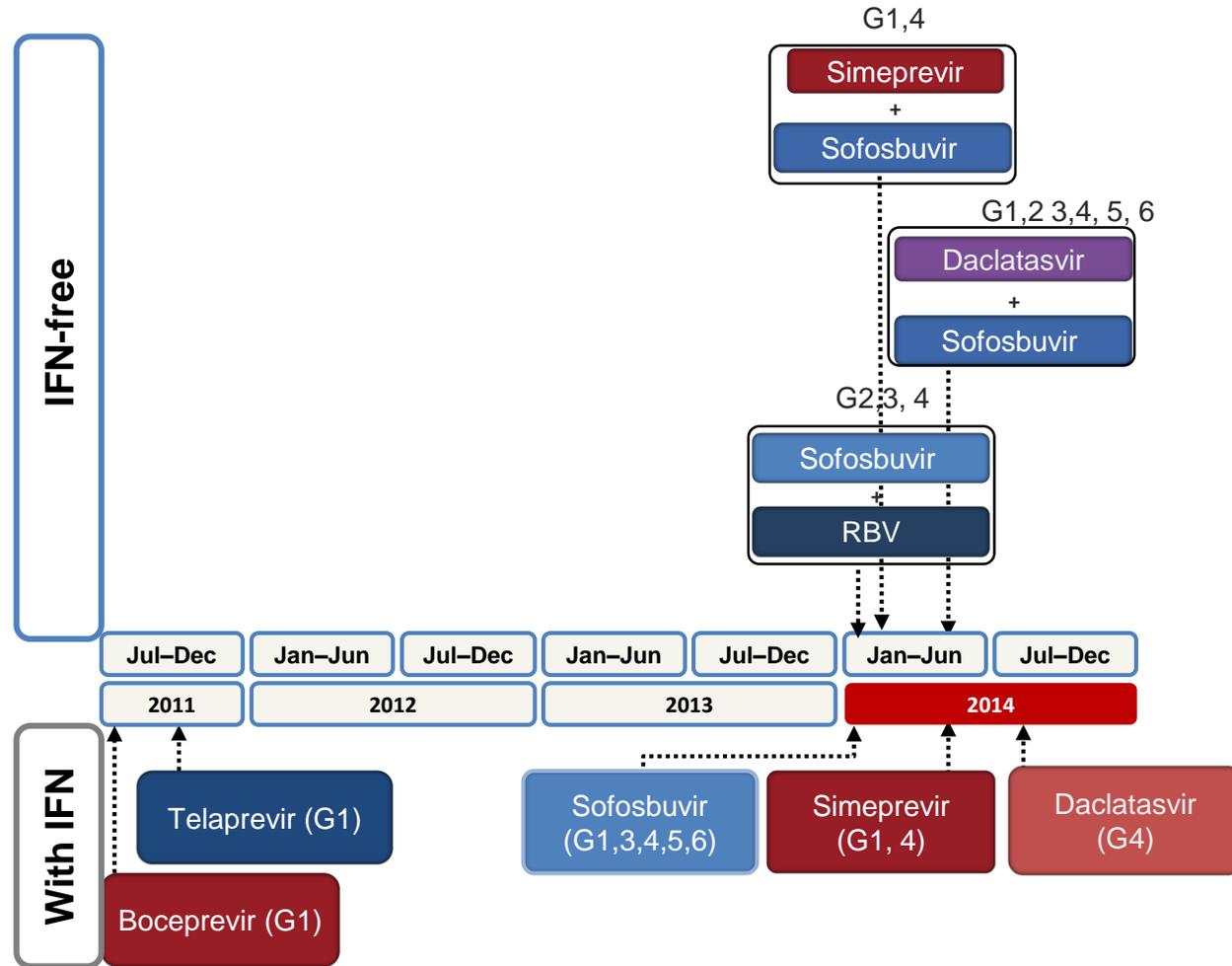
# CUPIC: Effets secondaires Telaprevir



Patients, n (% patients with at least one event)	Telaprevir n=296
Serious adverse events (SAEs)*	144 (48.6%)
Premature discontinuation	77 (26.0%)
Due to SAEs	43 (14.5%)
Death	6 (2.0%)
<i>Septicemia, Septic shock, Pneumopathy, Oesophageal varices Bleeding, Encephalopathy, Lung carcinoma</i>	
Infection (Grade 3/4)	26 (8.8%)
Asthenia (Grade 3/4)	14 (4.7%)
Rash	
Grade 3	20 (6.8%)
Grade 4 (SCAR)	2 (0.7%)
Pruritus (Grade 3/4)	11 (3.7%)
Hepatic decompensation (Grade 3/4)	13 (4.4%)

\*407 SAEs in 144 patients; SCAR: severe cutaneous adverse reaction

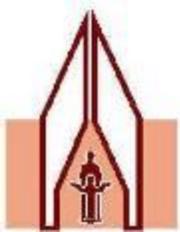
# En 2014: nouveaux AAD approuvés par la FDA/EMA



# Médicaments de l'hépatite C

Classes thérapeutiques	molécules	
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	<b>Siméprevir</b>	 <b>2014</b>
Inhibiteurs de NS5A	<b>Daclatasvir</b>	
Inhibiteurs de NS5B	<b>Sofosbuvir</b>	
Nucléosidiques ou Nucléotidiques		
Non nucléosidiques		
	<b>+/- Interféron Pegylé</b>	

**240 000 € sur 24 semaines**



# Indication du traitement par AAD

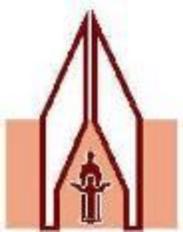
Patients F3/F4  
Ou coinfecté ou  
manifestations  
extra hépatiques

2014

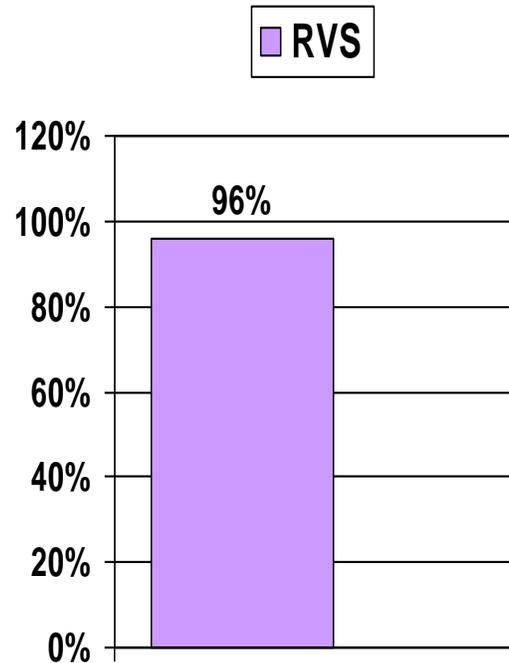
2015

2016

2017



# Efficacité des nouvelles molécules « AAD »: publication de 8 études en 2014 dans le New England

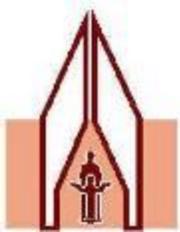


3826 patients traités dans les études cliniques

Patients naïfs et pré traités pendant 8 à 24 semaines incluant des cirrhotiques

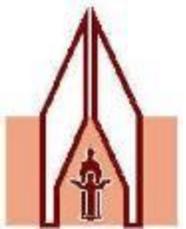
Ion 1	Sofosbuvir + ledipasvir +/- RBV
Ion 2	Sofosbuvir + ledipasvir +/- RBV
Ion 3	Sofosbuvir + ledipasvir +/- RBV
Sapphire 1	Omb + par/r + das
Sa	Omb + par/r + das +/- RBV

**PERFECT VIRUS**

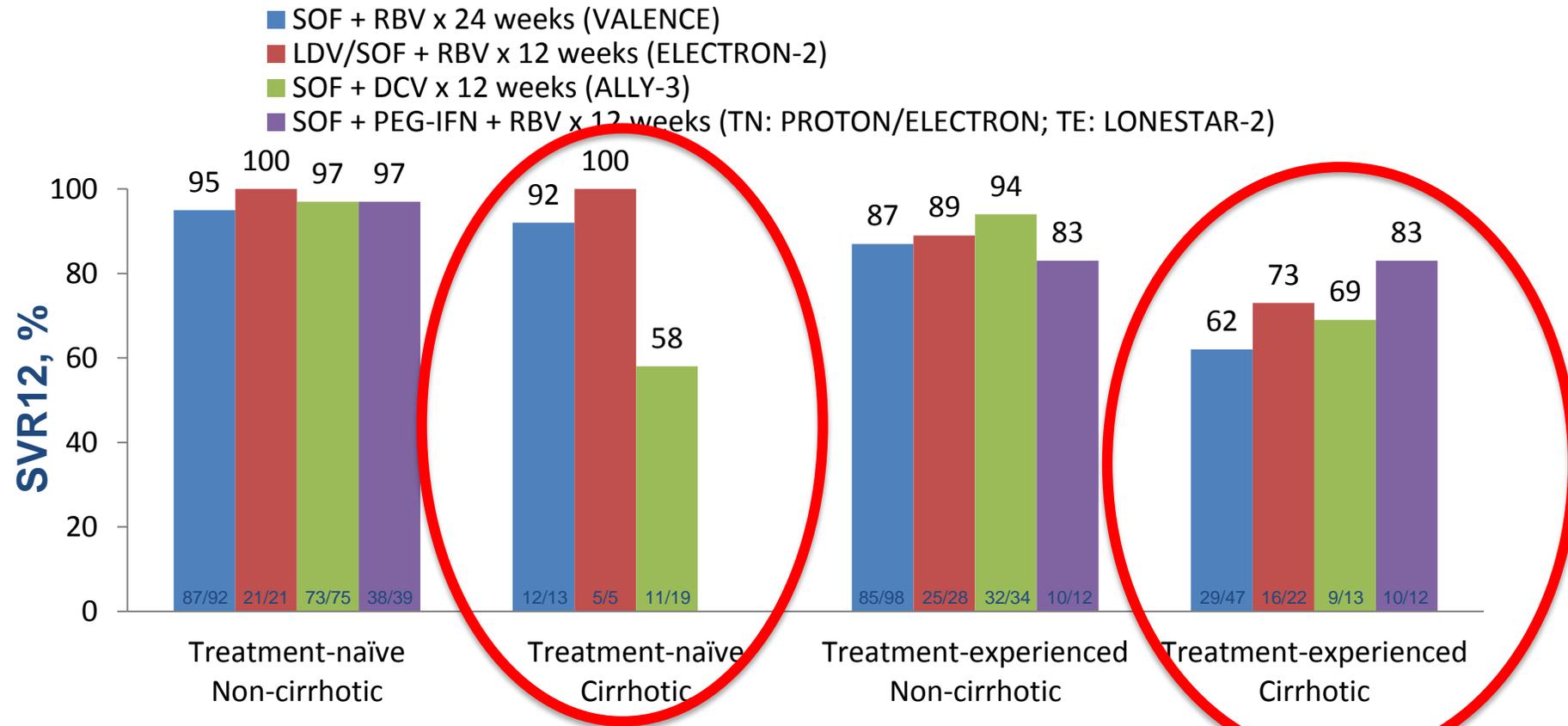


# Principales limites

- Coût du traitement
- Genotype 3

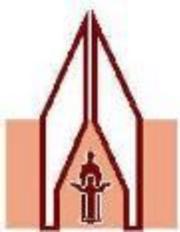


# HCV Gt 3: still a difficult genotype



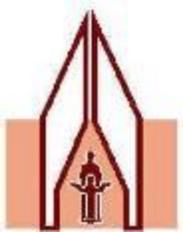
LDV/SOF + RBV for 12 weeks and SOF + DCV for 12 weeks are not EMA-recommended treatment regimens for GT 3

Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2014;370:1604-14; Gane E, et al. EASL 2014; Oral #6; Gane E et al. NEJM 2013;368:34-44; Lawitz E et al. Lancet Infect Dis 2013;13:401-408; Gane E et al. AASLD 2014, Poster #LB-11; Lawitz E et al. AASLD 2013, Oral #LB-4; Nelson M et al. AASLD 2014, Oral #LB-3.



# En 2015....

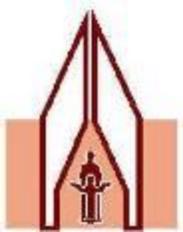
- Nouvelles molécules
- Mise en place des RCP
- Essais thérapeutiques avec AAD pangénotypiques
- 12 semaines sauf chez le G3 et chez cirrhotique avec certaines combinaisons



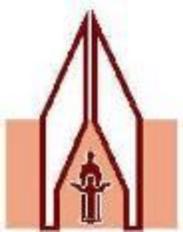
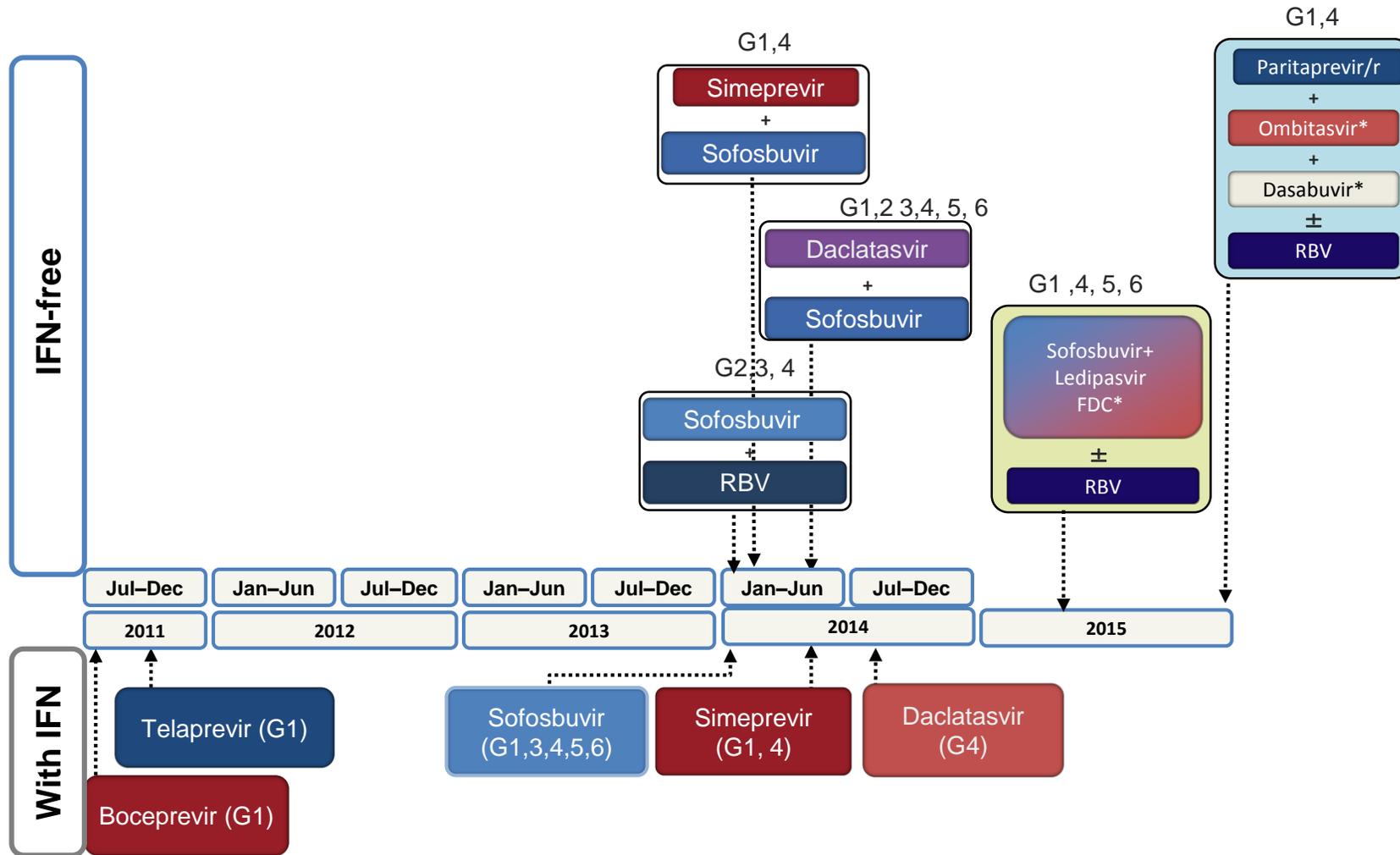
# Médicaments de l'hépatite C

Classes thérapeutiques	molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	<b>Siméprevir</b> <b>Paritaprévir/ritonavir</b>
Inhibiteurs de NS5A	<b>Daclatasvir</b> <b>Ombitasvir</b> <b>Ledipasvir</b>
Inhibiteurs de NS5B	
Nucléosidiques ou Nucléotidiques	<b>Sofosbuvir</b>
Non nucléosidiques	<b>Dasabuvir</b>
	<b>+/- Interferon Pegylé</b>

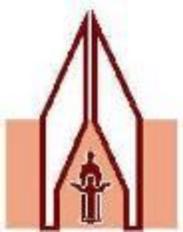
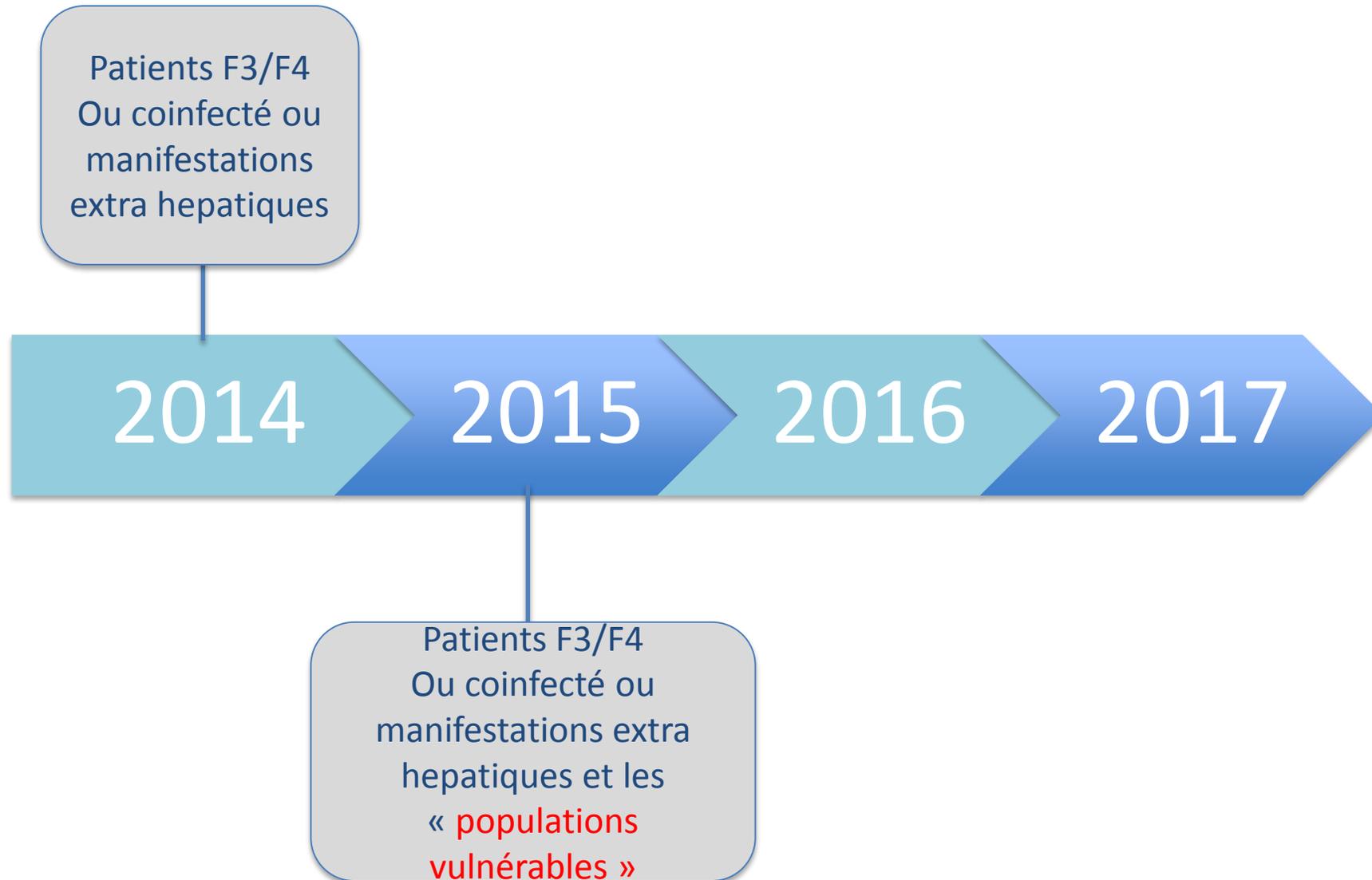
2015



# Nouvelles Combinaisons AAD approuvées



# En 2015: coût du traitement toujours élevé mais élargissement des indications (éthique)

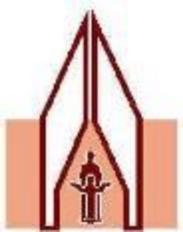


# RCP

La RCP est composée au minimum:

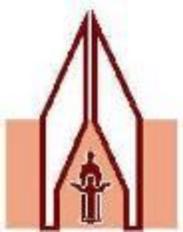
- un médecin hépatologue
- un Microbiologiste (ou interniste)
- un pharmacien
- Un professionnel de santé en charge de l'éducation thérapeutique  
« centre expert »

Référentiels: recommandations HAS, internationales ou avis d'experts

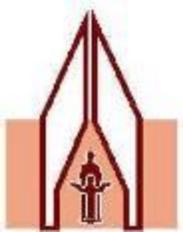
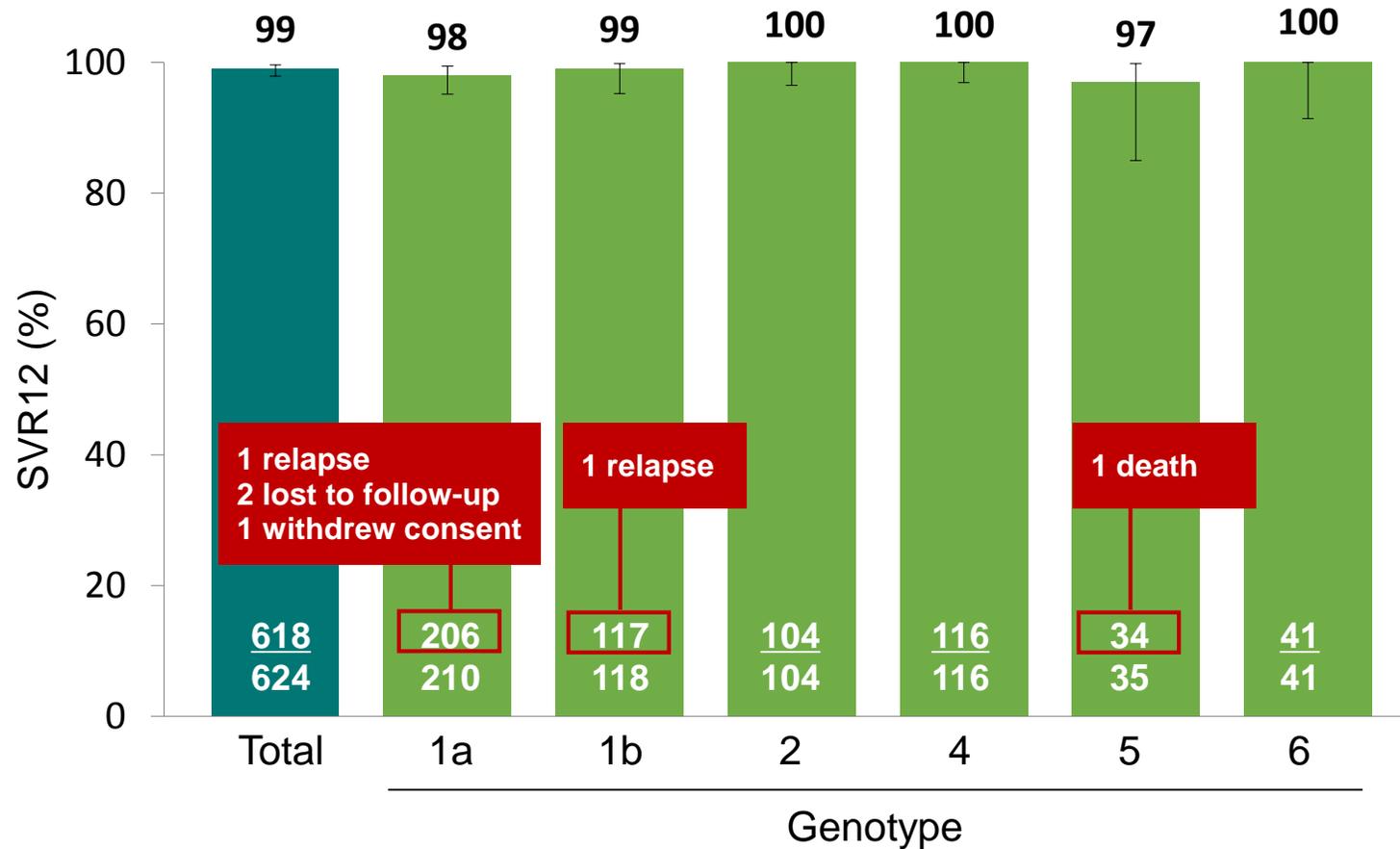


# Conditions de remboursement

- Stade de fibrose
- Prescripteur spécialisé
- Comorbidités et/ou vulnérabilité
- Validation d'une RCP
- pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé autorisées à cette activité
- Délivrance au patient pour 28 jours maximum

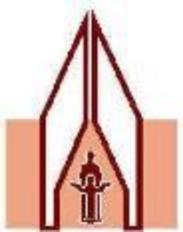
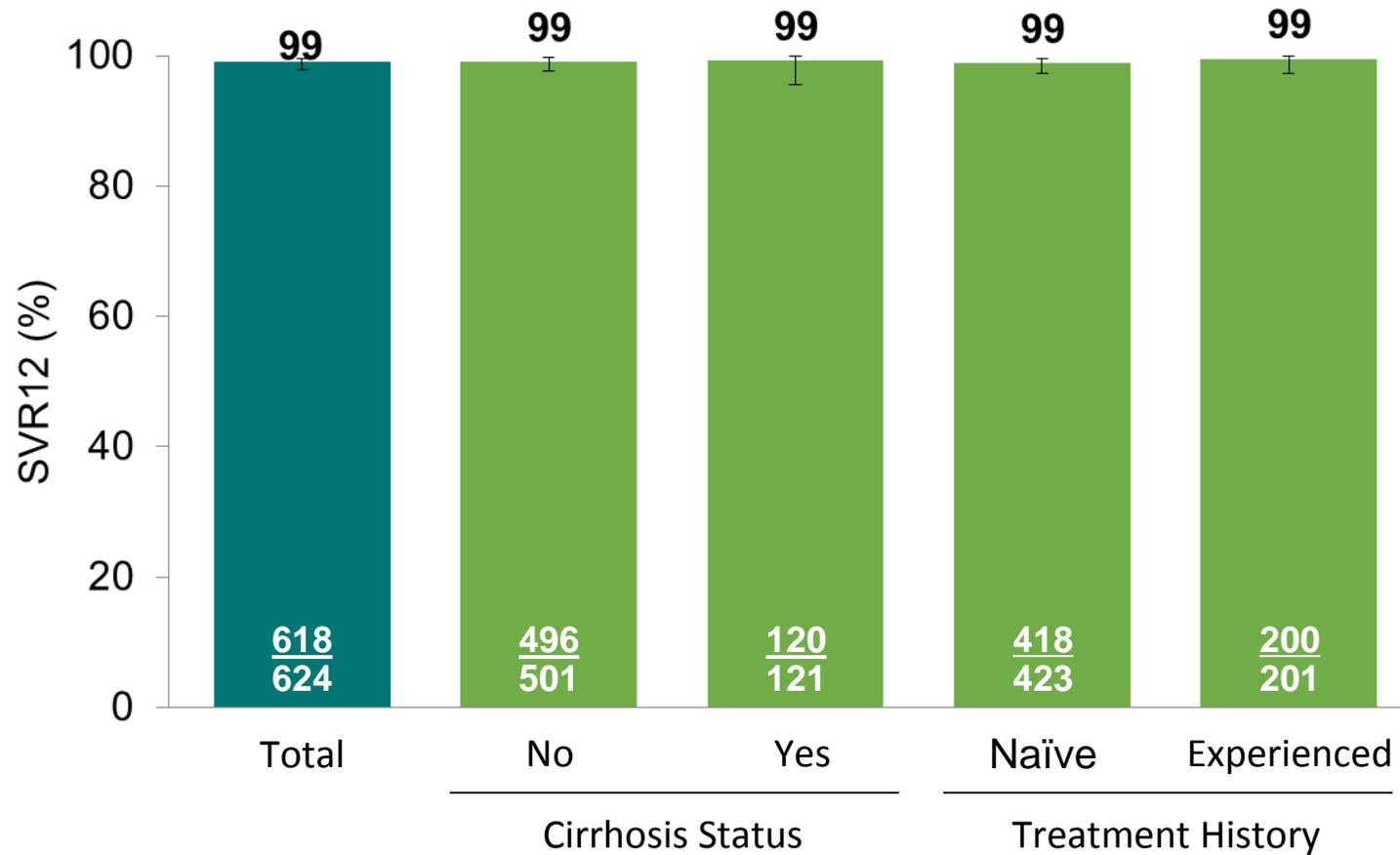


# Sofosbuvir + Velpatasvir : 12 weeks in all genotypes



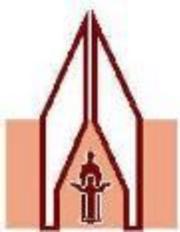
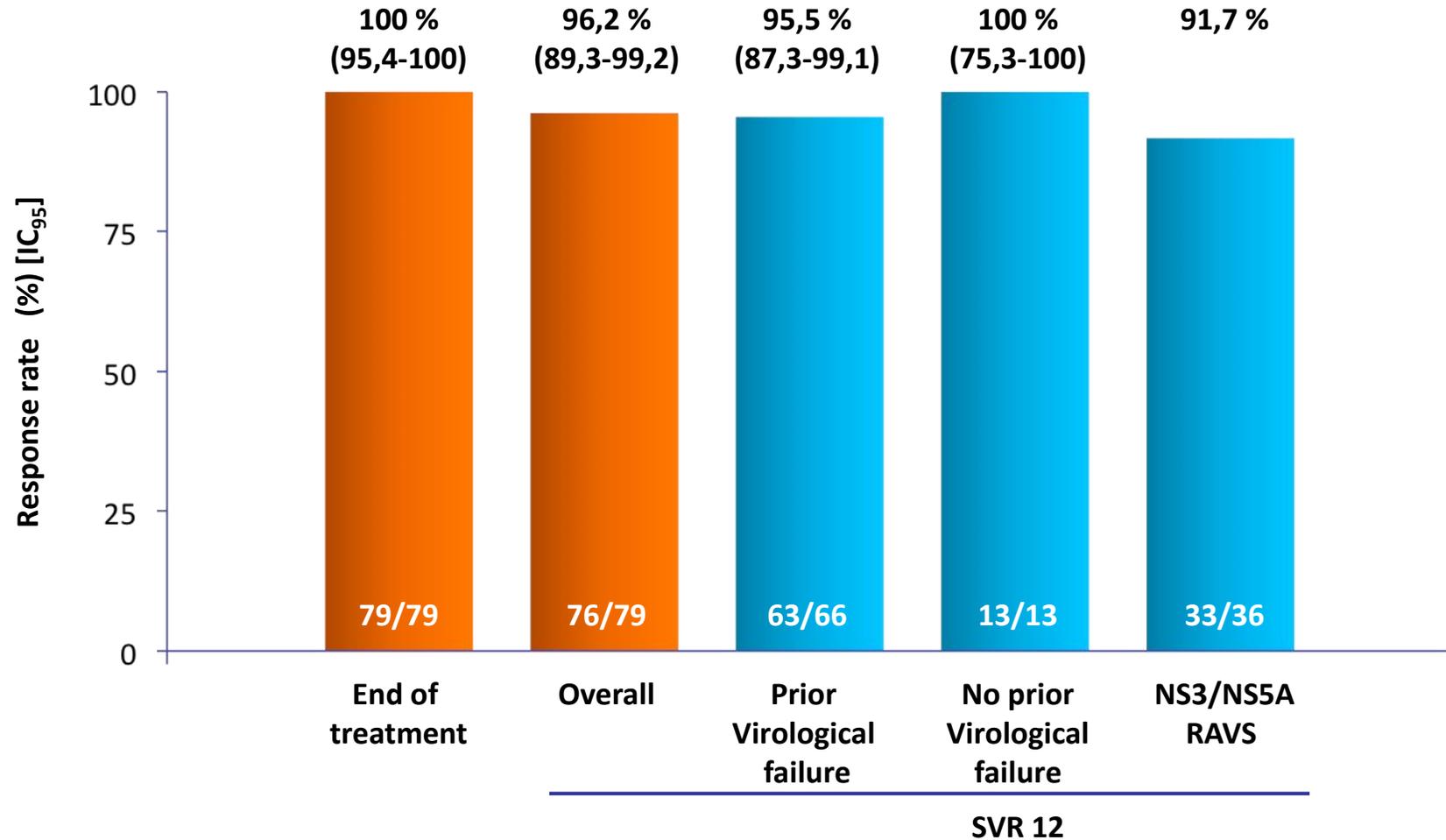
# Sofosbuvir + Velpatasvir : 12 weeks in GT-1 patients

## ASTRAL-1

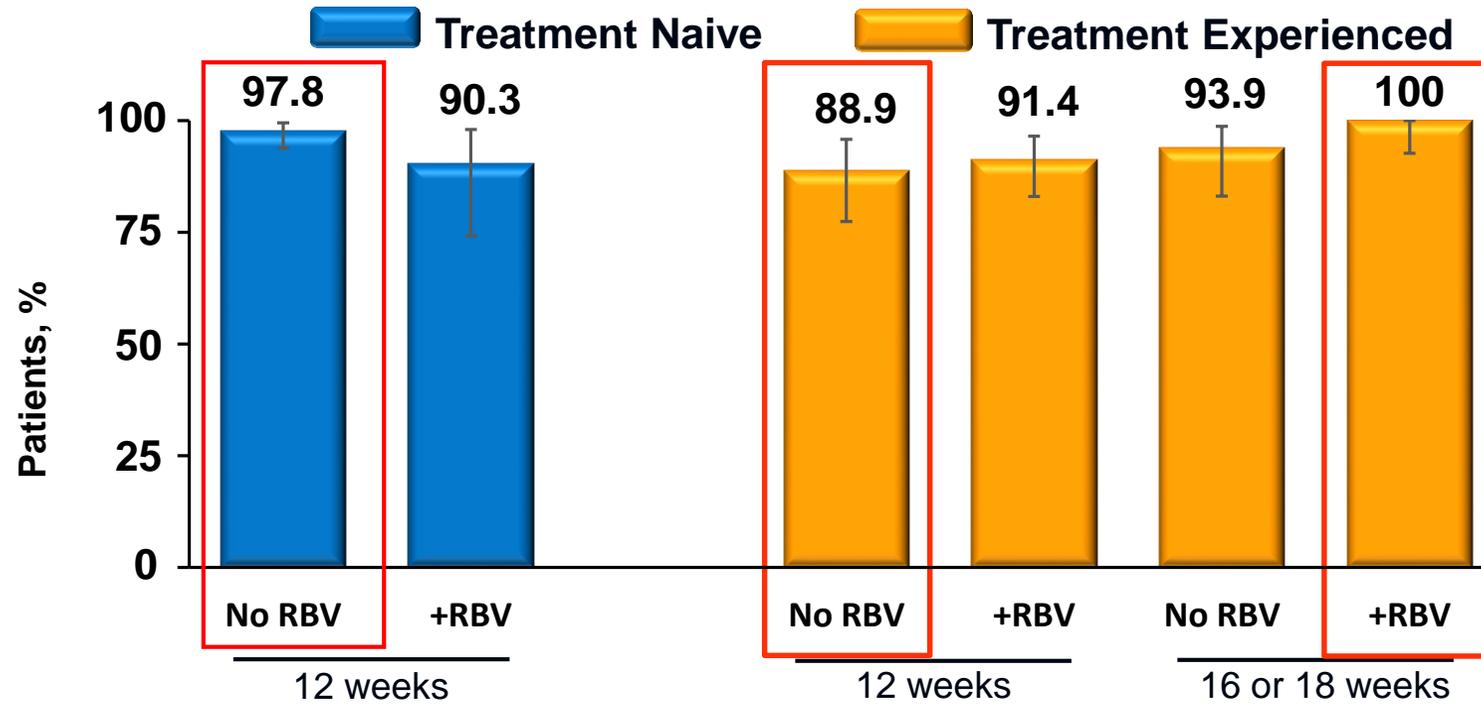


# Grazoprevir + Elbasvir + RBV for 12 weeks in GT-1 patients who failed first generation PI with PR

## Virological response



# Grazoprevir/elbasvir in GT-1,4, 6 compensated cirrhotic patients (402)



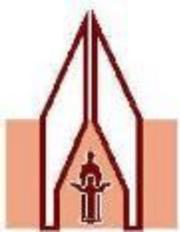
LTFU/Early Discon.	1*	0	2 <sup>†</sup>	1 <sup>‡</sup>	0	0
SVR12 (mFAS <sup>§</sup> )	98.5% (135/137)	90.3% (28/31)	92.3% (48/52)	92.5% (74/80)	93.9% (46/49)	100.0% (49/49)
Breakthrough	1	1	0	0	0	0
Rebound	0	0	0	0	2	0
Relapse	1	2	4	6	1	0

\*Death (coronary artery disease)

<sup>†</sup>Death (lymphoma) n=1; discontinued due to noncompliance, n=1

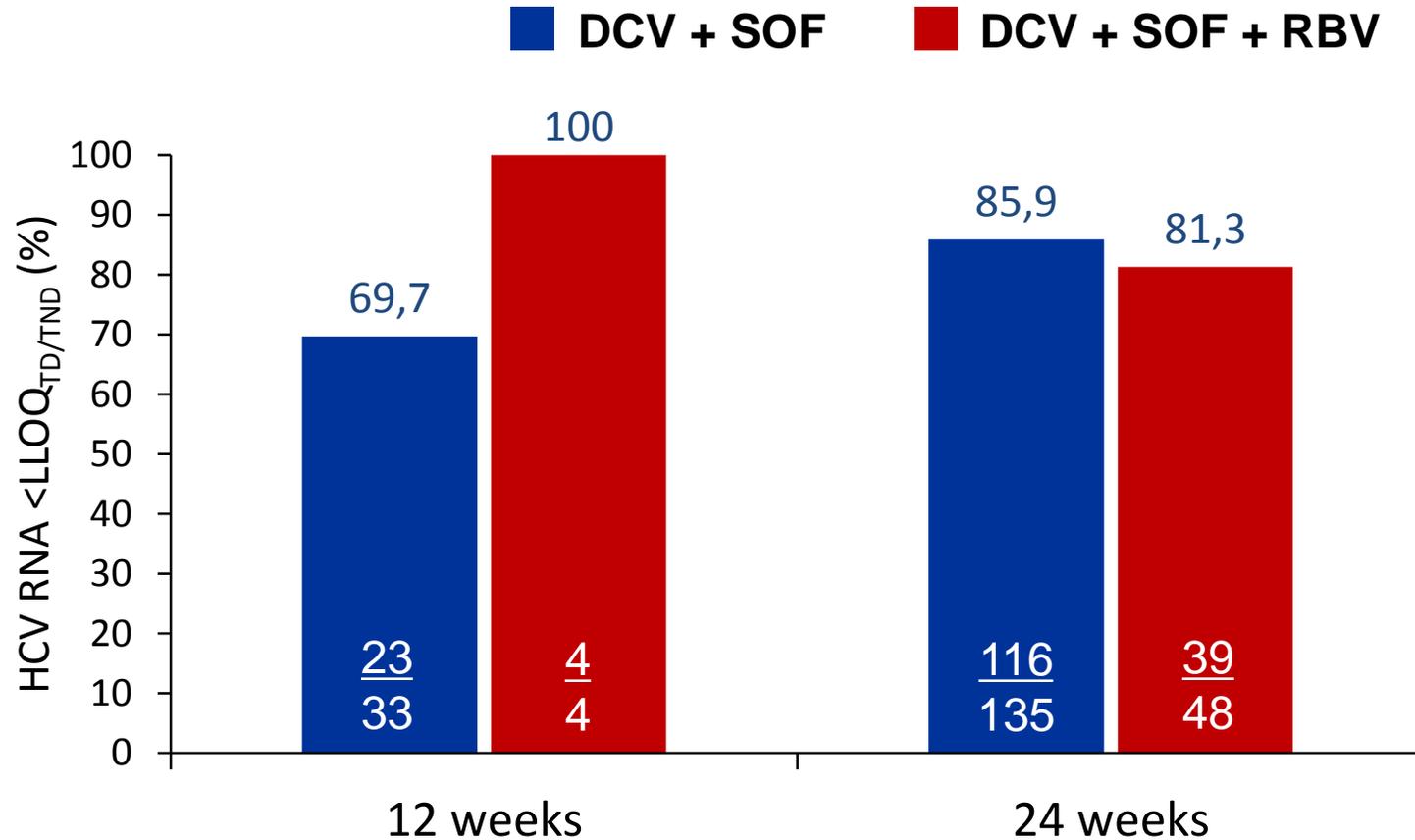
<sup>‡</sup>Death (motor vehicle accident)

<sup>§</sup>mFAS (modified full analysis set) excludes patients who discontinued treatment for reasons unrelated to study medication

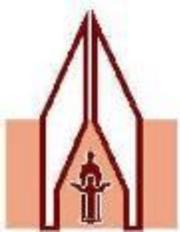


# SOF+ DCV :

## SVR12 in GT-3 Patients with Cirrhosis



- Overall SVR12 by **regimen**: 83% (139/168) for DCV+SOE; 83% (43/52) for DCV+SOE+RBV
- Overall SVR12 by **treatment duration**: 73% (27/37) for 12 weeks; 85% (155/183) for 24 weeks



# 4 or 6 weeks treatment duration for GT-1 non cirrhotic patients

## 6 weeks treatment

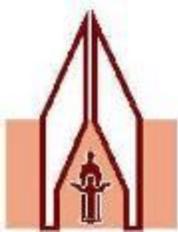
Regimen	author	SVR 12
SOF+LDV+RBV	Gane et al	68%
SOF+LDV+GS-9669	Kohli et al	95%
SOF+LDV+ GS-9451	Kholiet et al	100%
SOF + ODV (Odalasvir)	Gane et al	100%
SOF+GZR+ELB	Poordad et al	87%
SOF+VEL+GS-9857	Gane et al	93%

## 4 weeks treatment

Regimen	author	SVR 12
SOF+LDV+GS9451	Kattakuzhy et al	40%
SOF+LDV+GS-9451+GS9699	Kattakuzhy et al	20%
SOF+GZR+ ELB	Poordad et al	33 %
SOF+VEL+GS-9857	Gane et al	27%

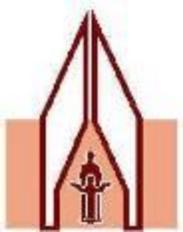
Gane EJ, et al. Gastroenterology. 2014;146:736-43., Kohli et al, Lancet 2015, 385: 1107-1113 Kattakuzhy EASL 2015

Gane EJ et al EASL 2015, Poordad F et al. C-Swift study EASL 2015 Gane EJ et al EASL 2015



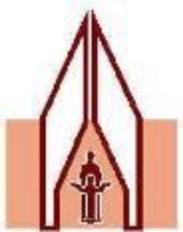
# En 2015....

- 1229 RCP
- 17752 dossiers traités
- Environ 14000 patients traités

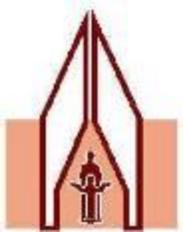
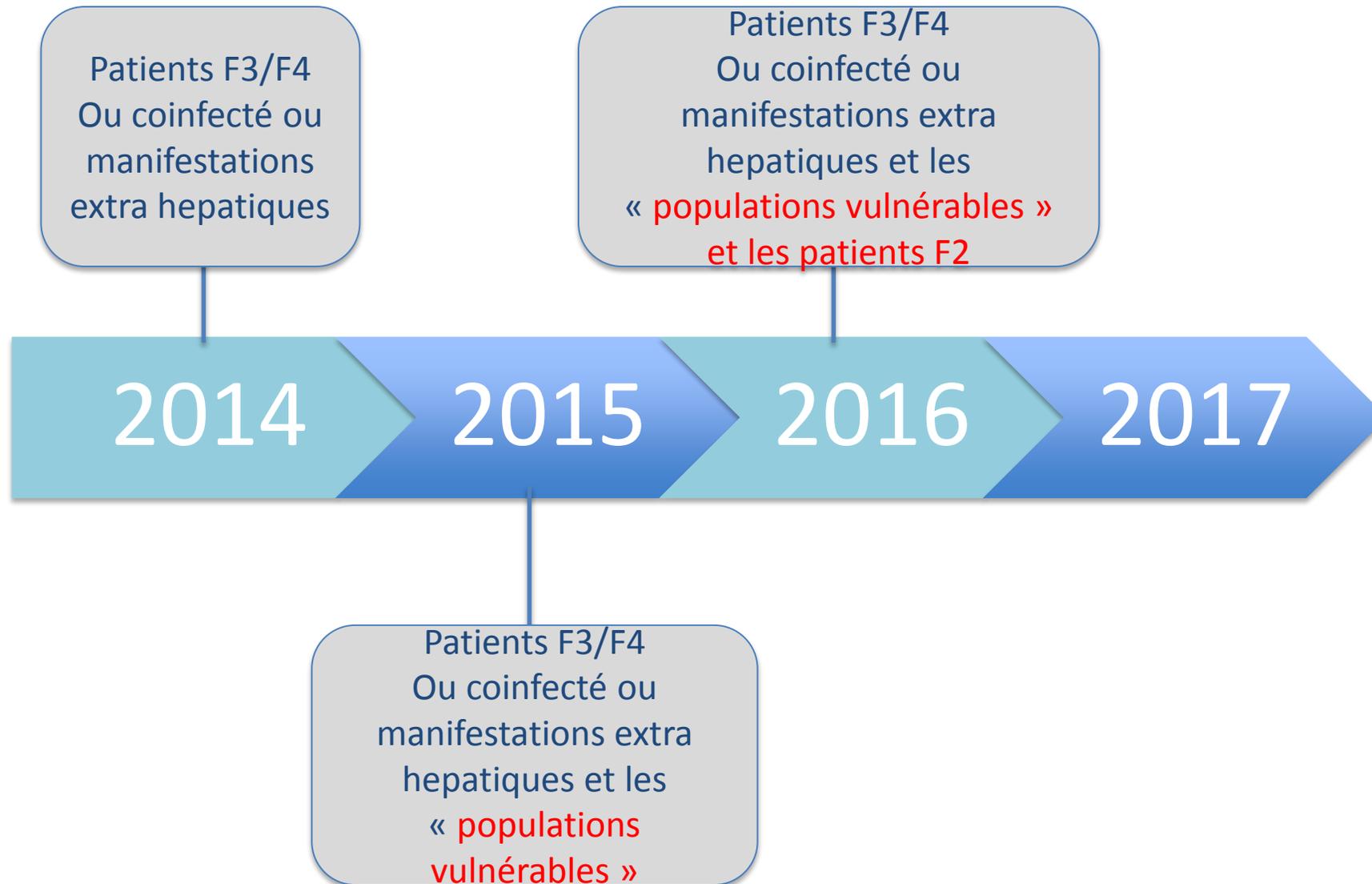


# En 2016

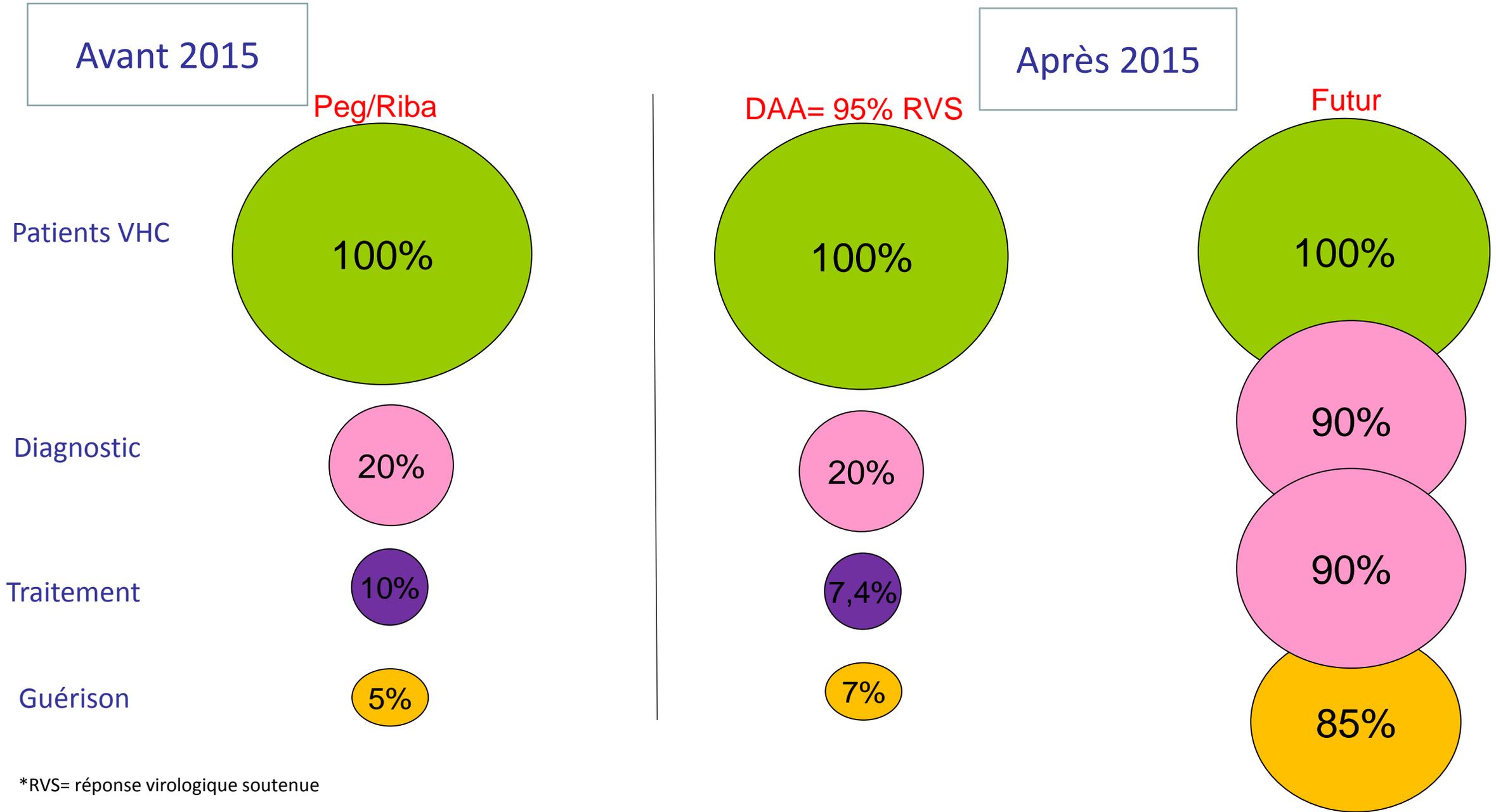
- Traitement ouvert aux F2
- Orientation vers le Dépistage
- Fin de l'interféron Pegylé mais pas de la Ribavirine
- Amélioration RVS des patients genotype 3
- Echecs de AAD et mutations de resistance
- Traitement de 8 semaines



# En 2016: baisse du nombre de patients traités



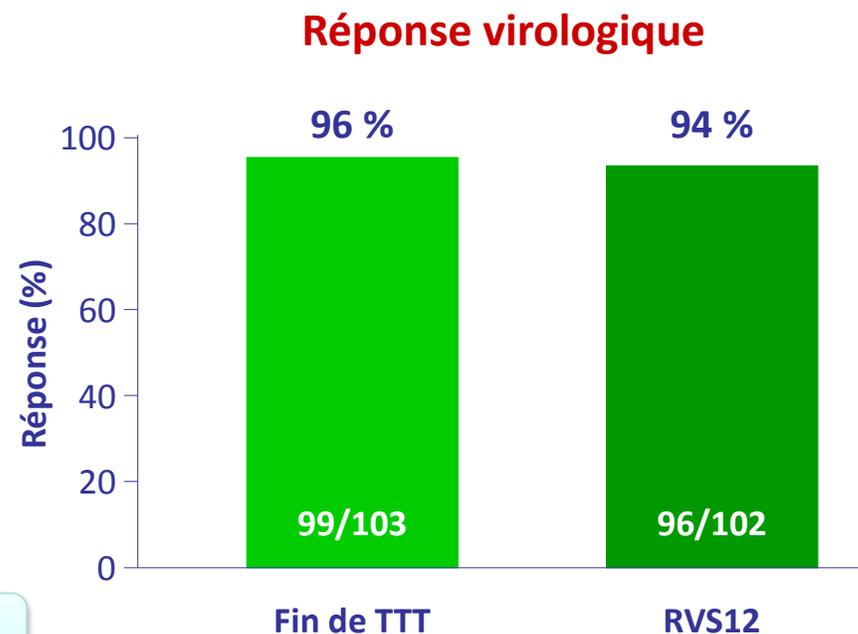
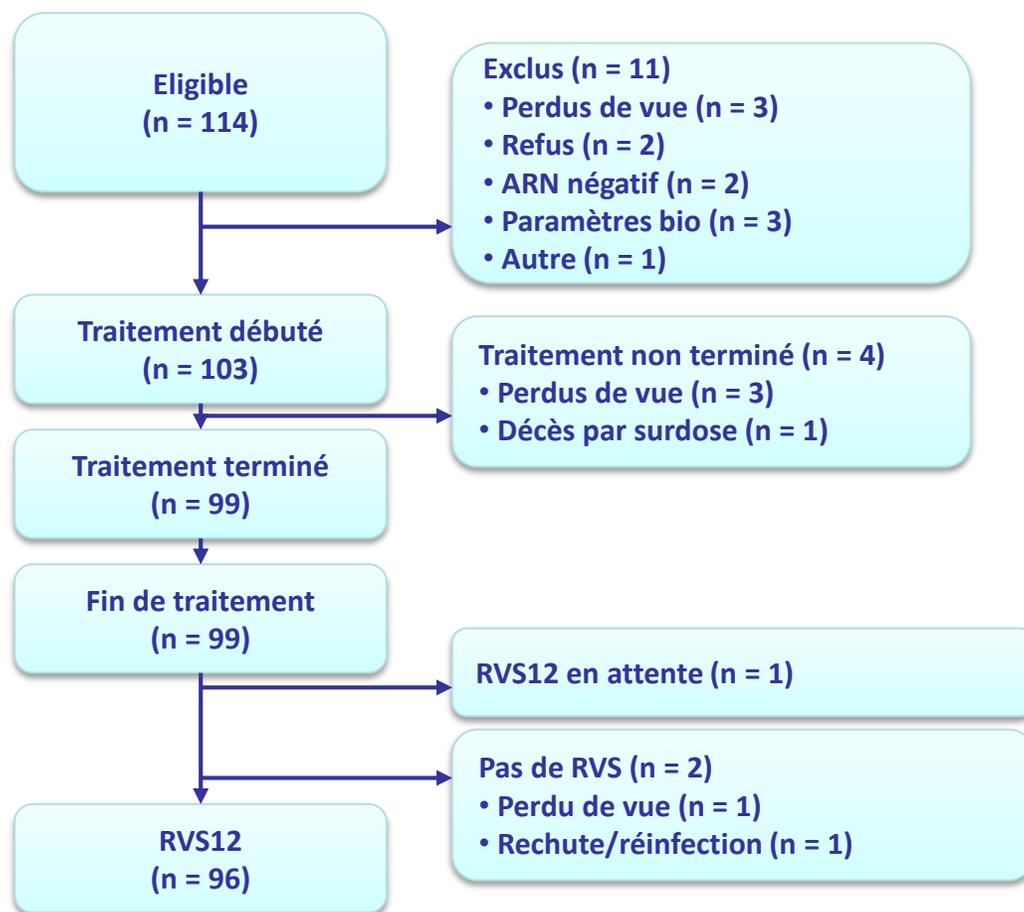
# Objectif après 2015= Le dépistage



\*RVS= réponse virologique soutenue

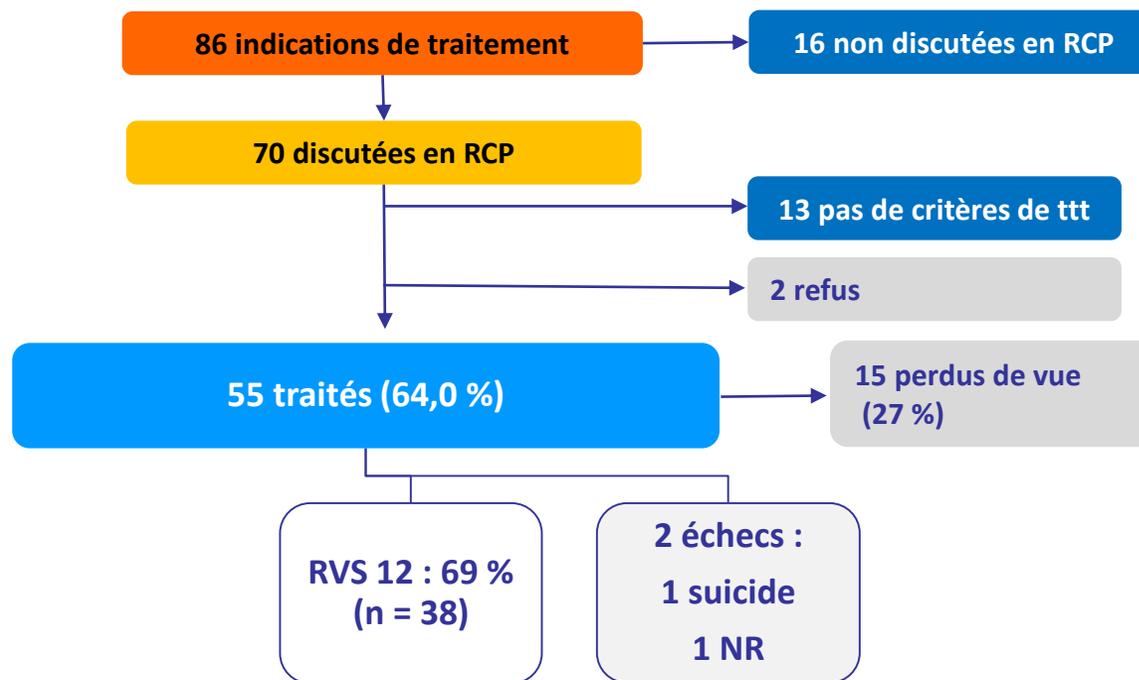
# SOF/VEL chez les usagers de drogue injecteurs

- 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 %



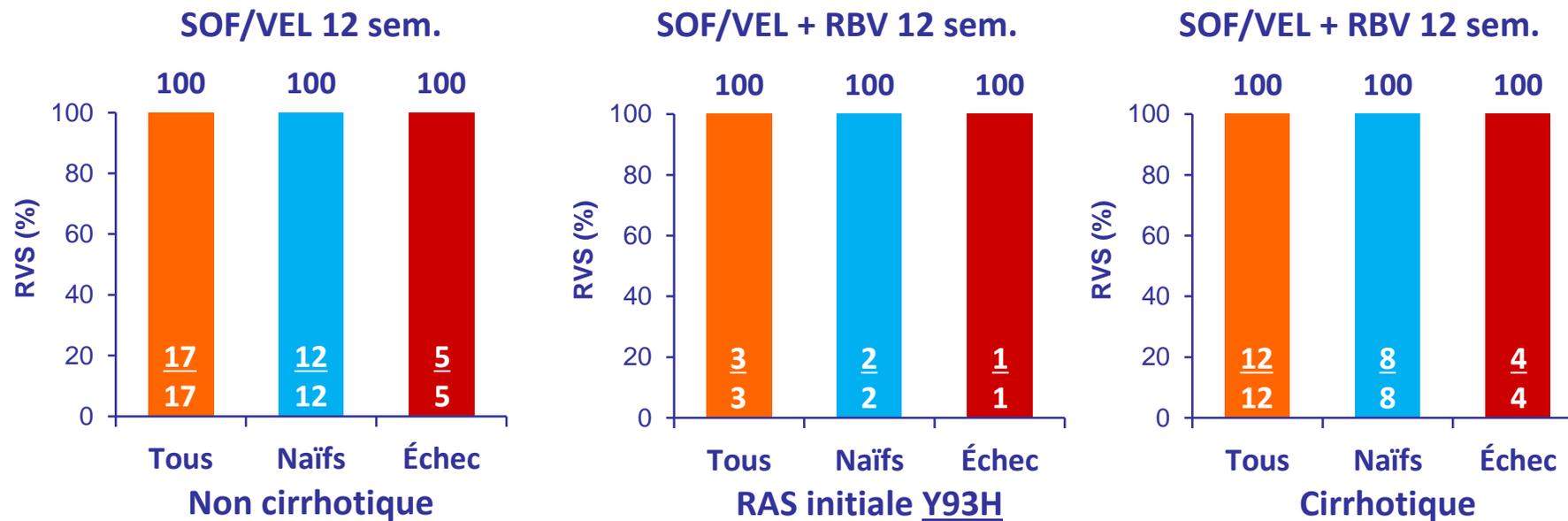
- Stratégies thérapeutiques : SOF + anti-NS5a ± RBV 80 %, SOF/SIM 7 %, SOF/RBV 9 %, SOF/PEG/RBV 4 %

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

# SOF/VEL chez les G3 cirrhotiques ou non

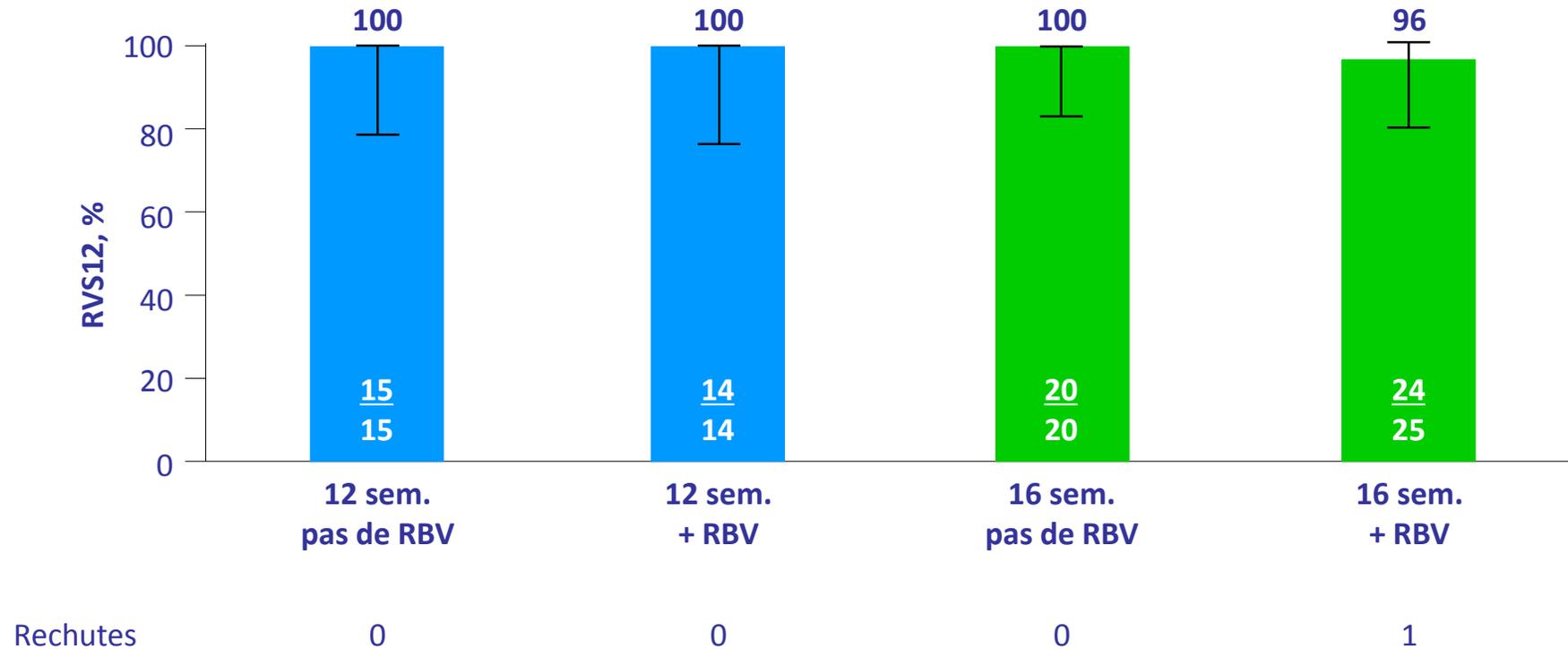
- **Objectif** : évaluer la pertinence de l'ajout de ribavirine à la combinaison SOF/VEL chez les patients G3 cirrhotiques ou ayant des RAS NS5A (742 patients)

## RVS12 selon statut et combinaison thérapeutiques

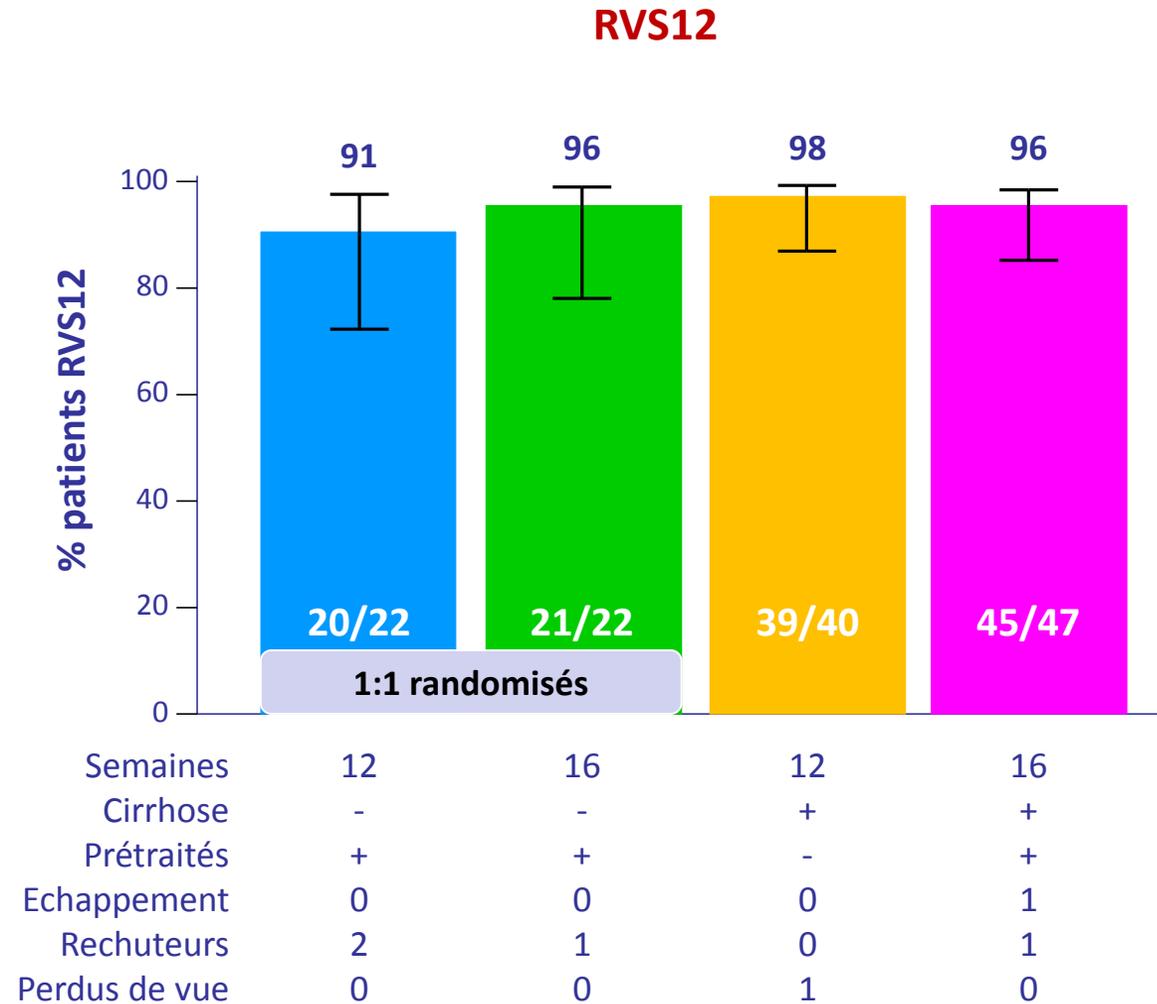


- ➔ Les RAS NS5A avant traitement sont rares : 10 % des patients
- ➔ L'ajout de la RBV est peut être utile chez les patients cirrhotiques !

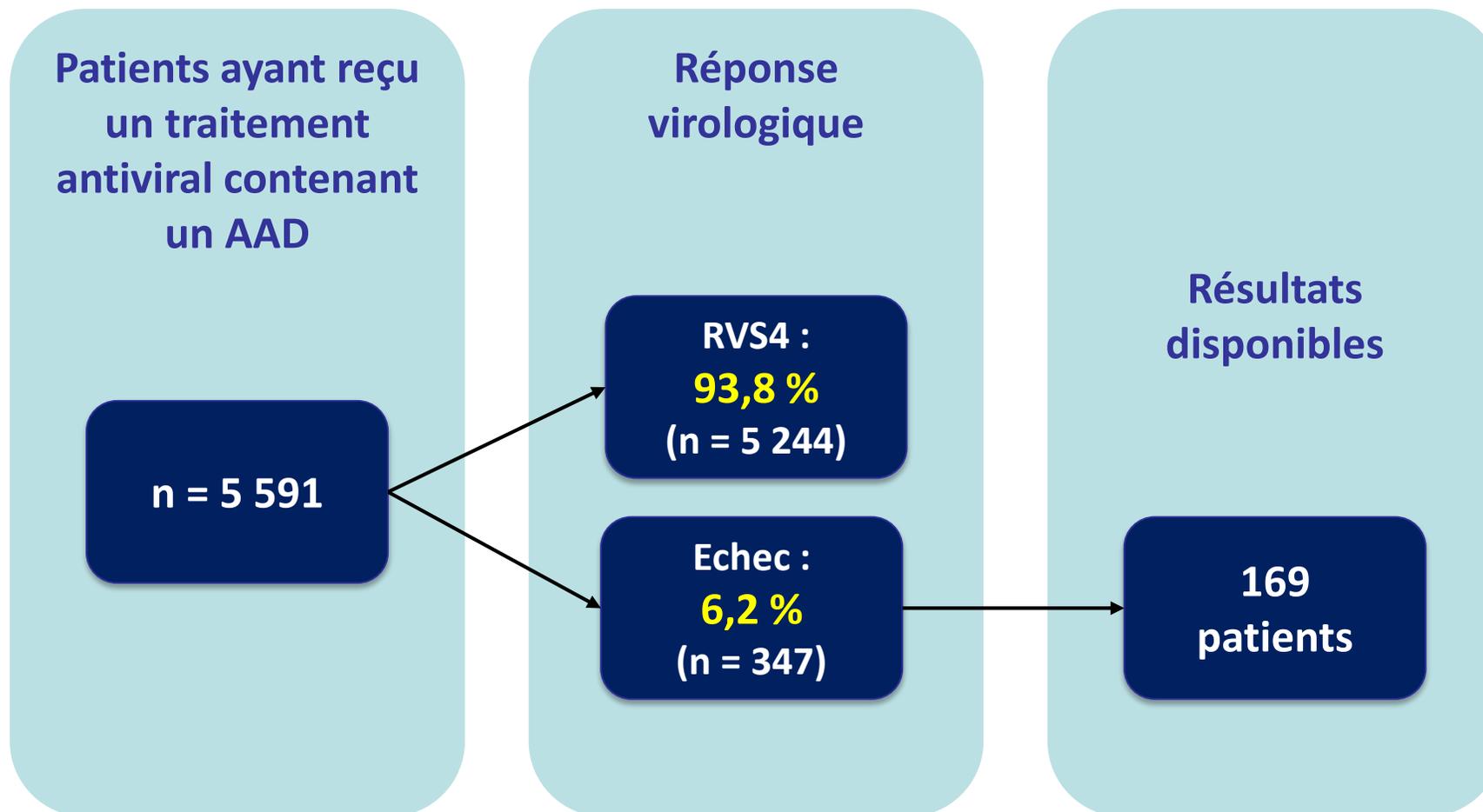
## RVS12 per protocole chez les patients G3 prétraités avec cirrhose



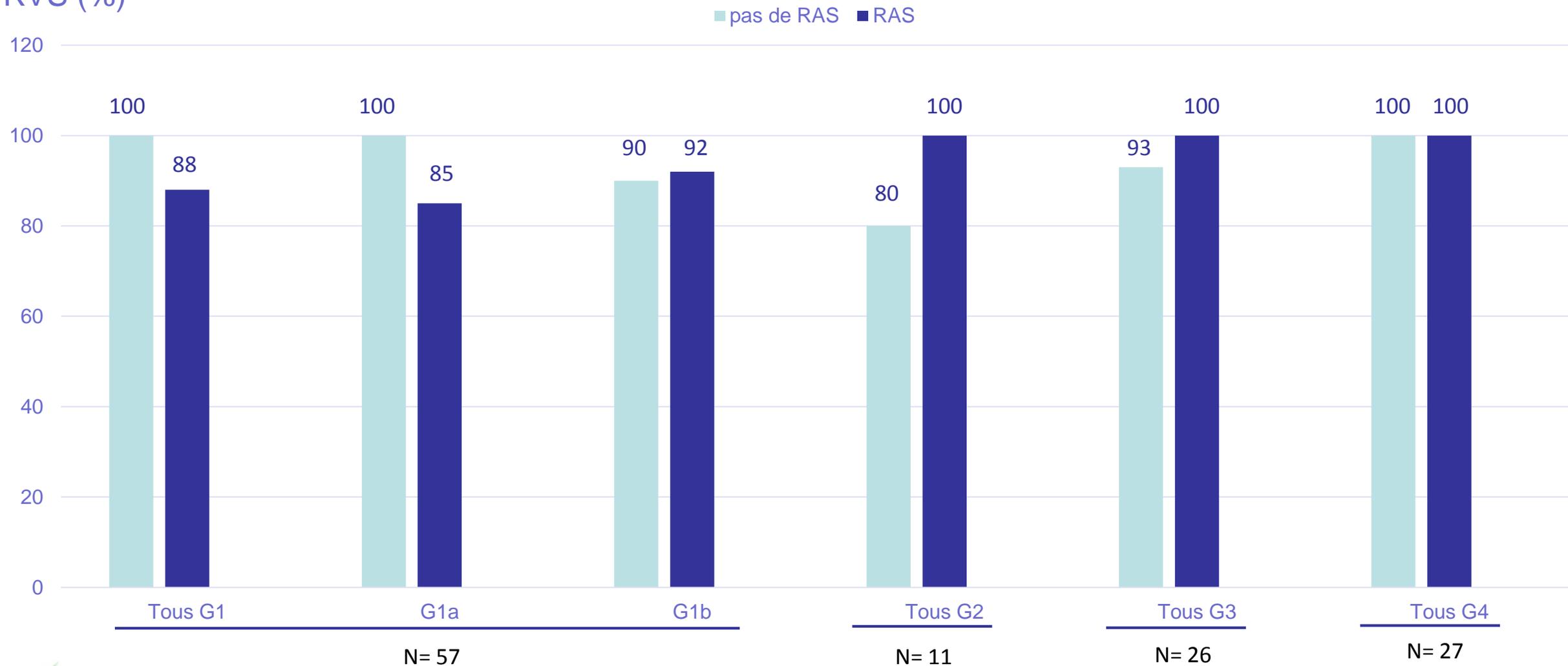
# SURVEYOR-II, part 3 : traitement des patients G3 par glecaprevir/pibrentasvir (2)



## Incidence de l'échec virologique



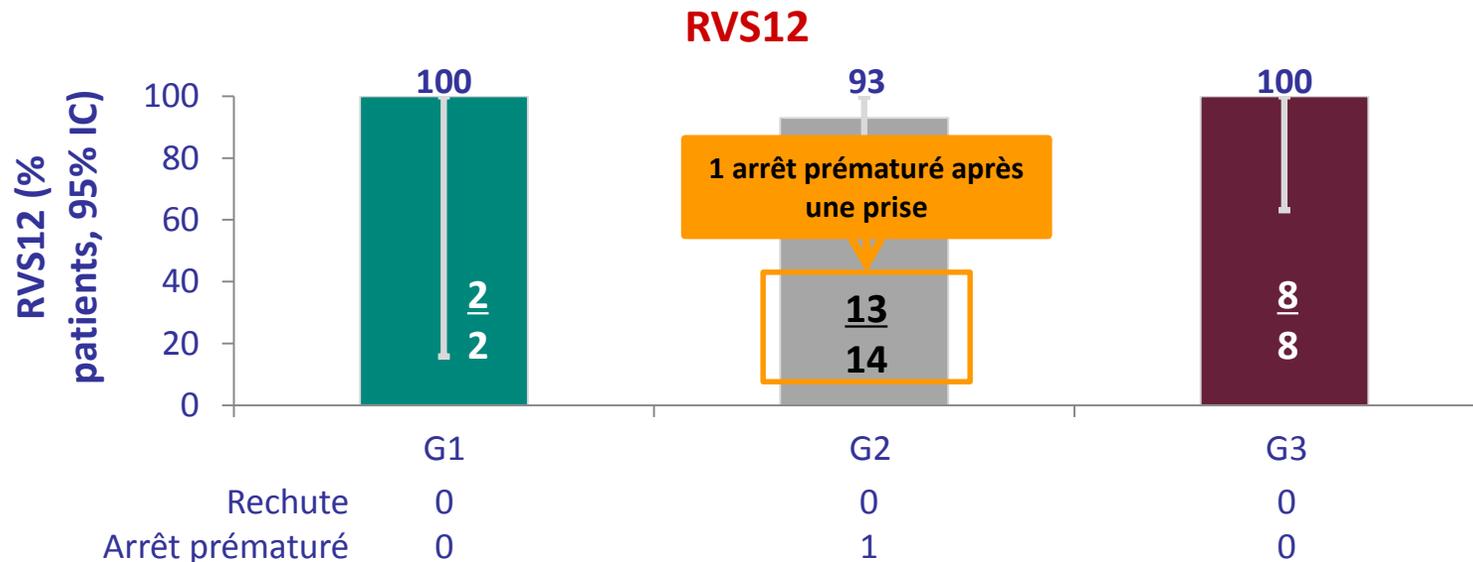
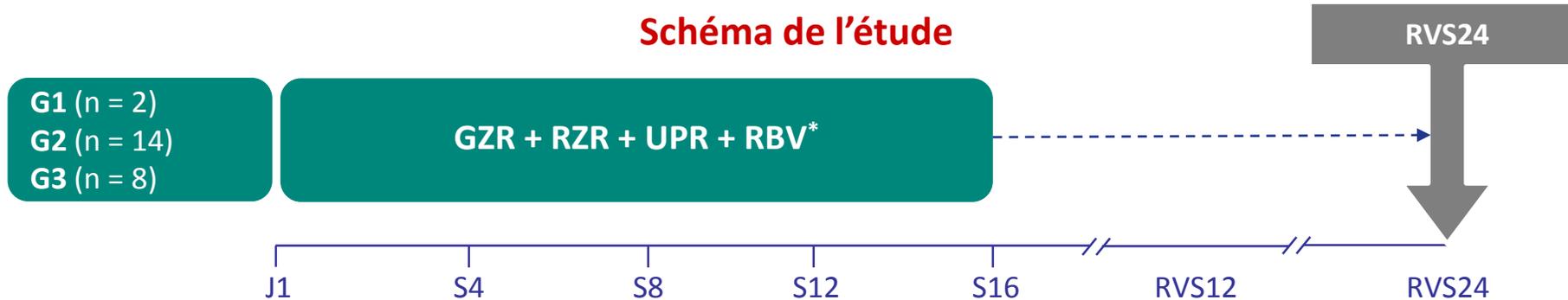
RVS (%)



# Grazoprevir/ruzasvir/uprifosbuvir : on allonge la durée, on ajoute de la RBV et le tour est joué !

- 24 patients rechuteurs à GZR/RZR ou EBR/UPR 8 semaines
- 96 % F0-F2, 96 % avaient au moins un RAS

## Schéma de l'étude



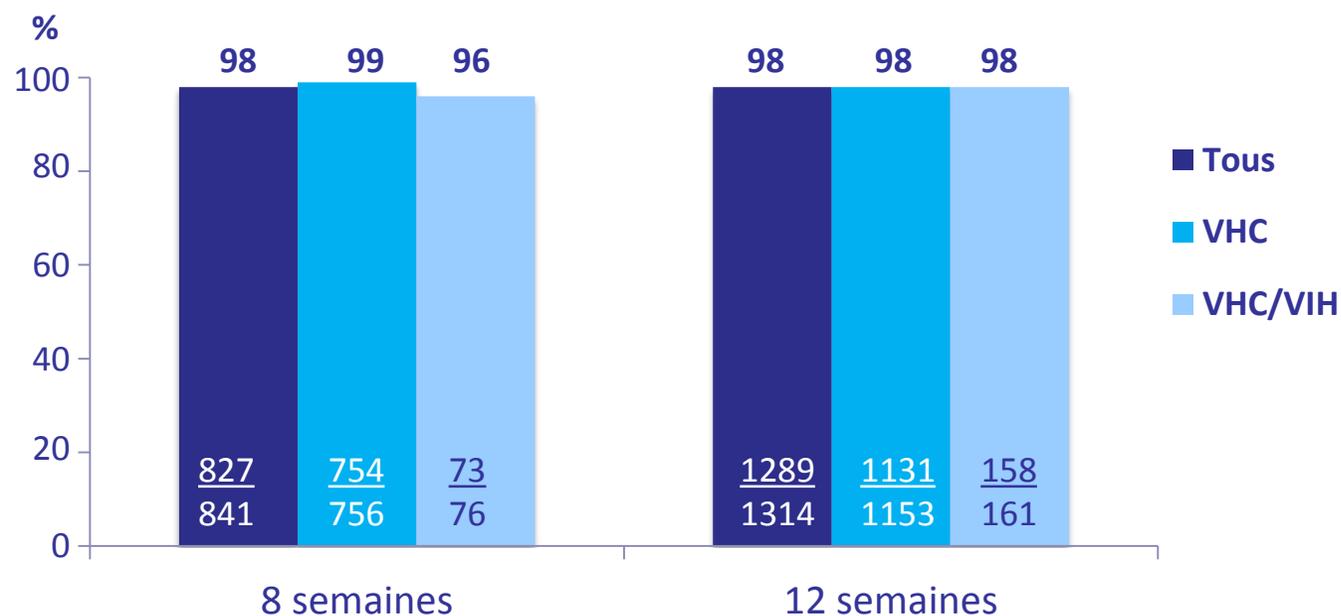
\*RBV : < 65 kg = 800 mg/j ; 65-85 kg = 1 000 mg/j ;  
> 85-105 kg = 1 200 mg/j ; > 105 kg = 1 400 mg/j

Serfaty L, France, EASL 2017, Abs. THU-264 actualisé

# 8 semaines SOF/LDV dans la « vraie vie » pour les G1: les co-infectés aussi!

- Cohorte allemande : 2 653 patients en ITT et 2 543 patients en PP

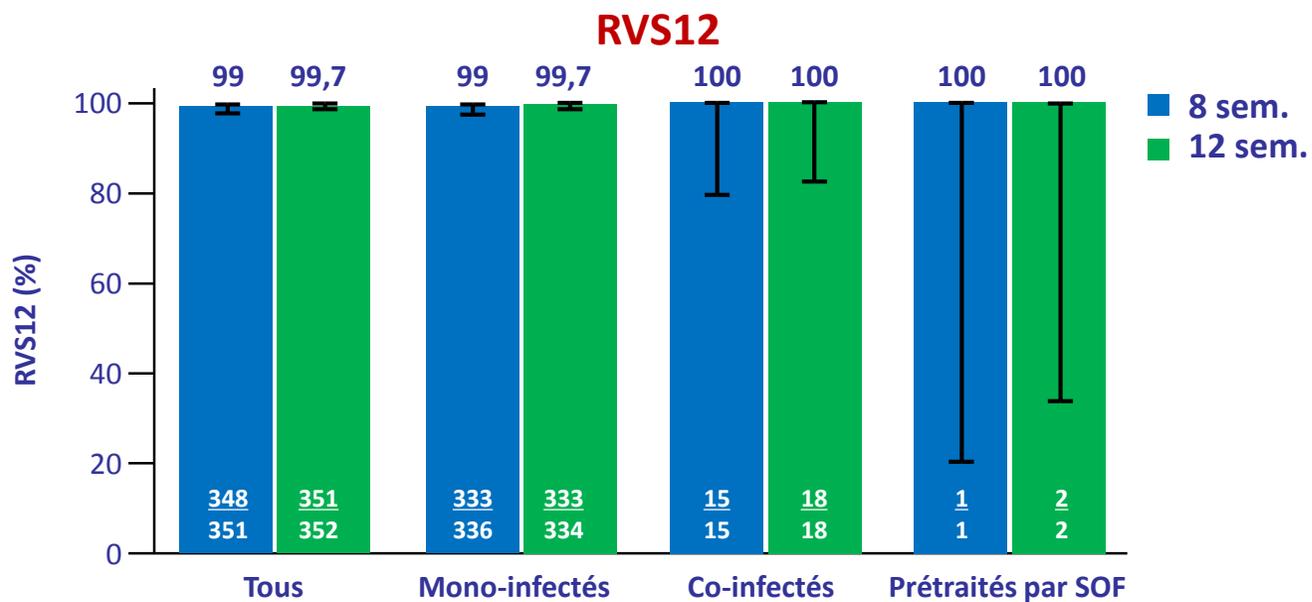
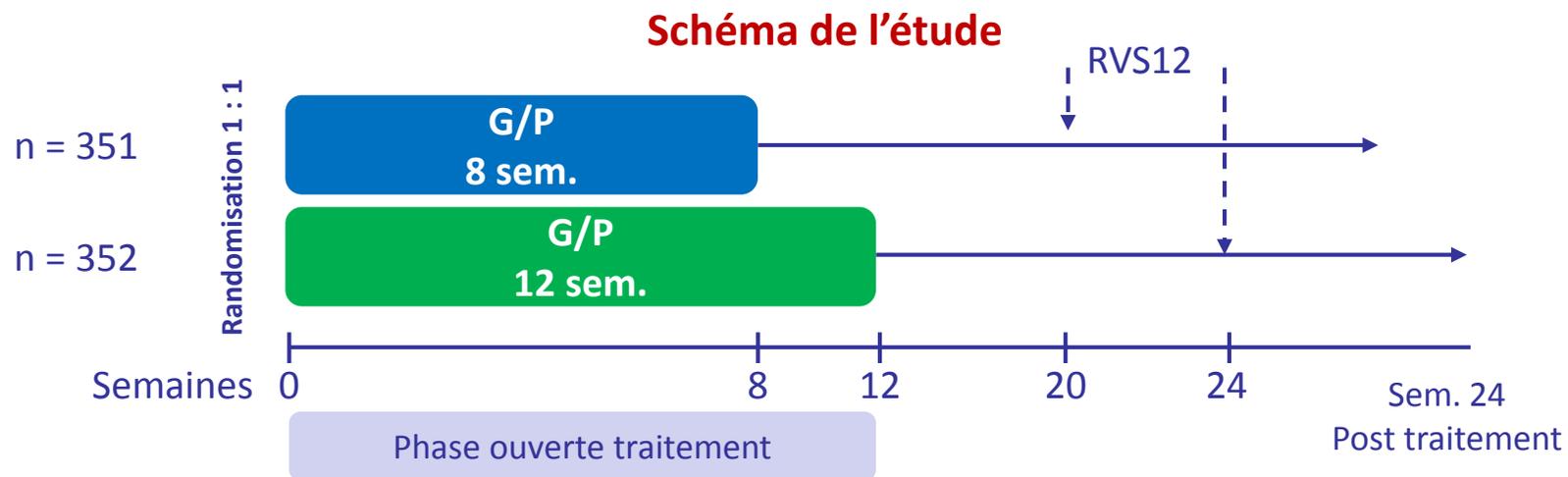
## Réponse Virologique Soutenue (RVS12) en PP



Rechutes (ITT) :	12	19
Arrêts dus aux EI :	3 (0,3 %)	2 (0,1 %)
Décès :	5 (0,5 %)	6 (0,4 %)

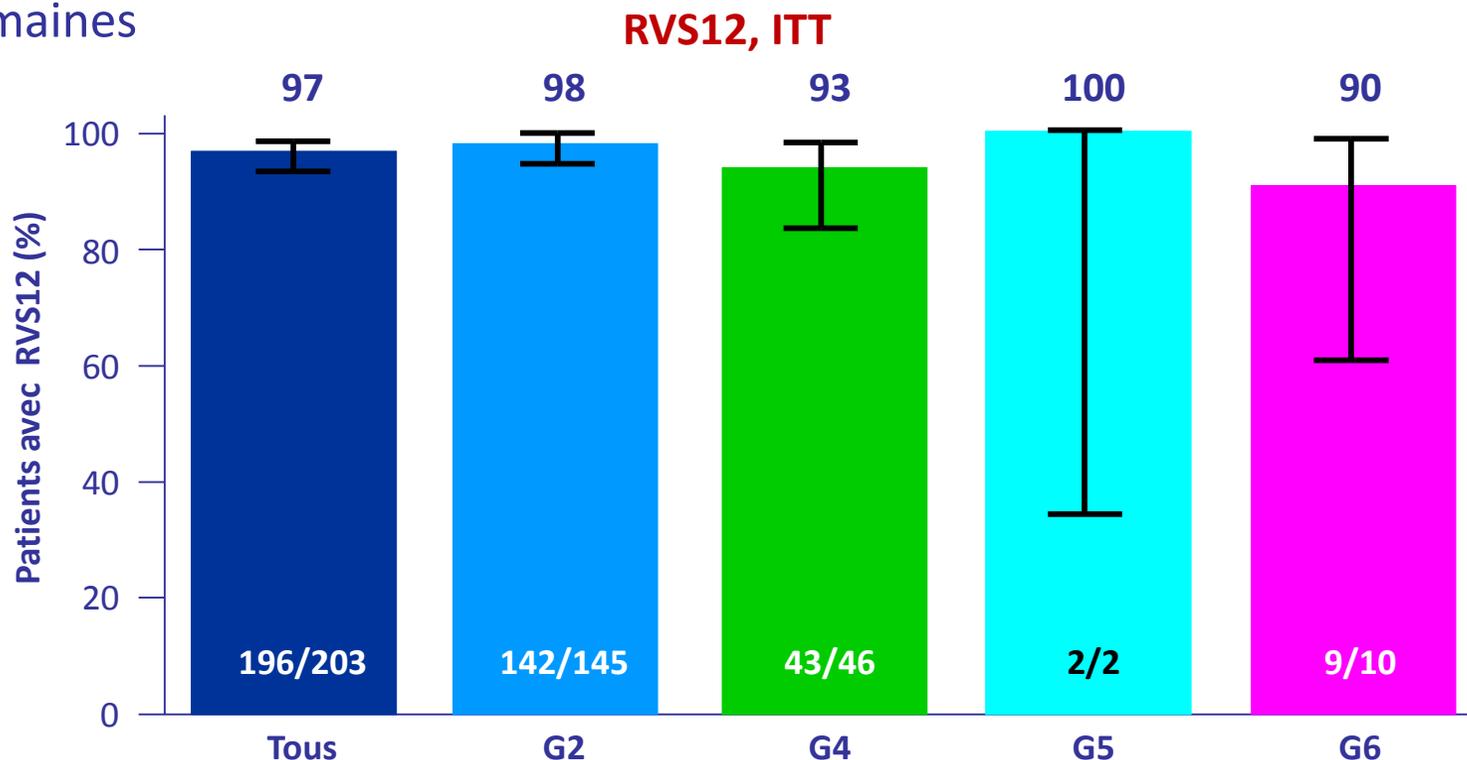
➔ RVS comparable entre 8 et 12 semaines pour les G1 sans cirrhose

# ENDURANCE-1 : traitement des patients G1 par glecaprevir/pibrentasvir pendant 8 vs 12 sem.



# SURVEYOR-2, partie 4: glecaprevir/pibrentasvir pendant 8 semaines chez des patients non cirrhotiques G2, 4, 5 et 6

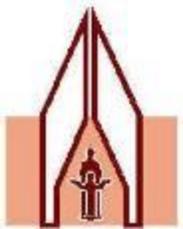
- SURVEYOR-2 est une étude de phase II, ouverte, multicentrique. Dans la partie 4, les patients G2, 4, 5, et 6, non cirrhotiques, naïfs ou prétraités par IFN ou sofosbuvir, étaient traités par GLE/PIB, une fois par jour pendant 8 semaines



	Tous	G2	G4	G5	G6
Echappement	0	0	0	0	0
Rechutes	2	2	0	0	0
Arrêts non dus aux EI	2	1	1	0	0
Données RVS manquantes	3	0	2	0	1

# On est en 2017....

- Pas encore la fin de l'épidémie mais...



## Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection

M. Bourlière, S.C. Gordon, S.L. Flamm, C.L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, N. Ravendran, J.M. Vierling, T.T. Tran, S. Pianko, M.B. Bansal, V. de Ledinghen, R.H. Hyland, L.M. Stamm, H. Dvory-Sobol, E. Svarovskaia, J. Zhang, K.C. Huang, G.M. Subramanian, D.M. Brainard, J.G. McHutchison, E.C. Verna, P. Buggisch, C.S. Landis, Z.H. Younes, M.P. Curry, S.I. Strasser, E.R. Schiff, K.R. Reddy, M.P. Manns, K.V. Kowdley, and S. Zeuzem, for the POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators\*

**BACKGROUND:** Patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection have a substantial risk of liver-related morbidity and mortality. Direct-acting antiviral (DAA) regimens have been shown to be effective in achieving sustained virologic response (SVR) in patients with HCV infection. However, the optimal DAA regimen for patients with HCV infection who have been previously treated with HCV therapy is not known.

**METHODS:** We conducted a randomized, double-blind, phase 3 trial comparing a DAA regimen consisting of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) with a DAA regimen consisting of sofosbuvir, velpatasvir, and sofosbuvir (SOF/VEL/SOF) in patients with HCV infection who had been previously treated with HCV therapy. The primary end point was SVR12, defined as undetectable HCV RNA 12 weeks after the end of treatment.

Nom et prénom :  Homme  Femme  
 Date de naissance :  
 Médecin traitant :  
 Médecin présentant le dossier :  
 Patient adressé par une unité sanitaire  Oui  Non

	Oui	Non		Oui	Non
	Valeur			Valeur	
Cirrhose			Génotype du VHC		
Fibroscan (kPa)			ARN VHC (IU/ml)		



Après 2 rapports Dhumeaux,  
8 arrêtés,  
Plus de 20000 RCP  
Et des milliers de publications....

Paris, le 31 mars 2017

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

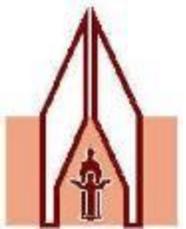
**Accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C :  
Après avoir permis l'accès de tous les malades aux traitements,  
Marisol TOURAINE obtient une baisse de prix importante**

Après avoir [annoncé l'accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C le 25 mai 2016](#), Marisol TOURAINE, Ministre des Affaires sociales et de la Santé, a obtenu une baisse de prix importante des traitements innovants contre l'hépatite C. Les arrêtés seront publiés très prochainement et permettront à ces nouveaux tarifs d'entrer en vigueur dès le 1<sup>er</sup> avril 2017. C'est une étape de plus pour garantir la soutenabilité de notre système de santé et l'accès de tous les malades à des traitements innovants.

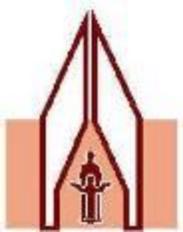
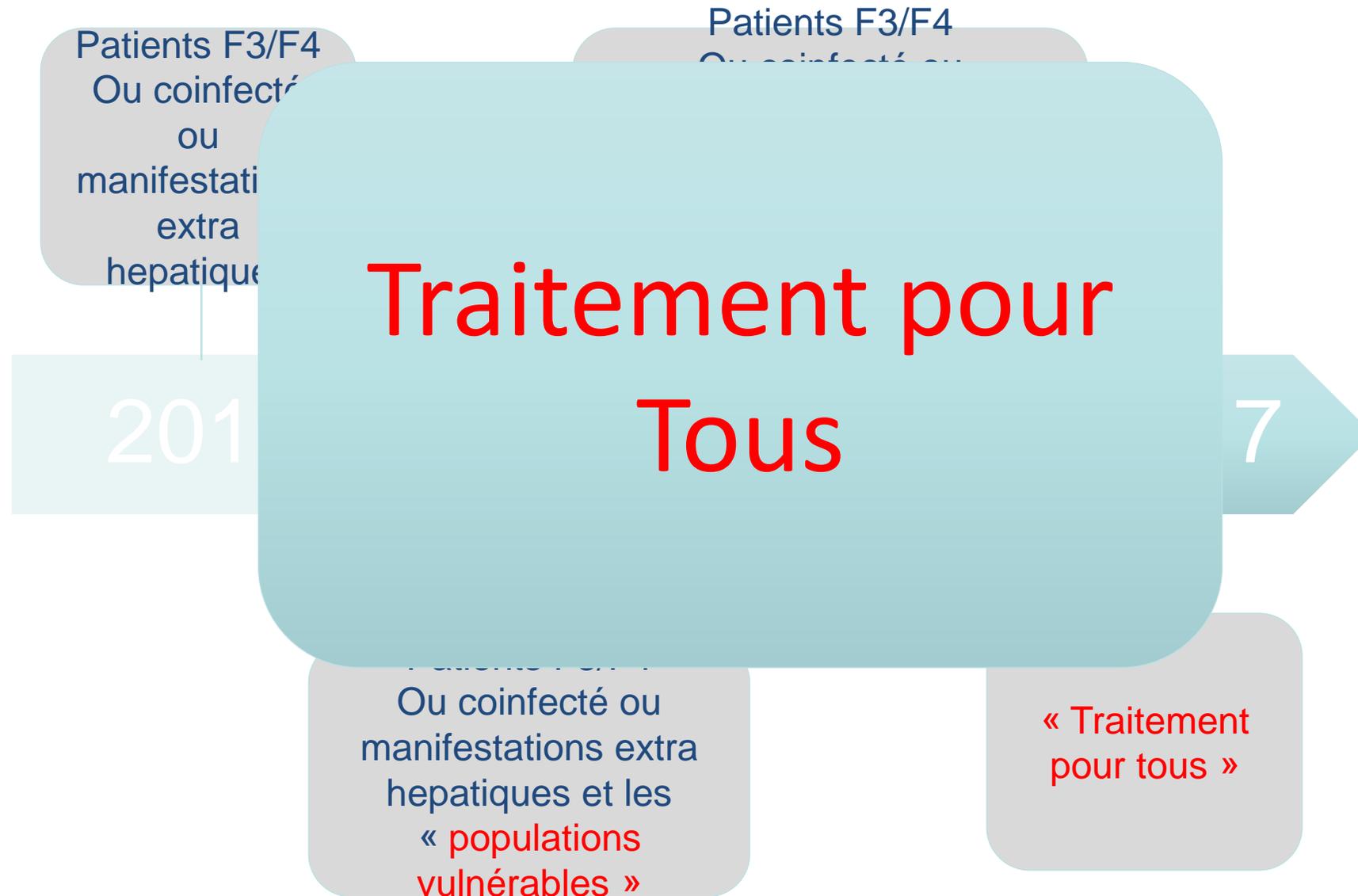
A la demande de la Ministre, le Comité économique des produits de santé (CEPS) a mené une négociation ferme avec les laboratoires. [Après un premier accord conclu le 8 décembre 2016](#) avec le laboratoire MSD, les négociations pour faire baisser les prix des traitements du VHC

charge  
thérapeutique  
et suivi de l'ensemble  
des personnes infectées  
par le virus  
de l'hépatite C

Et « Zepatier »(MSD)  
négocié à 28 732€ pour 12 semaines

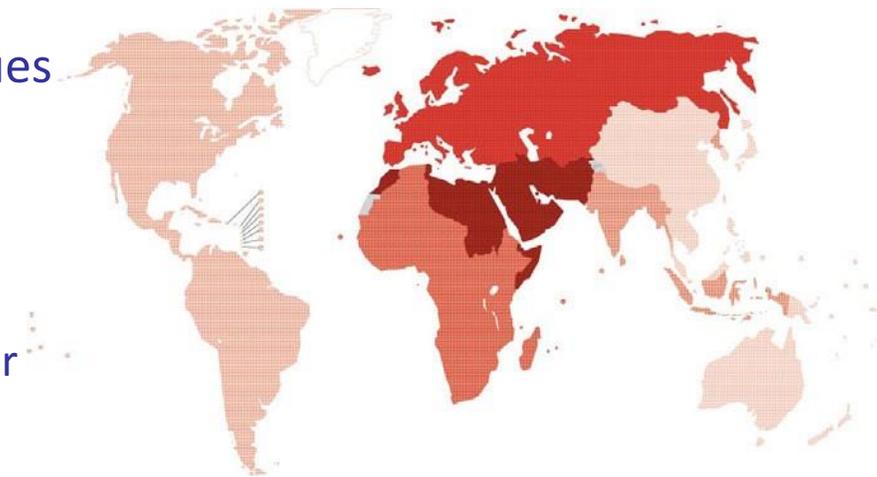


# Evolution de l'indication du traitement



- Actualisation des données épidémiologiques du VHC

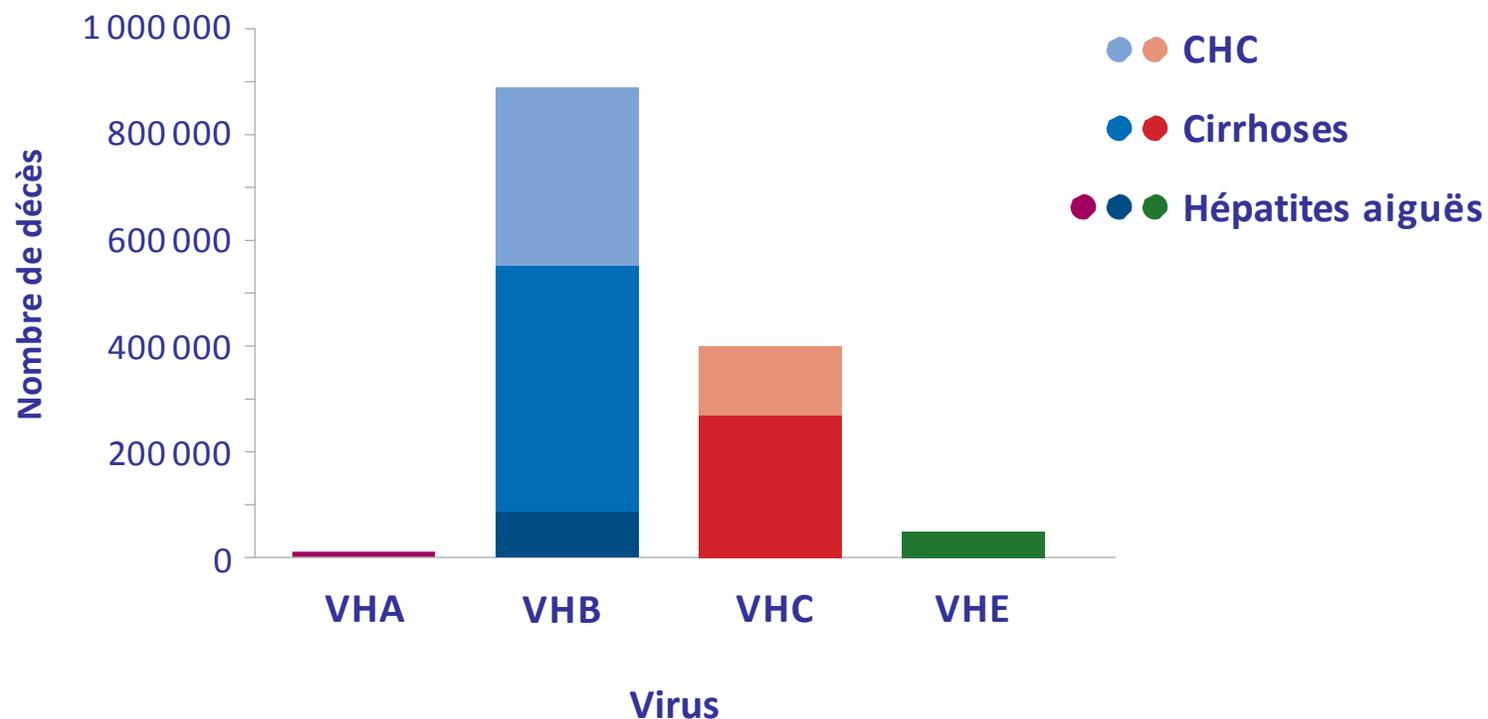
- Plus de 1 750 000 nouvelles infections en 2015 (absence d'hémovigilance et risque parentéral lié à l'usage de drogues)
- 1 % de la population mondiale infectée par le VHC (**71 millions**)
- 2,3 millions de sujets co-infectés VIH/VHC



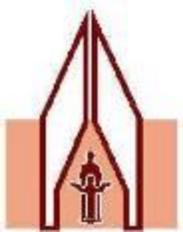
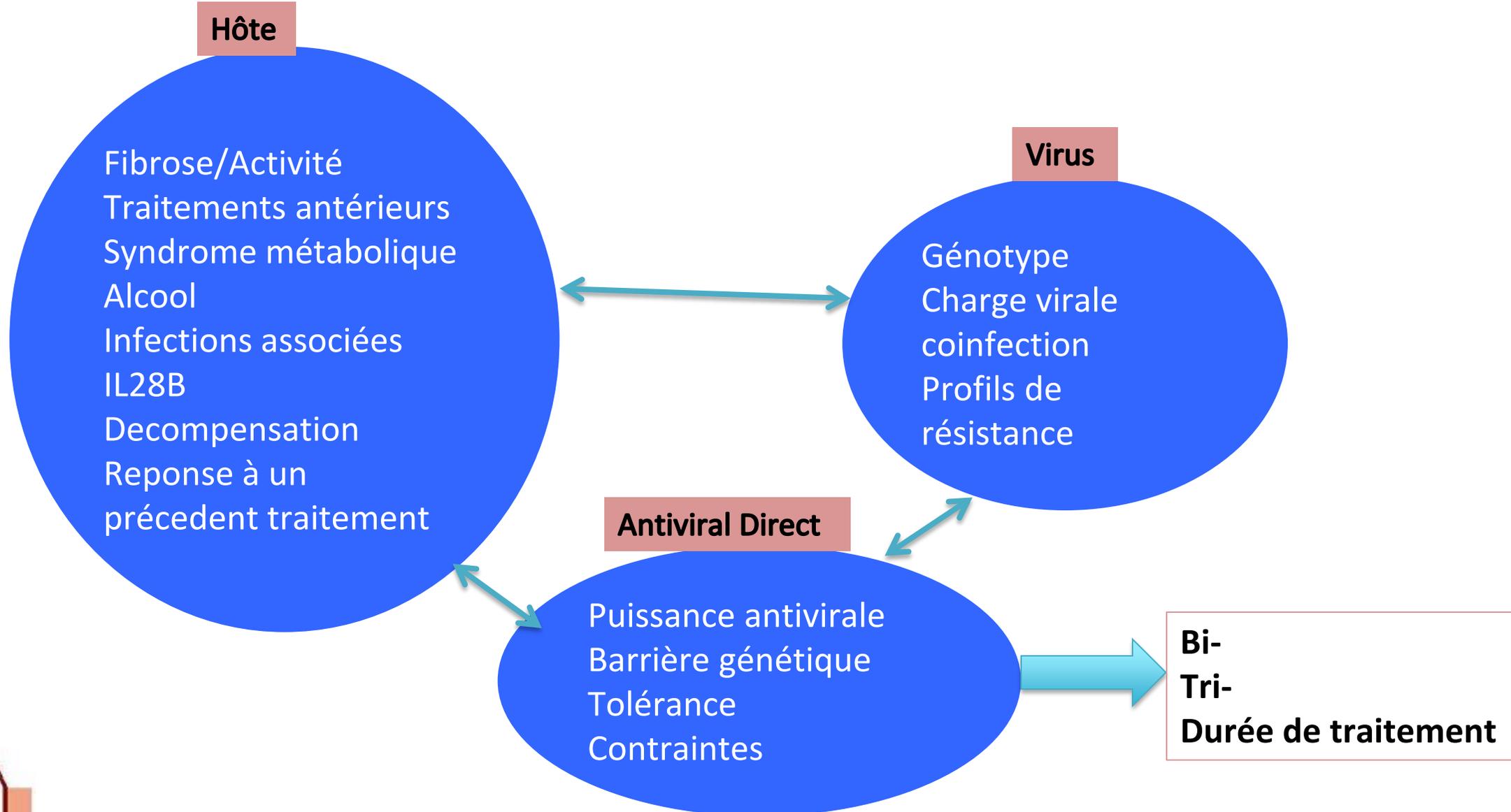
Incidence of HCV infection

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
Afrique		31,0	22,5–54,4	309	222–544
Amériques		6,4	5,9–7,0	63	59–69
Moyen Orient		62,5	55,6–65,2	409	363–426
Europe		61,8	50,3–66,0	565	460–603
Asie du Sud-Est		14,8	12,5–26,9	287	243–524
Ouest Pacifique		6,0	5,6–6,6	111	104–124
Total		23,7	21,3–28,7	1 751	1 572–2 120

- Mortalité attribuable aux hépatites virales en 2015
- 720 000 décès par cirrhose
- 470 000 décès par carcinome hépatocellulaire
- Augmentation de 22 % depuis 2000



# Facteurs impliqués dans la réponse avant traitement

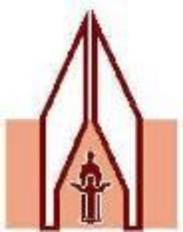


# Facteurs impliqués dans la réponse au traitement: en 2017

- Facteurs liés au virus
- Facteurs liés à l'Hôte

**Genotype viral**

**Charge virale**

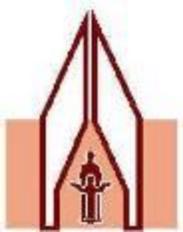


# Médicaments de l'hépatite C

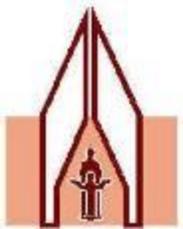
Classes thérapeutiques	molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	<b>Paritaprevir/ritonavir</b> <b>Grazoprevir</b> <i>Voxilaprevir</i> <i>Glecaprevir</i>
Inhibiteurs de NS5A	<b>Daclatasvir</b> <b>Ledipasvir</b> <b>Ombitasvir</b> <b>Elbasvir</b> <b>Velpatasvir</b> <i>Pibrentasvir</i>
Inhibiteurs de NS5B	
Nucléosidiques ou Nucléotidiques	<b>Sofosbuvir</b>
Non nucléosidiques	<b>Dasabuvir</b>



2017



# Dernier essais therapeutiques...



# Programme POLARIS : sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir

Régime :

SOF/VEL/VOX

SOF/VEL

Patients en échec d'AAD

Patients naïfs d'AAD

**POLARIS-1**



n = 415  
En échec  
d'inhibiteurs  
NS5A

G 1 2 3 4 5 6

**POLARIS-4**



n = 333  
En échec  
d'inhibiteurs  
Non NS5A

G 1 2 3 4 5 6

**POLARIS-2**



n = 941

G 1 2 3 4 5 6

**POLARIS-3**



n = 219  
Cirrhose

G 1 2 3 4 5 6

12 semaines

12 semaines

8 semaines

8 semaines

Placebo

12 semaines

12 semaines

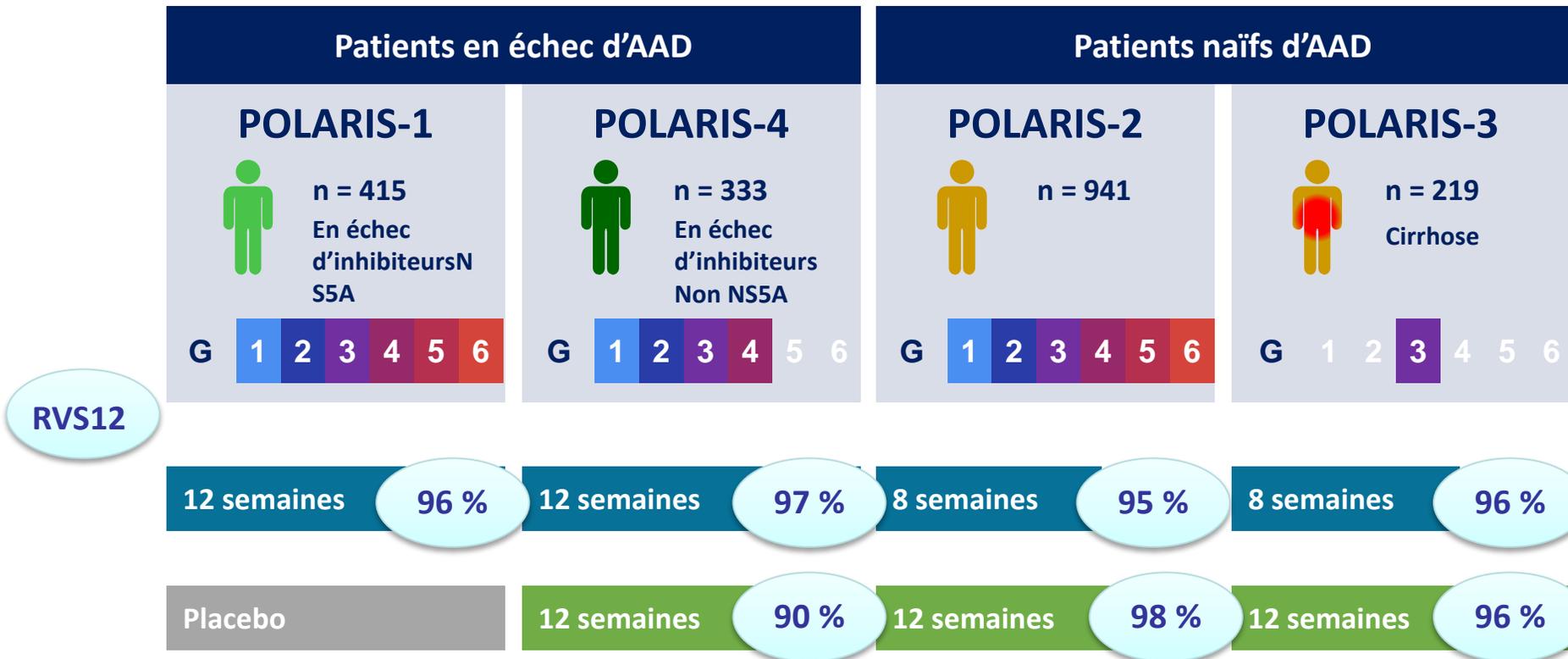
12 semaines

# Programme POLARIS : sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir

Régime :

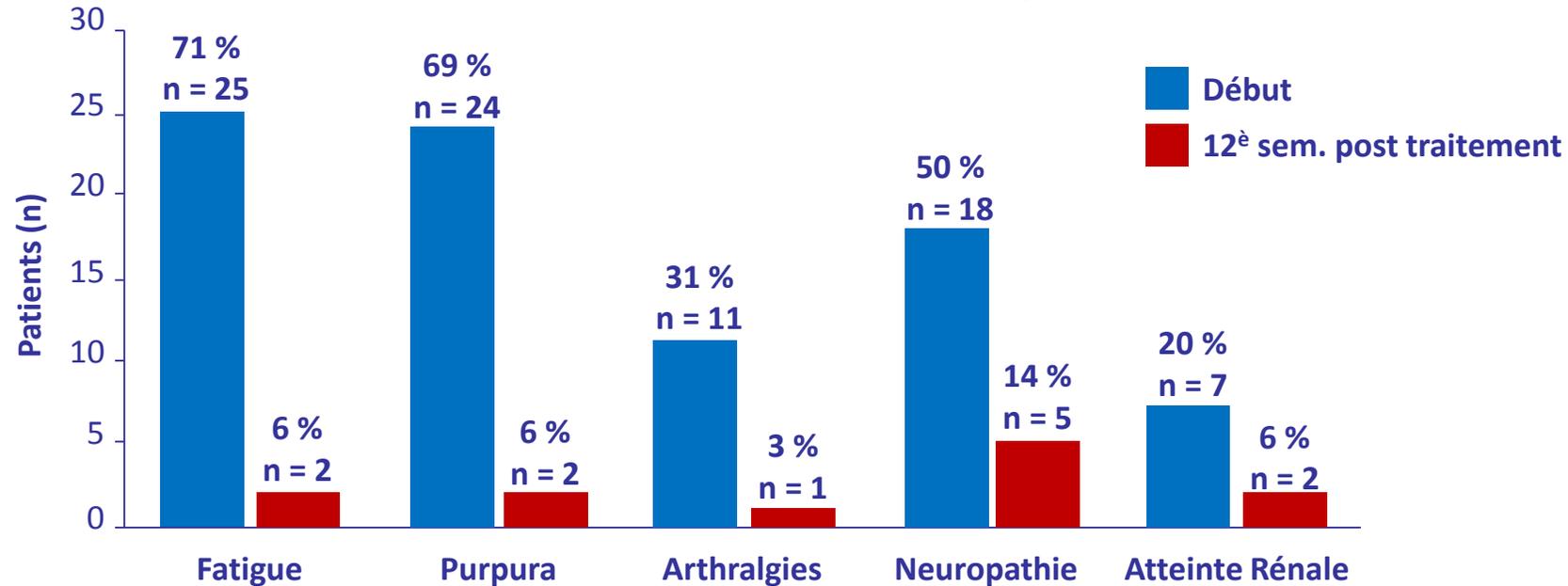
SOF/VEL/VOX

SOF/VEL



- ➔ SOF/VEL/VOX : une association efficace chez les patients en échec d'AAD
- ➔ Pas mieux que SOF/VEL chez les patients naïfs d'AAD sauf cirrhose G3 pré-Trt

## Evolution des manifestations cliniques

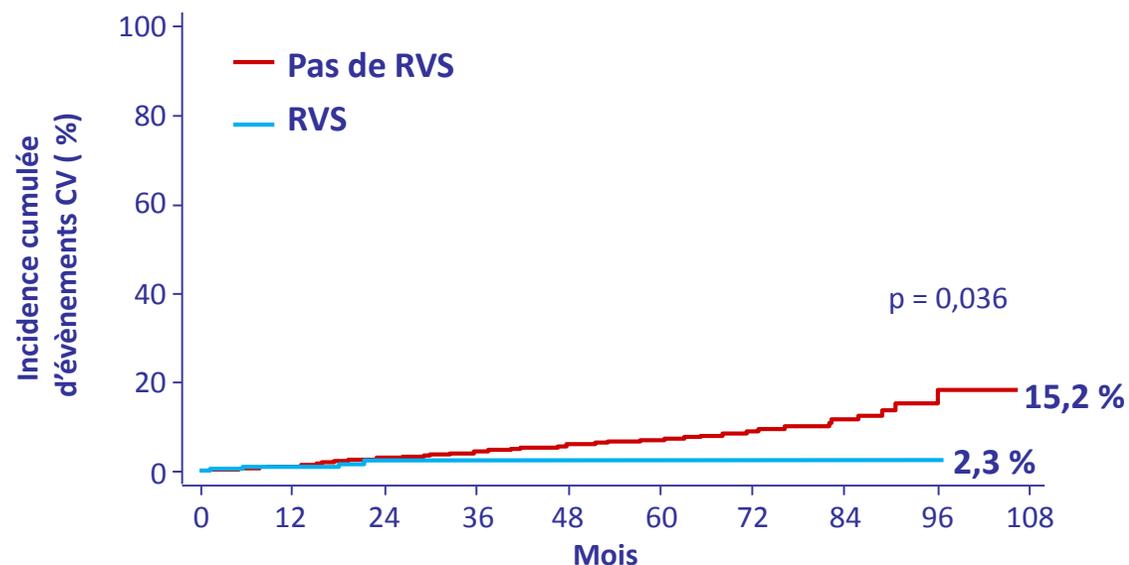


- ➔ Les AAD permettent une amélioration des symptômes cliniques dans 86 % des cas chez les patients VHC ayant une vascularite cryoglobulinémique
- ➔ Cette amélioration survient dans un délai court
- ➔ Elle est liée à une amélioration des paramètres immunologiques
- ➔ Les corticoïdes ont pu être diminués ou arrêtés chez 30 et 46 % des patients respectivement
- ➔ Des données sur un suivi plus long sont nécessaires afin de mieux caractériser le profil clinique et immunologique à distance de l'éradication

# Evènements cardiovasculaires après RVS (1)

- Cohorte CirVir de 878 patients virémiques avec cirrhose VHC et une surveillance trimestrielle
- Suivi médian : 51,5 mois – 62 patients avec 79 évènements cardiovasculaires

## Evènements cardiovasculaires en fonction de la RVS



N à risque (évènements)

<b>Pas de RVS</b>	856 (9)	751 (12)	653 (9)	528 (8)	417 (3)	292 (5)	184 (4)	102 (3)	30 (1)	2
<b>RVS</b>	306 (2)	175 (2)	113 (0)	67 (0)	34 (0)	22 (0)	10 (0)	3 (0)	1 (0)	0
<b>Incidence</b>		<b>1 an</b>	<b>2 ans</b>	<b>3 ans</b>	<b>4 ans</b>	<b>5 ans</b>	<b>6 ans</b>	<b>7 ans</b>	<b>8 ans</b>	
<b>Pas de RVS</b>	%	1,1	2,8	4,3	6,0	6,8	8,7	11,4	15,2	
	(IC 95%)	(0,6-2,1)	(1,8-4,2)	(3,0-6,1)	(4,4-8,2)	(5,0-9,2)	(6,4-11,8)	(8,2-15,7)	(10,5-21,8)	
<b>RVS</b>	%	0,7	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	
	(IC 95%)	(0,2-2,9)	(0,8-6,4)	(0,8-6,4)	(0,8-6,4)	(0,8-6,4)	(0,8-6,4)	(0,8-6,4)	(0,8-6,4)	

➔ Diminution des évènements cardiovasculaires chez les patients avec RVS

## Recommandations de traitement des patients jamais traités auparavant par agent antiviral direct

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Génotype 1</b>			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	Sofosbuvir + Ledipasvir	8	A
Génotype 1b	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1 a et ARN VHC < 800 000 UI/ml	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1b sans fibrose sévère jamais traités	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	8	A
Génotype 1b	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	12	A
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	A
Cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	C
<b>Génotype 2</b>			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	A
<b>Génotype 3</b>			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	8	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	A
<b>Génotype 4</b>			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Jamais traité	Grazoprevir + Elbasvir	12	B
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	B
<b>Génotype 5 &amp; 6</b>			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	B
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	C

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Cas particuliers des cirrhoses décompensées</b>			
Tous génotypes	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	12	B C AE

La présentation des recommandations prend en compte de façon globale le niveau de preuve, l'efficacité, la tolérance et la simplicité d'utilisation. Les recommandations en italique correspondent aux médicaments non encore disponibles en 2017

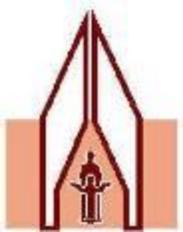
**Recommandations de traitement des patients en échec d'un traitement par  
agent antiviral direct**

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Echec d'un traitement sans anti-NS5A</b>			
	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	12	AE
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	12	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	B
<b>Echec d'un traitement avec anti-NS5A</b>			
Génotype 1 et 4	Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	16	C
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	12	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	B
Génotype 3 cirrhose	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ribavirine</i>	12	AE

**Plus de 600 patients traités à l'Hôpital St  
Joseph...**

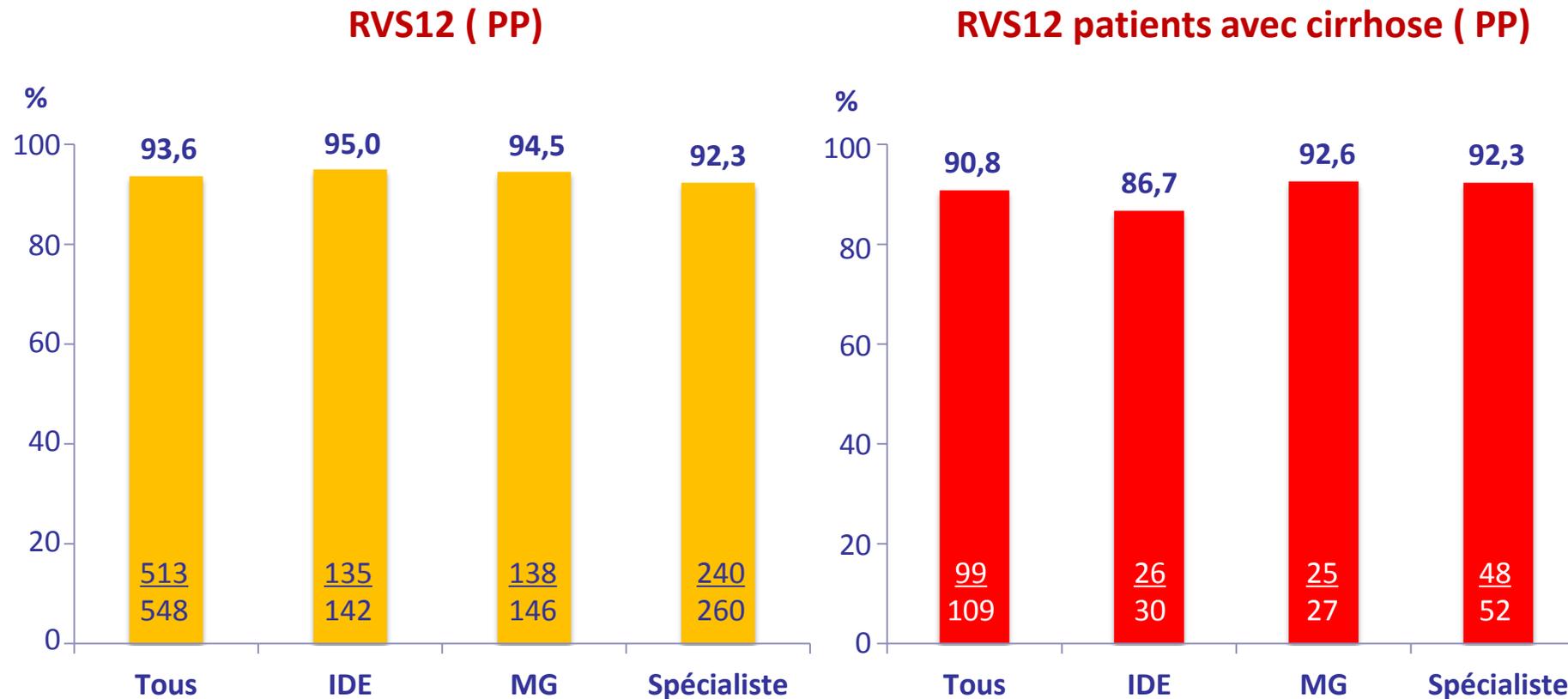
# Il reste quelques problématiques

- Elargissement des prescripteurs
- Utilisation chez les enfants
- Possibles effets à long terme des AAD
- La reconversion des hépatologues?



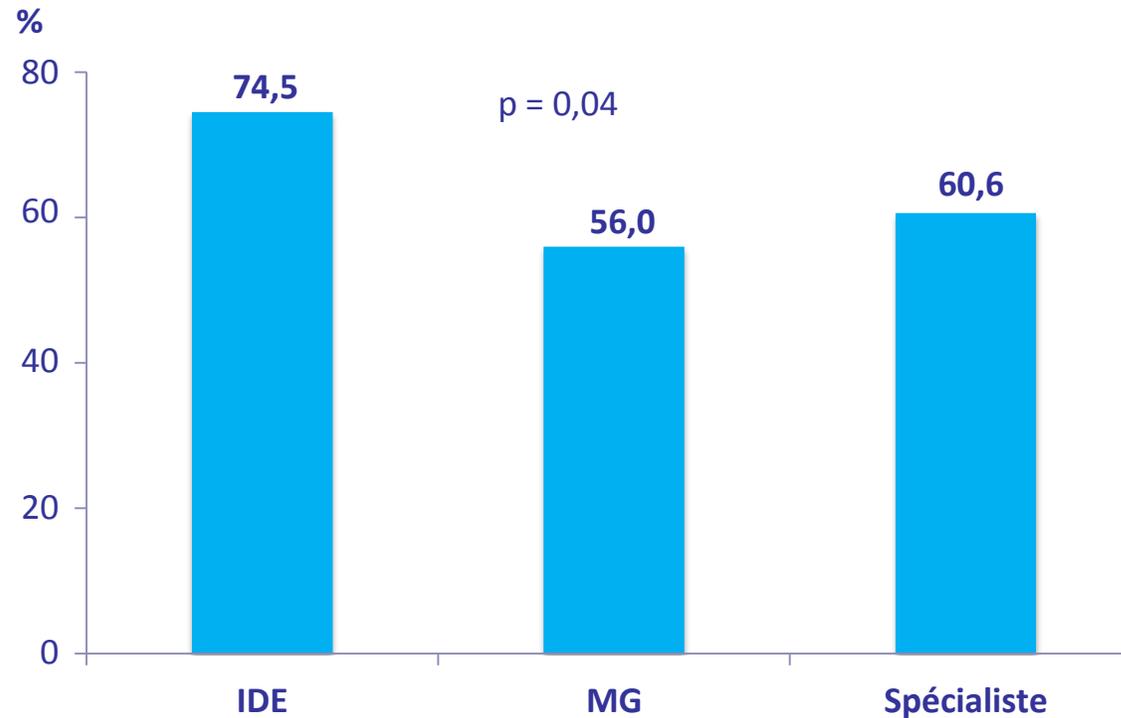
## Traitement par AAD : élargir les prescripteurs ? (1)

- Etude prospective ASCEND : 600 patients traités par SOF/LDV par 6 HGE, 5 MG, 5 IDE ayant reçu une formation spécifique



➔ La RVS est identique quel que soit le prescripteur

### Observance aux visites des patients avec cirrhose ( PP)

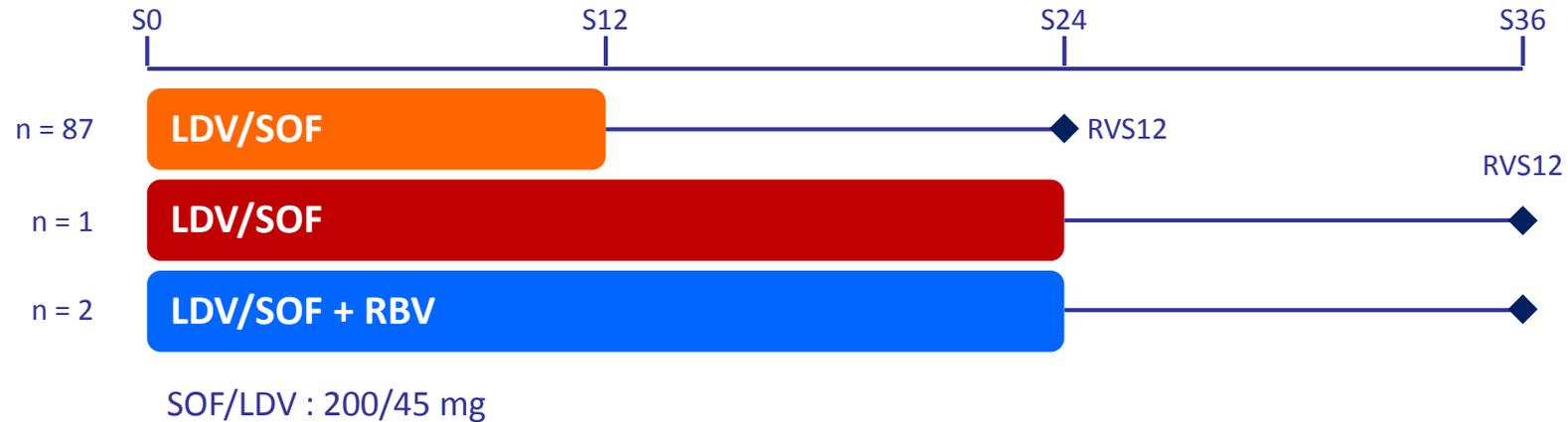


- L'observance aux visites est meilleure avec les IDE
- Le suivi des patients avec cirrhose relève des HGE

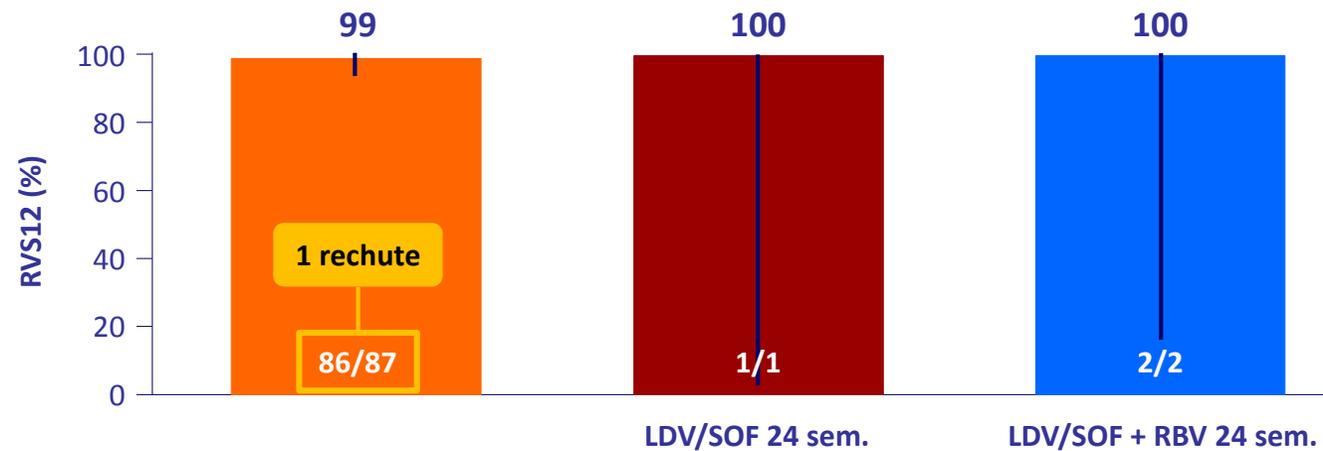
# Sofosbuvir/ledipasvir chez les enfants âgés de 6 à 11 ans : ça marche !

- 90 enfants (6-11 ans), G1 (96 %), naïfs (80 %), transmission verticale (97 %)

## Schéma thérapeutique



## RVS12



## Le traitement par agent antiviral direct des patients VHC augmente-t-il ?

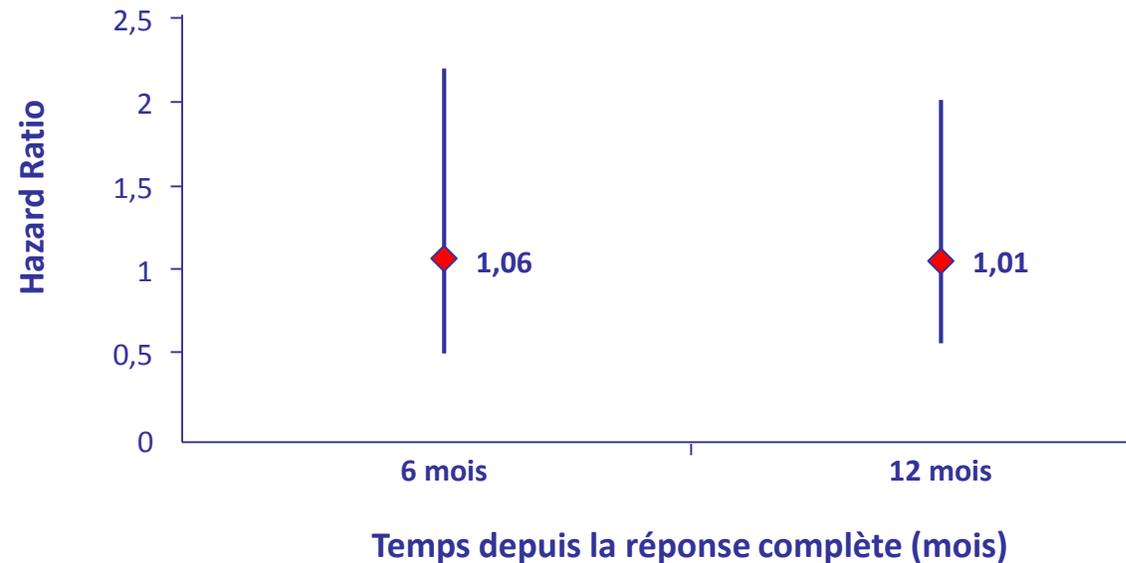
Le risque de récurrence  
du CHC chez les patients  
déjà traités pour CHC ?

Le risque de survenue  
*de novo* d'un CHC ?

Le risque d'agressivité du CHC ?

- Cohorte prospective de 143 patients (cirrhose 94 %) traités pour infection VHC après traitement curatif d'un CHC

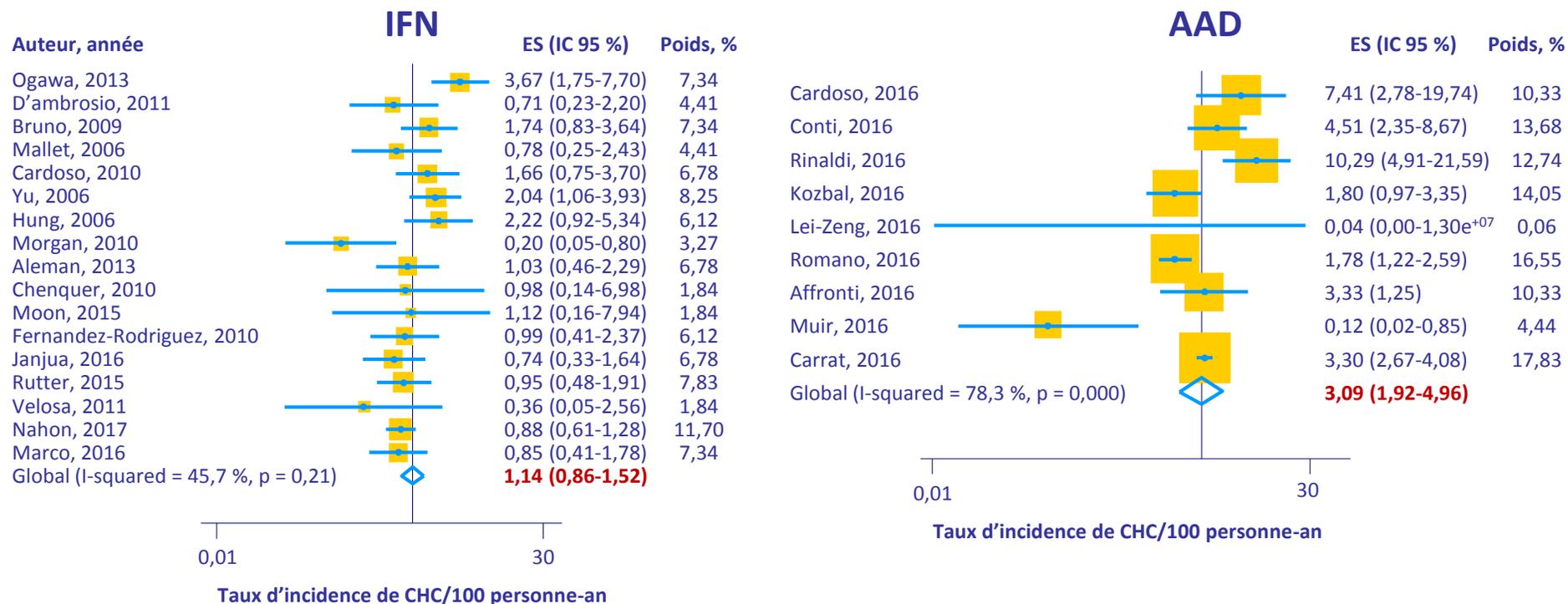
## HR ajustés pour le risque de récurrence du CHC en fonction du traitement



➔ Le traitement par AAD n'augmente pas le risque de récurrence de CHC

# Pas d'augmentation du risque de CHC après traitement par AAD : une méta-analyse (1)

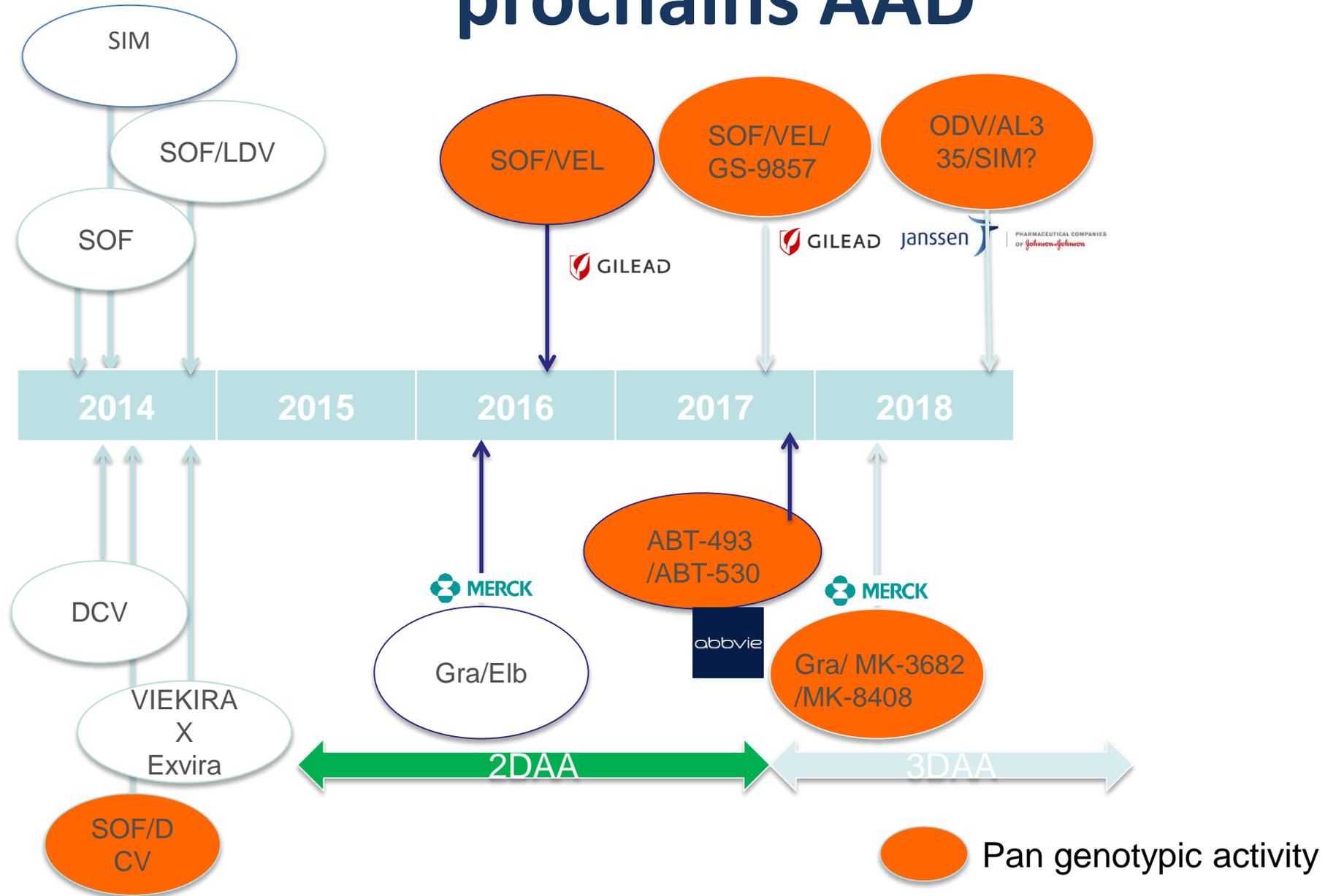
## Taux d'incidence du CHC de novo après RVS



## Risque relatif après ajustement (méta-régression)

	RR non ajusté	RR ajusté	IC 95 %	p
Suivi moyen	0,88	0,77	0,62-0,97	0,03
Age moyen	1,11	1,06	0,99-1,14	0,08
Traitement	2,77	0,75	0,22-2,52	0,62

# prochains AAD



# Conclusions (1)

Malgré la limitation de l'accès au traitement:

- Accès au traitement en France dès 2014 (seulement 3 pays européens)
- Amélioration de la qualité de vie des patients
- La négociation du coût des traitements (240000 euros pour certaines bithérapies en 2014) a permis une baisse des prix considérables en 3 ans
- Pas d'aggravation du déficit de la sécurité sociale....

## Conclusions (2)

- La mobilisation de la communauté des hépatologues (Hepater...)
- L'implication des pharmaciens hospitaliers, des infirmières d'éducation thérapeutique
- Le traitement pour tous en seulement 3 ans
- La baisse de l'épidémie et pourquoi pas l'éradication à moyen terme
- RVS= 96% pour tout génotype et stade de fibrose