

Effets secondaires des traitements par AVD et surveillance au long cours

Marc Bourlière

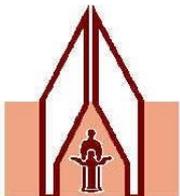
Hôpital Saint Joseph

Marseille

Forum national SOS hépatites

16-17 Novembre 2017

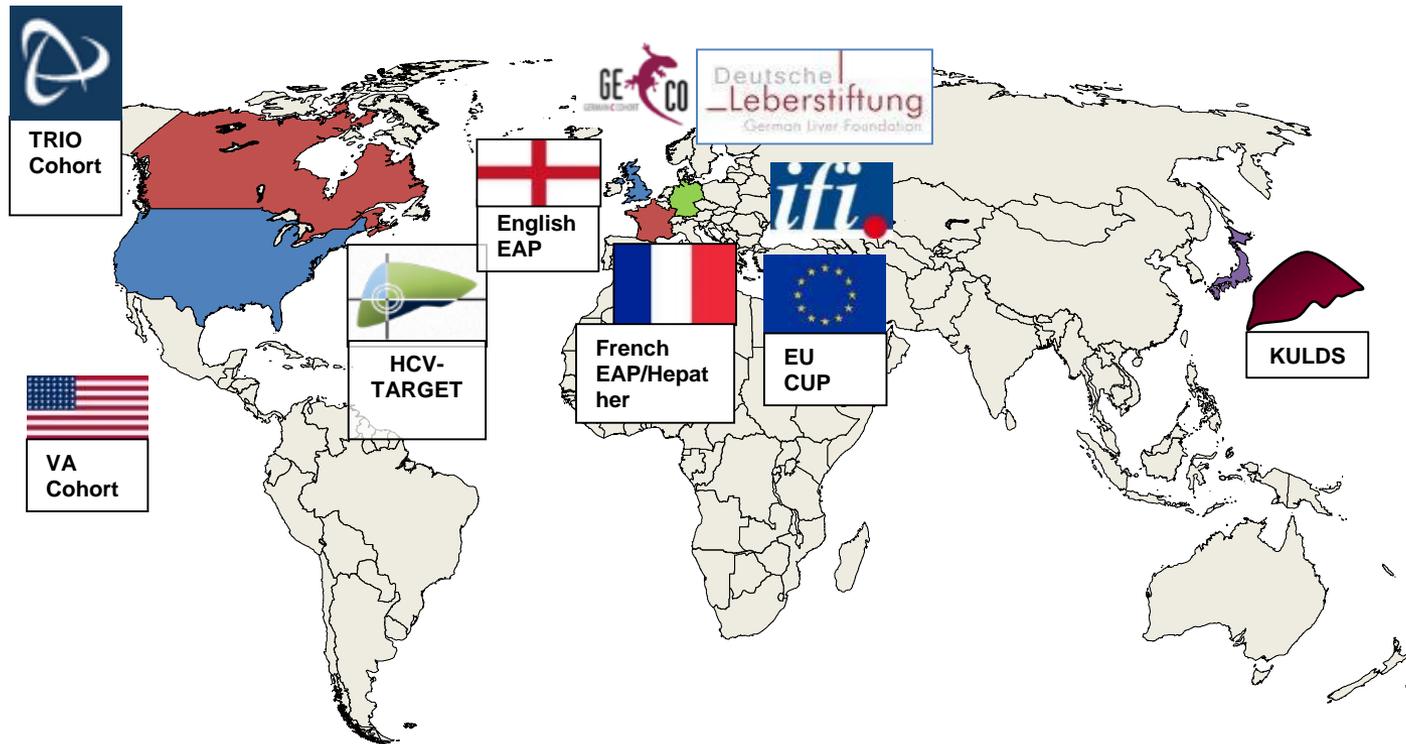
Marseille



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

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

Agenda

- Effets secondaires des AVD
- Qualité de vie sous AVD
- Bénéfices des AVD
- Réactivation VHB ? , risque de CHC ?

Agenda

- **Effets secondaires des AVD**
- Qualité de vie sous AVD
- Bénéfices des AVD
- Réactivation VHB ? , risque de CHC ?

Prévenir et traiter les effets secondaires: PR

Psychiatrique

40%

Insomnie

Alimemazine
mianserine

Fatigue/trouble sommeil

Modafinil

Irritabilité/ anxiété

Alprazolam
Oxazepam

Dépression

SSRIs
Amisulpride

Immunologique

Maladie autoimmune

Dermatologique

25%

Prurit

Anti Histaminic

Nausée

Dolasetron

Crampes

Acetaminophen
NSAIDs

Néphrologique

Ophthalmologique

Maladie rétinienne

Fièvre

50%

Paracetamol

Infectieux

Arthralgie

Cardiologique

Maladie

Cardiovasculaire

Anorexie

Megestrol

Myalgie

33%

Paracetamol
Quinine

Hématologique

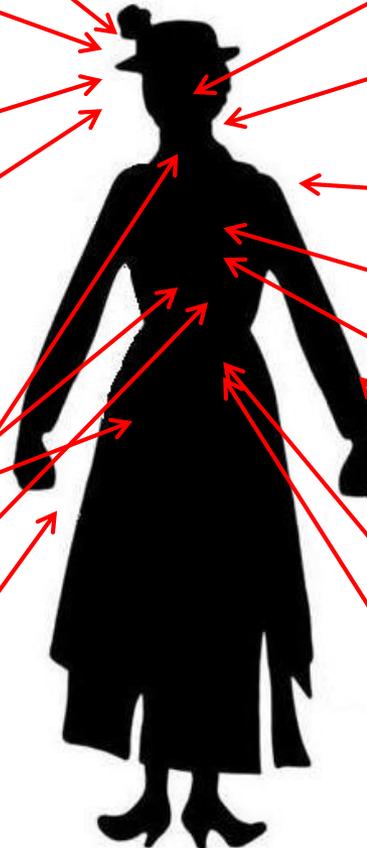
Anémie hémolytique

Erythropoïétine

15%

Myelosuppression

Facteurs de croissance



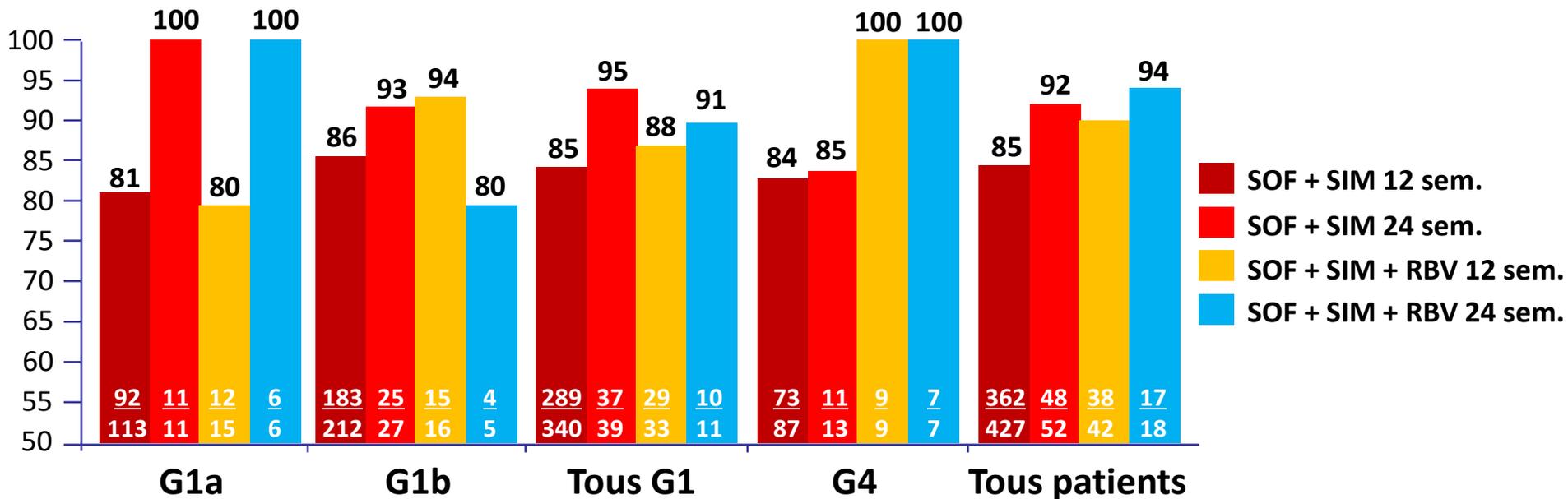
Effets secondaires des AVD

	SOF/ Sim	SOF/D CV	SOF/LDV	PrOD	GZR/E BV	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/ VEL/ VOX
EIG liés aux AVD(%)	<1%	<1%	<1%, 4% CPB/C	<1%	<1%	<1%	<0.1 %	<1%
céphalées	16%	20%	23%		18%	29%	18%	25%
fatigue	25%	19%	16%	34%	16%	21%	15%	23%
Troubles sommeil	9%		16%	14%	4%	8%		5-7%
Nausées	12%		9%	22%	8%	13%	9%	14%
diarrhées			7%	6%				18%
Eruptions cutanées	16%			16%				

Jacobson I, et al. EASL 2016; Poster #SAT-168 , Jacobson I et al Gastroenterology 2017; 153: 113-122, Bourliere M et al NEJM 2017; 376: 2134-46, Reddy K ET al. Hepatology 2015; 62: 79-86, Dusheiko GM et al AASLD 2015 Post 715 , Jensen D et al AASLD 2014 PO45. Alqahtani S, et al. AASLD 2014; Poster #1944,

Traitement de l'hépatite chronique C par l'association sofosbuvir + simeprevir dans la cohorte HEPATHER

- Cohorte prospective HEPATHER : 12 131 malades, dont 576 traités par SOF/SIM et 552 de génotype 1 ou 4 analysables. Cirrhose 56 %

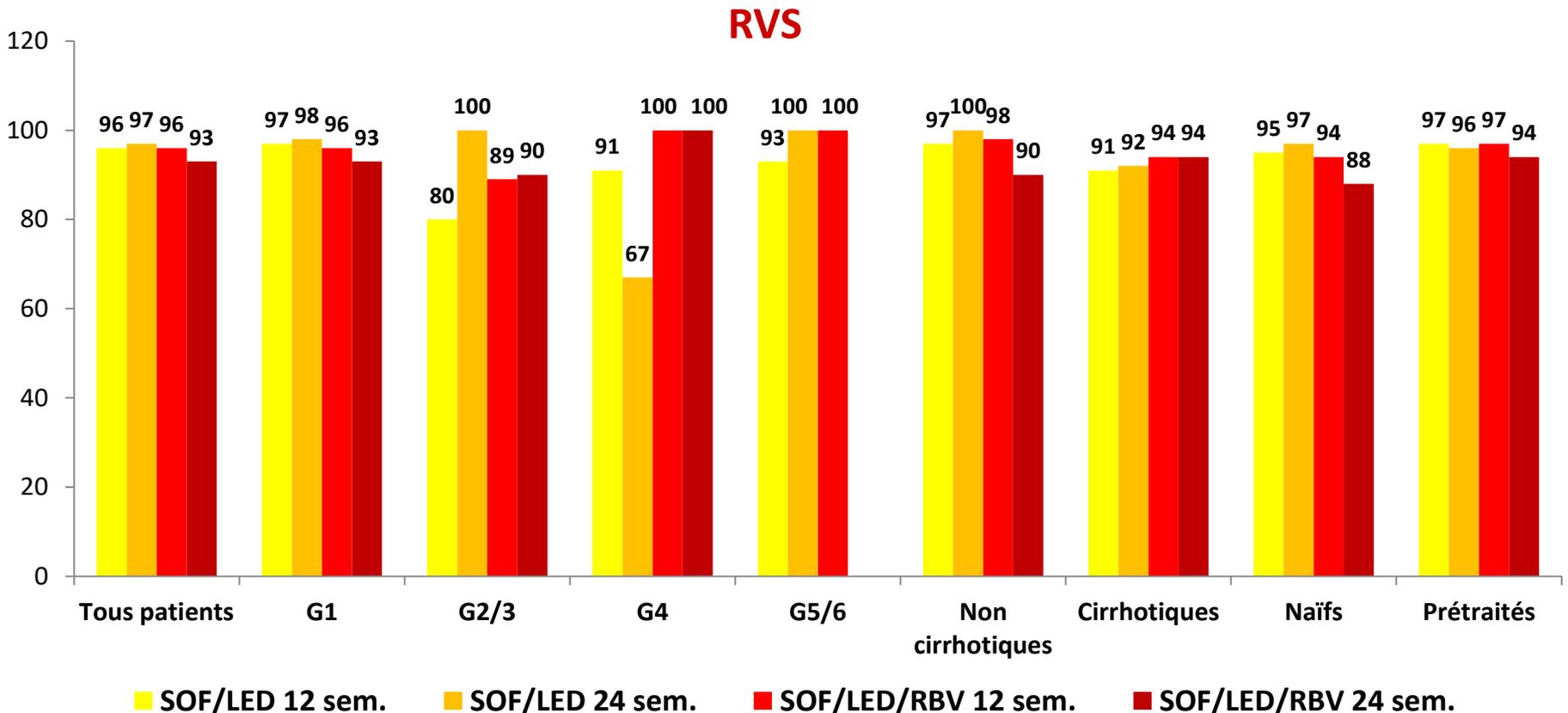


- Les différences entre 12 et 24 semaines de traitement d'une part, et avec et sans ribavirine d'autre part ne sont pas significatives
- Seul le TP < 70 % est prédicteur indépendant de RVS12 en analyse multivariée
- Des effets indésirables de grade > 2 ont été observés chez 51/551 (10 %) des malades avec 5 décès

➔ **SOF + SIM a une bonne efficacité (80-90 %) et un bon profil de tolérance dans une population de malades sévères**

Effacité et tolérance de SOF/LDV chez les patients mono-infectés VHC+ : Cohorte Hepather ANRS (1)

- 1 267 patients : 1 064 G1, 55 G2/3, 101 G4, 33 G5/6
- 358 avec RBV



- **Au total, RVS : 95,6 %, SOF/LDV/RBV 12 sem. : RVS 94 % chez cirrhotiques et 97 % chez les prétraités**

Effacité et tolérance de SOF/LDV chez les patients mono-infectés VHC+ : Cohorte Hepather ANRS (2)

Tolérance

Effets indésirables	SOF/LED 12 sem. (n = 846)	SOF/LED 24 sem. (n = 63)	SOF/LED/RBV 12 sem. (n = 289)	SOF/LED/RBV 24 sem. (n = 69)
Tous effets indésirables	313 (37)	31 (49)	143 (69)	48 (70)
NA	16 (2)	1 (2)	6 (2)	2 (3)
Grade 1	170 (20)	15 (24)	59 (20)	21 (30)
Grade 2	82 (10)	9 (14)	54 (19)	13 (19)
Grade 3	28 (3)	1 (2)	19 (7)	6 (9)
Grade 4	16 (2)	5 (8)	5 (2)	6 (9)
Grade 5	1 (0)			
Autres effets indésirables sévères	30 (4)	6 (10)	14 (5)	7 (10)
Effets indésirables (≥ 10 %)				
Asthénie	116 (14)	5 (8)	56 (19)	18 (26)
Céphalées	95 (11)	7 (11)	30 (10)	5 (7)
Arrêt traitement	16 (2)	3 (5)	18 (6)	9 (13)
Intolérance/Effets indésirables	3 (0)	1 (2)	13 (4)	6 (9)
Autres raisons	13 (2)	2 (3)	5 (2)	3 (4)

Événements indésirables sévères et AAD : Cohorte Hepather ANRS (1)

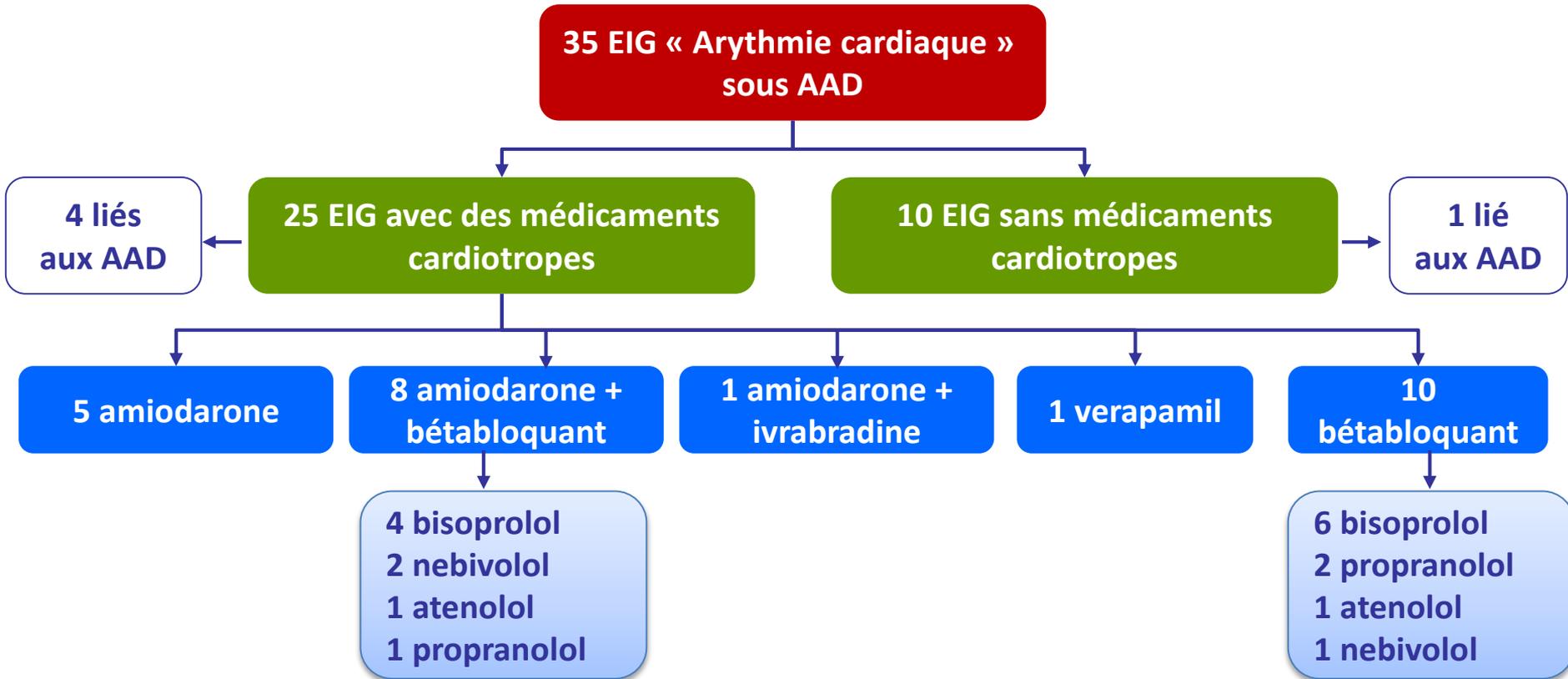
- Au total, **2 859 événements indésirables graves (EIG)** ont été déclarés au service de vigilance de l'ANRS entre août 2012 et août 2017 chez 1981 patients infectés par le VHC (quelque soit leur statut VHC et VHB)

Incidence des EIG

Nb personnes-année	AAD+ (n = 10 271)	AAD- (n = 14 233)	p
EIG	1 383 (13,5 %)	1 476 (10,4 %)	
Arythmie	35 (0,3 %)	40 (0,3 %)	0,47
Insuffisance cardiaque	29 (0,3 %)	26 (0,2 %)	0,14
HTAP	3 (0,03 %)	2 (0,01 %)	0,70
Décès	151 (1,5 %)	228 (1,6 %)	0,44
Types d'EIG d'évolution fatale :			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	54	94	
Affections hépatobiliaires	21	25	
Infections	17	33	
Affections cardiaques	12	17	
Autres	47	59	

Evénements indésirables sévères et AAD : Cohorte Hepather ANRS (2)

EIG cardiaques déclarés chez les patients AAD+



- ➔ En dehors de la prudence chez les malades ayant une cardiopathie et/ou des médicaments cardiotropes, peu de soucis avec ces AAD
- ➔ Apparemment pas de confirmation du signal HTAP (qui doit heureusement être rare)

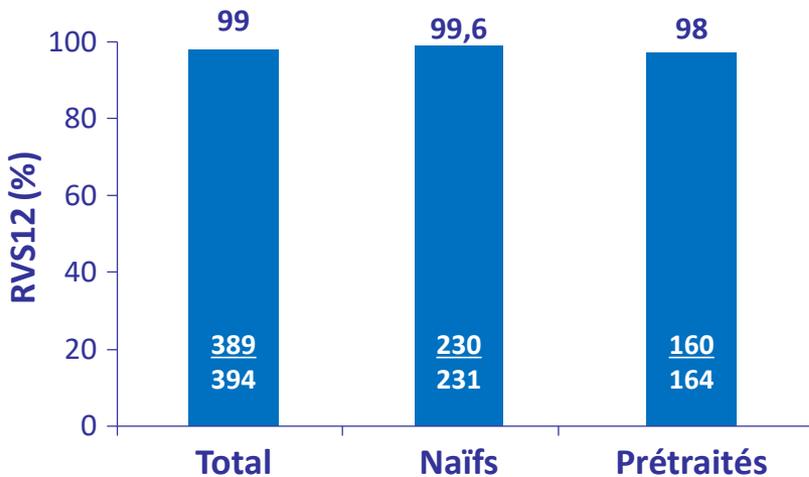
Agenda

- Effets secondaires des AVD
- **Qualité de vie sous AVD**
- Bénéfices des AVD
- Réactivation VHB ? , risque de CHC ?

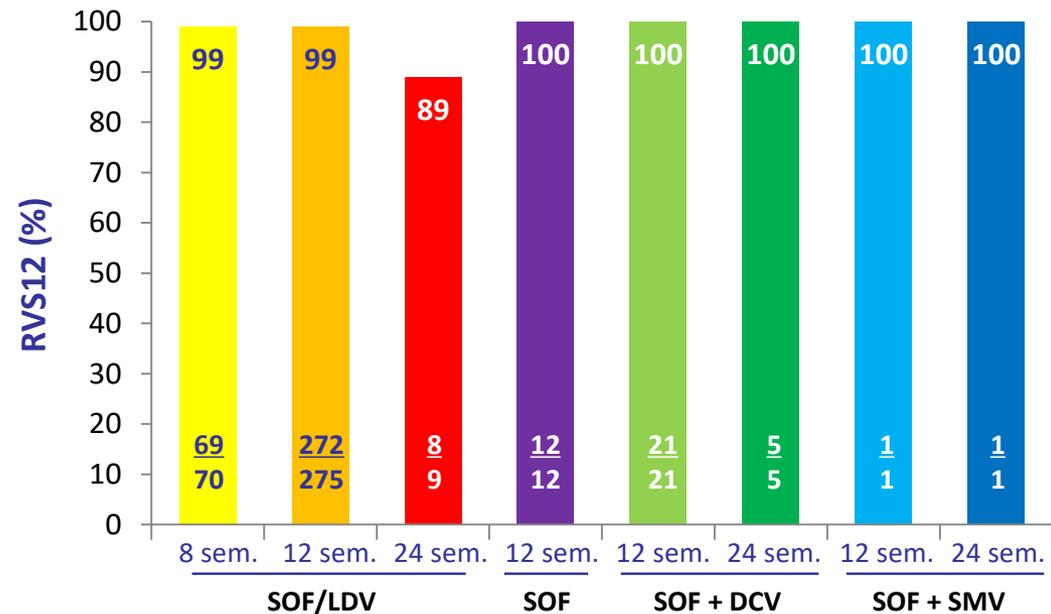
HELIOS : traitement à base de sofosbuvir dans la vraie vie en France (1)

- HELIOS est une étude multicentrique, française, évaluant l'efficacité et la tolérance de SOF/LDV ou traitement à base de SOF, chez des patients VHC+

RVS12 selon les caractéristiques des patients

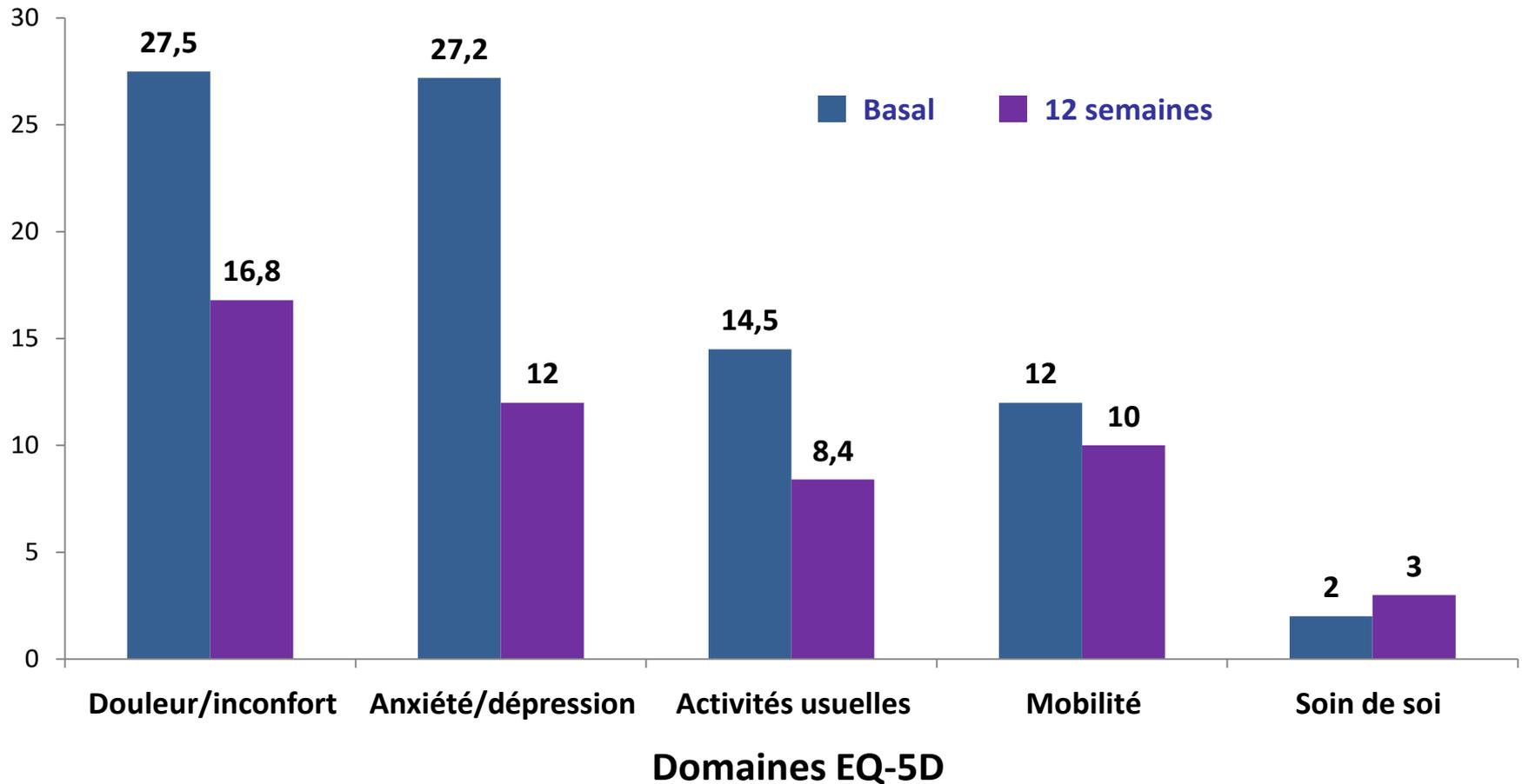


RVS selon le schéma et la durée du traitement



HELIOS : traitement à base de sofosbuvir dans la vraie vie en France (2)

Proportion de patients reportant des problèmes modérés à sévères dans chacun des domaines du questionnaire EQ-5D



La Qualité de Vie avant/pendant et après un traitement par AAD chez les français (1)

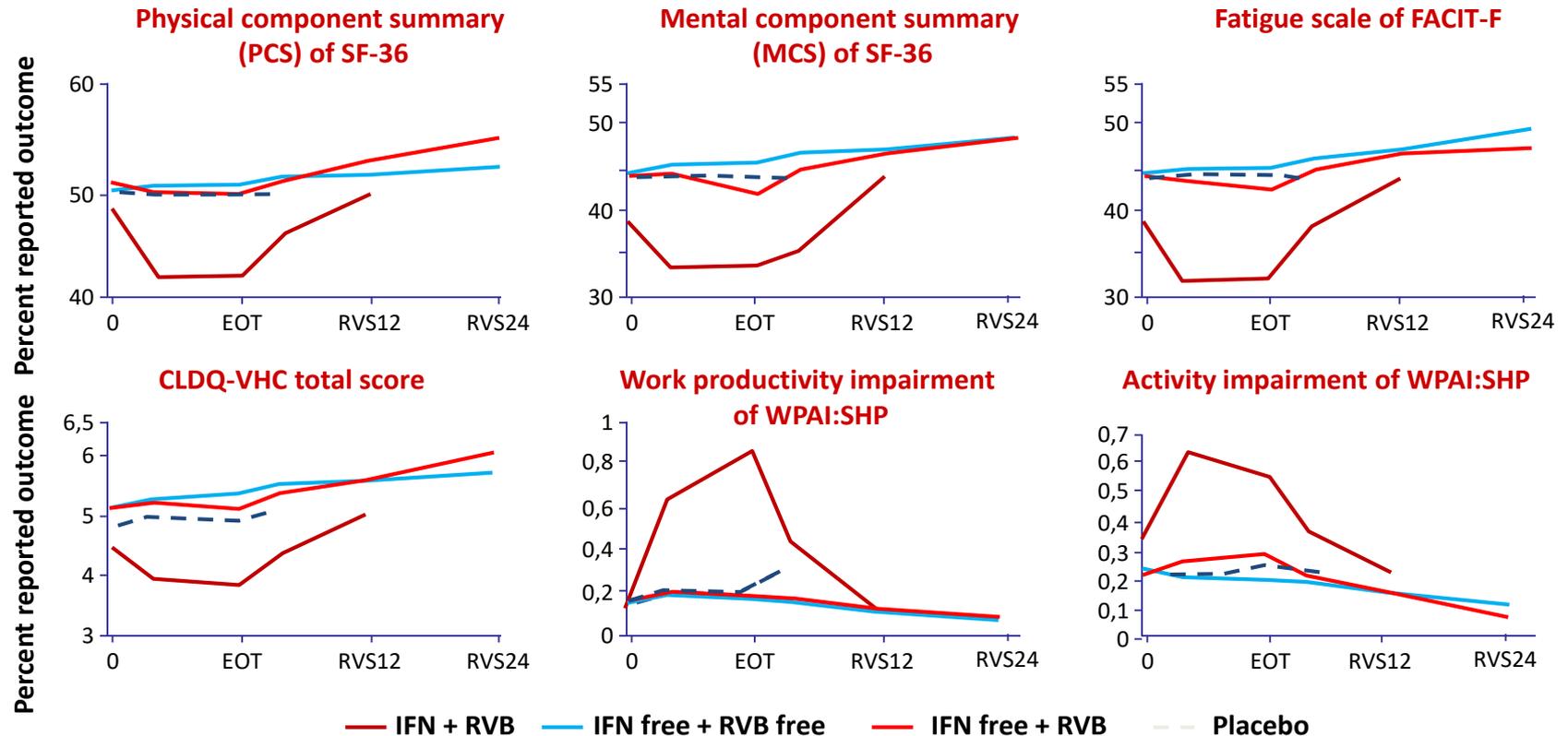
- Analyse des PROs chez 931 patients VHC Français traités dans 11 études internationales de phase 3 utilisant des combinaisons à base de SOF entre 2011-2017

Caractéristiques des patients

Régime	SOF + RBV + IFN	AAD + RBV sans IFN	AAD sans IFN ni RBV	Placebo	p
Nombre (n)	11	202	594	124	
Age (ans)	54,1	52,4	53,6	56,3	0,001
Caucasiens (%)	73	90	89	91	
Homme (%)	54,5	66,8	57,4	63,7	0,09
Cirrhose (%)	27,3	21,4	31,3	64,5	0,001
En activité (%)	60	57	54	56	0,89
Fatigue (%)	100	50,5	32,8	25	0,001
Dépression (%)	18	17	13	16	
RVS12 (%)	91	87	97	0	0,001

La Qualité de Vie avant/pendant et après un traitement par AAD chez les français (2)

- Après appariement, les PROs des patients français sont initialement moins bons que ceux des patients américains



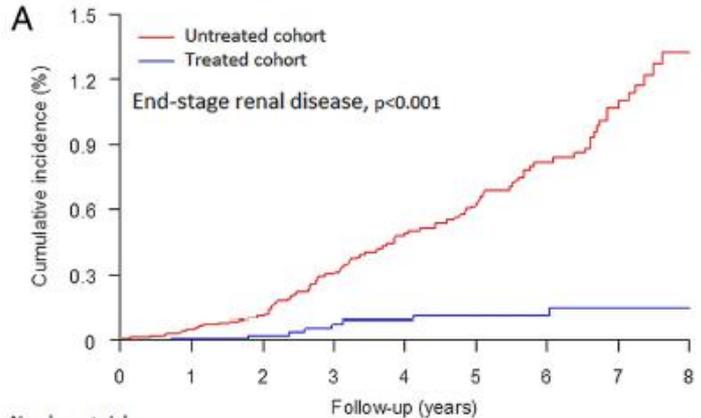
- ➔ Les traitements sans IFN et sans RBV améliorent les PROs pendant et après traitement par AAD
- ➔ L'amélioration est semblable chez les français et les américains

Agenda

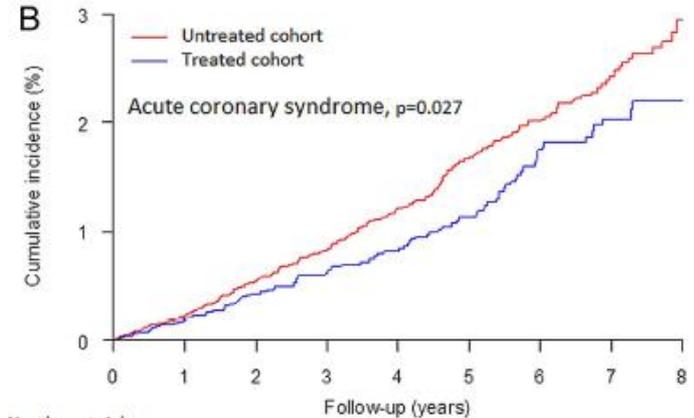
- Effets secondaires des AVD
- Qualité de vie sous AVD
- **Bénéfices des AVD**
- Réactivation VHB ? , risque de CHC ?

Bénéfices extra-hépatiques de la RVS

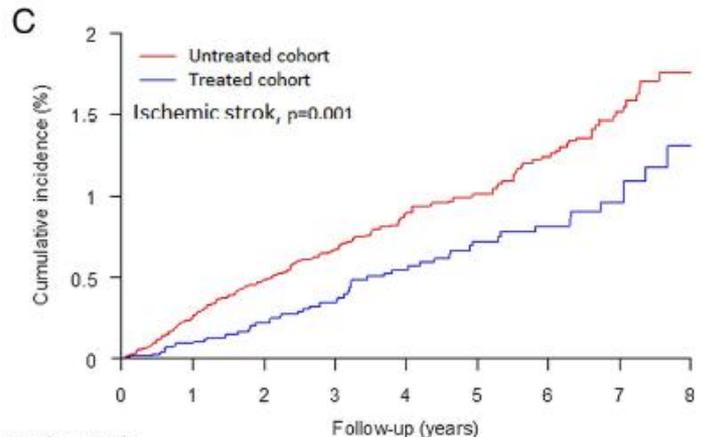
- Taiwan cohort study (1997-2011): 12384 treated patients , 24768 untreated patients



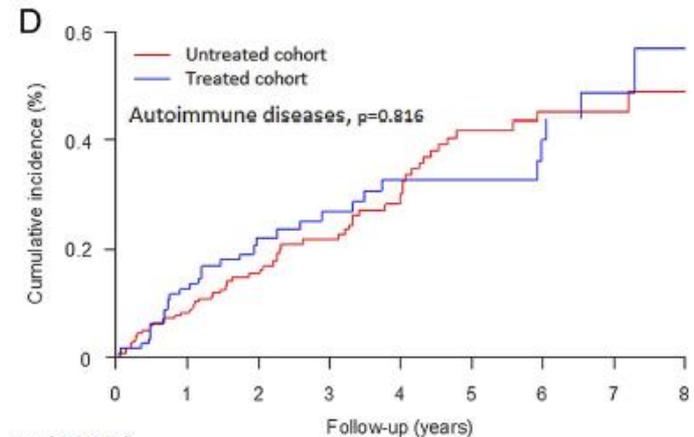
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Untreated	24768	19722	13809	10848	8775	6517	4762	2706	668	
Treated	12384	9936	7040	5595	4575	3443	2546	1456	361	



Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Untreated	24768	19683	13746	10787	8698	6425	4685	2659	650	
Treated	12384	9919	7017	5567	4542	3405	2502	1426	353	



Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Untreated	24768	19676	13755	10804	8730	6480	4732	2686	662	
Treated	12384	9927	7025	5577	4551	3417	2525	1438	355	

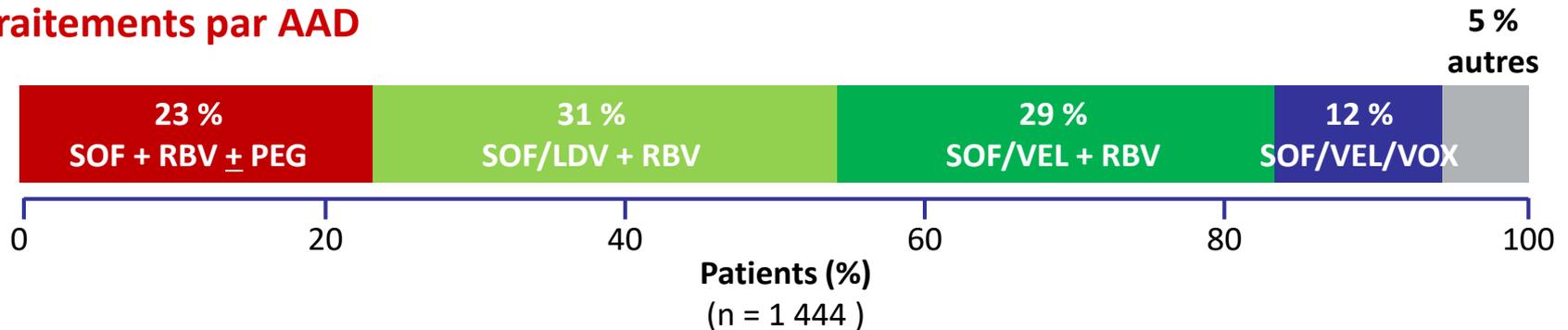


Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Untreated	24768	19714	13803	10854	8781	6512	4762	2709	672	
Treated	12384	9925	7025	5582	4562	3437	2539	1451	359	

Suivi des patients F0-F1 ayant une RVS après AAD (1)

- 1 444 patients F0-F1 suivis 144 semaines après RVS sous combinaisons à base de sofosbuvir
 - F0-F1 définie par FibroTest® (0-0,21)
 - 580 patients S144, 545 en cours de suivi et 319 sortis prématurément
 - Visite toutes les 24 semaines (examen clinique, biologie, imagerie)
 - Suivi médian 1,9 ans (0-3,3)

Traitements par AAD



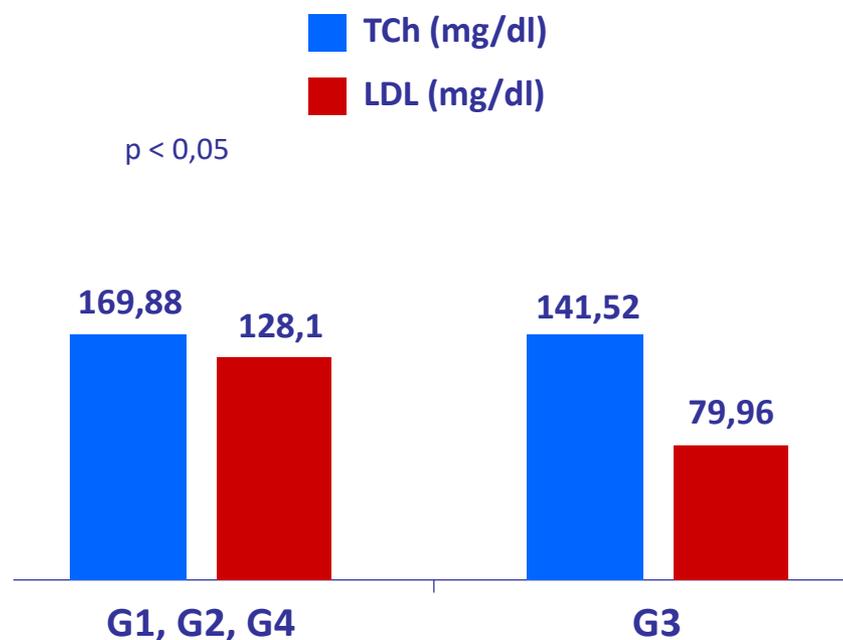
Suivi des patients F0-F1 ayant une RVS après AAD (2)

- Normalité des ALAT, bilirubine, albumine, plaquettes et AFP pendant le suivi
- 3 patients (0,2 %) ont présenté des « événements hépatiques »
 - élévation isolée d'étiologie inconnue de la bilirubine à S48 avec normalité des autres paramètres
 - Ascite à S72 chez une femme de 54 ans avec ATCD de dépression et d'asthme, ASAT/ALAT < 2N et normalité du reste du bilan hépatique
 - Encéphalopathie hépatique à S120 chez un homme de 58 ans avec forte consommation alcool, dépression, HTA, avec biologie normale
- 6 patients sont décédés de cause non hépatique
- Aucun CHC dans le suivi
- 1 patiente a présenté une rechute tardive entre la S24 et 120 post-traitement
- 7 patients ont eu une réinfection
- ➔ **Les patients F0-F1 guéris par AAD ne présentent plus de maladie hépatique en l'absence de comorbidités**
- ➔ **Aucun suivi pour le CHC n'est nécessaire**

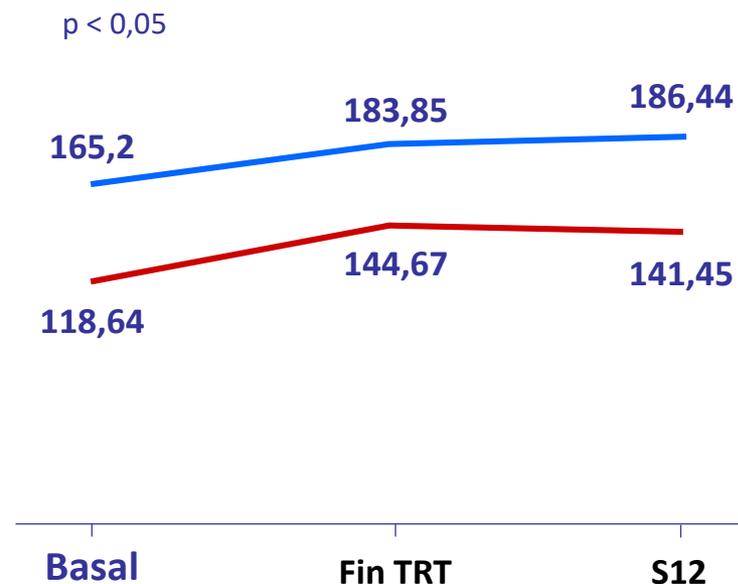
VHC : faut-il faire un bilan lipidique après la RVS (1)

- 332 patients, 60 % hommes, âge moyen 57,4 ans, 26 % HTA, 13 % diabète, 12,3 % dyslipidémie, 5,4 % traités par statines, 27 % cirrhose, 98 % RVS sous AAD

Cholestérol total (TCh) et LDL selon les génotypes

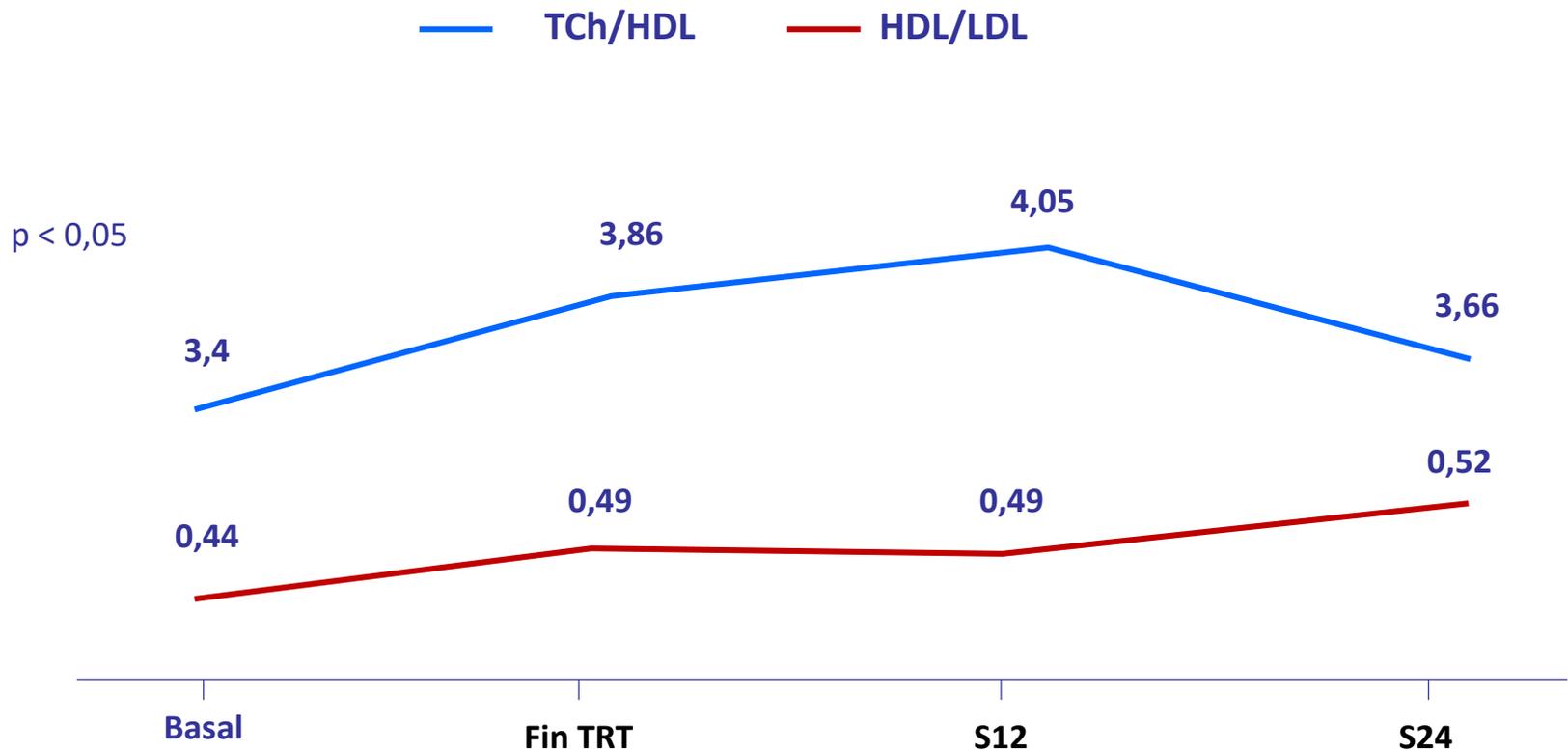


Evolution des lipides



VHC : faut-il faire un bilan lipidique après la RVS (2)

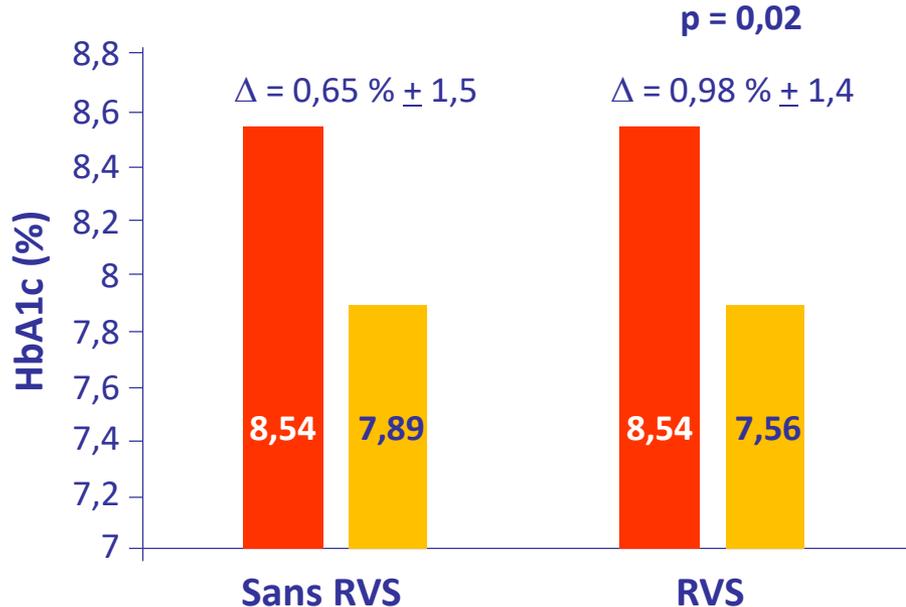
Evolution du risque athérogène (TCh/HDL) et coronaire (HDL/LDL)



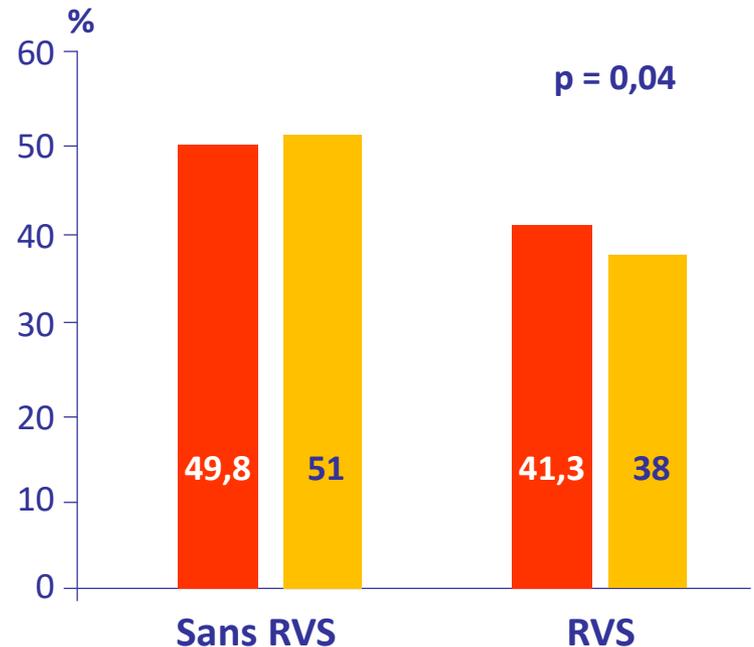
Amélioration du contrôle glycémique après éradication du VHC par AAD

- 2 435 vétérans américains, âge moyen 62,2 ans, 99 % G1, 37,3 % cirrhose, HbA1c moyenne 7,2 %, 75,2 % traités pour diabète et 42,2 % sous insuline, 89 % RVS

Patients avec HbA1c > 7,2 % avant traitement



Patients recevant de l'insuline (%)



■ Pré-TRT ■ Post-TRT

Les AAD diminuent le risque d'évènements cardio- et cérébro-vasculaires

- Etude rétrospective à partir d'une large base de données de patients américains
 - 16 809 patients VHC+ traités par AAD
 - 156 639 patients VHC+ non traités
 - Après ajustement sur le temps de suivi

Ratio du taux d'incidence entre AAD et événements cardiaques et cérébrovasculaires stratifiés sur la fibrose

	Avec cirrhose		Sans cirrhose		p pour interaction
	IRR*	(IC 95 %)	IRR*	(IC 95 %)	
Evènements cardiaques					
Patients non traités	1	(réf)	1	(réf)	0,93
Patients traités par AAD	0,74	(0,63-0,85)	0,71	(0,61-0,82)	
Evènements cérébro-vasculaires					
Patients non traités	1	(réf)	1	(réf)	0,03
Patients traités par AAD	0,64	(0,53-0,77)	0,87	(0,74-1,03)	

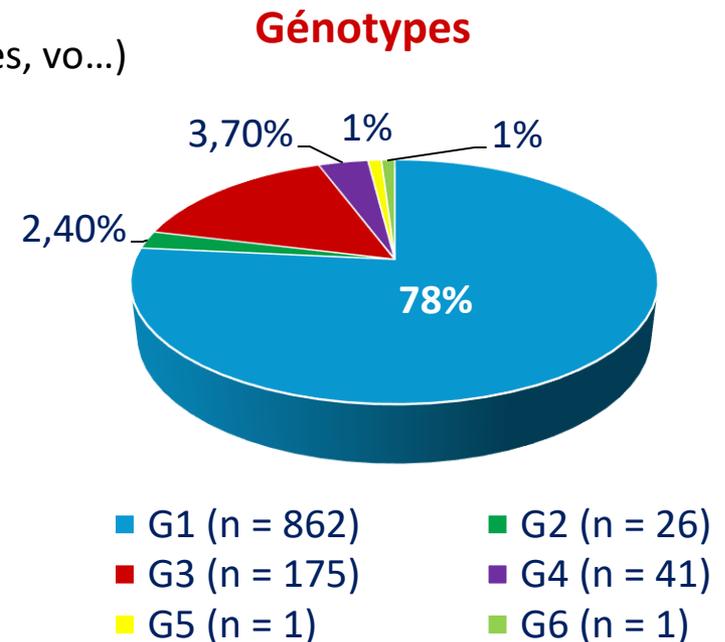
*Ajustement sur âge, sexe, région, COP, abus de substances, cirrhose, diabète, anémie, HTA, IRC, épilepsie, maladie alcoolique du foie, anomalie des test hépatiques, usage de BB, inhibiteurs calciques et d'aspirine

Bénéfices à un an des traitement par AAD sur une large cohorte de patients cirrhotiques (1)

- **Objectif :**
 - Evaluer la réponse virologique, la tolérance et l'efficacité clinique à long terme d'un traitement par AAD dans une cohorte de vie réelle de patients cirrhotiques avancés
- **Définition de la cirrhose avancée** (au moins 1 des critères suivants) :
 - FibroScan > 20 kPa
 - Plaquettes < 90 000 Tsd/l
 - Albumine < 35 g/l
 - Signes cliniques de décompensation clinique (ascites, vo...)

Traitement et RVS

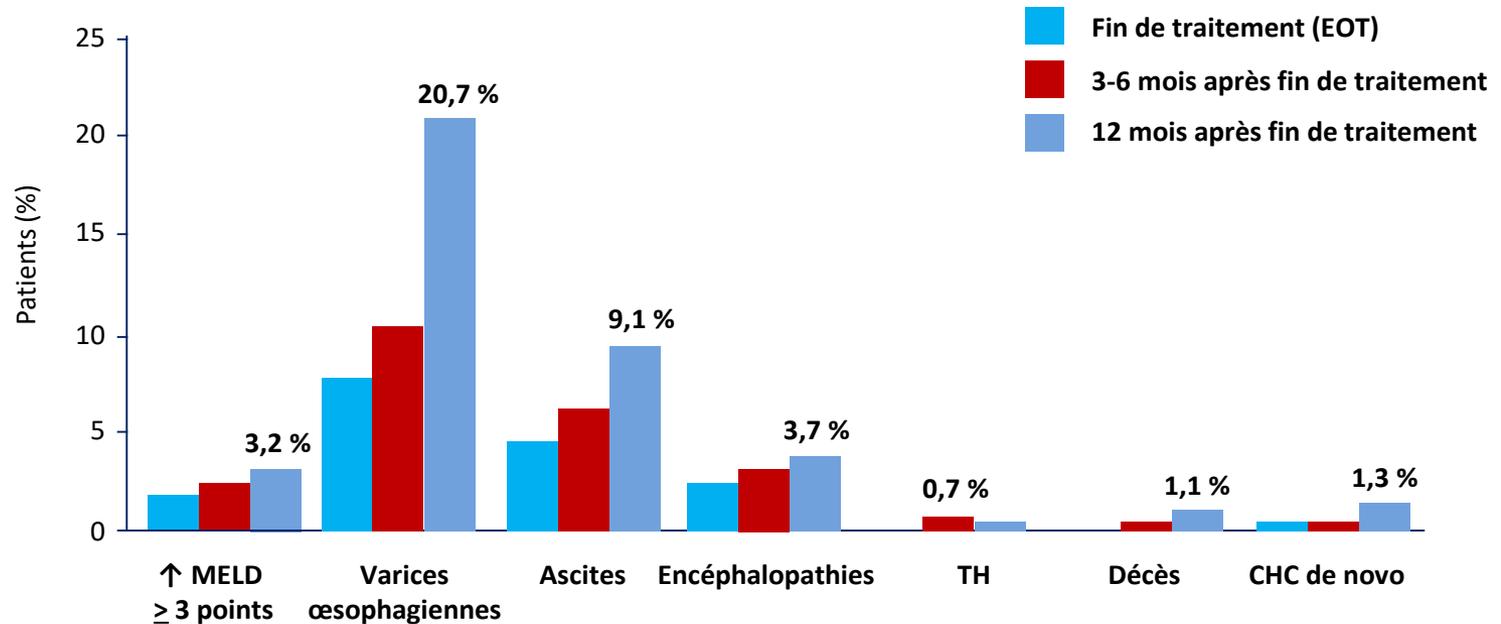
Traitement	n	RVS, n (%)
SOF + RBV	101	69 (68,3 %)
SOF + SMV ± RBV	145	126 (86,9 %)
SOF + DCV ± RBV	252	223 (88,5 %)
SOF/LDV ± RBV (12 sem.)	324	285 (88,0 %)
SOF/LDV ± RBV (24 sem.)	157	141 (89,9 %)
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	127	116 (91,3 %)



Paramètres associés à la RVS : sexe féminin , génotype 1 et Bili < 3 xLSN

Bénéfices à un an des traitement par AAD sur une large cohorte de patients cirrhotiques (3)

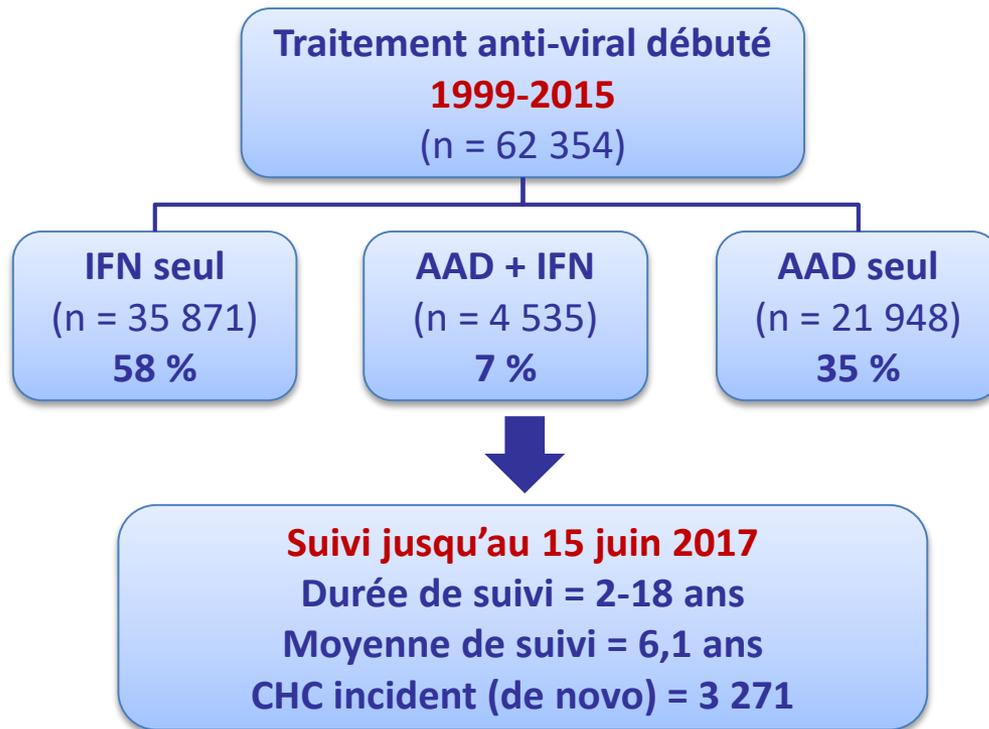
Événements cliniques



➔ La persistance d'événements cliniques à un an rappelle la nécessité de maintenir une surveillance au moins biannuelle chez ces patients

Traitement par AAD : amélioration du pronostic (1)

- L'expérience américaine : *National Veterans Affairs Healthcare System*



Patients guéris vs en échec
Patients traités AAD vs IFN

Événement : CHC > 6 mois après la fin du traitement (CHC de novo)

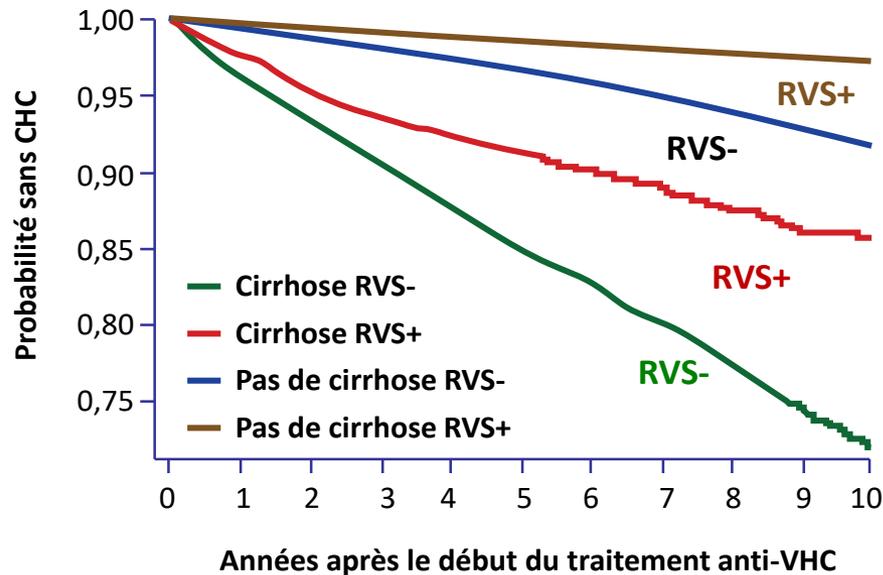
Ajustement sur les variables confondantes

Exclusion

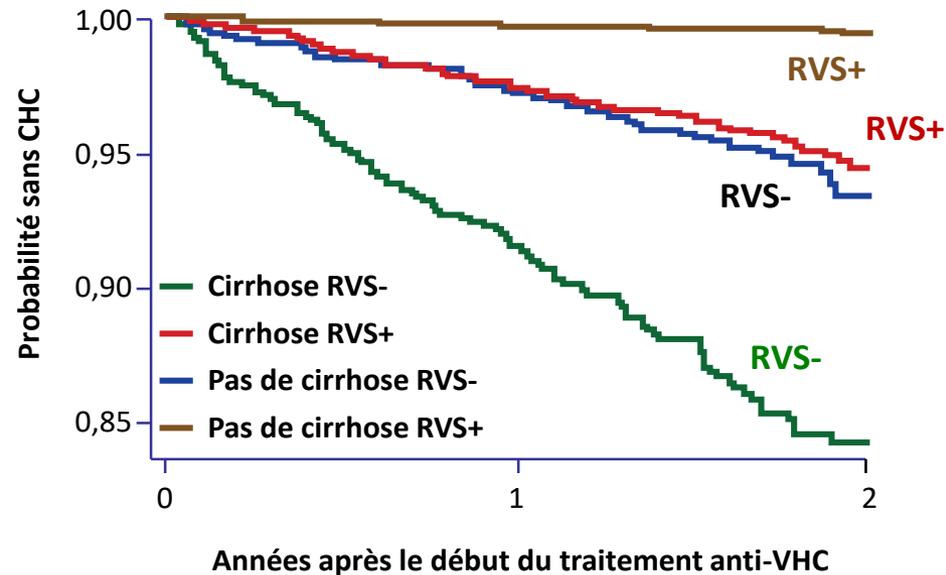
- RVS12 manquante
- Génotype manquant
- CHC avant traitement ou dans les 6 mois après fin de traitement
- Suivi < 6 mois

Traitement par AAD : amélioration du pronostic (1)

RVS et incidence du CHC



RVS avec AAD et incidence du CHC



- Ajustement sur : cirrhose décompensée, âge, sexe, ethnie, IMC, génotype, CV-VHC, co-infection VIH, co-infection VHB, diabète, alcool, usage de drogue, créatinine, plaquettes, bilirubine, ASAT/ALAT, INR, hémoglobine

➔ La réponse au traitement diminue le risque de carcinome hépatocellulaire de novo

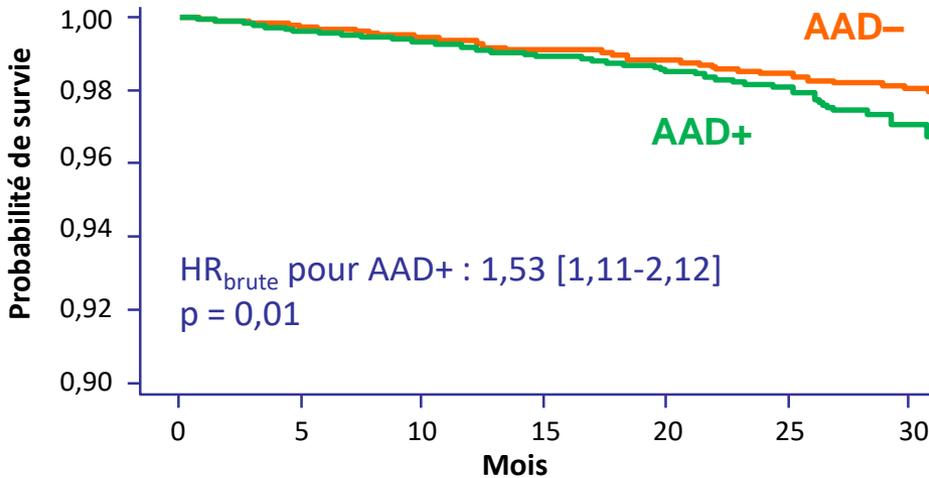
- avec IFN : ➔ 68 %
- avec IFN + AAD : ➔ 52 %
- avec AAD : ➔ 71 %

Traitement par AAD : amélioration du pronostic (2)

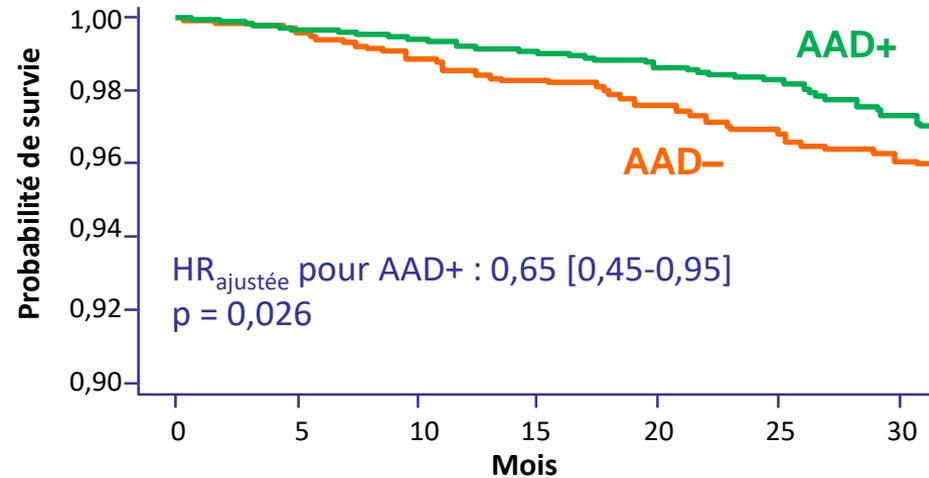
- L'expérience française : ANRS – AFEF HEPATHER CO22
- Suivi prospectif de 9 295 patients VHC+ (exclusion des patients co-infectés VHB, avec ATCD de décompensation ou CHC ou TH, avec ATCD de traitement par PEG)
- 90 décès chez 6 460 patients traités par AAD et 78 décès chez les 2 835 patients non traités

Décès toutes causes

Survie non ajustée

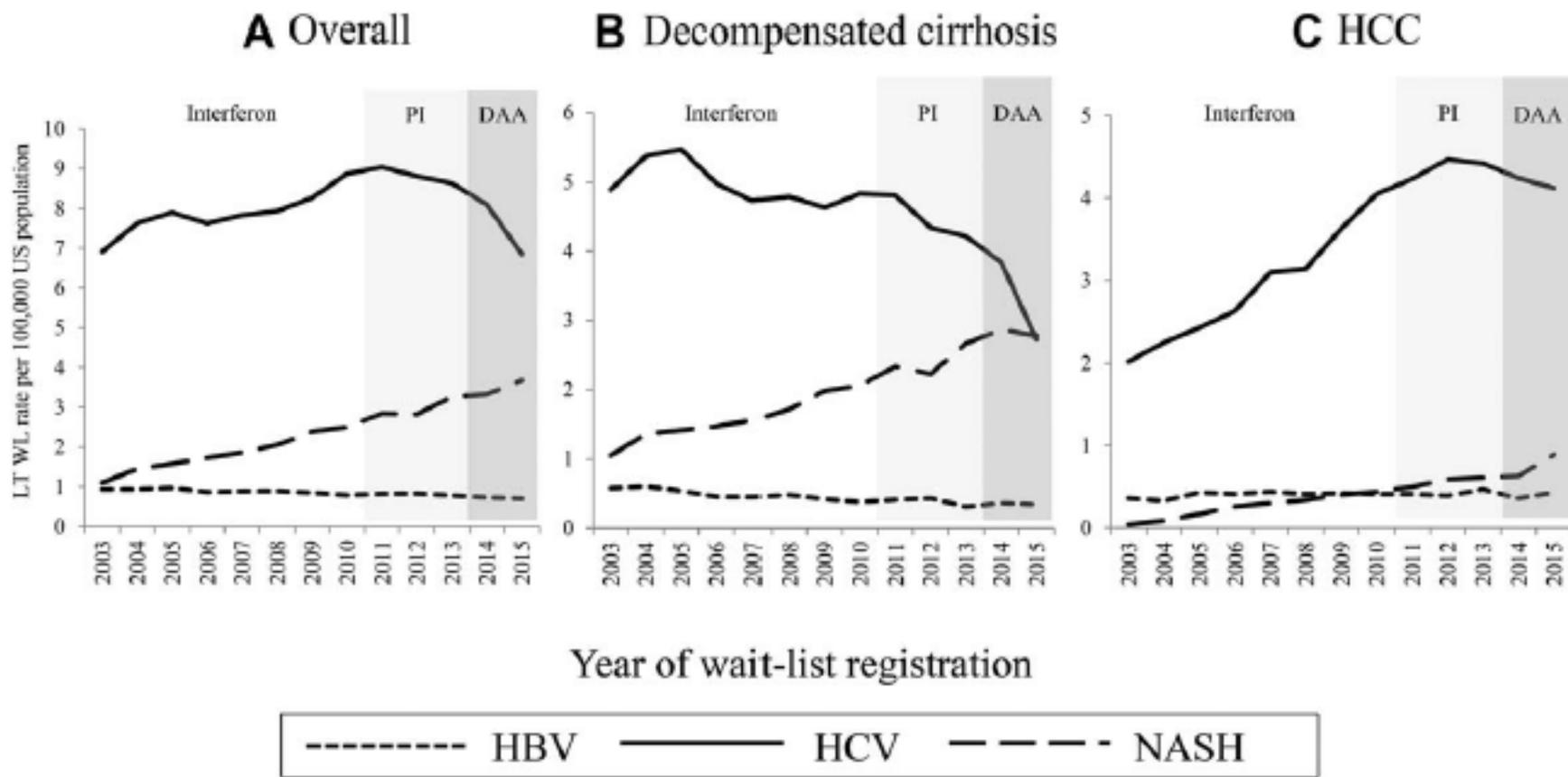


Survie ajustée (score propension)



- ➔ Après ajustement, le traitement par AAD est associé à une diminution du risque de décès toute cause et de cause hépatique
- ➔ A la date de point, il n'y a pas de différence significative pour la survenue d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une décompensation hépatique

Impact des traitements par AVD sur la liste de transplantation



Agenda

- Effets secondaires des AVD
- Qualité de vie sous AVD
- Bénéfices des AVD
- **Réactivation VHB ? , risque de CHC ?**

Réactivation du VHB sous AVD pour VHC : méta-analyse

**Risque de réactivation B (figure A) et d'hépatite liée à la réactivation B (figure B)
chez les patients AgHBs+**

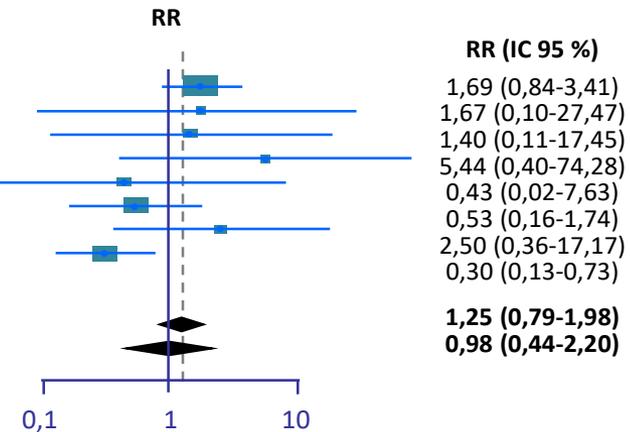
A

	HBV DNA < LLOQ		HBV DNA ≥ LLOQ	
	Evts	Total	Evts	Total
Liu et al., 2017	11	37	13	74
Londoño at al., 2017	1	4	0	2
Liu et al., 2017	1	5	1	7
Yeh et al., 2017	3	4	0	3
Mücke et al., 2017	0	3	1	4
Belperio et al., 2017	6	38	3	10
Preda et al., 2017	3	6	1	5
Macera et al., 2017	3	11	2	2
Doi et al., 2017	0	4	0	0
		112		107

Fixed effect model

Random effects model

Heterogeneity : I-squared = 53,4 %, tau-squared = 0,592, p = 0,0356



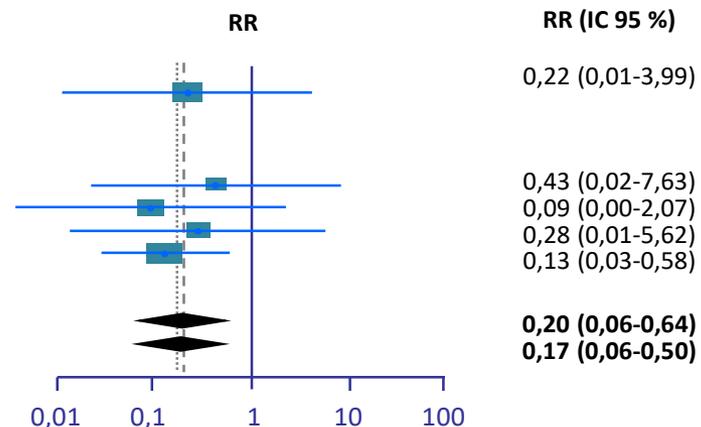
B

	HBV DNA < LLOQ		HBV DNA ≥ LLOQ	
	Evts	Total	Evts	Total
Liu et al., 2017	0	37	0	74
Londoño at al., 2017	0	4	0	2
Liu et al., 2017	0	5	0	7
Yeh et al., 2017	0	4	0	3
Mücke et al., 2017	0	3	0	4
Belperio et al., 2017	0	38	0	10
Preda et al., 2017	0	6	0	5
Macera et al., 2017	1	11	1	2
Doi et al., 2017	0	4	0	0
		112		107

Fixed effect model

Random effects model

Heterogeneity : I-squared = 0 %, tau-squared = 0, p = 0,9246



→ 1541 patients : 24% réactivation VHB , et 9% hépatite , 12 patients mis sous NUC

Agents antiviraux directs et CHC

**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 ?

Récidive de CHC après traitement par AAD

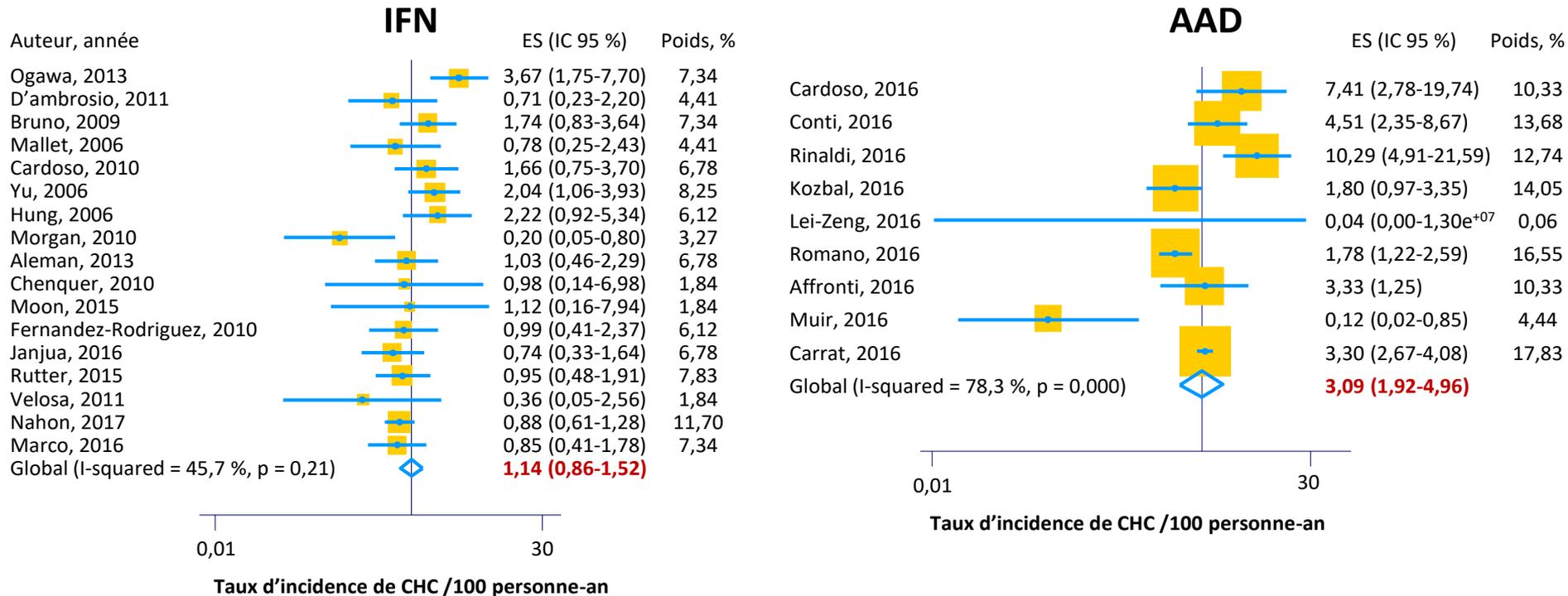
Auteur	Pays	Etude	n	Cirrhose	Critère	Comparaison	Taux de récidive	↗ du risque	Abstract
<i>Huang A</i>	USA	Rétrospective	178	100 %	Sortie de liste d'attente de greffe	AAD vs pas de traitement		Non	LBP-508
<i>Cabibbo G</i>	Italie	Prospective	185	100 %	Récidive	Non	16,3 % à un an	Non	THU-096
<i>Telep LE</i>	USA	Prospective	143	94,4 %	Récidive	AAD vs IFN	32 % vs 48 %	Non	FRI-275
<i>Kolly P</i>	Suisse	Rétrospective	56	87,5 %	Récidive	Non	44 % à 2 ans	Non	SAT-080
<i>Virlogeux V</i>	France	Rétrospective	23	100 %	Récidive	AAD vs pas de traitement	47,8 %	Non	SAT-289
<i>Yasui Y</i>	Japon	Rétrospective	72	100 %	Récidive	AAD vs IFN	14,3 % vs 21,7 %	Non	SAT-296
<i>Waziry R</i>	Australie	Méta-analyse	2352	100 %	Récidive	AAD vs IFN		Non	PS-160

Risque de CHC de novo après traitement par AAD

Auteur	Pays	Etude	n	Cirrhose	Comparaison	CHC (N)	Risque accru de CHC	Abstract
<i>Innes H</i>	UK	Rétrospective	857	100 %	Non	46	Non	PS-035
<i>Calvaruso V</i>	Italie	Prospective	2 466	100 %	Non	78	Non	PS-038
<i>Mettke F</i>	Allemagne	Prospective/ rétrospective	332	100 %	AAD vs pas de traitement	3,8 % vs 7,6 %	Non	THU-081
<i>Reddy K</i>	USA	Rétrospective	1 770	100 %	Non	35 % à 2 ans	Non	FRI-185
<i>Waziry R</i>	Australie	Méta-analyse	11 523	90 %	AAD vs IFN		Non	PS-160

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

Taux d'incidence du CHC de novo après RVS

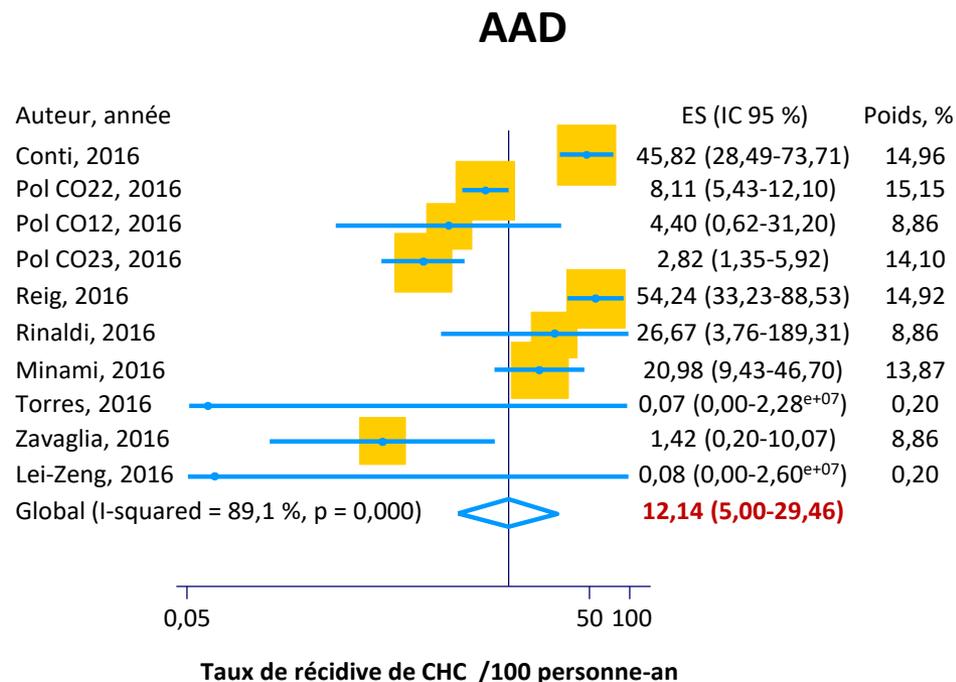
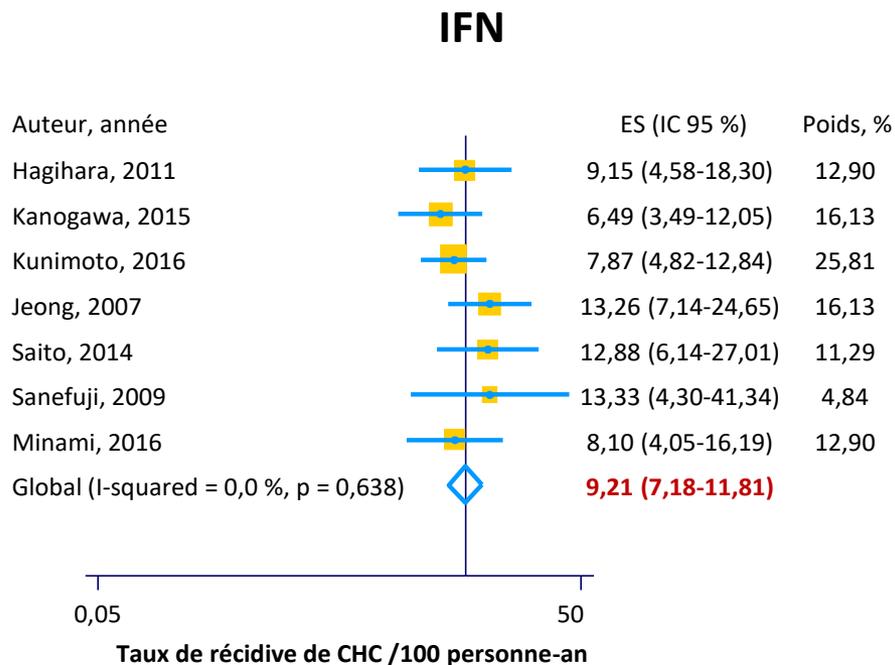


Risque relatif après ajustement (méta-régression)

	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

Pas d'augmentation du risque de CHC après traitement par AAD : une méta-analyse (2)

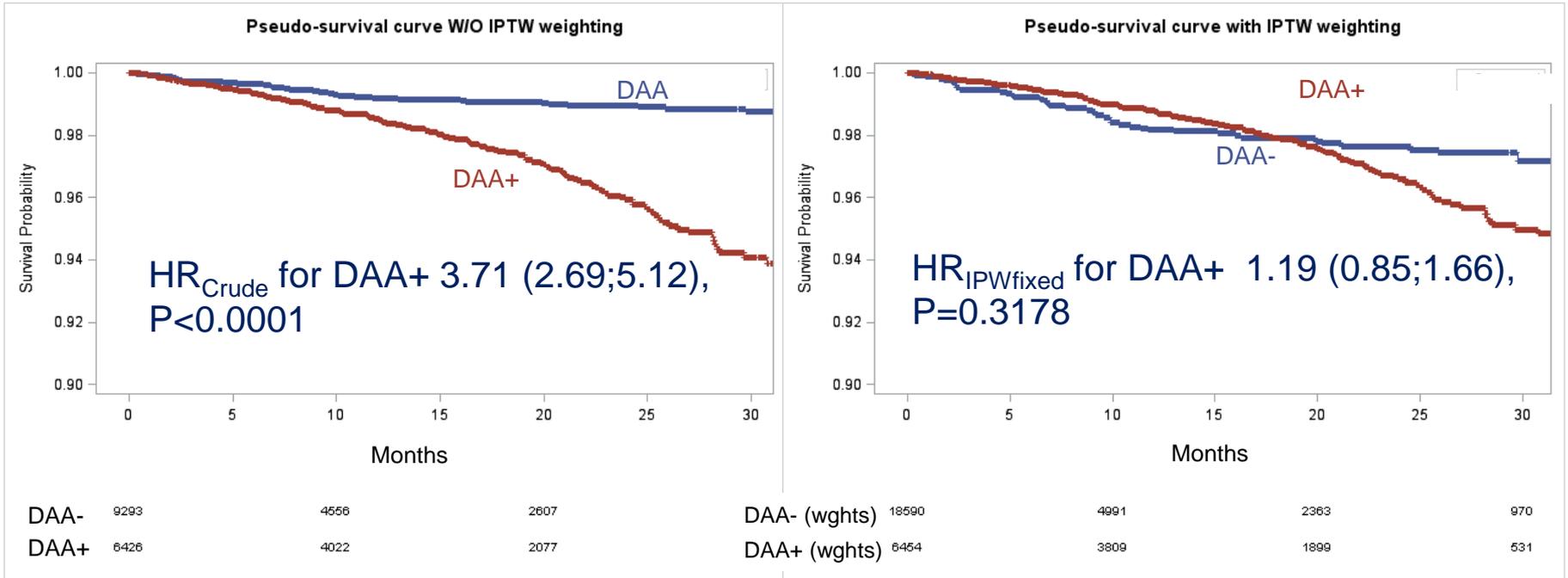
Taux récidive du CHC après traitement curatif et après RVS



Risque relatif après ajustement (méta-régression)

	RR non ajusté	RR ajusté	IC 95 %	p
Suivi moyen	0,86	0,79	0,55-1,15	0,19
Age moyen	1,11	1,11	0,96-1,27	0,14
Traitement	1,36	0,62	0,11-3,45	0,56

Risque de CHC

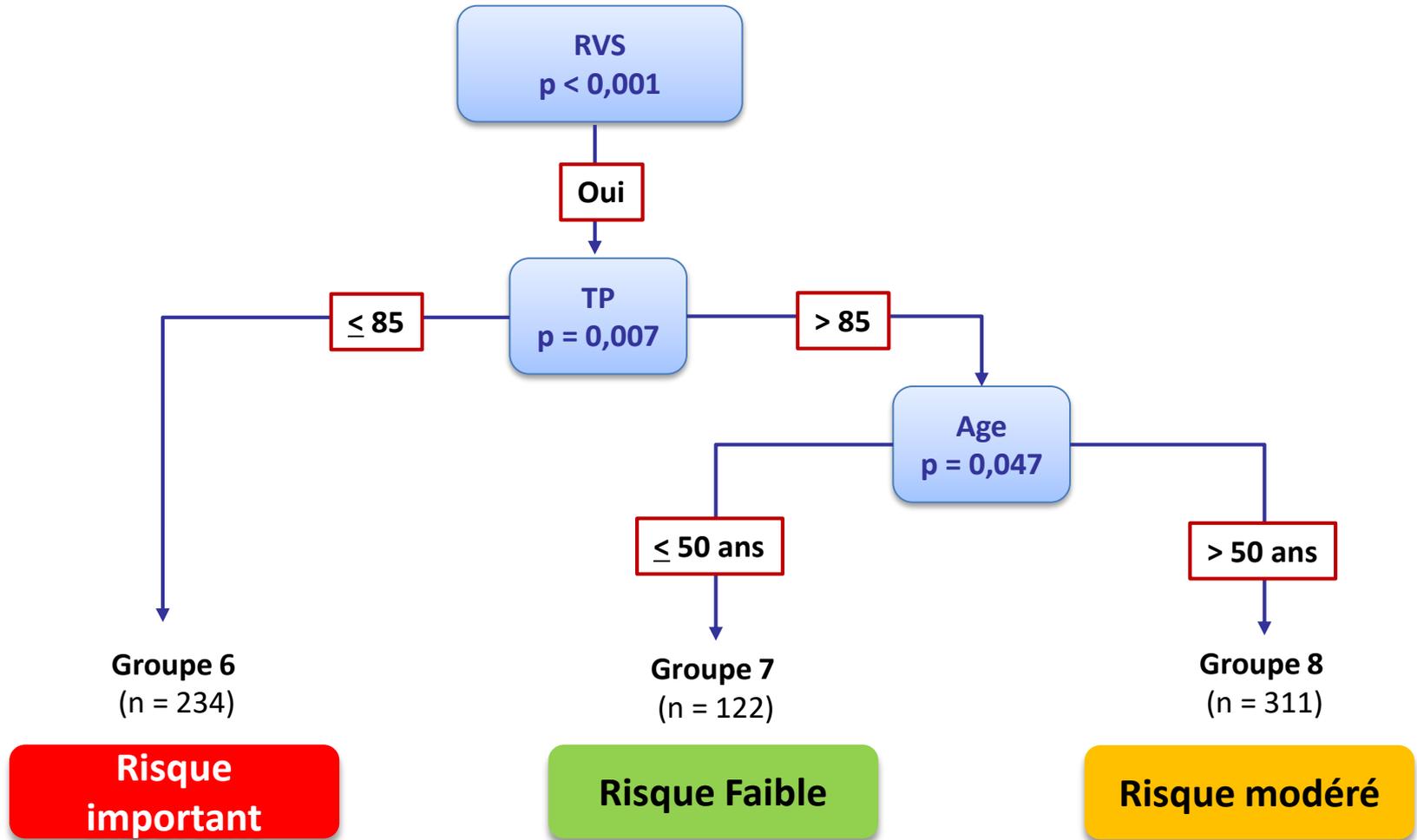


- 164 HCC in DAA+ patients
- 57 HCC in DAA- patients

HR_{CoxTD} for DAA+ 1.04 (0.72;1.49), $P = 0.8313$
 HR_{IPWvar} for DAA+ 1.06 (0.66;1.70), $P = 0.8092$

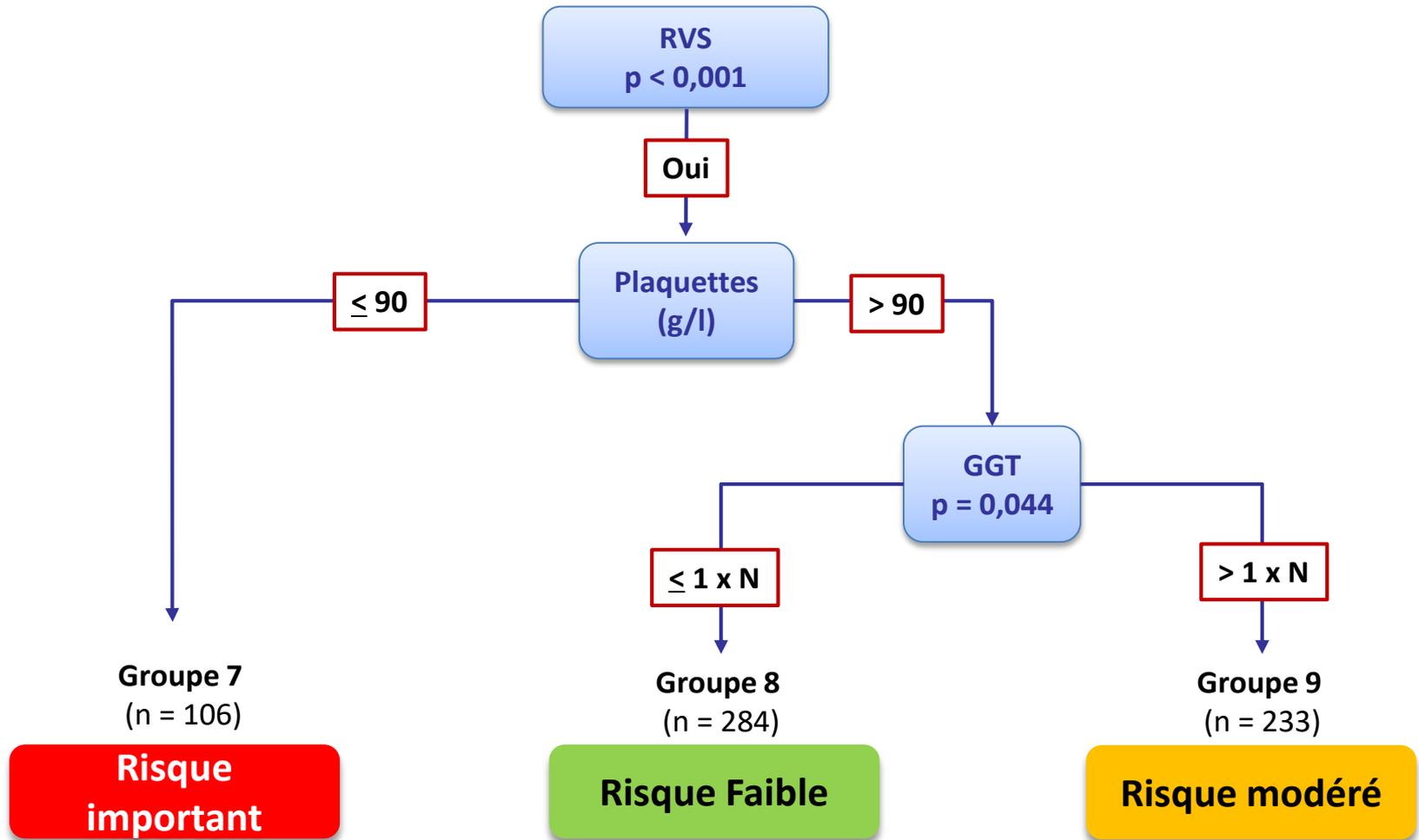
Quels patients cirrhotiques sont à risque de CHC après RVS ?

Prédiction de survenue d'un CHC en fonction de 2 paramètres pré-thérapeutiques
Taux de prothrombine et âge



Quels patients cirrhotiques sont à risque de CHC après RVS ?

Prédiction de survenue d'un CHC en fonction de paramètres au moment de la RVS
Plaquettes et GGT



Conclusions

- Les armes thérapeutiques sont là
- Peu effets secondaires
- Amélioration de la qualité de vie
- Risque de réactivation VHB est faible mais surveillance mensuelle nécessaire pendant et post traitement (RVS12)
- Pas de risque accru de CHC de novo ou de récurrence mais pas de bénéfice à court terme
- Quid des bénéfices à long terme (cohortes...) ?

Merci de votre attention

- Une pensée pour Constance N..
- Et pour tous ceux qui nous ont quittés