

PHARMACOVIGILANCE ET HÉPATO- GASTROENTÉROLOGIE

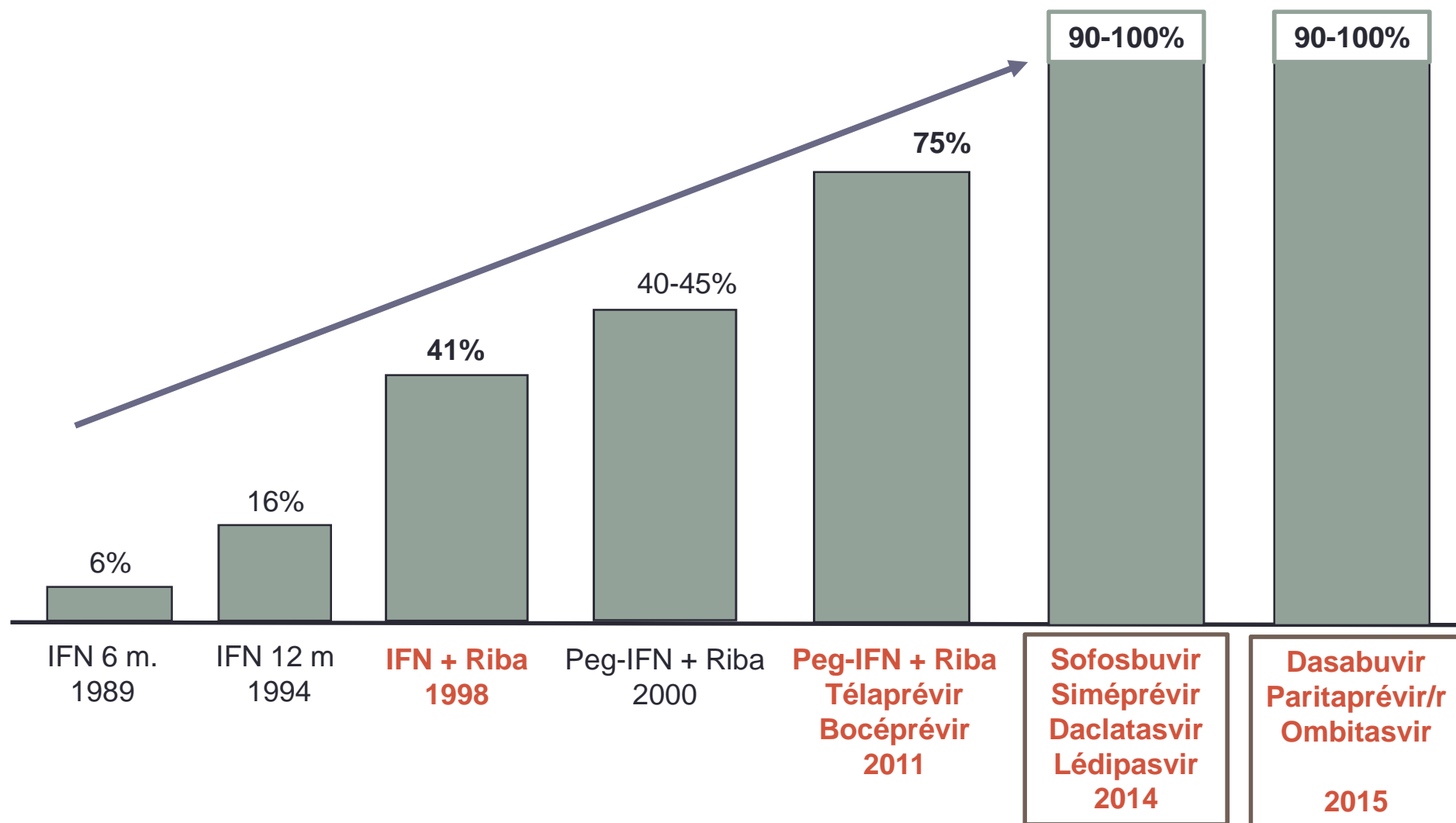
NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C ET LEUR GESTION

5ème Journée Régionale de Pharmacovigilance et
d'Addictovigilance - 8 Octobre 2015

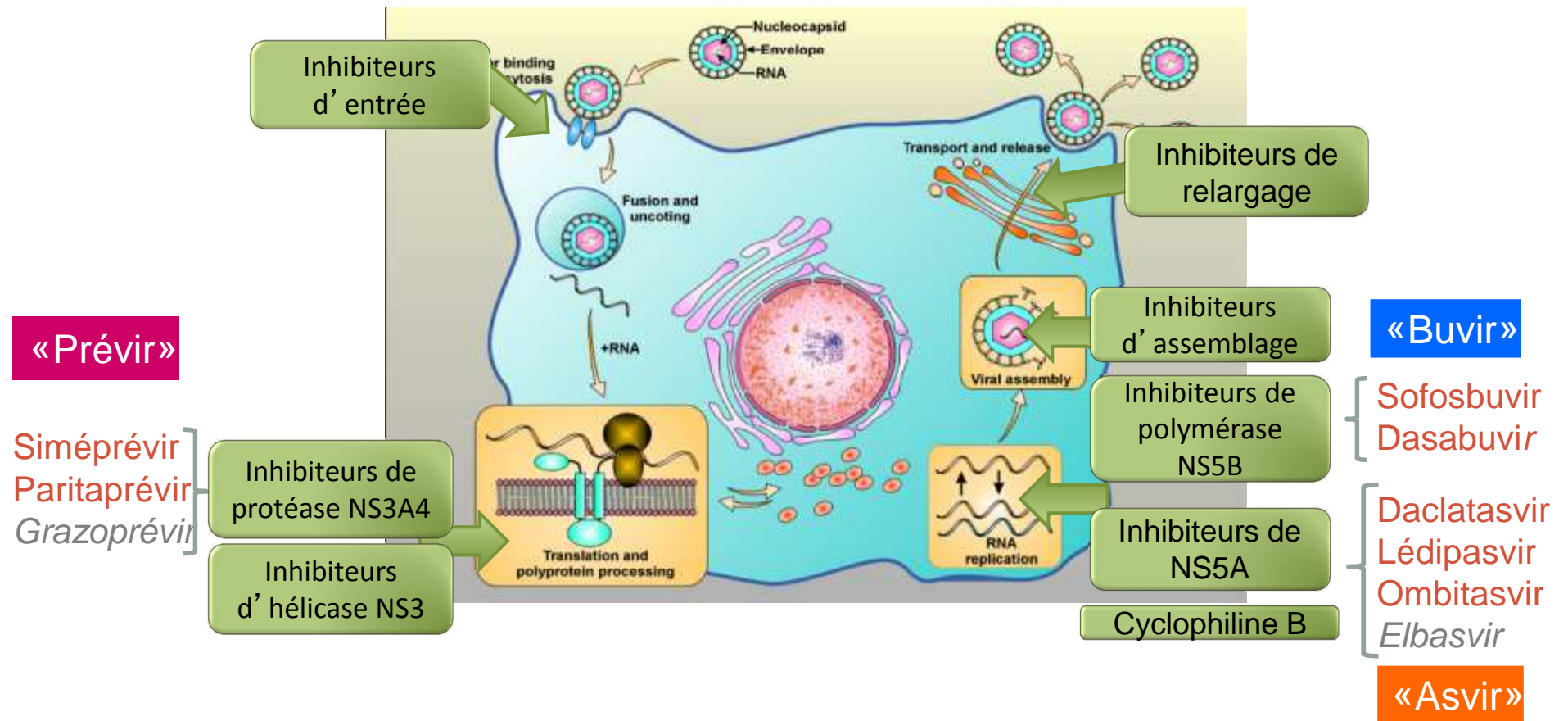
Valérie Canva
Centre Expert Hépatites, CHRU Lille



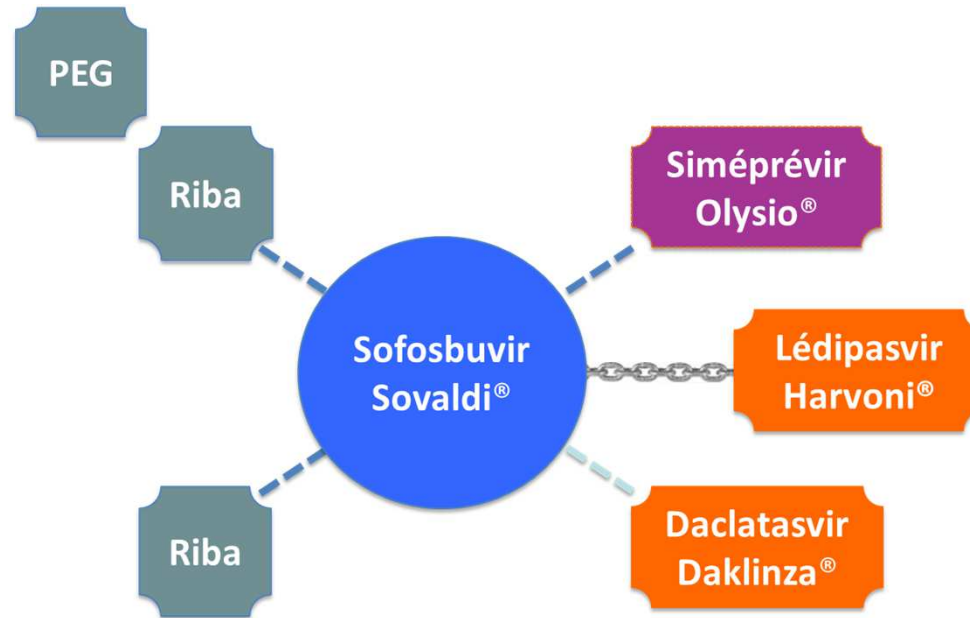
Traitements anti VHC



Cibles des agents antiviraux directs



2014



12 semaines

24 semaines

Dasabuvir
Exviera®

Ombitasvir
Viekirax®

Paritaprévir
/ritonavir

Elbasvir

Grazoprévir

2015

Riba

Riba

2016



Prise en charge VHC 2015

Indications thérapeutiques

Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients ayant une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux ayant une comorbidité extra-hépatique sévère limitant leur espérance de vie à court terme.

L'accès à un traitement universel est un objectif à court terme dans le but d'une disparition de l'épidémie d'hépatite C en 2025. Ceci nécessitera une ouverture progressive des indications au traitement selon un échéancier à établir avec les autorités sanitaires.

Indications thérapeutiques



F2 sévère
F3/F4
Indépendamment F,
VIH
Cryoglobulinémie
Lymphome

Indépendamment F,
G3
FR d'aggravation
de la maladie hépatique
Asthénie invalidante
Pts à risque élevé
de transmission

Traitement
universel



ACCÈS LIMITÉ
AUX
PERSONNES AUTORISÉES

Indications remboursées

AADs, molécules disponibles en 2015

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour

AADs, schémas thérapeutiques

G1

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1 non cirrhotique			
Naïfs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B



RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine + Telaprevir ou Boceprevir, une combinaison à base de Simeprevir ou de Paritaprevir n'est pas recommandée (A)

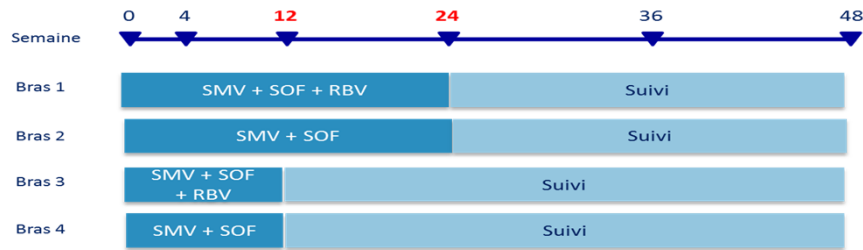
AADs, schémas thérapeutiques

G1

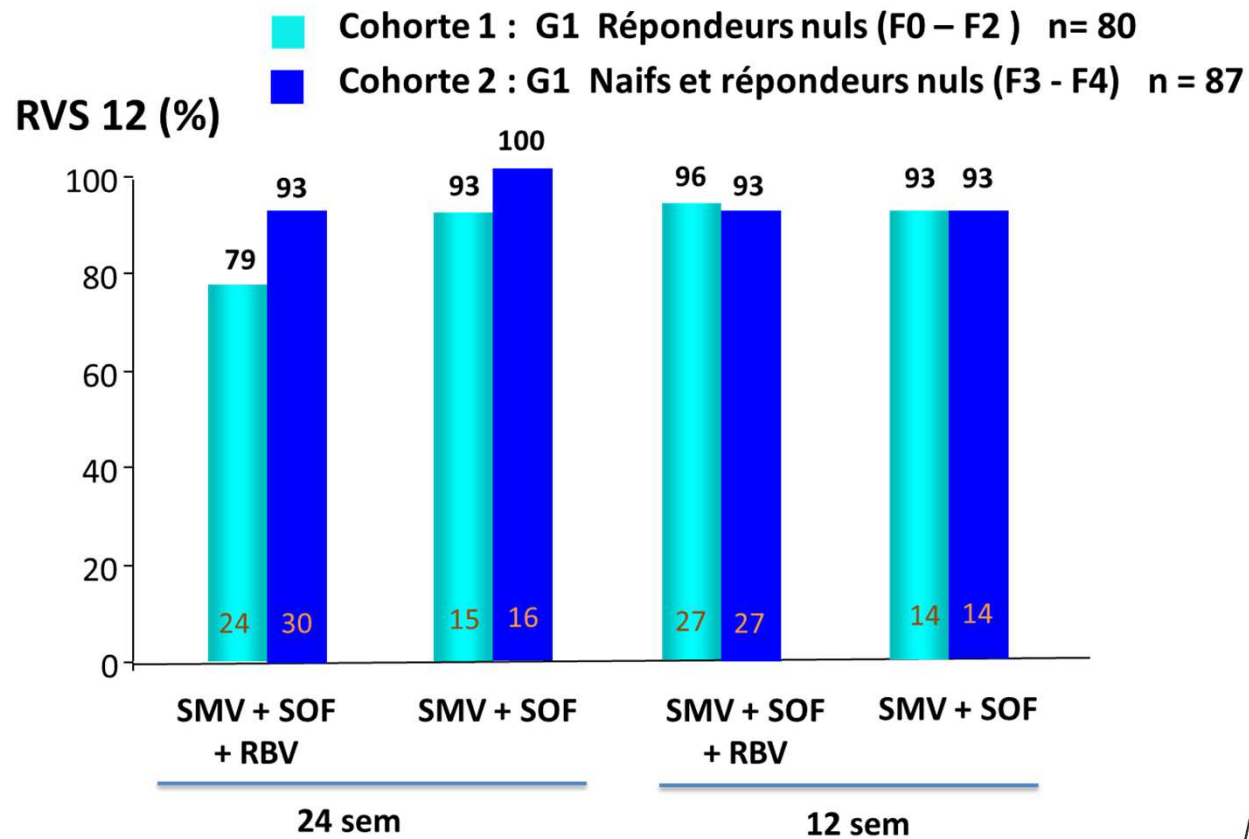
Génotype 1 avec cirrhose compensée			
Naifs	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Pré-traités PEG RBV ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1b échec PEG ribavirine)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	16	C
Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE

Cosmos : Sofosbuvir-Siméprévir ± RBV

G1

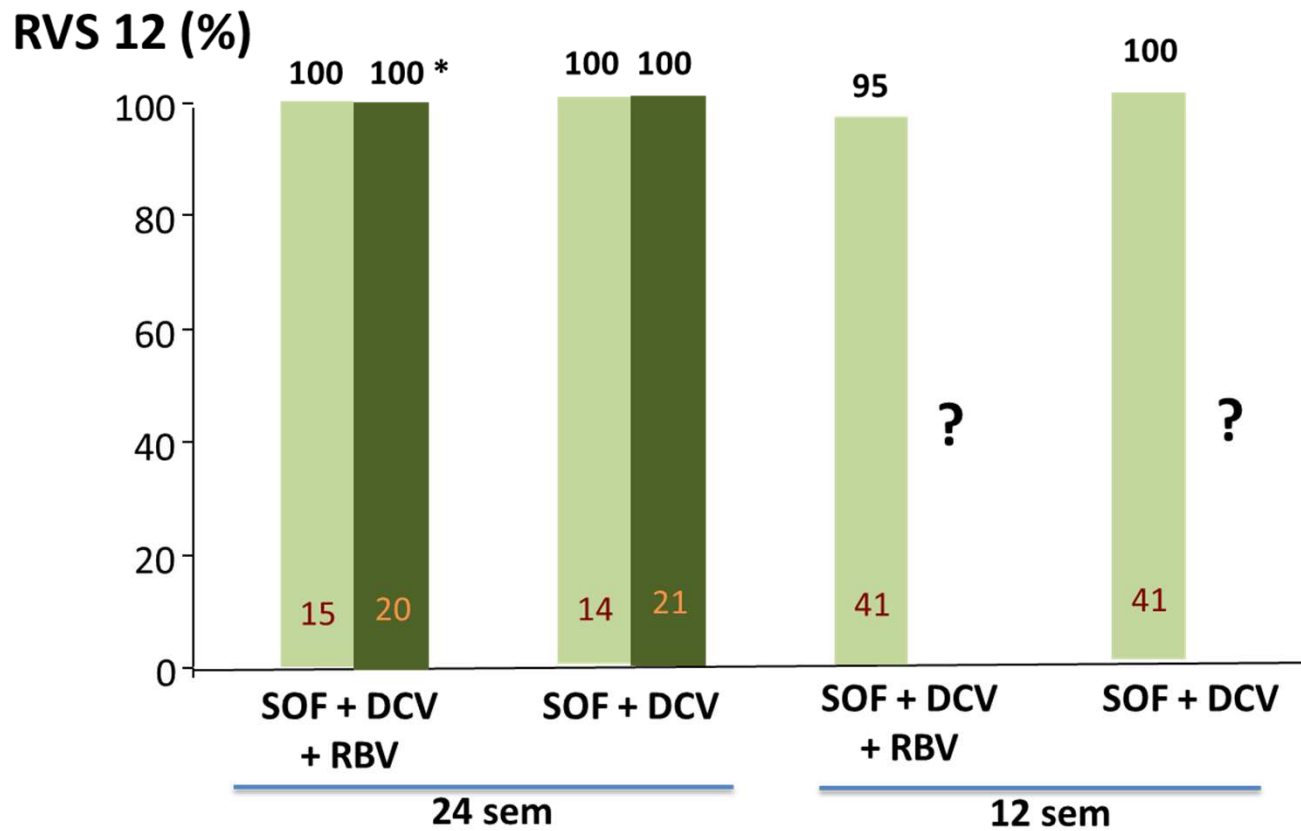
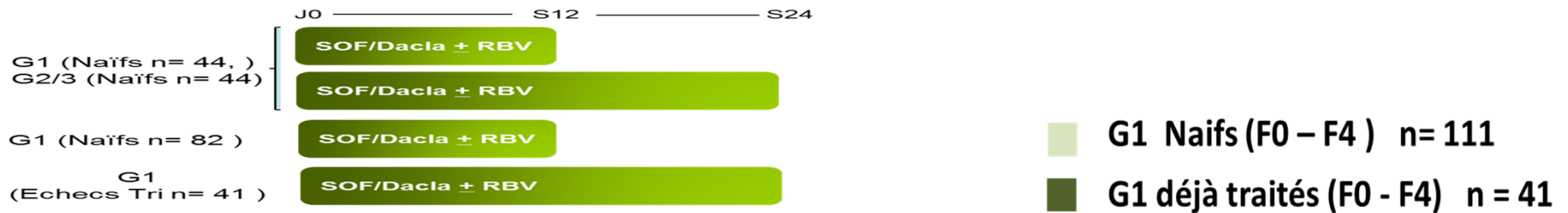


G1 naïfs ou répondeurs nuls



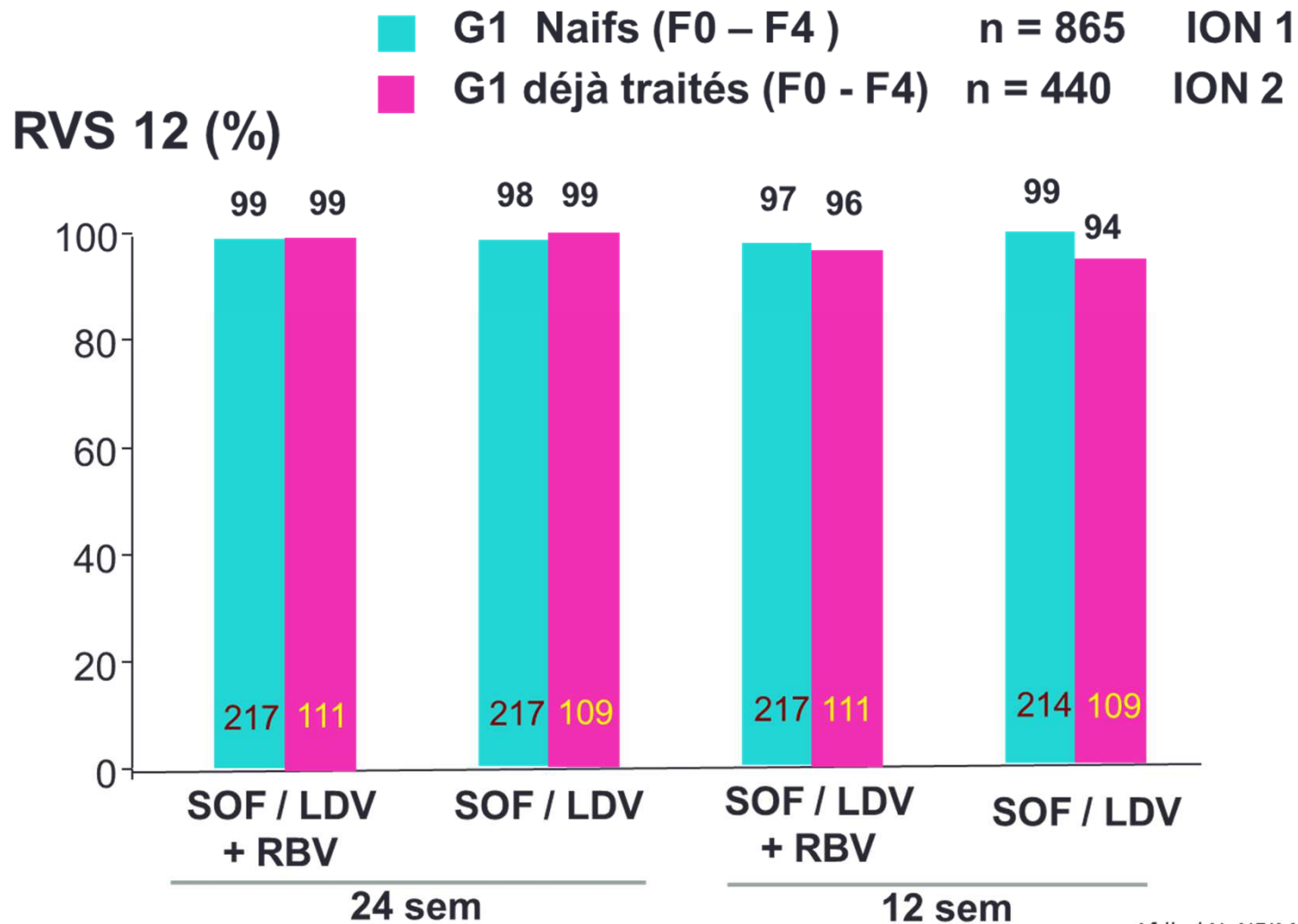
Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV

G1



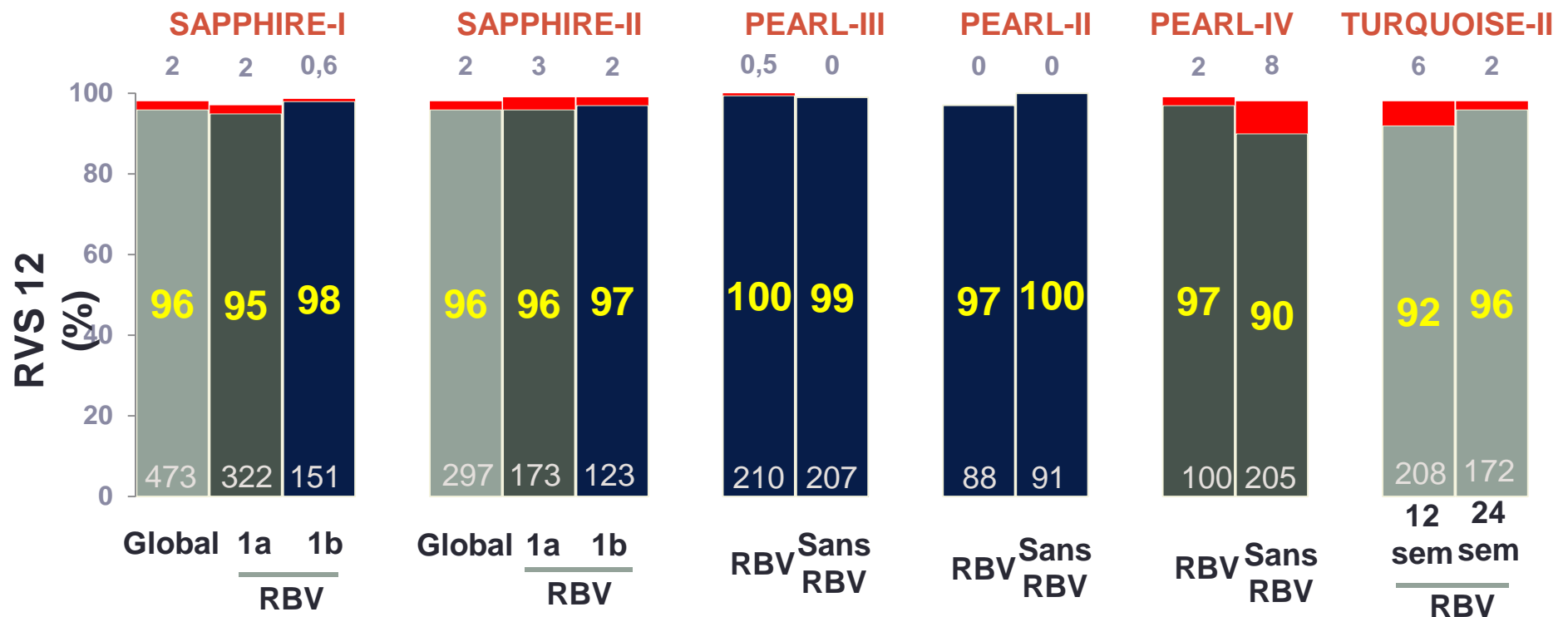
ION 1-2 : Sofosbuvir + Lédipasvir ± RBV

G1



Ombistavir + Paritaprévir+ Dasabuvir ± RBV

G1



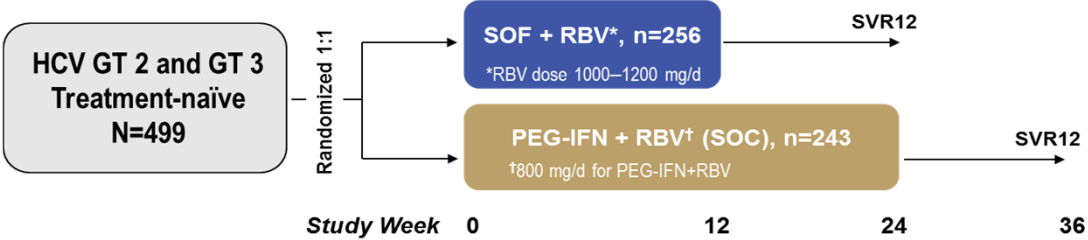
AADs, schémas thérapeutiques

G2

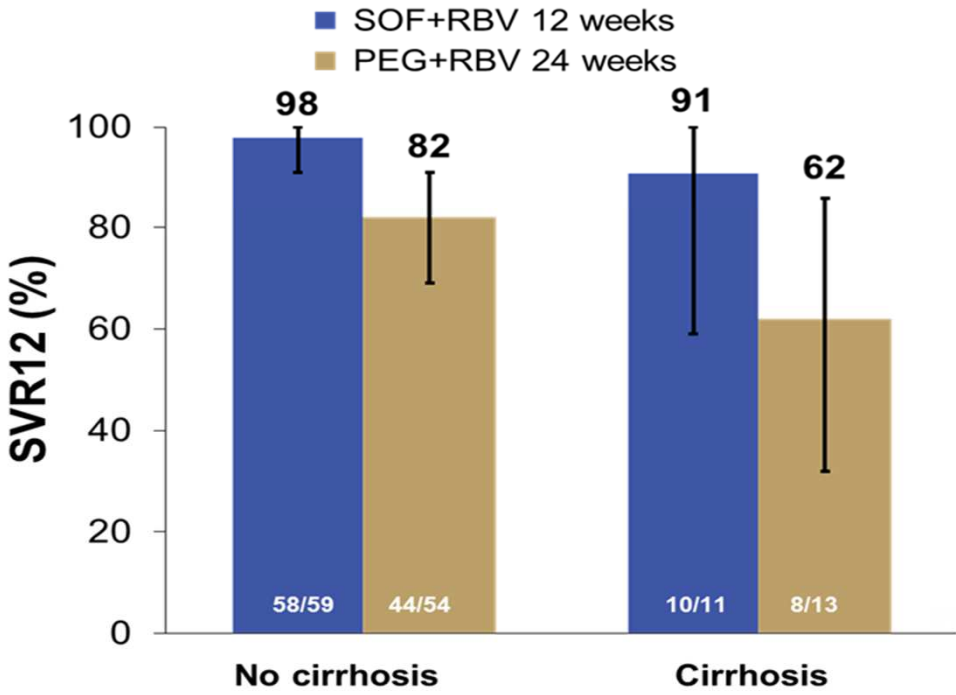
Génotype 2	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose compensée			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE

FISSION : Sofosbuvir + RBV

G2



F4 : 20%



Gane E, EASL 2013, Lawitz E, NEJM 2013

AADs, schémas thérapeutiques

G3

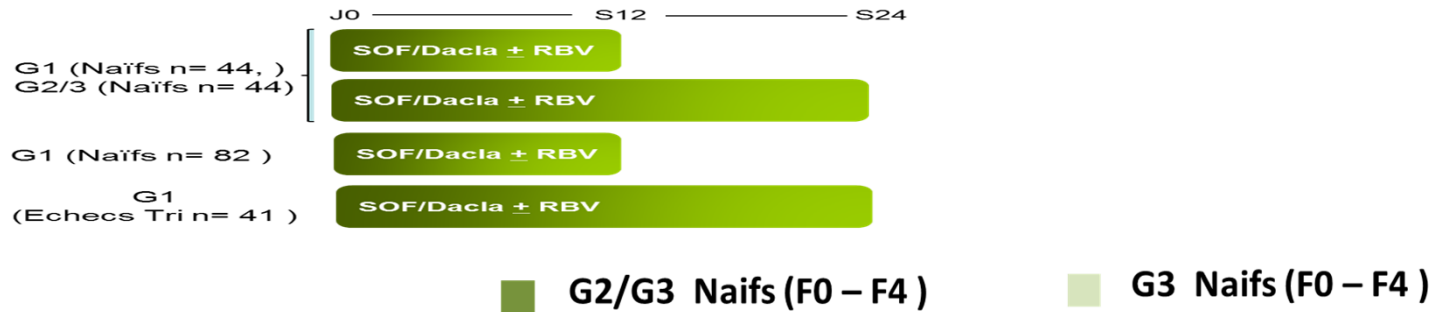
Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine	12	B
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	AE

RECOMMANDATIONS

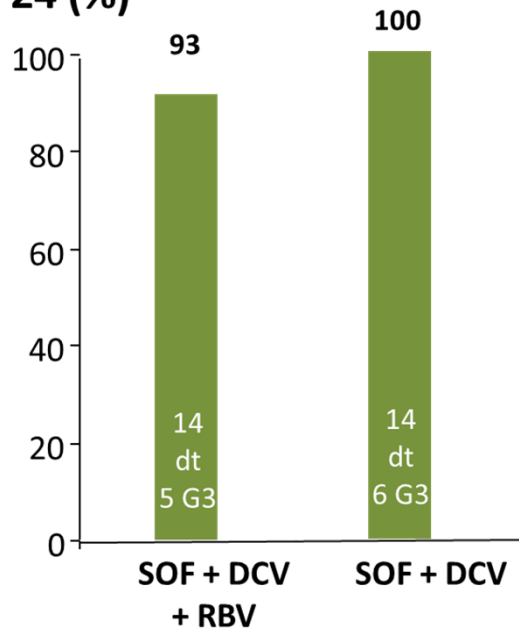
1. Chez les patients de génotype 3, le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir n'est pas recommandée (A)

Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV

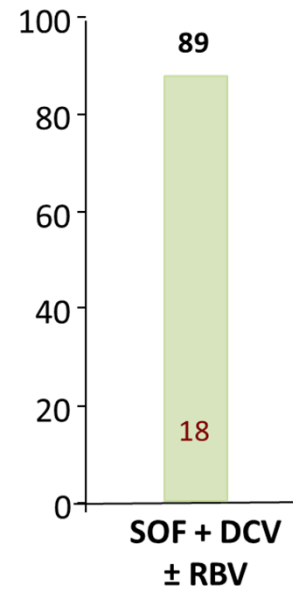
G3



RVS 24 (%)



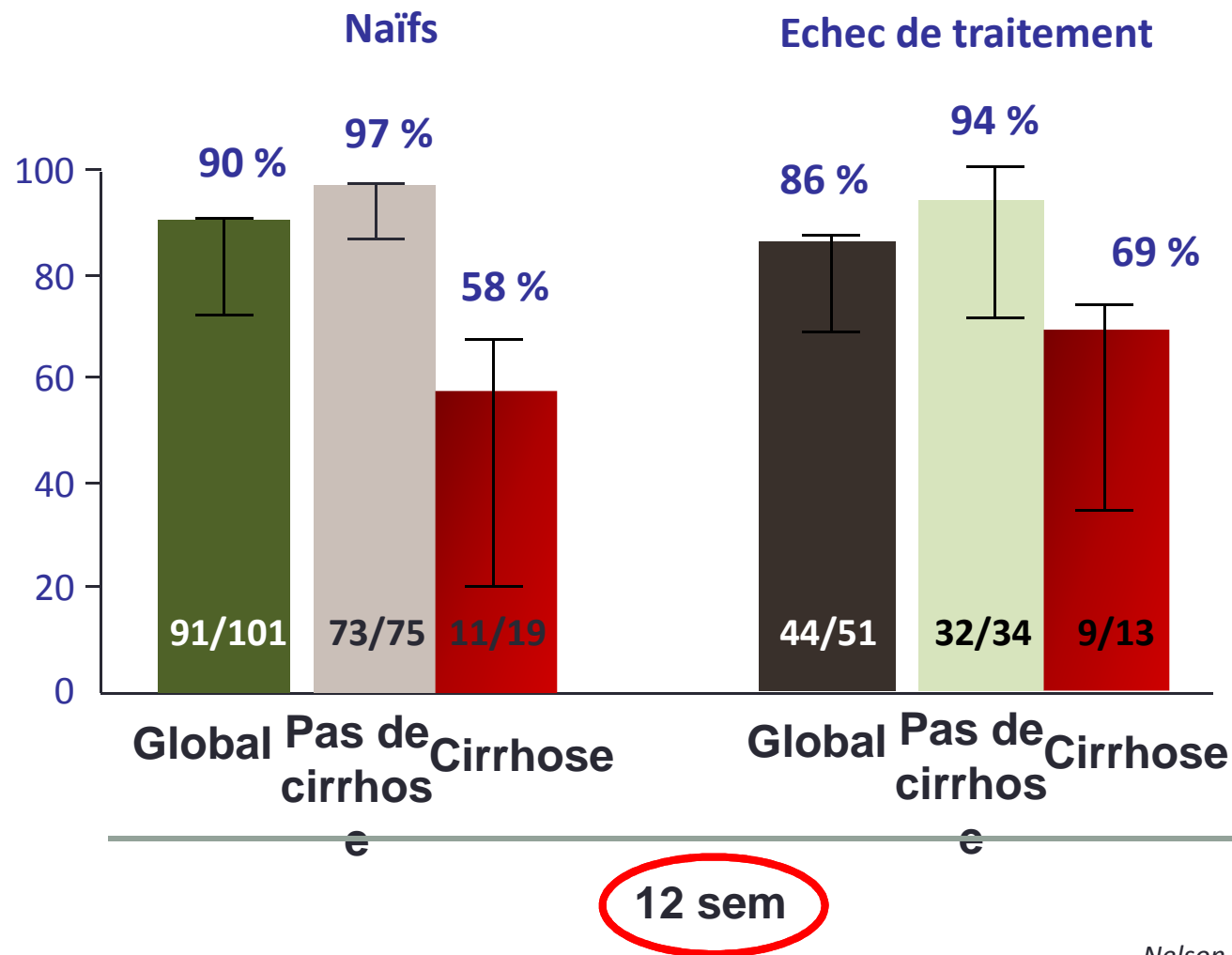
RVS 12 (%)



24 sem

ALLY-3 : Sofosbuvir + Daclatasvir

G3



AADs, schémas thérapeutiques

G4

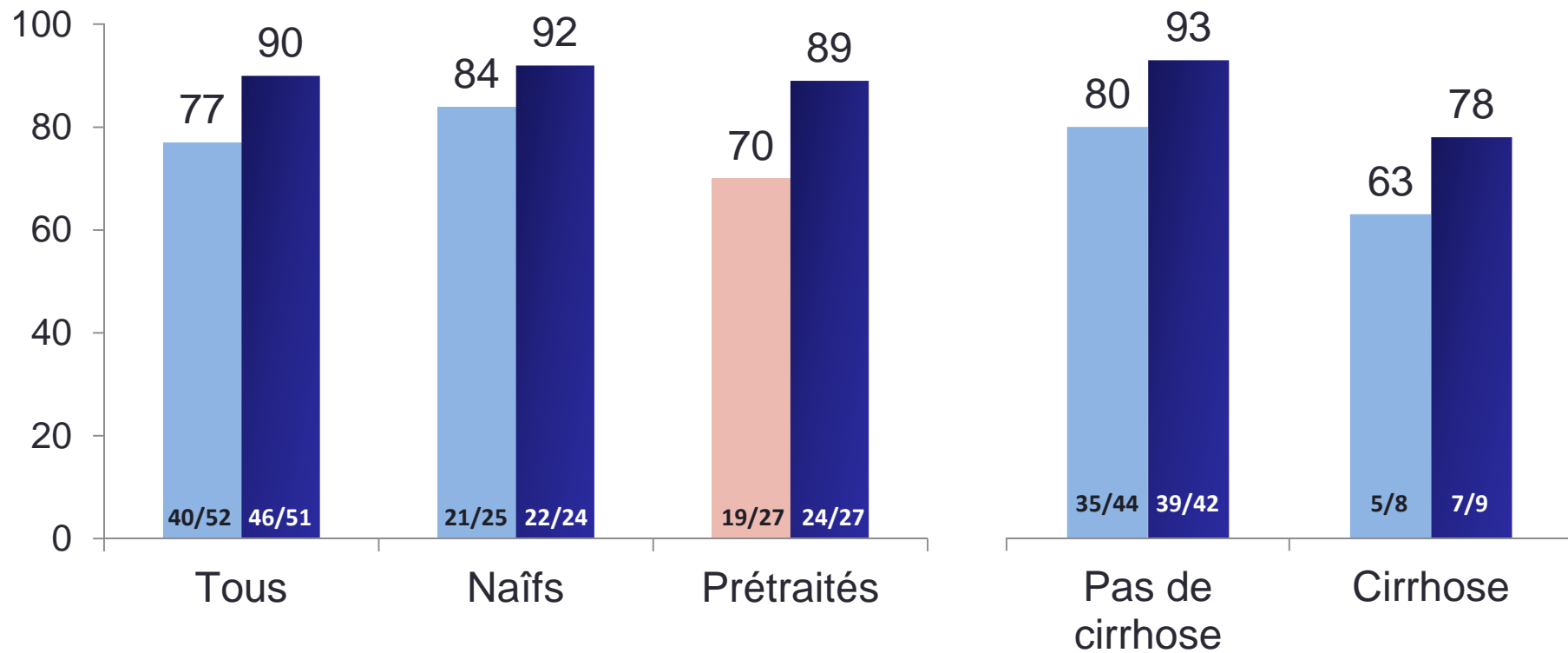
Génotype 4	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + ribavirine	12	A
Naifs	Grazoprevir + Elbasvir	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	C
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C

Sofosbuvir + Ribavirine

G4

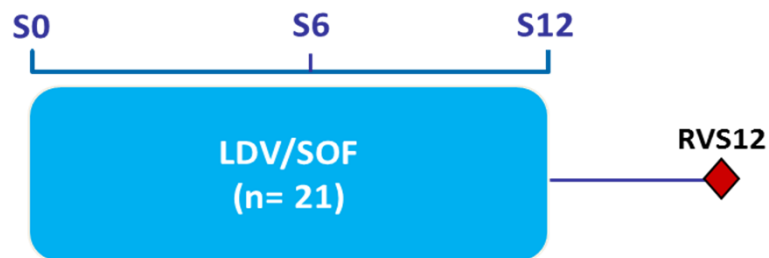
RVS 12

■ SOF + RBV 12 sem. ■ SOF + RBV 24 sem.

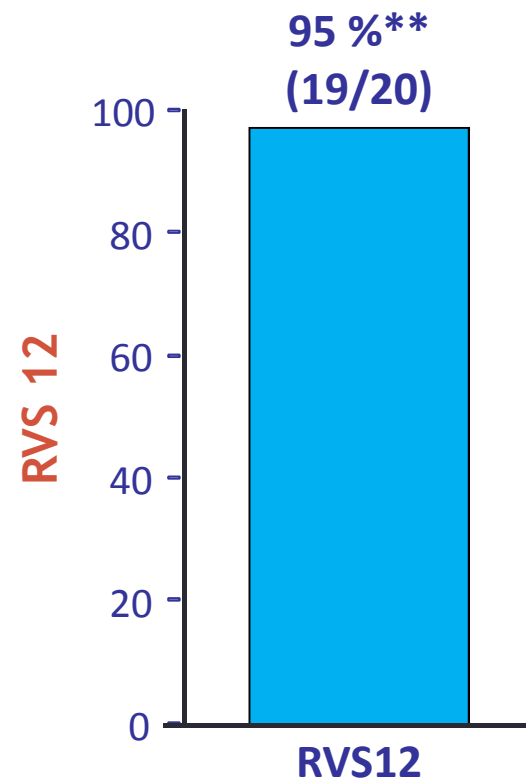


NIAID Synergy : Sofosbuvir + Lédipasvir

G4



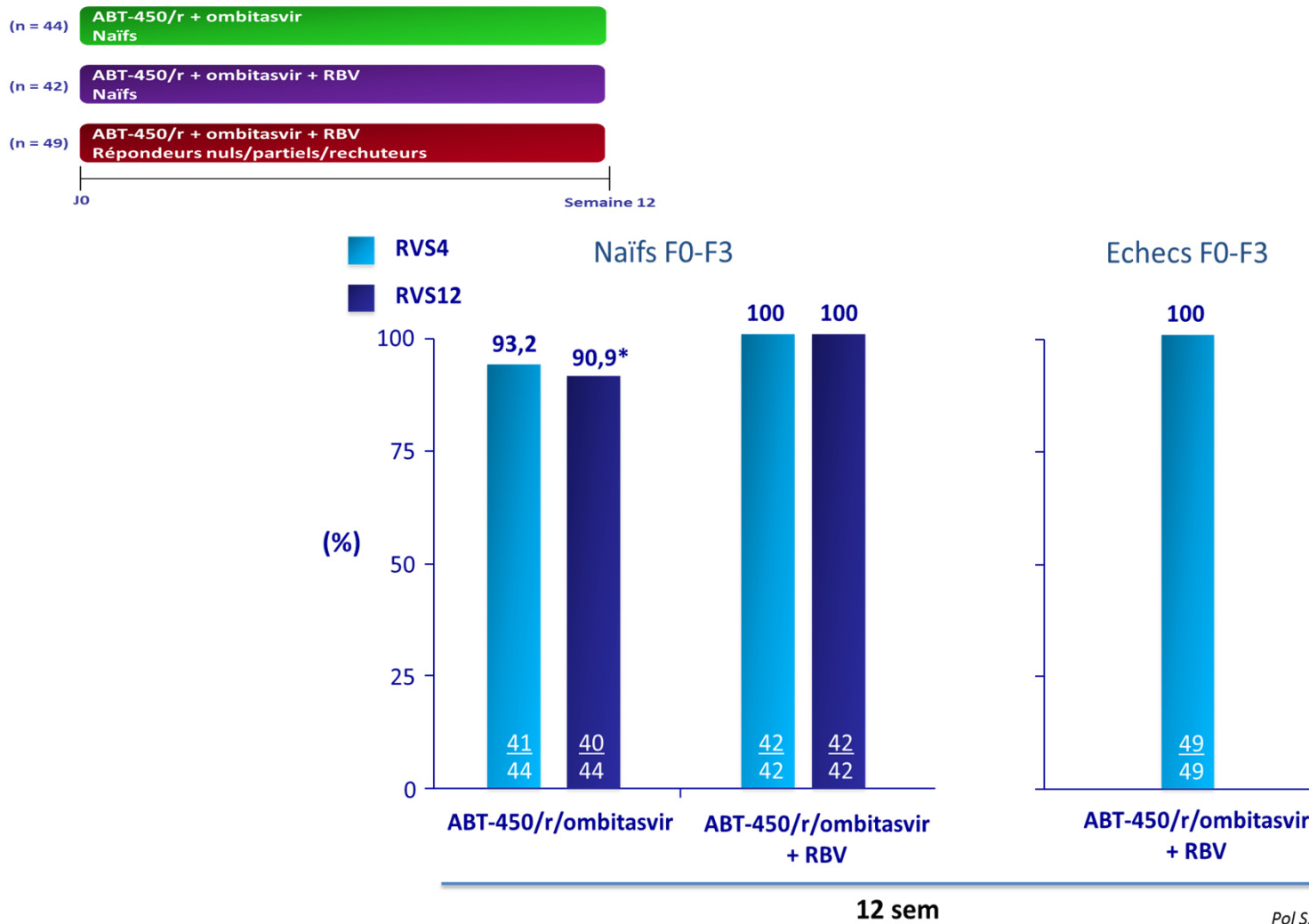
- Naïfs : 62 % - Prétraités : 38 %
- Fibrose F3-F4 : 43 %



**1 Retrait consentement +
1 patient n'ayant pas atteint 12 sem. post-traitement

PEARL-I : Paritaprévir/r + Ombitasvir ± RBV

G4



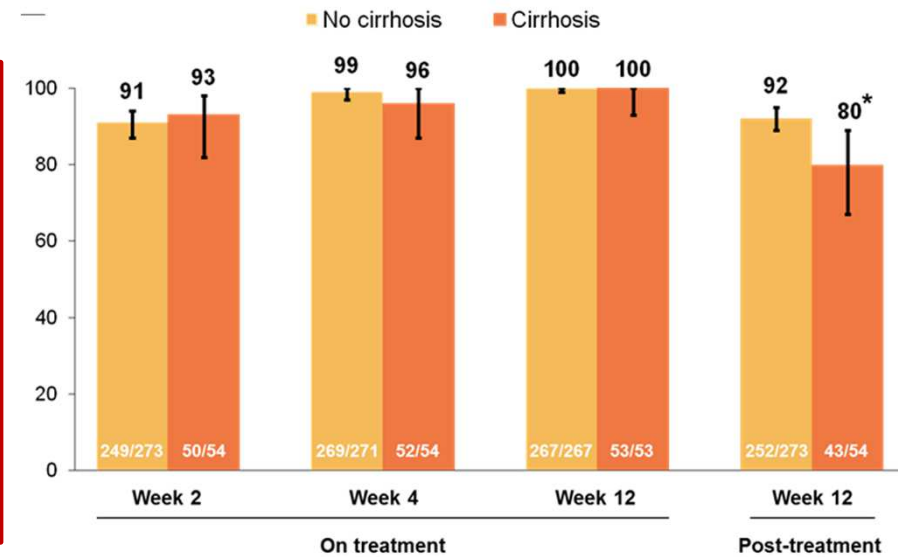
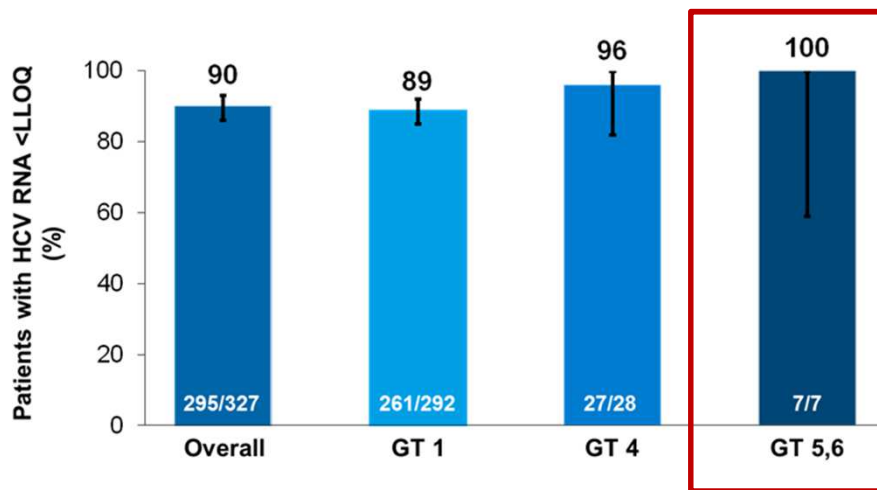
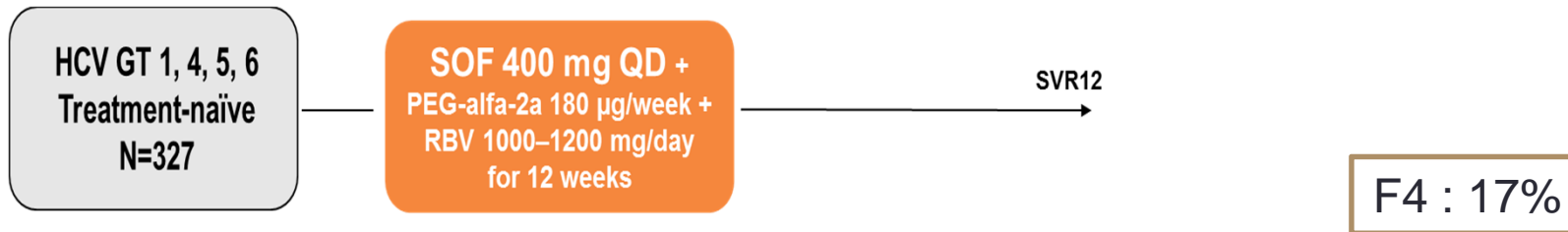
AADs, schémas thérapeutiques

G5/6

Génotype 5 et 6	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	AE
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	C

Neutrino : Sofosbuvir + Peg + RBV

G5/6



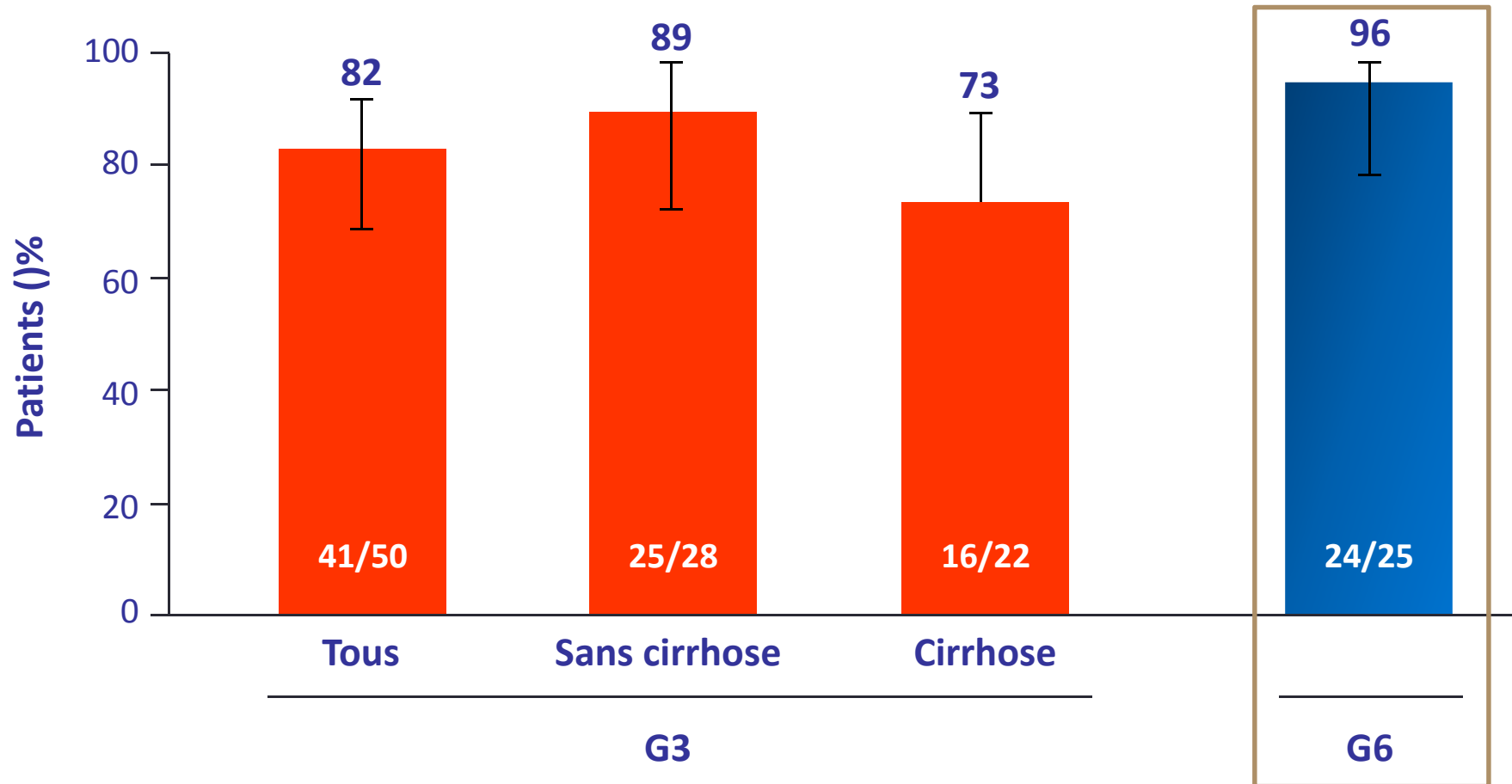
Lawitz E, NEJM
2013

EASL, J Hepatol 2014

Sofosbuvir + Lédipasvir

G5/6

G6 Naïfs/Echecs, 12 semaines





MINISTÈRE DES FINANCES ET DES COMPTES PUBLICS
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

PARIS, LE 30 AVR. 2015

Objet : Lettre d’instruction relative à l’organisation de la prise en charge de l’hépatite C par les nouveaux anti-viraux d’action directe (NAAD).

Les médecins hépato-gastro-entérologues, infectiologues ou internistes, exerçant en milieu hospitalier et souhaitant prescrire ces NAAD aux patients relevant des indications libellées au point 4 de la présente lettre, adresseront la demande d’initiation de traitement pour chacun de leur patient aux services experts de lutte contre les hépatites virales de leur région, ou correspondants habituels, qui se prononceront sur la thérapeutique la plus adaptée après examen du dossier de chaque patient.

Rôle RCP



rcpvhc-express.centreexpert@chru-lille.fr



- Validation des propositions de traitement
 - Enregistrement et traçabilité
- Données littérature constamment renouvelées
 - Référentiels décalés

- Vigilance pharmacologique
 - Cas d'arythmie cardiaque
 - Sofosbuvir + Daclatasvir
 - Sofosbuvir
 - Facteurs favorisants
 - Médicaments bradycardisants
 - Amiodarone
 - Antécédents cardiaques