

Traitement de l'hépatite C avec des anti-viraux directs : le patient insuffisant rénal

H. Fontaine, Unité d'Hépatologie (Pr S. Pol), Hôpital Cochin

Les nouveaux traitements du VHC et leur utilisation en néphrologie

- Pourquoi traiter le VHC en néphrologie?
- Les nouveaux traitements
- De la théorie à la pratique
- Utilisation en néphrologie

Les nouveaux traitements du VHC et leur utilisation en néphrologie

- Pourquoi traiter le VHC en néphrologie?
- Les nouveaux traitements
- De la théorie à la pratique
- Utilisation en néphrologie

Parce que l'hépatite C est plus fréquente chez les patients dialysés

Pays	Prévalence de l'Ag HBs (%)
France	5 (3,2-6,8)
Allemagne	5,2 (3,3-7,1)
Italie	6,6 (4,5-8,7)
Japon	3,3 (2,5-4,1)
Espagne	3,1 (1,6-4,6)
Etats Unis	2,8 (2,3-3,3)
Globale	3,3

Country	Anti-HCV Prevalence (%)	Anti-HCV-Positive Patients (n)	Reference
Belgium	11.8	51/433	Jadoul et al ⁸
Netherlands	3.4	76/2286	Schneeberger et al ⁹
Italy	22.5	2274/10097	Lombardi et al ³
USA	22.3	88/394	Fabrizi et al ²
France	16.3	216/1323	Salama et al ¹⁰

0,7% dans la population générale

0,85% dans la population générale

A cause de l'impact négatif de l'infection par le VHC chez les patients transplantés rénaux

34276 patients inscrits entre 1995 et 2012*

32308 premières greffes

24138 avec un statut virologique

22744
(94,2%)
non infectés

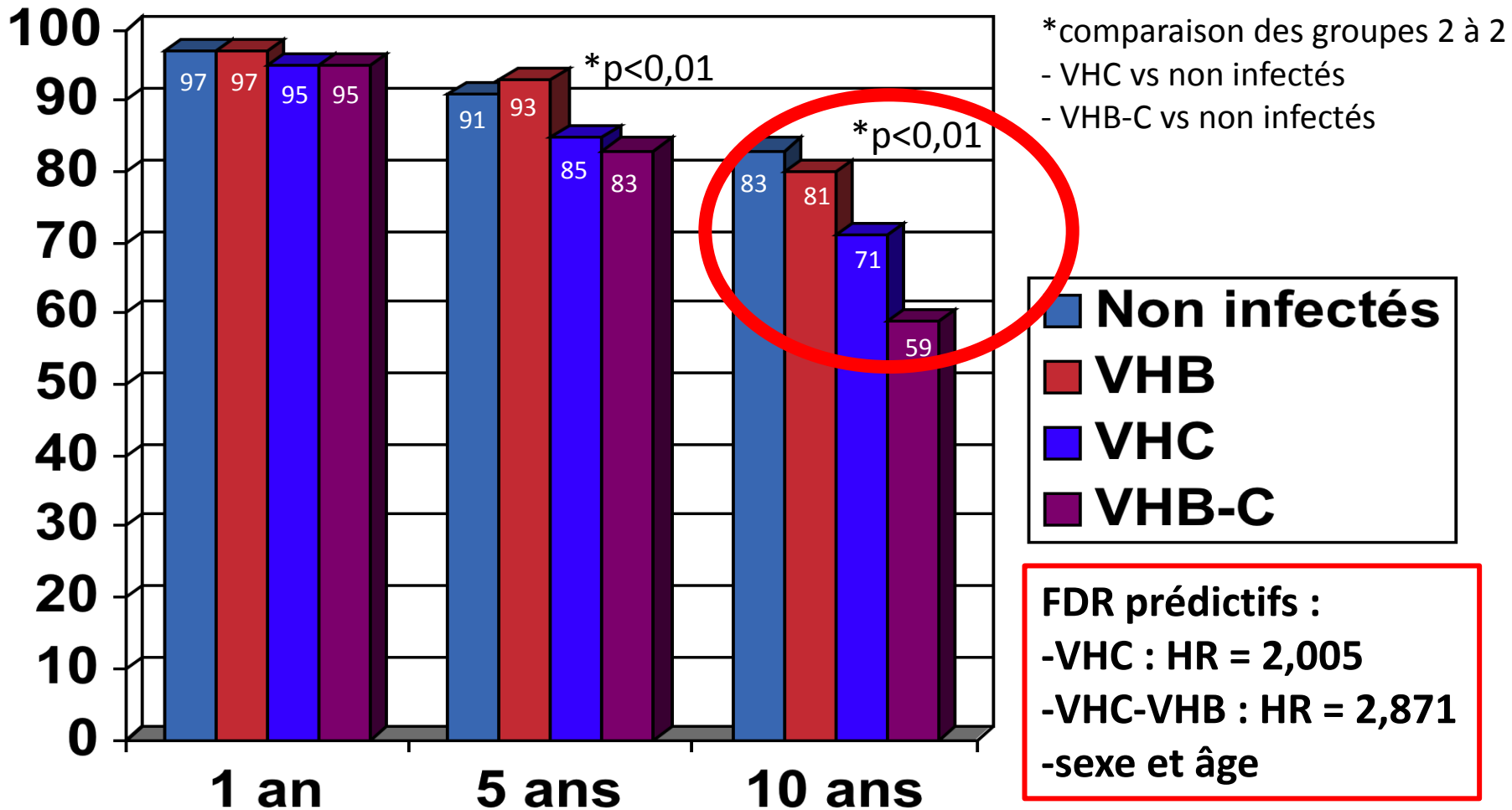
423
(1,75%)
VHB

899 (3,72%)
VHC

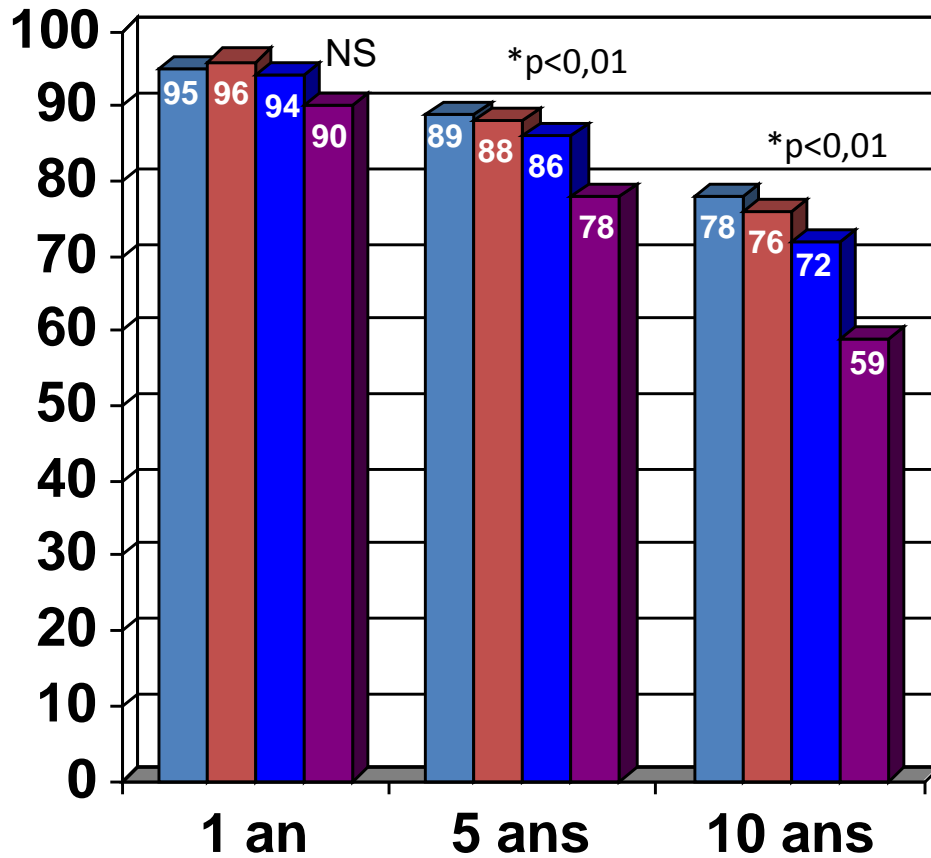
72
(0,3%)
VHB-VHC

	Valeurs
- hommes : n (%)	15002 (62,2 %)
- âge : moyenne (SD)	47,7 (14,7)
- IMC : moyenne (SD)	23,8 (44,4)
- HTA : n (%)	3387 (65,8)
- diabète : n (%)	1095 (17,8)

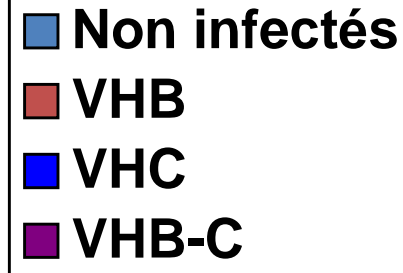
1. Diminution de la survie du patient chez les patients infectés par le VHC



2. Diminution de la survie du greffon chez les patients infectés par le VHC



*comparaison des groupes 2 à 2
-VHC vs non infectés
-VHB-C vs non infectés



FDR prédictifs :

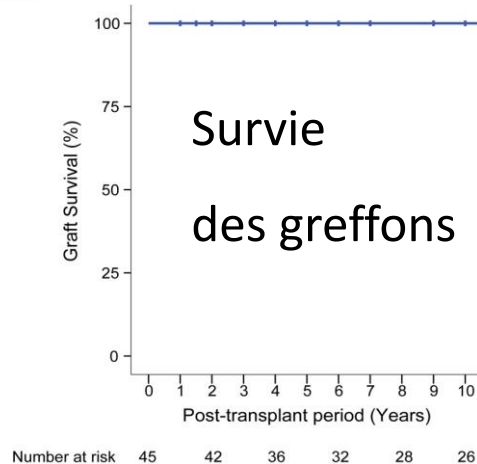
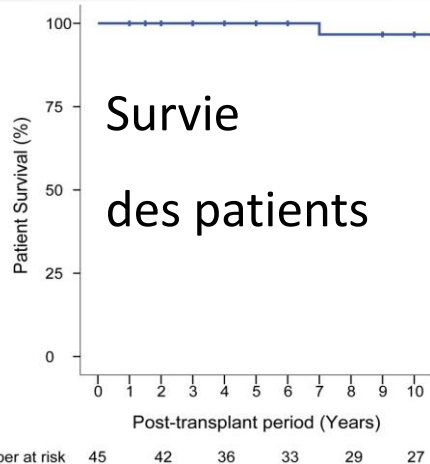
-VHC : HR = 1,318

-VHC-VHB : HR = 1,984

-âge, sex-match, incompatibilité
HDR

3. Parce que le contrôle de la virémie B permet d'améliorer le pronostic du patient (et que cela pourrait être pareil pour le VHC ?)

	Mathurin P et al. 1999	Ahn HJ et al. 2007	Coscone S. et al 2012
5 years patient survival	79	75	100
10 years patient survival	55	64.4	97.6
5 years graft survival	62	61	100
10 years graft survival	36	36.6	97.6



45 patients suivis depuis 16 ± 12 ans
54 % F3/4
traités depuis $6,5 \pm 4,1$ ans

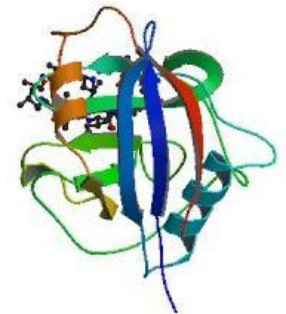
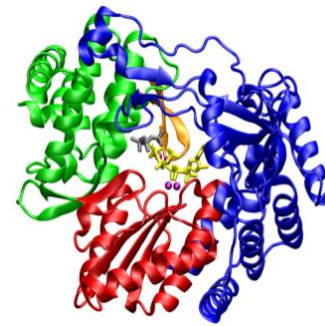
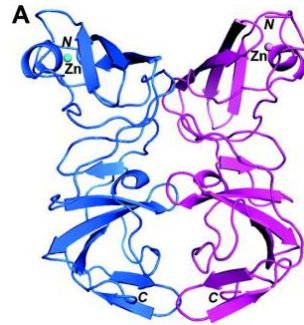
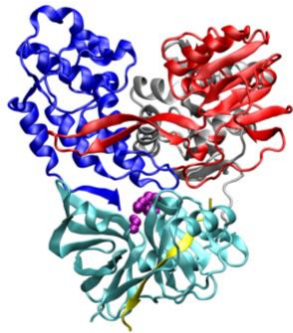
Les nouveaux traitements du VHC et leur utilisation en néphrologie

- Pourquoi traiter le VHC en néphrologie?
- **Les nouveaux traitements**
- De la théorie à la pratique
- Utilisation en néphrologie

Associations d'antiviraux directs du VHC → guérison virologique > 90 %

Cibles Virales

Cibles d'Hôte



NS3

NS5A

NS5B

Cyclophilin A

Protéase sérine NS3/4A essentielle au processing post-traductionnel de la polyprotéine du VHC

Phosphoprotéine multifonctionnelle essentielle au complexe de réplication de l'ARN VHC

ARN Polymérase ARN dépendante NS5B spécifique du VHC

Protéine de l'hôte impliquée dans la réplication du VHC via l'interaction avec la protéine NS5A et la polymérase

-PREVIR
Boceprevir
Telaprevir
ABT-450/r, ACH-1625
Asunaprevir,
Simeprevir, BI-201335
MK-5172

-ASVIR
-Daclatasvir
Ledipasvir (GS-5885)
GS-5816
ABT-267 (Ombitasvir)
PPI-668

-BUVIR
-Nucleos(t)ide analogue
Sofosbuvir,
IDX-184*
Non-nucleoside analogue
ABT-333 (Dasabuvir)
ABT-072, BMS-791325

Alisporivir
SCY-635

Les nouveaux traitements du VHC et leur utilisation en néphrologie

- Pourquoi traiter le VHC en néphrologie?
- Les nouveaux traitements
- De la théorie à la pratique
- Utilisation en néphrologie

De quoi dispose-t-on actuellement ?

AMM

SOFOSBUVIR
Sovaldi® 400

SIMEPREVIR
Olysio® 150

DACLATASVIR
Daklinza® 60, 30

SOFOS/LEDIPASVIR
Harvoni®

ATU

Combinaison Abbvie :

- Dasabuvir 250 mg/j**
- Ombitasvir 12,5 mg**
- Paritaprevir 75 mg**
- Ritonavir 50 mg/j**

Pour qui le traitement est indiqué et remboursé ?

?

Bidule-Vir	Sofosbu-	Simépré-	Daclata-	Harvon i	Ombi/Parita/Rito	
					Dasa	Riba
AMM/ATU	AMM	AMM	AMM	AMM	ATU	ATU
Génotypes	tous	1 et 4	tous	tous	1	4
Fibrose	F3 et F4 F2 sévère	F3 et F4	F3 et F4	F3 et F4	F3 et F4	F3 et F4
Manifestations extra-hépatiques	+	+	+	+	+	+
Co-infection VIH	F0-4	Pas de précision donc oui				
Greffe foie – avant --après	Non précisé		+	+	Non précisé	
Greffe rein – avant -- après	*	?	+	?	?	
		?	?	+	?	

Pour qui le traitement est indiqué et remboursé ?

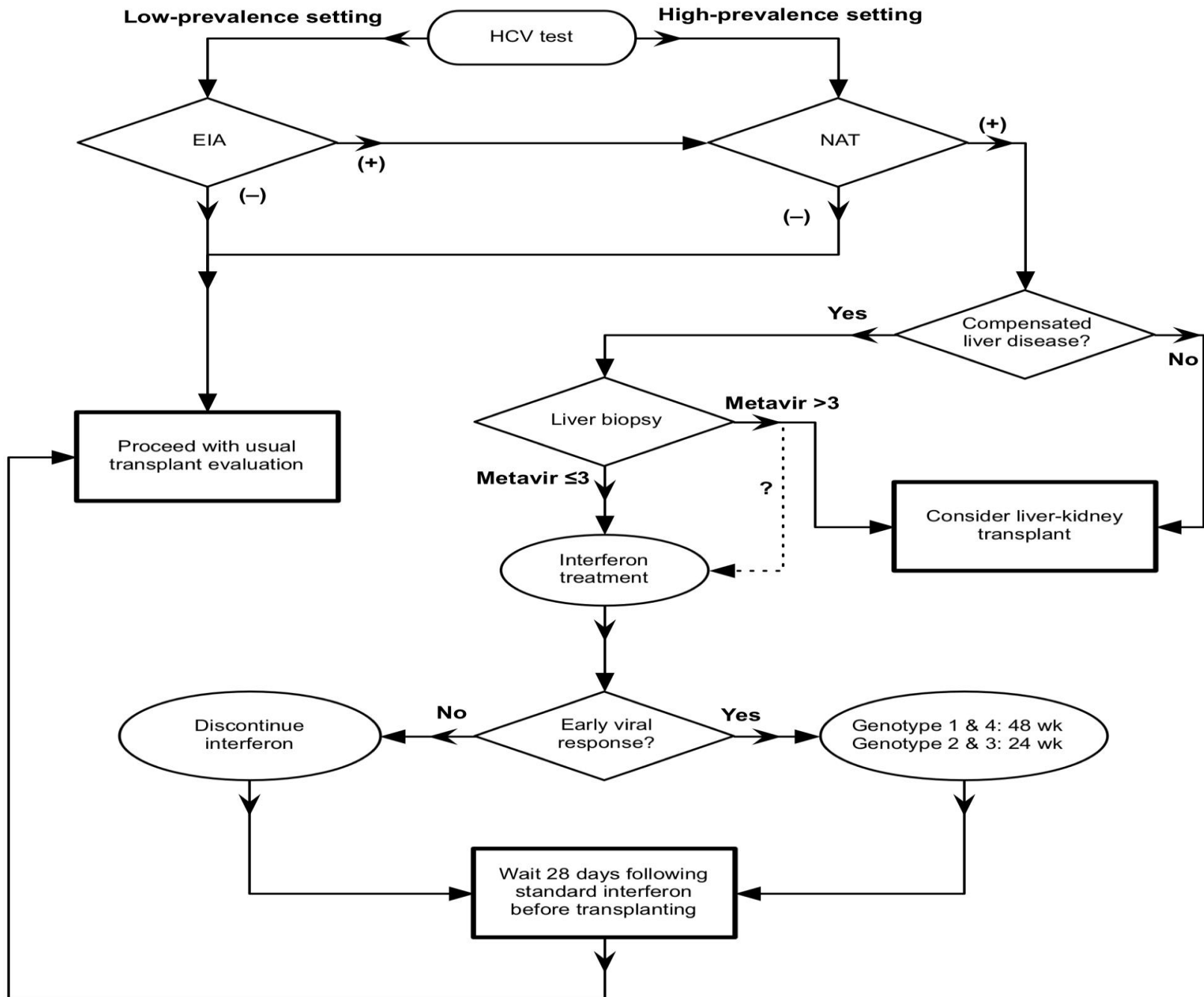
?

Bidule-Vir	Sofosbu-	Simépré-	Daclata-	Harvon i	Ombi/Parita/Rito	
					Dasa	Riba
AMM/ATU	AMM	AMM	AMM	AMM	ATU	ATU
Génotypes	tous	1 et 4	tous	tous	1	4
Fibrose	F3 et F4 F2 sévère	F3 et F4	F3 et F4	F3 et F4	F3 et F4	F3 et F4
Manifestations extra-hépatiques	+	+	+	+	+	+
Co-infection VIH	F0-4	Pas de précision donc oui				
Greffe foie – avant --après	Non précisé		+	+	Non précisé	
Greffe rein – avant -- après	*	?	+	?	?	
		?	?	+	?	

Les nouveaux traitements du VHC et leur utilisation en néphrologie

- Pourquoi traiter le VHC en néphrologie?
- Les nouveaux traitements
- De la théorie à la pratique
- Utilisation en néphrologie

Evaluation Pré-transplant du VHC



Recommandations thérapeutiques KDIGO

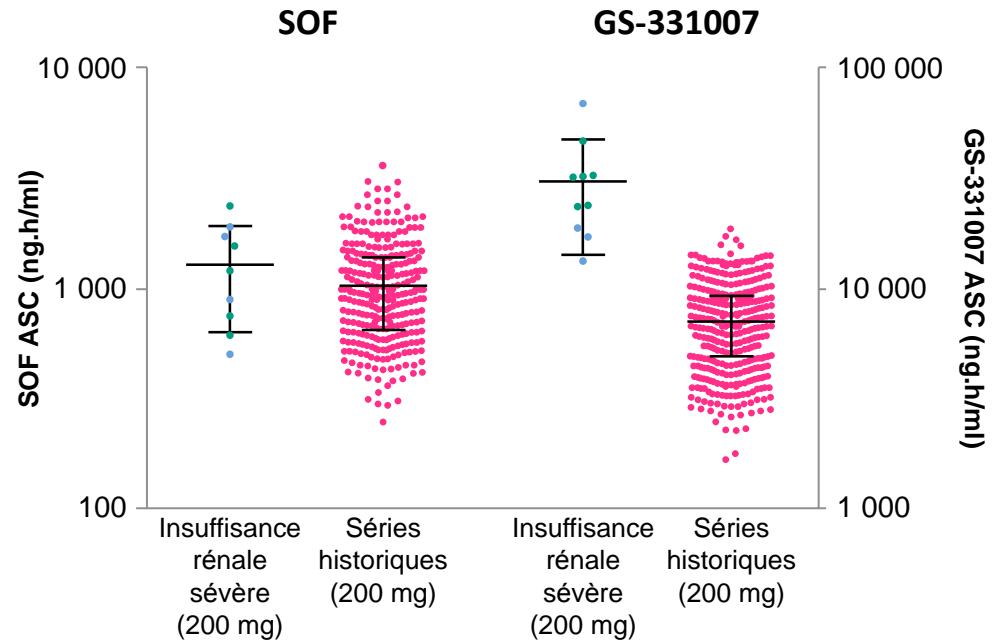


Stage of CKD	Interferon	Ribavirin	Common adverse events
1 and 2	<ul style="list-style-type: none"> - Peg IFN alpha 2a: 180 ug SQ q week - Peg IFN alpha 2b: 1.5 ug/kg SQ q week 	800-1200 mg/day in two divided doses	<ul style="list-style-type: none"> - Interferon: headache, flu-like illness, depression - Ribavirin: worsened anemia due to hemolysis
3 and 4	<ul style="list-style-type: none"> - Peg IFN alpha 2a: 135 ug SQ q week - Peg IFN alpha 2b: 1 ug/kg SQ q week 	<ul style="list-style-type: none"> - Stage 3: 400-800 mg/day in two divided doses - Not recommended for eGFR < 50 ml/min; 	<ul style="list-style-type: none"> - Interferon: same as above - Ribavirin can cause hemolytic anemia; requires increased EPO
5	<ul style="list-style-type: none"> - Peg IFN alpha 2a: 135 ug SQ q week - Peg IFN alpha 2b: 1 ug/kg SQ q week 	Not recommended	Interferon: same as above
5D	<ul style="list-style-type: none"> Alpha 2a IFN: 3 mU SQ 3x/week Alpha 2b IFN: 3mU SQ 3x/week 	Not recommended	Interferon: same as above
T 1-5	Not recommended unless treating fibrosing cholestatic hepatitis	Not recommended	Interferon has been associated with allograft rejection and failure

Tolérance, efficacité et pharmacocinétique du sofosbuvir (SOF) chez des patients insuffisants rénaux

- 10 patients insuffisants rénaux (DFG < 30 ml/mn) ayant une hépatite chronique C non cirrhotique de génotype 1 ou 3, traités par SOF 200 mg/j et RBV 200 mg/j, 7 génotypes 1a, 2 1b, 1 3a, 7 naïfs
- Efficacité :
 - ARN VHC indétectable à S2, S4
 - RVS12 = RVS24 = 40 %
 - Pas de corrélation entre AUC et RVS12
- Tolérance :
 - 20 % d'effets indésirables graves (anémie)
 - 4 adaptations et 1 arrêt de la RBV
 - Pas d'interruption du SOF

Pharmacocinétique du sofosbuvir et de son métabolite : GS-331007



→ Malgré une pharmacocinétique rassurante et une tolérance médiocre, efficacité insuffisante liée à la difficulté d'utilisation de la RBV ?

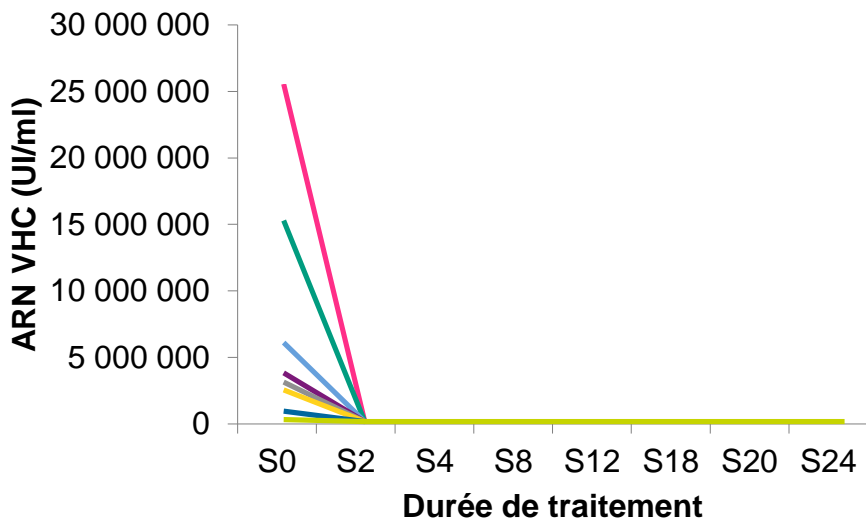
Par rapport aux patients avec DFG normale
- exposition équivalente pour le SOF
- x4 pour le GS-331007
= a priori, sans impact

Effacité et tolérance précoce du traitement de l'hépatite C par sofosbuvir et ribavirine chez les transplantés rénaux

17 patients transplantés rénaux avec une DFG > 30 ml/mn traités par du sofosbuvir (SOF) 400 mg/j et ribavirine (RBV) 200 et 800 mg/j pendant 24 semaines

- 100 % ARN VHC indétectable à S8
 - Suivi disponible après l'arrêt du traitement chez 3 patients
 - ARN indétectable à S4, S8 et en fin de traitement

Cinétiques virales

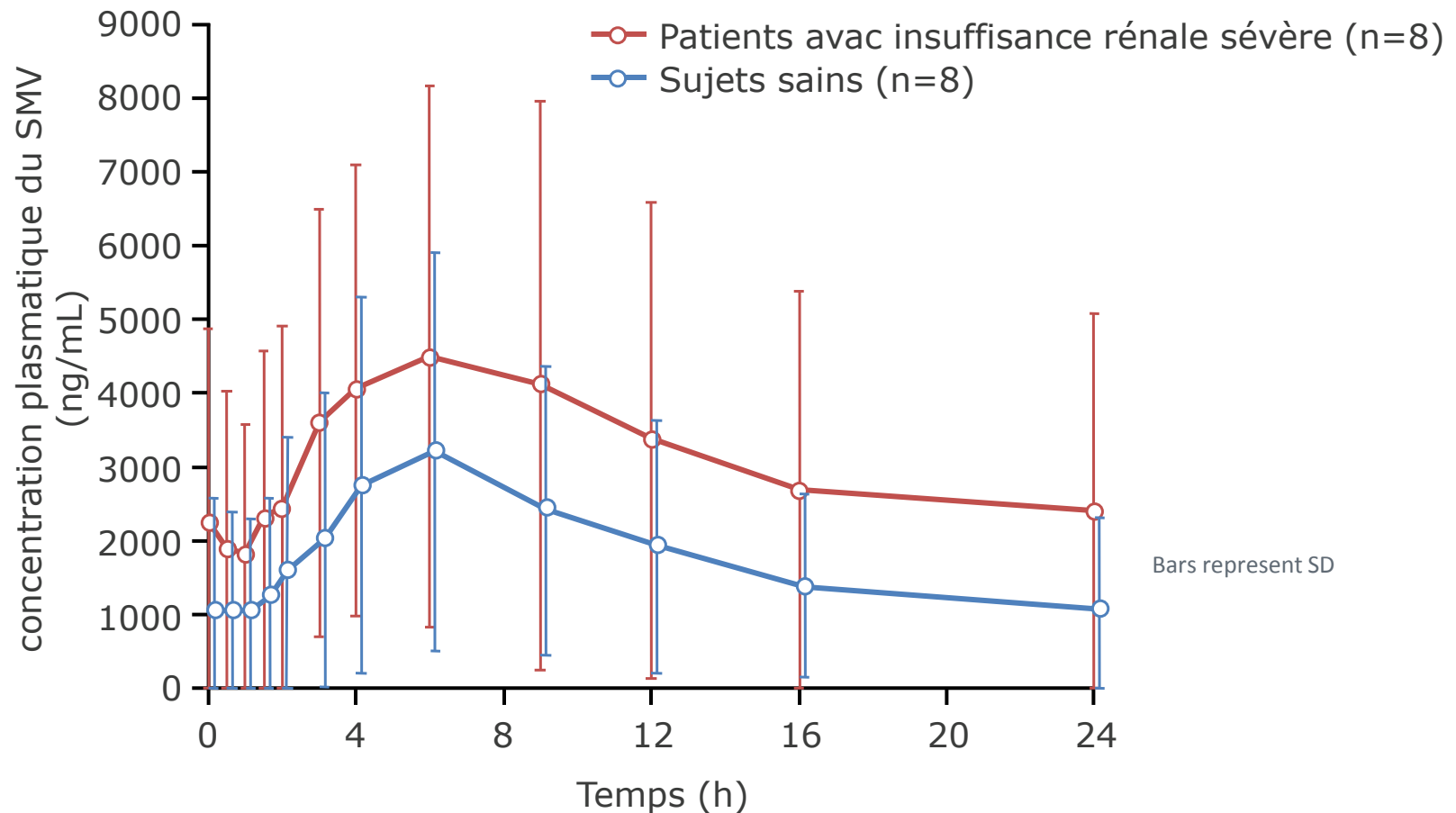


Effets indésirables	Effectif (%)
Anémie nécessitant un traitement	8 (47,1 %)
Adaptation des posologies d'inhibiteur de calcineurine	8 (47,1 %)
Autres effets indésirables sévères	
– Prurit	1 (5,9 %)
– Myalgies	1 (5,9 %)
Arrêt prématuré du traitement : anémie (1), prurit (1), myalgies (1), volonté du patient (1)	4 (23,5 %) dont ¾ rechutes

- SOF/RBV efficace en per thérapeutique chez des patients transplantés rénaux sans insuffisance rénale majeure, moyennant une adaptation fréquente des inhibiteurs de calcineurine et la surveillance de l'anémie

Pharmacocinétique du Siméprevir et insuffisance rénale

Concentration plasmatique médiane du SMV chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère vs les sujets sains



Pharmacocinétique du Simeprevir et insuffisance rénale

Paramètres PK	LS means ^a		LS means ratio	90% CI
	Insuffisance rénale (test)	Sujets sains (référence)		
C_{min} , ng/mL	985.5	577.5	1.71	0.65, 4.50
C_{max} , ng/mL	3459	2588	1.34	0.66, 2.72
AUC_{24h} , ng.h/mL	51710	32010	1.62	0.73, 3.59
	Médiane ^a		Treatment difference median	90% CI
t_{max} , h	6.0	6.0	0.0	0.0, 2.0

- Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, SMV C_{min} , C_{max} and AUC_{24h} étaient augmentés d'environ 71%, 34% et 62%, respectivement, par rapport aux sujets contrôles
- Pas de différence significative de T max entre les groupes

C_{max} , maximum plasma concentration; C_{min} , minimum plasma concentration; t_{max} , time to reach C_{max}

^aN: 8 for reference (healthy controls) and N: 8 for test (renal impaired)

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir ± dasabuvir chez des patients insuffisants rénaux

- Étude de phase I analysant la pharmacocinétique de l'association par ombitasvir 25 mg, paritaprevir, 150 mg boosté par le ritonavir 100 mg et dasabuvir 400 mg
- Chez 24 sujets non infectés répartis en 4 groupes de 6 : fonction rénale normale (DFG \geq 90 ml/mn, ou avec une insuffisance rénale minime (de 60 à 89), modérée (30 à 59) ou sévère (15 à 29)

Par rapport aux sujets à fonction rénale normale	Insuffisance rénale minime	Insuffisance rénale modérée	Insuffisance rénale sévère
AUC ombitasvir	inchangée	inchangée	inchangée
AUC paritaprevir et dasabuvir	↗ 20 %	↗ 37 %	↗ 50 %
AUC ritonavir	↗ 42 %	↗ 80 %	↗ 114 %

- Pas de modification significative des AUC sur le plan clinique, des demi-vies, des fractions libres et liées aux protéines plasmatiques
- Tolérance comparable entre les 4 groupes
- Pas de modification pharmacocinétique significative au cours de l'utilisation de l'ombitasvir, du dasabuvir et du paritaprevir boosté par le ritonavir en cas d'insuffisance rénale même sévère, permettant la réalisation d'études avec ces combinaisons dans cette population

Pharmacocinétique du sofosbuvir et insuffisance rénale

En pratique:

- DFG > 30 mL/mn → sofosbuvir 400 mg/j
- DFG < 30 mL/mn, pas de donnée
- Dialysés : pas de donnée →
 - 400 mg/2j ou
 - 400 mg après chaque dialyse?

Pharmacocinétique du Simeprevir et insuffisance rénale

En pratique:

- pas d'adaptation posologique du simeprevir (150 mg/j) et des autres inhibiteurs de protéase du VHC
- Mais adaptation posologique des anticalcineurines sous simeprevir (1/4 à 1/2 doses à monitorer)

Pharmacocinétique du Daclatasvir et insuffisance rénale

En pratique:

- pas d'adaptation posologique du daclatasvir (un comprimé de 60 mg/j) et des autres inhibiteurs NS5A du complexe de réplication du VHC
- Pas d'adaptation posologique des anticalcineurines sous inhibiteurs NS5A

En pratique, en janvier 2015

Patient insuffisant rénal



DFG > 30 ml/mn



DFG < 30 ml/mn non dialysé



Dialysé




Sofosbuvir
400 mg/j

Sofosbuvir ?/j
Protocole ou analyse PK

Sofosbuvir
400 mg/2 j ou
1/dialyse

+

Daclatasvir 60 mg/j ou Simeprevir 150 mg/j



Patient transplanté rénal : choix et posologie de la molécule
selon DFG et traitement immunosuppresseur

En pratique, en janvier 2015

Patient insuffisant rénal, F3 ou 4 ou manifestations extra-hépatiques du VHC



DFG > 30 ml/mn



DFG < 30 ml/mn non dialysé



Dialysé

Sofosbuvir
400 mg/j

Sofosbuvir ?/j
Protocole ou analyse PK

Sofosbuvir
400 mg/2 j ou
1/dialyse



Daclatasvir (tous génotypes) 60 mg/j ou Simeprevir (G1/4) 150 mg/j



Patient transplanté rénal F3 ou 4 ou manifestations extra-hépatiques du VHC :
choix et posologie de la molécule selon DFG et traitement immunosuppresseur