

Actualités grossesse et Hépatites virales

Dominique Salmon Ceron

VIROTEAM 2019

Marseille, 1^{er} février 2019

The Tsepamo study

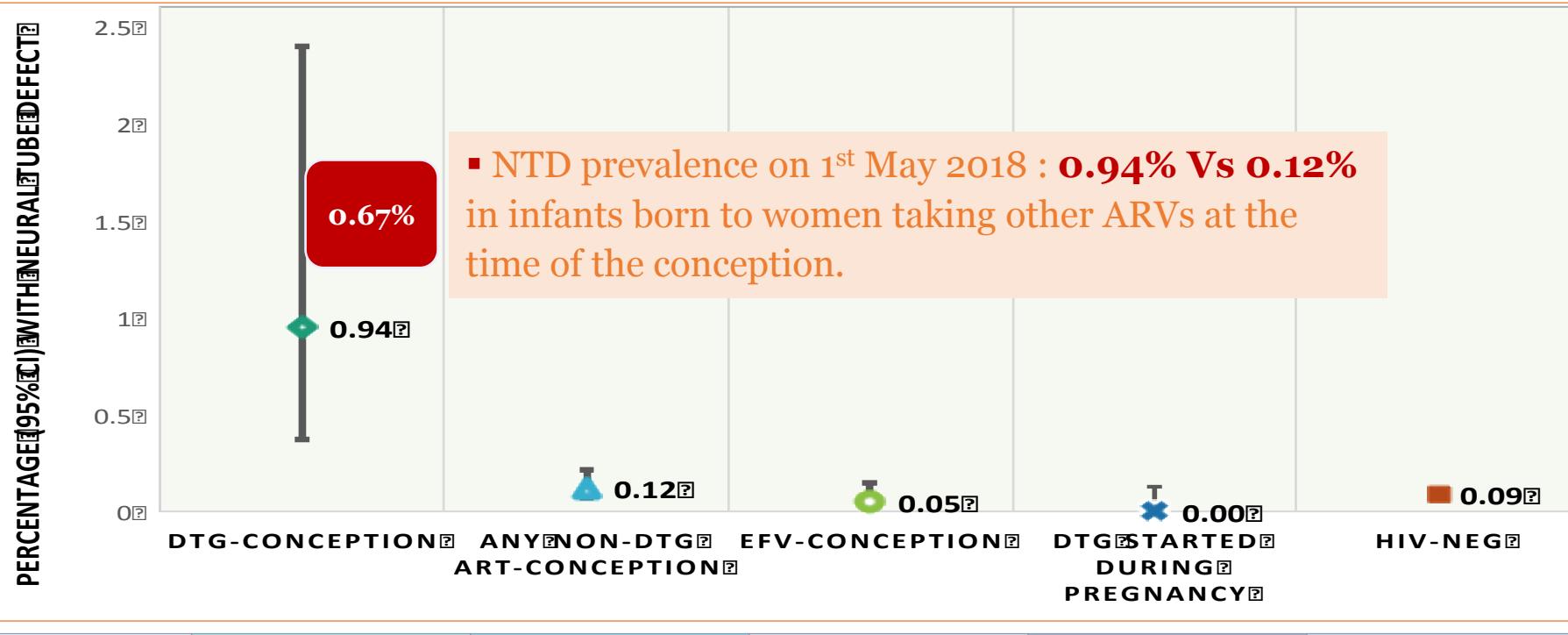
R. Zash. Surveillance for neural tube defects following antiretroviral exposure from conception. IAS, 2018.

- Started in August 2014 for Birth Outcomes Surveillance.
- Primary aims:
 - i- Evaluate adverse birth outcomes by HIV-status and ART regimen.
 - ii- Determine if there is an increased risk of neural tube defects (NTDs) among infants exposed to efavirenz (EFV) from conception.
- Study country : Botswana (in 8 of the largest maternity wards)
 - High HIV prevalence (~25%)
 - High uptake of ART in pregnancy (>90%)
 - Multiple ART regimens in use concurrently : 52% start prior to conception.



The Tsepamo study

NTD prevalence difference by exposure



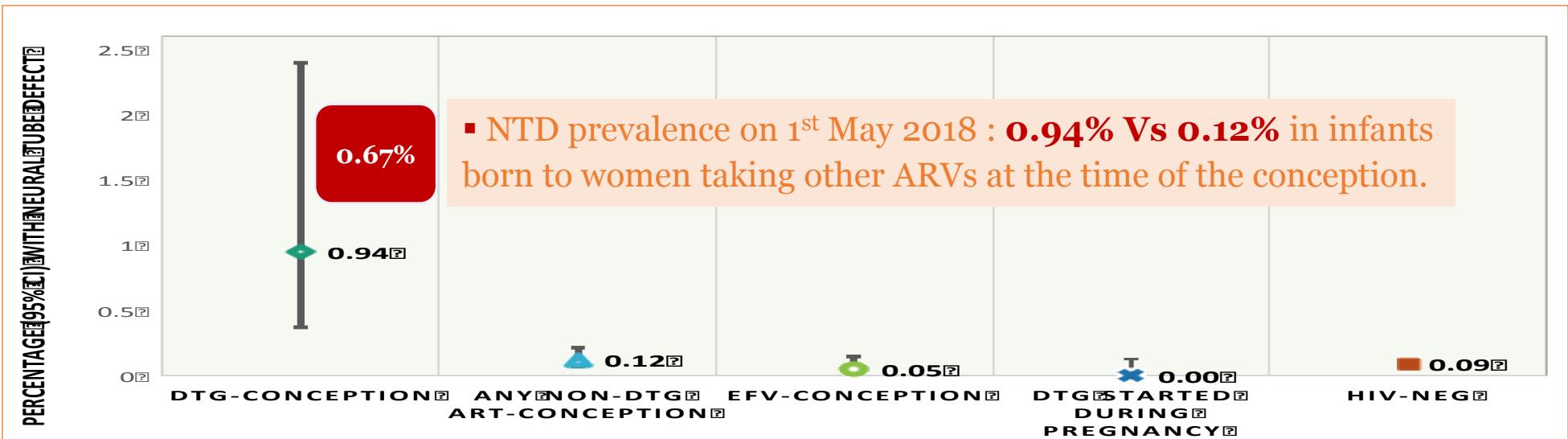
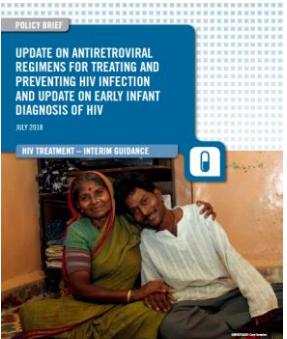
Updated prevalence of DTG exposure at conception on 15 July 2018 is **4/596 (0.67%)**, 95% CI 0.26%, 1.7%) still does not overlap with any other exposure group.

From 1 May to 15 July, there were 2 more NTDs; 1 in an infant exposed to DTG started *during pregnancy* (8 weeks GA) and 1 birth to an HIV-uninfected woman.
NTDs in DTG started in pregnancy: 1/3104 (0.03%, 95% CI 0.01%, 0.18%)

Greatest risk for serious defects is not in women starting during pregnancy but in those who conceive while receiving drug - but most studies do not distinguish between 1st trimester and preconception exposure

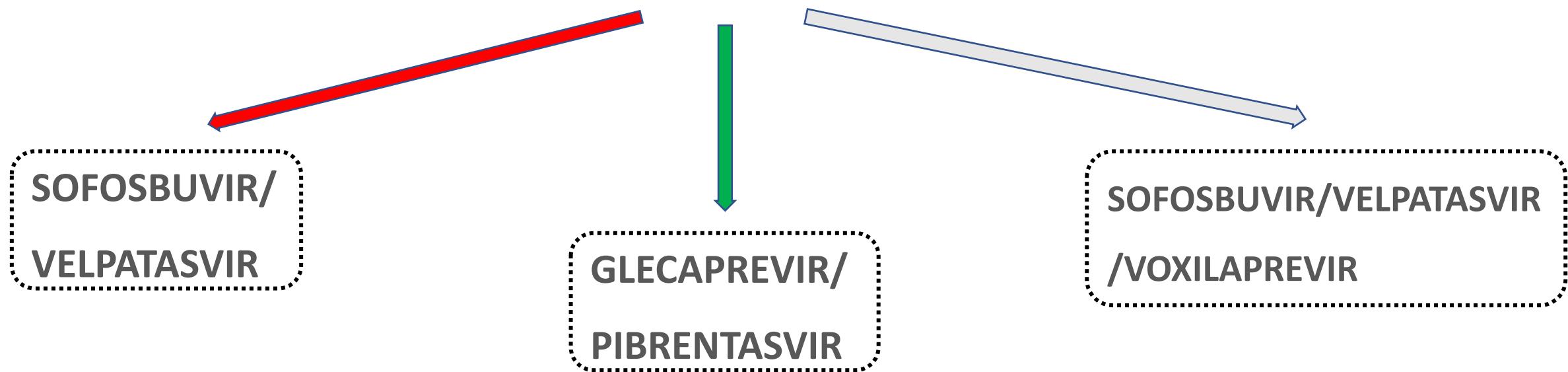
Next formal analysis to occur after **March 31, 2019**, which will include 72% of national births

Note of caution for using DTG during the periconception period

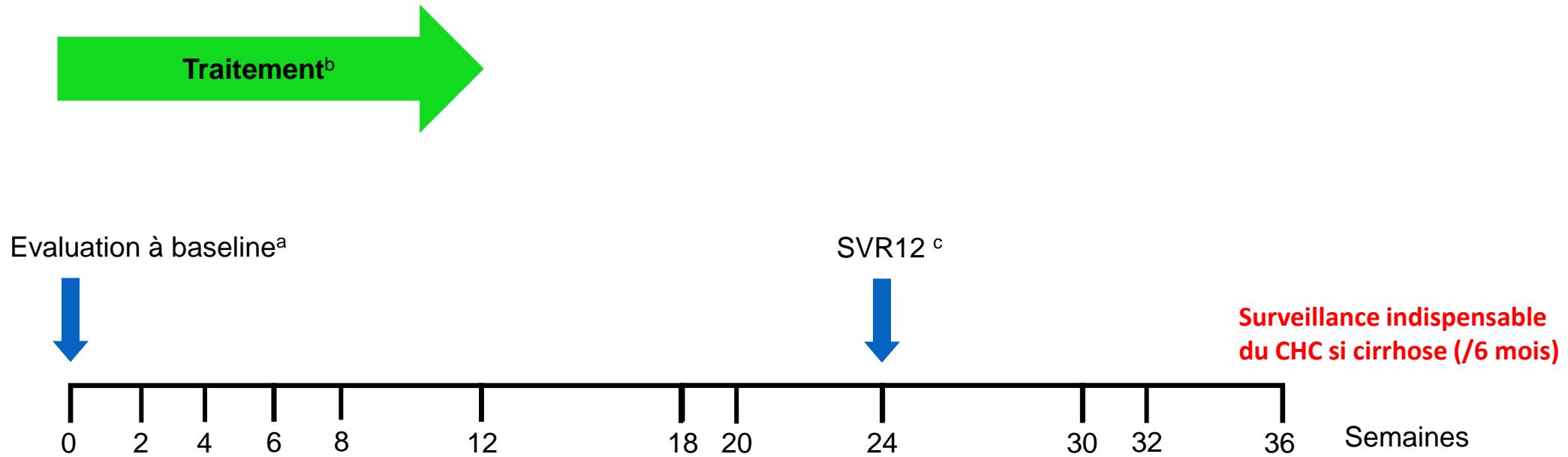


- Exposure to DTG at the time of conception may be associated with NTDs among infants.
- DTG appears to be safe when started later in pregnancy, after the period of risk of NTDs, up to 8 weeks after conception.
- Adolescents girls and women of childbearing potential who do not currently want to become pregnant can receive DTG together with and reliable contraception (based on recent and limited data hormonal contraception and DTG have no reported or expected drug-drug interactions).
- An EFV-based regimen can be used during the period of potential risk for developing NTDs.

Depuis 2016, combinaisons d'ADAs de 2nd génération: pangénotypiques et panfibrotypiques



Parcours de traitement simplifié : 80% des patients



^a Evaluation à baseline assessment:

- Replication VHC (+/-genotype)
- Fibroscan APRI or FIB-4
- Comorbidités
- **Interactions ++**

^b EPCLUSIA 12 sem

MAVIRET 8 sem (pas cirrhose) ou 12 sem (cirrhose)

ZEPATIER 12 sem si G1b, G4

^c SVR12 optionnelle dans la stratégie simplifiée pour l'EASL

sofosbuvir/velpatasvir, EPCLUSA, Gilead

Sofosbuvir

Inhibiteur NS5b
pangénotypique



Velpatasvir

Inhibiteur S5A pangénotypique

Autorisation européenne, Juillet 2016

- Un comprimé par jour pendant 12 semaines (avec et sans cirrhose)
- Activité pan génotypique
 - **98 % sur génotypes 1, 2, 4, 5 et 6**
 - **93-95% sur géotype 3**
- Bon profil de tolérance et résistance
- Peu d'interactions

Population	Traitements	Durée
Pas de cirrhose ou cirrhose compensée (Child-Pugh A)	Sof-Velpa	12 sem
Cirrhose décompensée (Child-Pugh B and C)	Sof-Velpa + Ribavirine	12 sem
Non recommandé si eGFR <30 mL/min		

Glécaprevir/Pibrentasvir, Maviret[°], Abbvie

Glécaprevir

inhibiteur de la protéase NS3/4A
pangénotypique



Pibrentasvir

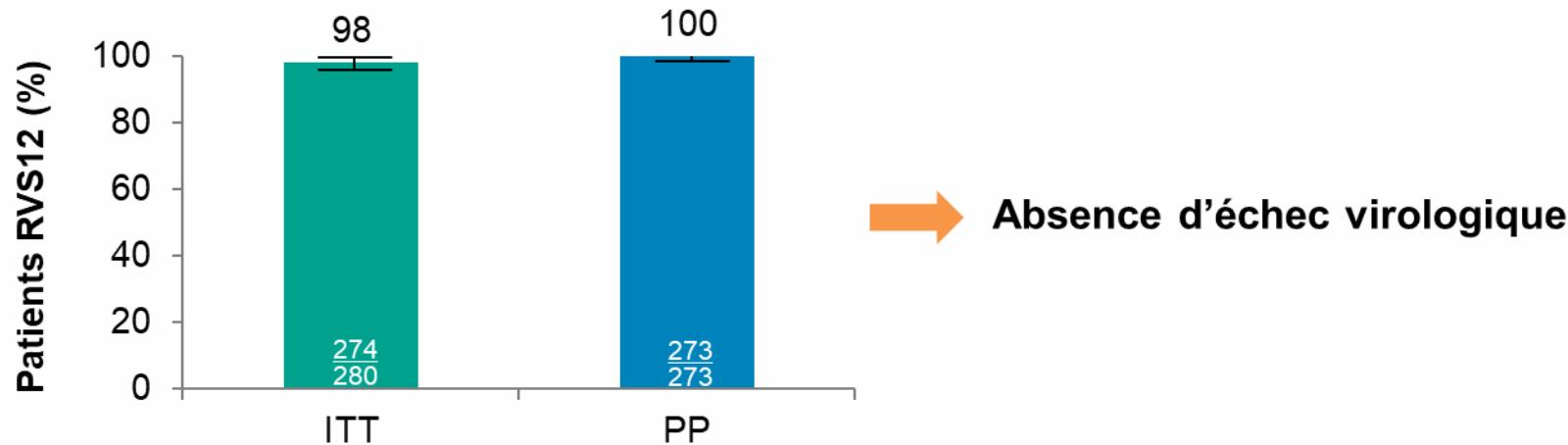
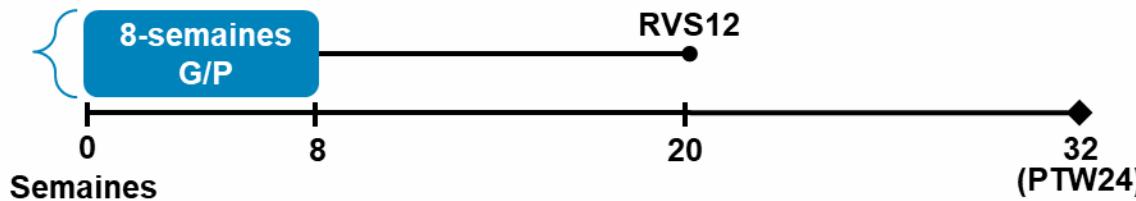
Inhibiteur de la NS5A
pangénotypique

Données clinique et métabolisme

- Administration per os une fois par jour (3 comprimés)
- Métabolisme hépatique minimal et excréition majoritairement sous forme inchangée⁴
- Excrétion rénale négligeable (< 1 %)

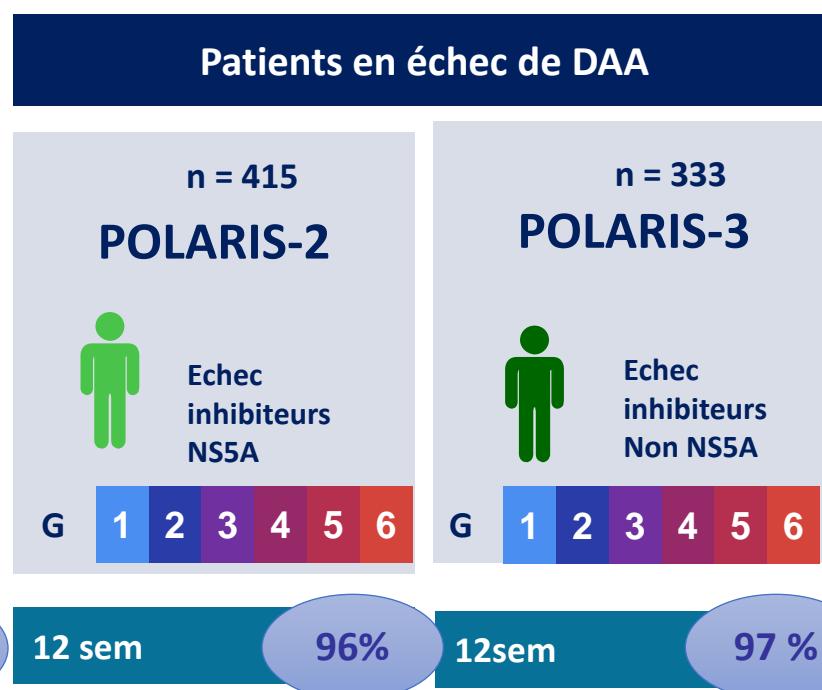
Tous génotypes Naïfs ou prétraités*	Pas de cirrhose	Cirrhose
	8 semaines	12 semaines
		<i>⁴16 semaines pour les G3 prétraités*</i>

- Analyse de l'efficacité et de la tolérance de glécaprévir/pibrentasvir pendant 8 semaines chez 280 patients naïfs, avec une cirrhose Child-Pugh A, infectés par un génotype non 3 (1a : 34 %, 1b : 49 %, 2 : 9 %, 4 : 5 %, 5 : moins de 1 % et 6 : 3 %)
- Patients naïfs
 - GT1, 2, 4, 5 ou 6 (n = 280)
- Résultats en attente :
 - GT3 (n = 60)

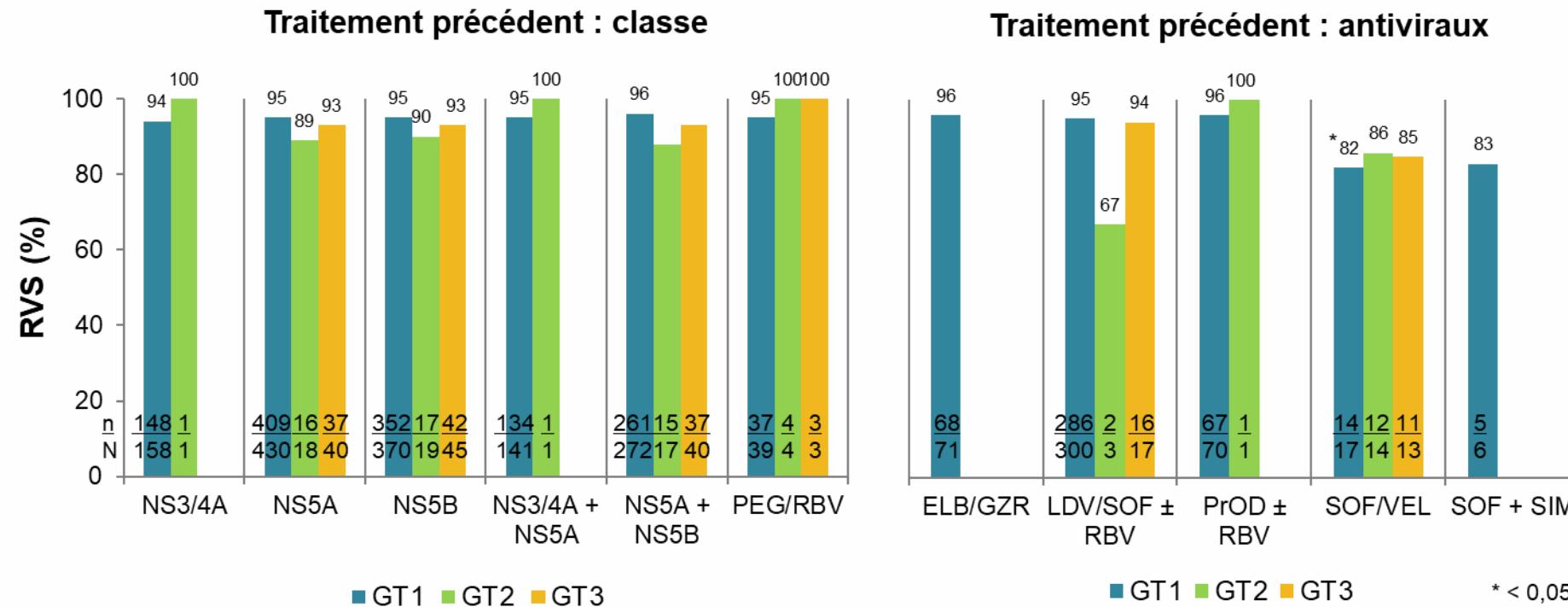


→ 98 % de RVS12 en intention de traiter et 100 % en per protocole suggèrent que 8 semaines de traitement suffisent chez des patients cirrhotiques Child-Pugh A, naïfs, infectés par un génotype non 3. Les résultats chez les patients infectés par un génotype 3 sont en attente

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, VOSEVI



- Évaluation de l'efficacité de la trithérapie sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir chez 506 patients de la cohorte des Vétérans en échec d'une première combinaison par AVD



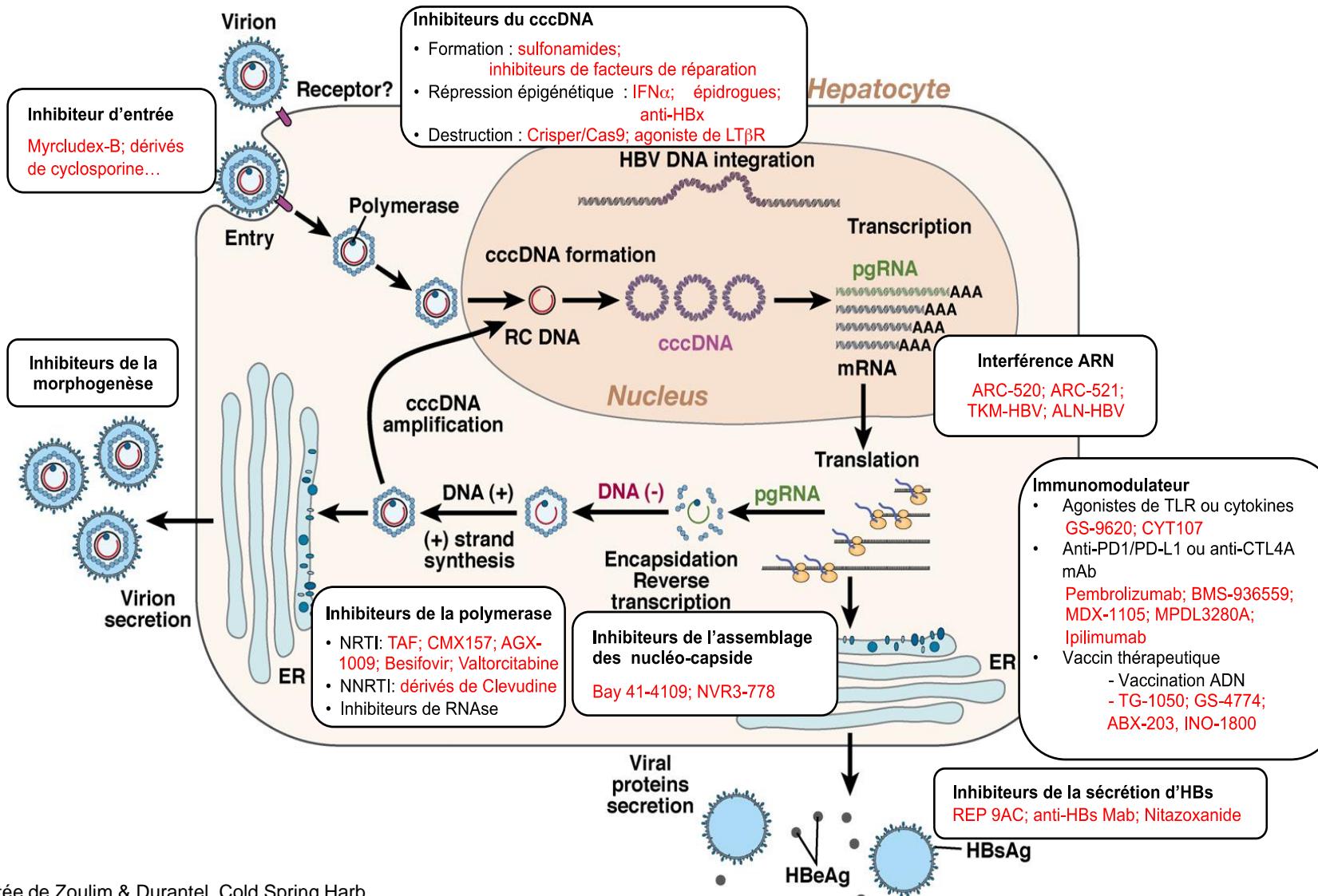
- Efficacité globale de la trithérapie > 90 % quel que soit le génotype
- Les patients en échec de sofosbuvir + velpatasvir pourraient avoir un taux de RVS plus faible

Prix et prescripteurs

EPCLUSA	28700 € pour 12 semaines
MAVIRET	28800 € pour 8 semaines
ZEPATIER (G1b, G4)	21600 € pour 12 semaines
VOSEVI	41000 € pour 12 semaines
Négociations prix volume en fin d'année	

- **Médicaments disponibles en ville depuis mai 2018**
- **Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie**
- **Souhait de l'AEF d'élargir la prescription aux médecins généralistes**

Vue générale sur les différentes classes de molécules en développement



Adaptée de Zoulim & Durantel, Cold Spring Harb

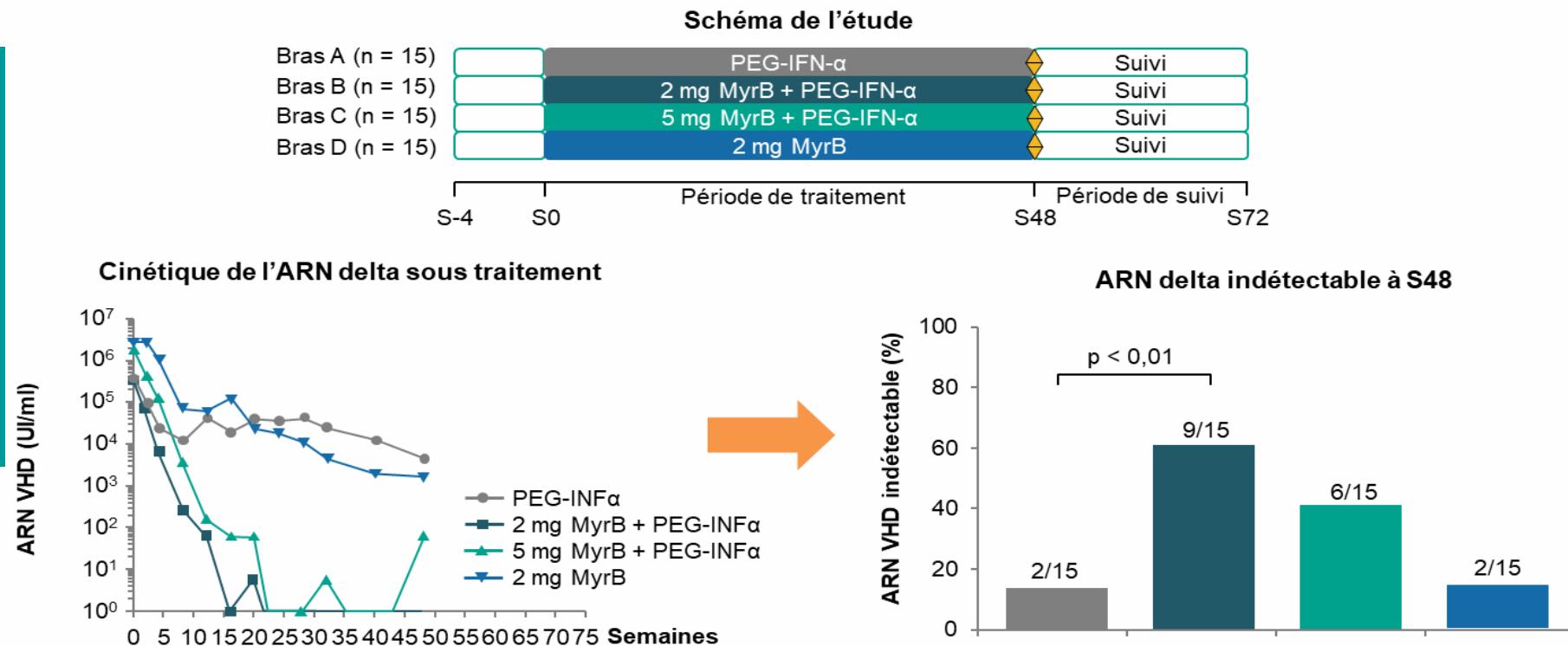
Perspect Med. 2015; Durantel and Zoulim, J. Hepatol in press

HBF Drug Watch, available at: http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm

- Étude de phase II, incluant 60 patients porteurs d'une hépatite chronique B delta
- **Objectif :** évaluer l'efficacité et la tolérance du myrcludex B (MyrB) seul ou en association avec le PEG-IFN

Myrcludex

se fixe au récepteur NTCP (transporteur des sels biliaires) de la membrane basale de l'hépatocyte et inhibe l'entrée du VHB et du VHD.



- Le myrcludex B est bien toléré
- En monothérapie : décroissance de l'ARN viral et de la cytolysé
- En association avec le PEG-IFN : ARN VHD indétectable chez 50 % des patients