



Analyse intégrée de 402 patients cirrhotiques compensés en présence d'une infection par le VHC de génotype (GT) 1, 4 ou 6 traités par ELBASVIR/GRAZOPREVIR

Christophe Hézode, Ira Jacobson, Eric Lawitz, Paul Kwo, Cheng-Yuan Peng, Peggy Hwang, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber

LIENS d'intérêts et remerciements

- **Christophe Hezode**
 - Orateur pour AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD
 - Consultant pour AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD
- Nous exprimons notre gratitude envers les patients et leurs familles ainsi que les investigateurs et le personnel des centres ayant participé à cette étude.
- Cette étude a été financée par Merck & Co., Inc.

Contexte



- Association à dose fixe 1x/j pendant ou en dehors des repas
 - Active *in vitro* contre de nombreuses mutations de résistance (1-3)
 - Efficace chez les patients naïfs ou pré-traités, cirrhotiques ou non, mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VIH/VHC (4-7)
- Pharmacocinétique : l'ASC₀₋₂₄ grazoprévir à l'état d'équilibre => Augmentation d'environ 65 % chez les patients ayant une cirrhose compensée par rapport aux patients non cirrhotiques

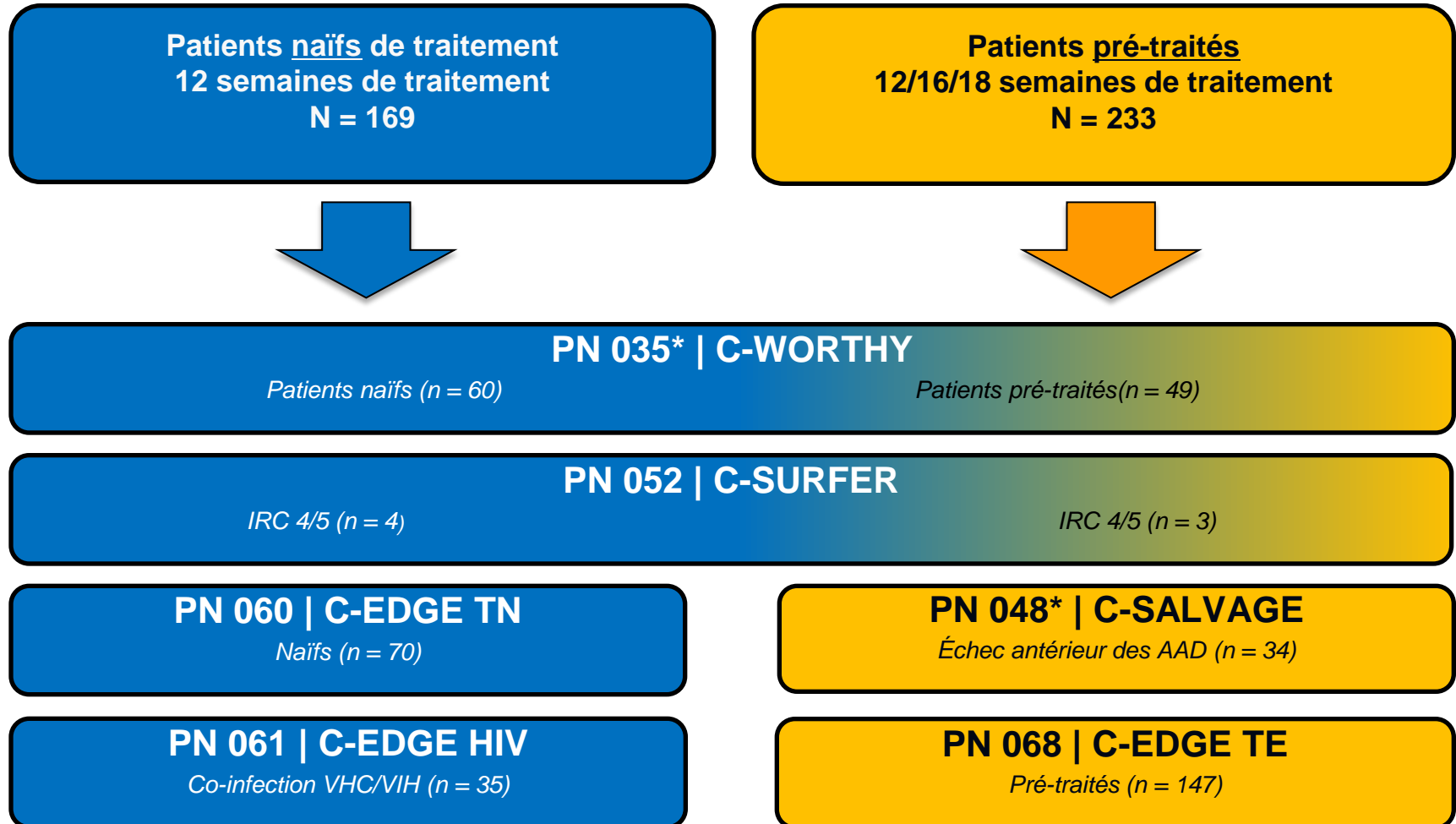
Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association elbasvir/grazoprévir ± RBV chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 6 et ayant une cirrhose compensée inclus dans les essais cliniques de phase II/III

1. Summa V, *et al.* Antimicrobial Agent Chemother 2012;56:4161-67
2. Coburn CA, *et al.* ChemMedChem 2013; 8: 1930-40
3. Harper S, *et al.* ACS Med Chem Lett. 2012 Mar 2;3(4):332-6.

4. Lawitz E, *et al.* Lancet 2015; 385:1075
5. Sulkowski M, *et al.* Lancet 2015; 385:1087

7. Roth D, *et al.* Lancet 5 Oct 2015 [Publication électronique]
8. Rockstroh J, *et al.* Lancet HIV Août 2015:e319-27

Analyse intégrée des patients cirrhotiques dans 6 études (n = 402)



Méthodes : Évaluation de l'efficacité et de la tolérance chez les patients cirrhotiques

- La cirrhose était définie par au moins l'un des critères suivants :

Biopsie hépatique montrant un score de fibrose F4	FibroScan > 12,5 kPa	Ratio ASAT/plaquettes (test APRI) > 2,0 et FibroTest > 0,75
---	----------------------	---

- Les anomalies biologiques suivantes constituaient des critères de non-inclusion :

ALAT ou ASAT > 10 X Limite Supérieure de la Normale (LSN)	Plaquettes < 50 000 cellules/ μ l
Albumine < 3,0 g/dl	INR > 1,7

- Les études évaluaient les schémas suivants :

Elbasvir/grazoprévir \pm RBV 12 semaines	Elbasvir/grazoprévir \pm RBV 16/18 semaines
---	--

- Les analyses ont été réalisées dans les populations suivantes :

Population globale d'analyse (FAS) : Tous les patients randomisés ayant reçu \geq 1 dose de médicament	Population FAS modifiée (mFAS) : Population FAS hors patients ayant arrêté le traitement pour des raisons non liées au médicament étudié
---	---

Données démographiques

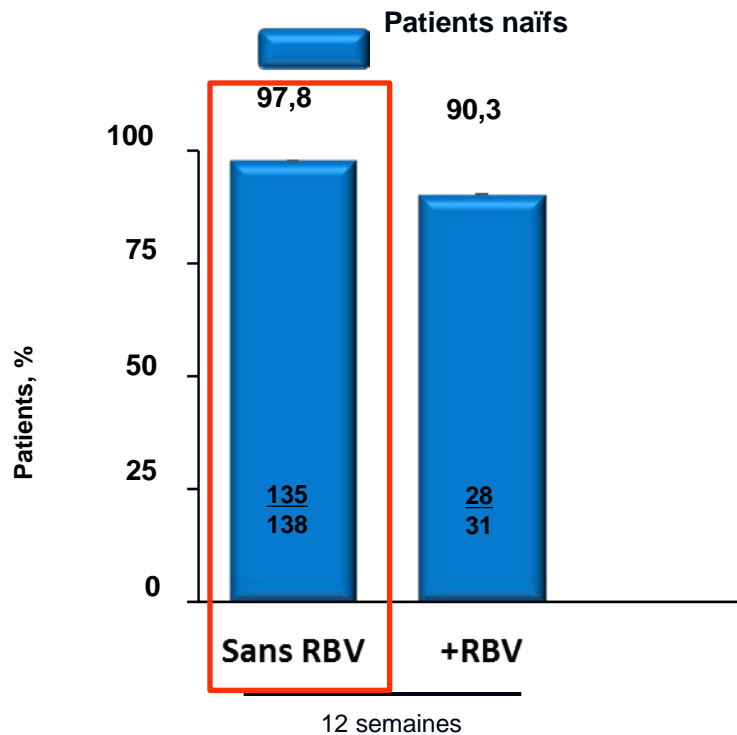
	Total N = 402
Hommes, n (%)	264 (65,7)
Âge moyen (ans)	56 (18, 82)
Ethnie, n (%)	
Caucasien	324 (80,6)
Africain	37 (9,2)
Asiatique / Autres	41 (10,2)
Génotype, n (%)	
G1a	219 (54,5)
G1b	152 (37,8)
Autre G1	5 (1,2)
G4	23 (5,7)
G6	3 (0,8)
Co-infection par le VIH, n (%)	40 (10,0)
Patients naïfs de traitement, n (%)	169 (42,0)
Échec thérapeutique préalable, n (%)	233 (58,0)
Non-répondeur PR	150 (37,3)
Rechute PR	49 (12,1)
IPI*/PR	34 (8,5)

Données démographiques (suite)

	Total N = 402
Numération plaquettaire / μ l, n (%)	
< 100 000	101 (25,1)
< 75 000	20 (5,0)
ALAT g/l, moyenne (ET)	100,3 (64,8)
Albumine, n (%)	
< 35	25 (6,2)
Méthode d'évaluation de la cirrhose, n (%)	
Biopsie	115 (28,6)
FibroScan	258 (64,2)
APRI + fibroTest	29 (7,2)
Valeurs d'élasticité (FibroScan) kPa, n (%)*	
12,6-15,0	68 (26,4)
15,1-20,0	73 (28,3)
20,1-25,0	24 (9,3)
> 25,0	93 (36,0)

*Parmi les 258 patients évalués par FibroScan

RVS₁₂ Population FAS



Perte de vue (LTFU)/Arrêt prématuré	1*	0
RVS ₁₂ (mFAS [§])	98,5 % (135/137)	90,3 % (28/31)
Échappement virologique	1	1
Rebond virologique	0	0
Rechute	1	2

‡Décès (accident de la route)

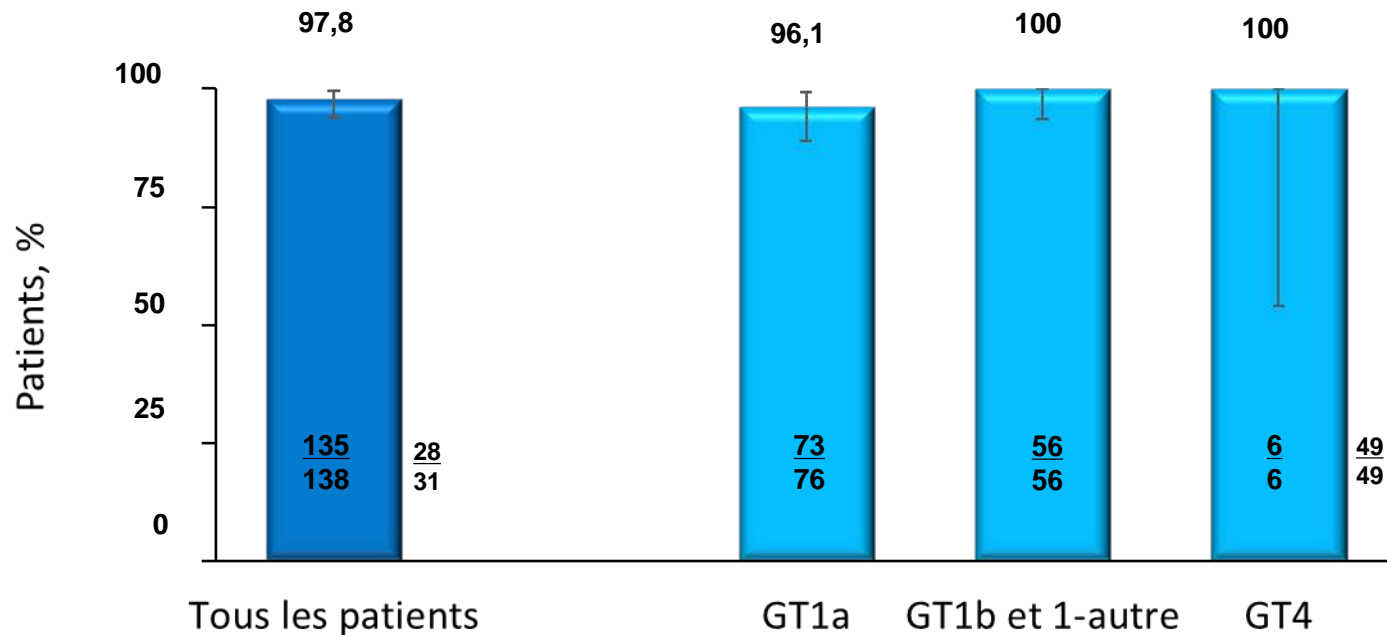
*Décès (maladie coronarienne chronique)

†Décès (lymphome) n = 1 ; arrêt pour non-observance, n = 1

§ La population mFAS (population globale d'analyse modifiée) exclut les patients ayant arrêté le traitement pour des raisons non liées au médicament à l'étude

RVS12 : Patients naïfs

12 semaines, sans RBV (FAS)



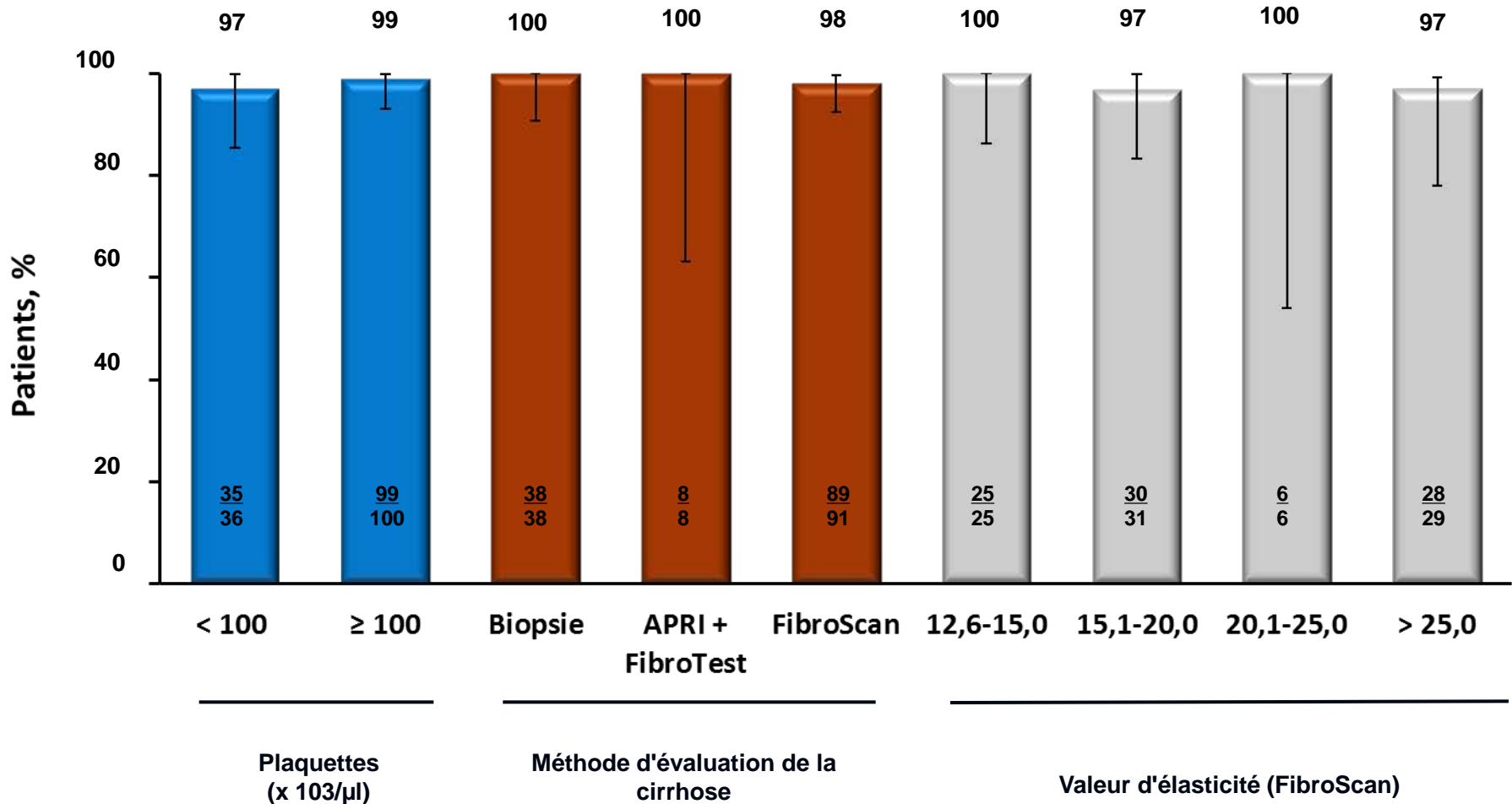
Perdu de vue (LTFU)/Arrêt prématuré	1*	1*	0	0
RVS ₁₂ (mFAS [§])	98,5 % (135/137)	97 % (73/75)	100 % (56/56)	100 % (6/6)
Échappement virologique	1	1	0	0
Rechute	1	1	0	0

*Décès (maladie coronarienne chronique)

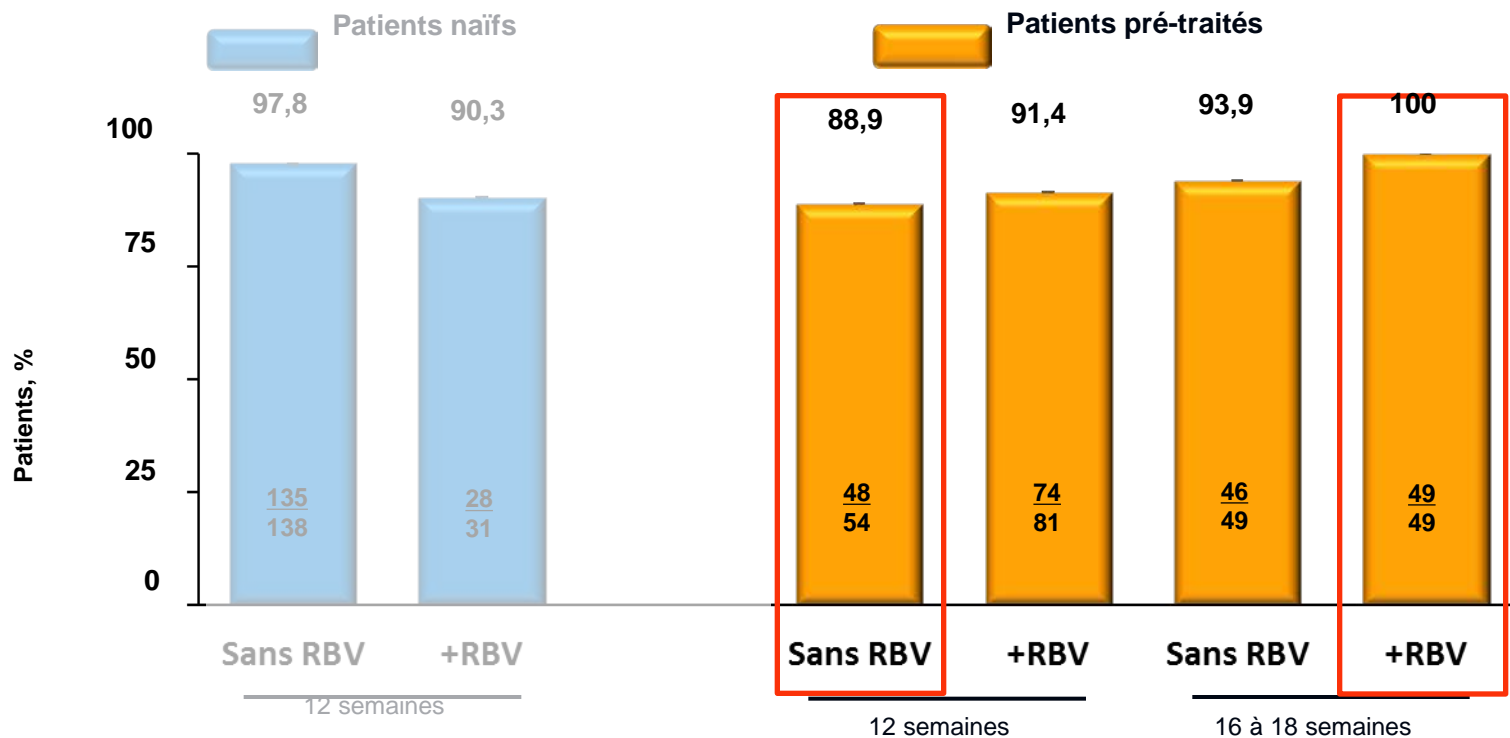
§ La population mFAS (population globale d'analyse modifiée) exclut les patients ayant arrêté le traitement pour des raisons non liées au médicament à l'étude

RVS12 : Patients naïfs

12 semaines, sans RBV (FAS)



RVS₁₂ Population FAS



Perte de vue (LTFU)/Arrêt prématuré	1 [‡]	0	2 [‡]	1 [‡]	0	0
RVS ₁₂ (mFAS [§])	98,5 % (135/137)	90,3 % (28/31)	92,3 % (48/52)	92,5 % (74/80)	93,9 % (46/49)	100,0 % (49/49)
Échappement virologique	1	1	0	0	0	0
Rebond virologique	0	0	0	0	2	0
Rechute	1	2	4	6	1	0

‡Décès (accident de la route)

*Décès (maladie coronarienne chronique)

†Décès (lymphome) n = 1 ; arrêt pour non-observance, n = 1

§ La population mFAS (population globale d'analyse modifiée) exclut les patients ayant arrêté le traitement pour des raisons non liées au médicament à l'étude

RVS₁₂ : Patients pré-traités

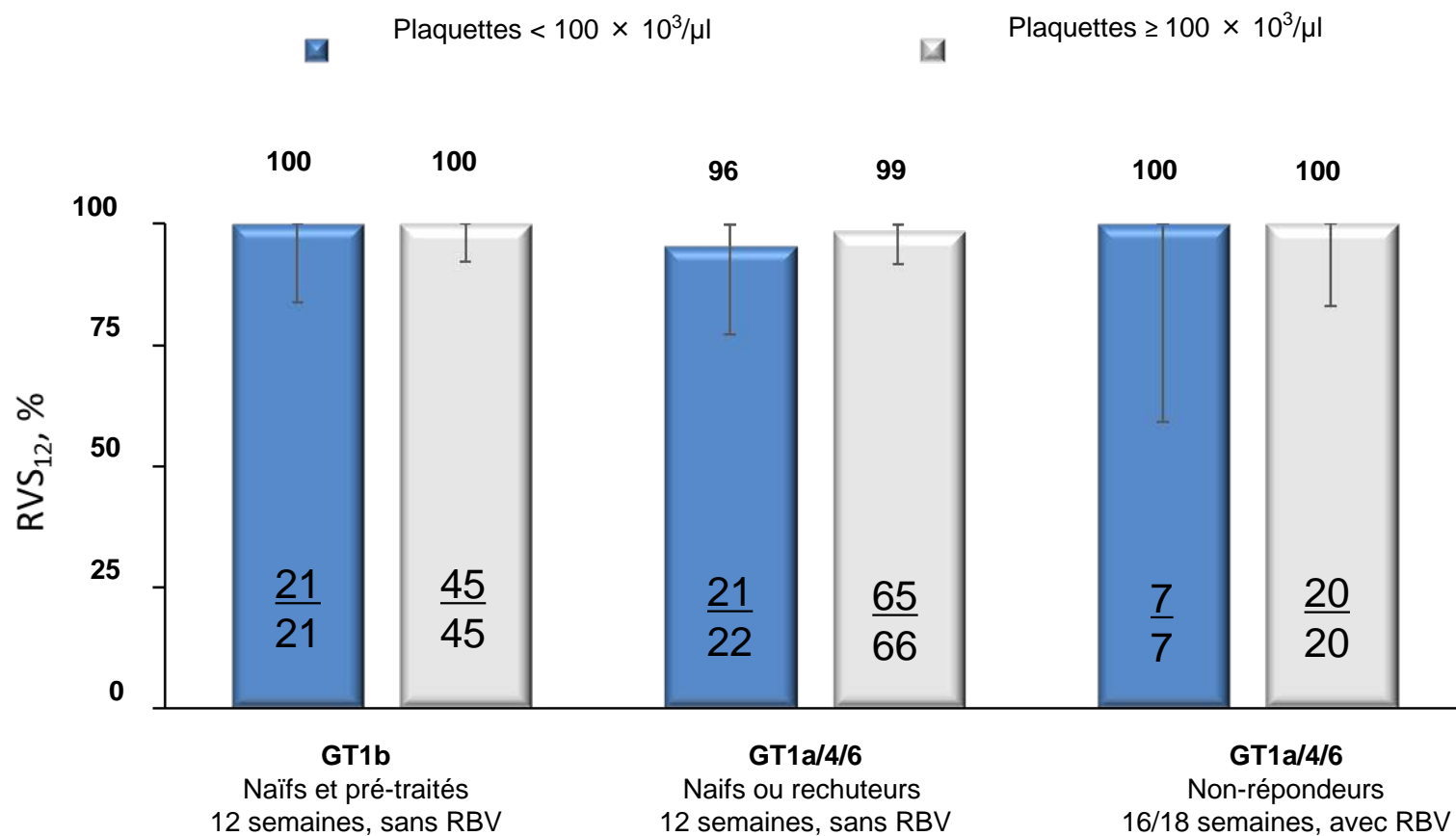
Population FAS modifiée

RVS ₁₂ , % (n/N)	12 semaines Sans RBV n = 52	16/18 semaines +RBV n = 49
Rechute antérieure, % (n/N)		
GT1	100 % (10/10)	100 % (11/11)
GT4	100 % (2/2)	--
GT6	--	100 % (1/1)
Non répondeurs, % (n/N) (Nuls ou partiels)		
GT1	91,9 % (34/37)	100 % (33/33)
GT4	66,7 % (2/3)	100 % (4/4)
GT6	--	--

Les patients non répondeurs à PR lors d'un précédent traitement bénéficient de l'extension du traitement pendant 16/18 semaines + RBV ;

Les rechuteurs sont susceptibles de ne pas avoir besoin d'une extension du traitement

RVS₁₂ en fonction de la numération plaquettaire : patients naïfs ET traités Schéma de traitement optimisé (FAS modifiée*)



TOLÉRANCE

Population globale d'analyse*

	EBR/GZR (n = 264)		EBR/GZR + RBV (n = 193)		Placebo (C-EDGE TN) avec cirrhose (n = 22)	
El médicamenteux, n (%)	111	(42,0)	141	(73,1)	9	(40,9)
El graves, n (%)	8	(3,0)	6	(3,1)	0	(0,0)
El médicamenteux graves, n (%)	1	(0,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
Décès, n (%)	1 [#]	(0,4)	1 [†]	(0,5)	0	(0,0)
Arrêt dû à un EI, n (%) [‡]	1	(0,4)	4	(2,1)	1	(4,5)
Arrêt dû à un EI biologique, n (%)						
ALAT ^{**}	1	(0,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
Bilirubine totale	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
El fréquents rapportés chez > 10 % des patients pour tous les schémas						
Fatigue	40	(15,2)	59	(30,6)	4	(18,2)
Céphalées	44	(16,7)	40	(20,7)	3	(13,6)
Nausées	11	(4,2)	26	(13,5)	3	(13,6)

*La population d'analyse de la tolérance inclut 62 patients supplémentaires inclus dans l'étude PN035 TN cirrhotiques, naïfs et traités pendant 18 semaines

Décès : #Maladie coronarienne ; † Accident de la route ;

‡Arrêts en raison d'EI : (sans RBV) lymphome ; (avec RBV) saignement utérin, tachycardie, dépression, thrombose de la veine porte/colite ; (placebo) rash ; Arrêts en raison d'anomalies biologiques : ** ALAT[†] avec augmentation des taux d'éosinophiles (8,8 %),

Paramètres biologiques

		GZR / EBR (N = 264)		GZR / EBR / RBV (N = 193)	
Hémoglobine (g/dl), n (%)	Grade 2 : 9,0 – 9,9 g/dl	2	(0,8)	18	(9,3)
	Grade 3 : 7,0 – 8,9 g/dl	0	(0,0)	8	(4,1)
	Grade 4 : < 7,0 g/dl	0	(0,0)	0	(0,0)
ALAT [†] , UI/ml, n (%)	Grade 3 : 5,1 – 10,0 × LSN	5	(1,9)	1	(0,5)
	Grade 4 : > 10 × LSN	1	(0,4)	0	(0,0)
ASAT, UI/ml, n (%)	Grade 3 : 5,1 – 10,0 × LSN	2	(0,8)	0	(0,0)
	Grade 4 : > 10 × LSN	1	(0,4)	0	(0,0)
Augmentation du taux de bilirubine totale [†] , mg/dl, n (%)	Grade 3 : 2,6 – 5,0 × LSN	1	(0,4)	12	(6,2)
	Grade 4 : > 5,0 × LSN	0	(0,0)	1	(0,5)
Bilirubine directe [†] , mg/dl, n (%)	Grade 3 : 2,6 – 5,0 x LSN	3	(1,1)	8	(4,1)
	Grade 4 : > 5,0 × LSN	0	(0,0)	1	(0,5)

Conclusions

- Chez les patients ayant une cirrhose compensée naïfs ou pré-traités, l'association GZR/EBR s'est révélé très efficace et bien tolérée

Patients naïfs

- 12 semaines, sans RBV :

RVS chez GT1a, GT1b et GT4 = 97-100 %

Patients pré-traités

- 12 semaines, sans RBV :

RVS₁₂ chez les patients en rechute à PR = 100 %

- 16/18 semaines, avec RBV :

RVS₁₂ chez les patients non-répondeurs à PR GT1, GT4, GT6 = 100 %

- L'efficacité était élevée chez les patients présentant une cirrhose compensée naïfs et pré-traités, indépendamment de leur numération plaquettaire ou de leur score d'élasticité (FibroScan)