



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

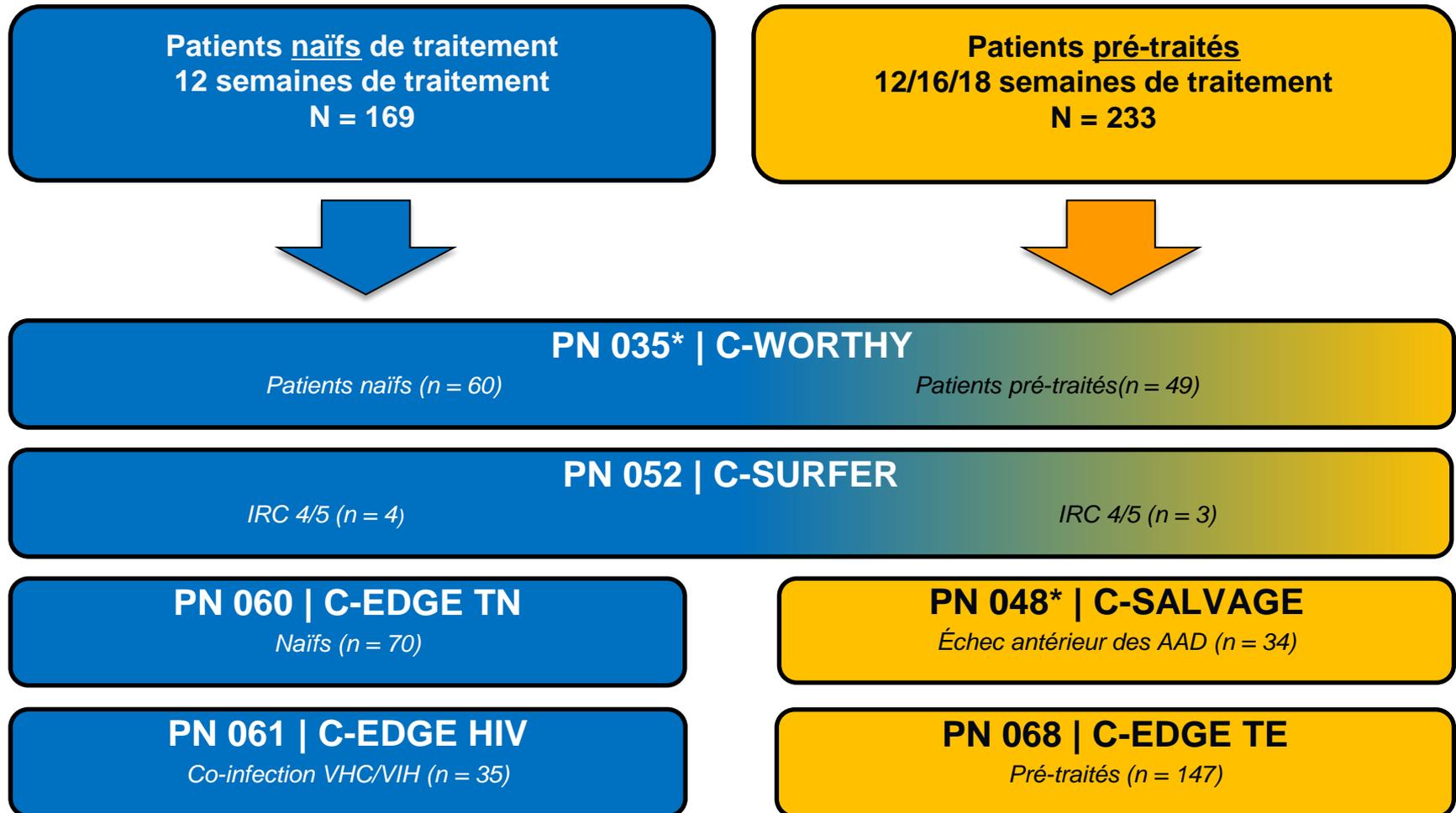
Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association elbasvir/grazoprévir ± RBV chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 6 et ayant une cirrhose compensée inclus dans les essais cliniques de phase II/III

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

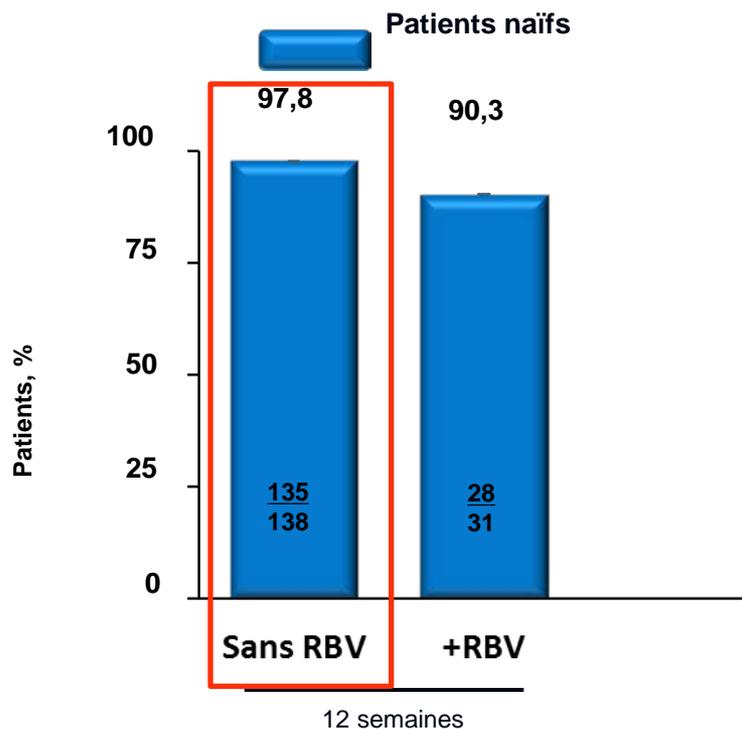
| | Total N = 402 |
|--------------------------------------|------------------|
| Hommes, n (%) | 264 (65,7) |
| Âge moyen (ans) | 56 (18, 82) |
| Ethnie, n (%) | |
| Caucasien | 324 (80,6) |
| Africain | 37 (9,2) |
| Asiatique / Autres | 41 (10,2) |
| Génotype, n (%) | |
| G1a | 219 (54,5) |
| G1b | 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)

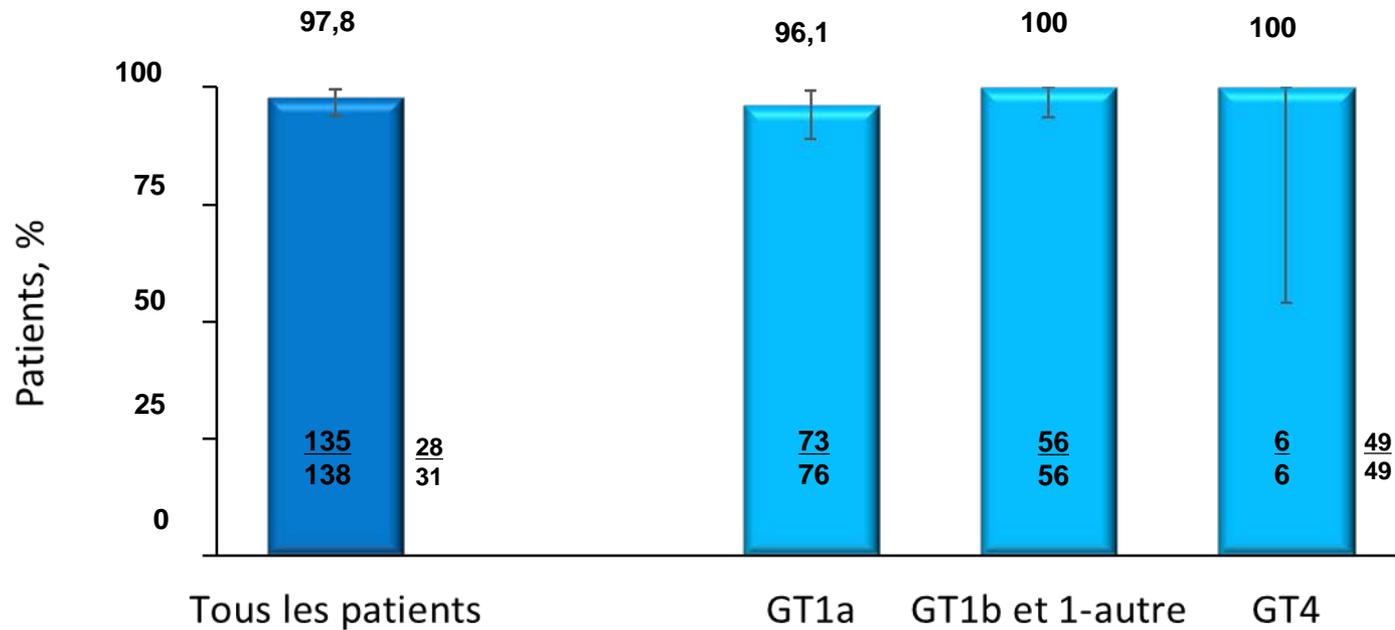
*Décès (maladie coronarienne chronique)

†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)



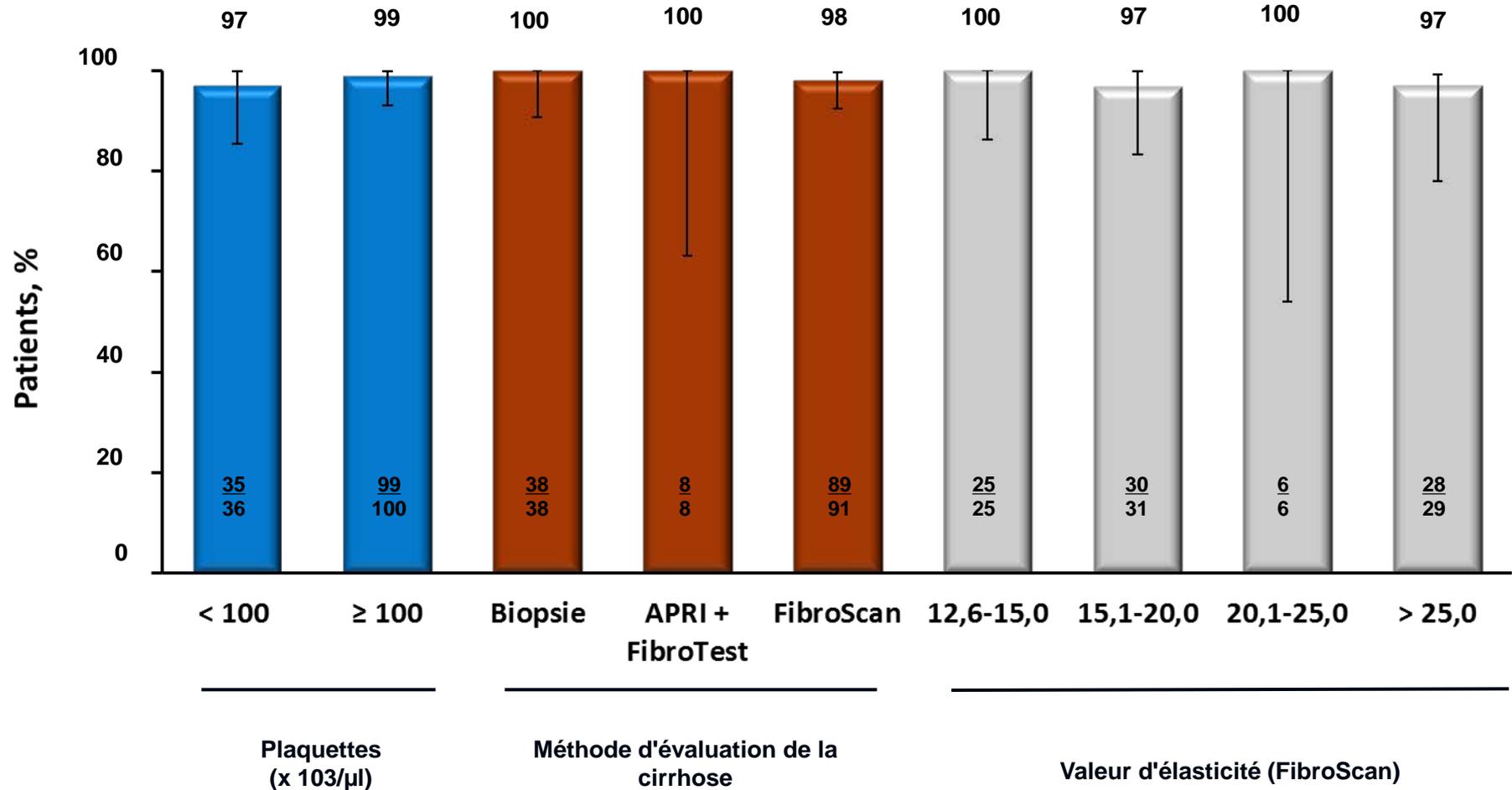
| | | | | |
|----------------------------------------|---------------------|-----------------|------------------|----------------|
| Perdu de vue (LTFU)/Arrêt prématuré | 1* | 1* | 0 | 0 |
| RVS ₁₂ (mFAS [§]) | 98,5 % (135/137) | 97 % (73/75) | 100 % (56/56) | 100 % (6/6) |
| Échappement virologique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

*Décès (maladie coronarienne chronique)

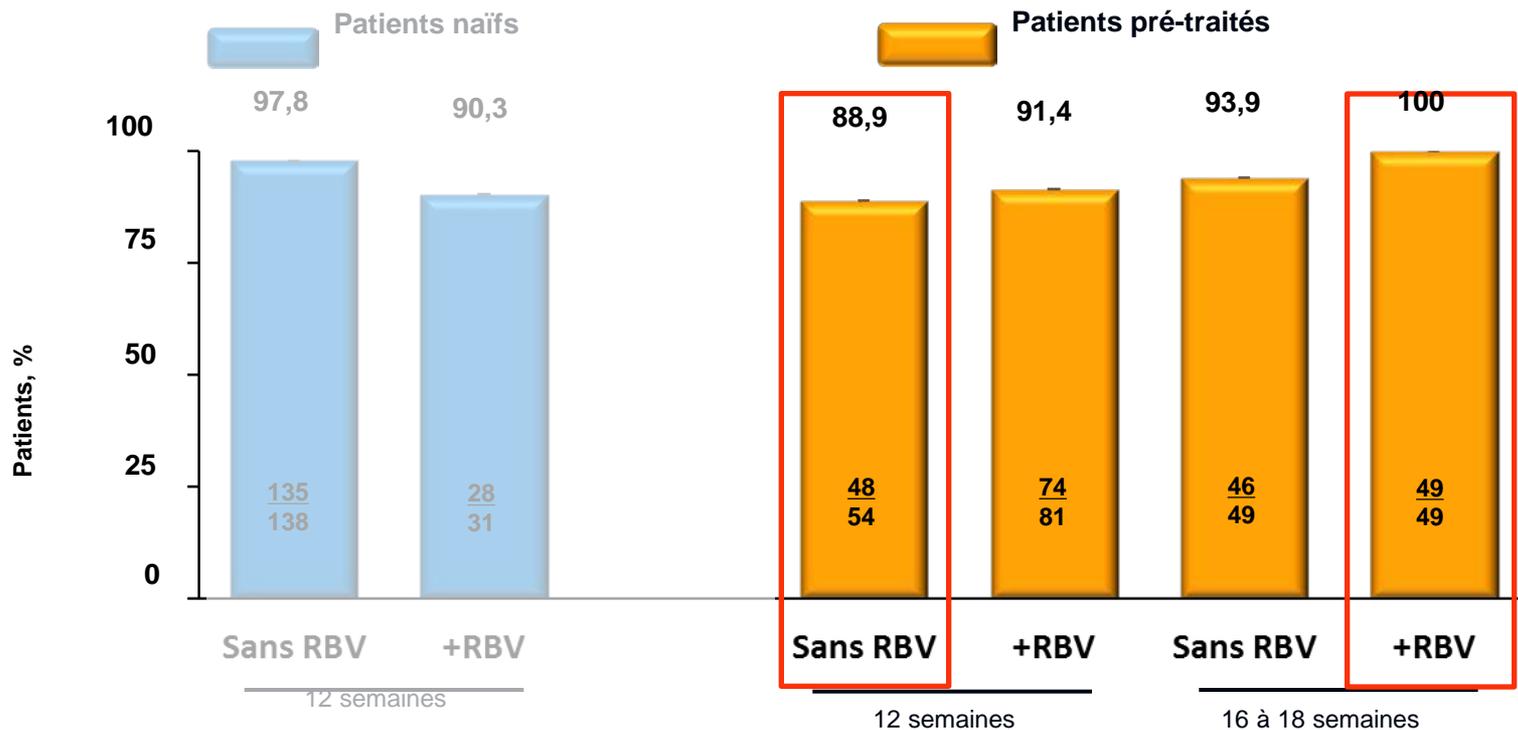
§ La population mFAS (population globale d'analyse modifiée) exclut les patients ayant arrêté le traitement pour des raisons non liées au médicament à l'étude

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

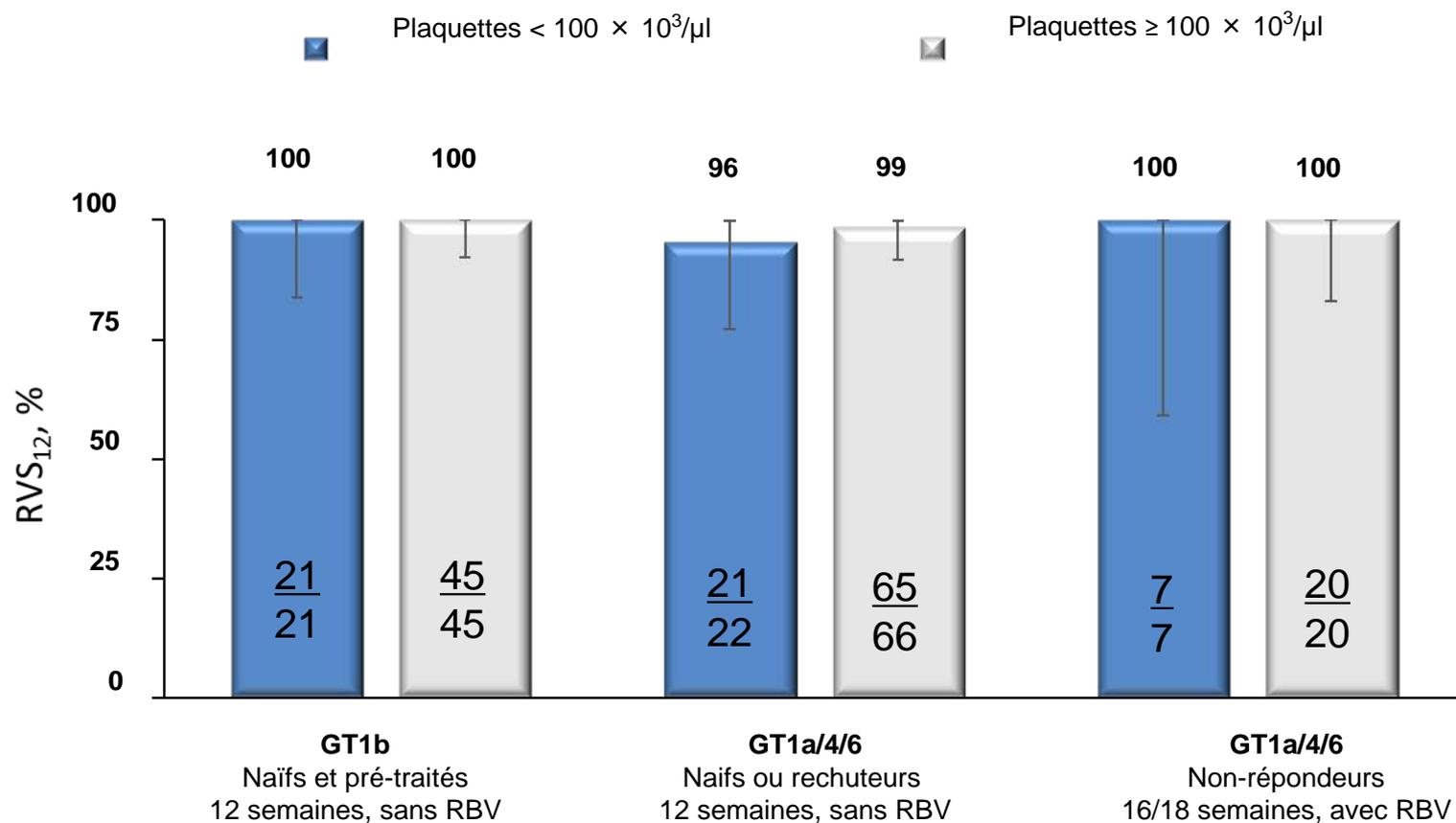
Population FAS modifiée

| 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)