



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014  
Palais des Congrès de Bordeaux

# Association sofosbuvir-ribavirine chez les patients VHC de génotypes 1 à 3 co-infectés par le VIH (PHOTON-1)

Jean-Michel Molina<sup>1</sup>, Susanna Naggie<sup>2</sup>, Mark Sulkowski<sup>3</sup>, Jacob Lalezari<sup>4</sup>,  
John McHutchison<sup>5</sup>, Douglas Dieterich<sup>7</sup>, Maribel Rodriguez-Torres<sup>8</sup>

- <sup>1</sup>CHU St Louis et Université Paris 7 Diderot, France; <sup>2</sup>Duke Clinical Research Institute, Durham, NC;  
<sup>3</sup>Johns Hopkins University, Baltimore, MD; <sup>4</sup>Quest Clinical Research, San Francisco, CA; <sup>5</sup>Gilead  
Sciences, Foster City, CA; <sup>7</sup>Mount Sinai School of Medicine, New York, NY;
- <sup>8</sup>Fundacion De Investigacion, San Juan, PR



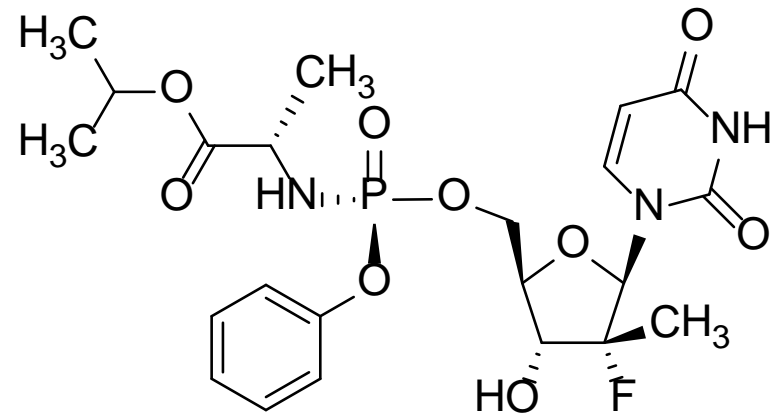
# Liens d'Intérêt

- Participation à des Advisory Board et Conférences
  - Gilead, Merck, BMS, Janssen, ViiV, Abbvie
- Bourse de Recherche
  - Merck et Gilead



# Sofosbuvir (SOF GS 7977)

- ◆ Inhibiteur nucléotidique spécifique de la polymérase du VHC (anti-NS5B), terminateur de chaîne
- ◆ Activité antivirale et efficacité clinique contre le VHC de génotypes 1 à 6
- ◆ Indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique incluant les patients co-infectés par le VIH
- ◆ Haute barrière de résistance
- ◆ Comprimé dosé à 400 mg en une prise/jour par voie orale



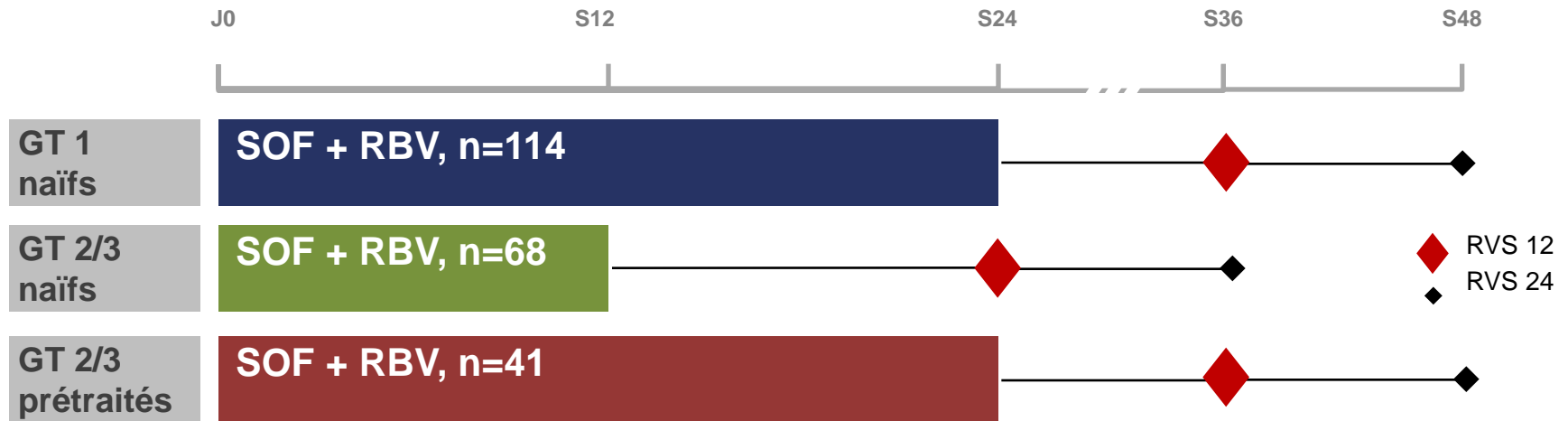
# Contexte

- Les patients co-infectés VIH/VHC ont besoin d'un traitement anti-VHC efficace sans interféron, qui puisse être administré en toute sécurité en combinaison avec leur traitement antirétroviral (ARV)
- Des traitements par ribavirine + SOF de 12 à 24 semaines sans interféron ont démontré des taux élevés de Réponse Virologique Soutenue (RVS) chez des patients mono-infectés par le VHC <sup>1-4</sup>

GT 1	68%	Etude SPARE NIH (24 semaines)
GT 2	97%	Etude FISSION (12 semaines)
GT 3	56%	Etude FISSION (12 semaines)
GT 3	85%	Etude VALENCE (24 semaines)

1. Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013; 2. Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2013; 3. Osinusi A, et al. JAMA 2013. 4 Zeuzem S, et al. The Liver Meeting 2013.

# Schéma de l'étude



## Critères d'inclusion majeurs

- Patients cirrhotiques autorisés sans limite pour le taux de plaquettes
- Hémoglobine :  $\geq 12$  g/dL (hommes);  $\geq 11$  g/dL (femmes)
- Large choix de schémas ARV autorisés
- Patients traités : CD4 > 200 cellules/mm<sup>3</sup> et ARN VIH < 50 c/mL
- Patients non traités : CD4 > 500 cellules/mm<sup>3</sup>

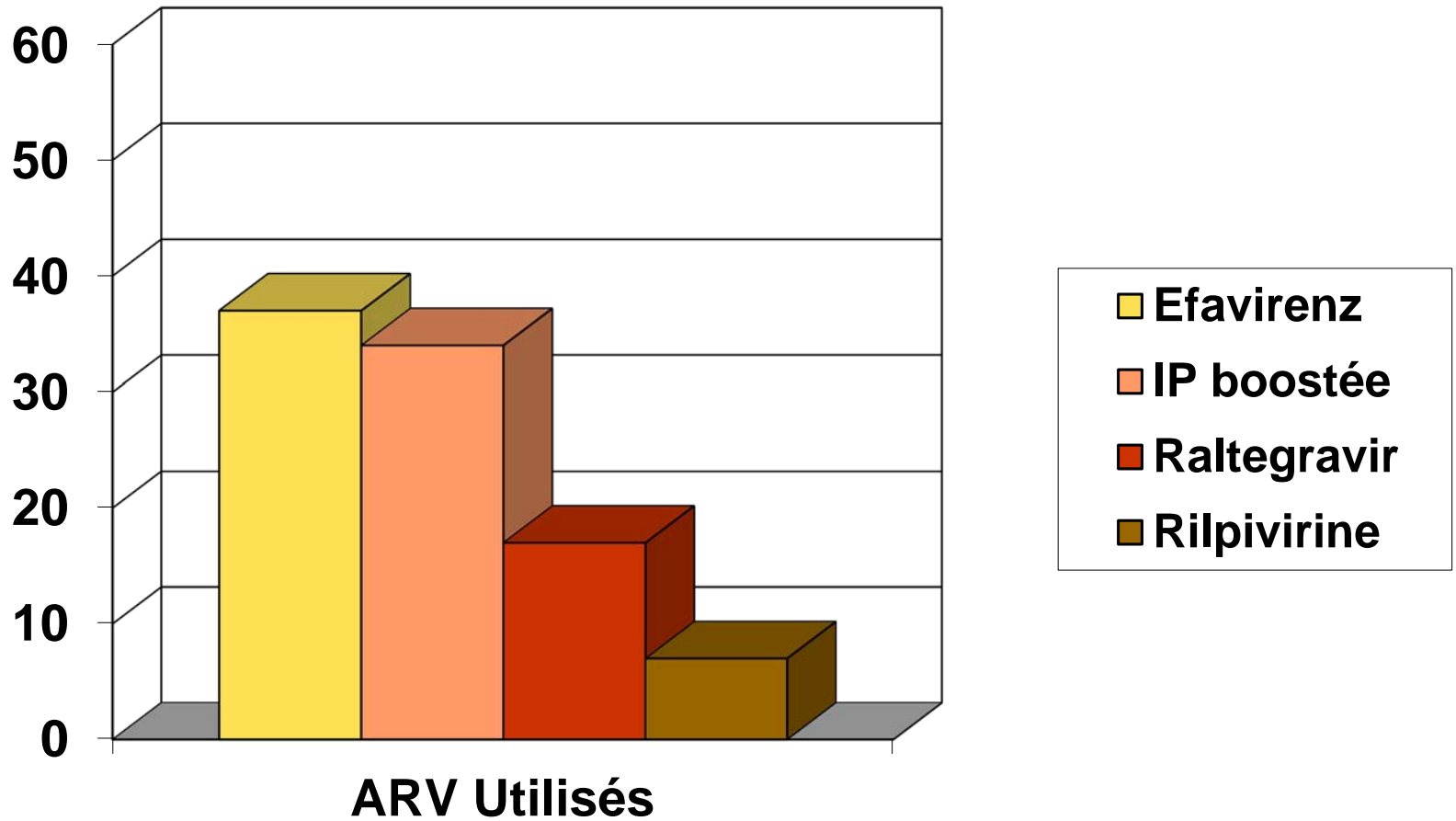
## Critère principal d'efficacité: RVS 12

ARN VHC < LIQ : 12 semaines post-traitement (TaqMan® COBAS® VHC v2.0 HPS, avec LIQ à 25 UI/mL )

# Données démographiques à J0

	Naïfs de traitement		Pré-traités
	GT 1 n=114	GT 2/3 n=68	GT 2/3 n=41
Age moyen, en années (extrêmes)	48 (25-70)	49 (24-71)	54 (34-68)
Hommes, n (%)	93 (82%)	55 (81%)	37 (90%)
Noirs, n (%)	37 (32%)	8 (12%)	7 (17%)
Hispaniques, n (%)	25 (22%)	19 (28%)	10 (24%)
IMC moyen, kg/m <sup>2</sup> (extrêmes)	27 (18-46)	27 (20-43)	27 (19-40)
Génotype 1a, n (%)	90 (79)	NA	NA
Génotype 2, n (%)	NA	26 (38)	24 (59)
Génotype 3, n (%)	NA	42 (62)	17 (41)
IL28B CC, n (%)	30 (27)	25 (37)	20 (49)
ARN VHC moyen, log <sub>10</sub> UI/mL (extrêmes)	6.6 (1.4-7.7)	6.3 (5.0-7.4)	6.5 (4.5-7.5)
Cirrhose, n (%)	5 (4)	7 (10)	10 (24)
Sous ARV, n (%)	112 (98)	61 (90)	39 (95)
CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ), moyenne (ET)	636 (251)	585 (246)	658 (333)

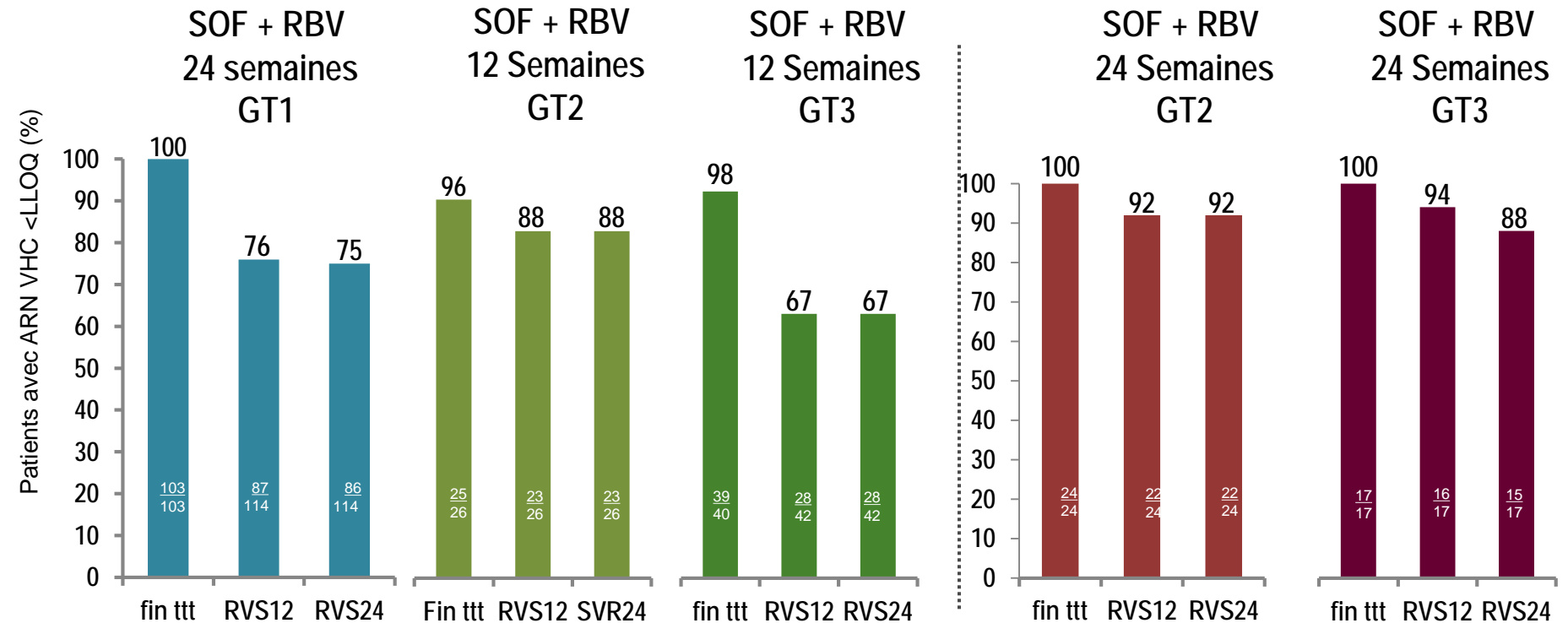
# Combinaisons de traitement ARV



# Réponse virologique

## Naïfs de traitement

## Pré-traités



Séquençage à haut débit (limite inférieure de détection = 1%) effectué chez 2 patients échappeurs et 39 patients rechuteurs: Aucune mutation S282T détectée



# Résumé des Données de Tolérance Clinique

Patients, %	SOF + RBV	
	24 semaines (n=155)	12 semaines (n=68)
EI	92	84
EI observés chez $\geq 10\%$ des patients		
Asthénie	39	35
Insomnie	15	21
Céphalées	14	13
Nausées	15	18
Diarrhée	11	9
Irritabilité	10	10
Infection des voies aériennes supérieures	12	12
EI de grade 3-4	12	10
EI graves	6	7
Arrêts de traitement pour EI*	3	4
Décès	0	1 <sup>†</sup>

\*Perte de poids, insomnie/agitation, pneumonie, tentative de suicide, sensation de corps étranger dans la gorge, augmentation de l'anxiété, dyspnée: 3%

†Suicide 9 jours après la fin du traitement à l'étude

# Résumé des Données de Tolérance Biologique

n (%)	SOF + RBV	
	24 semaines (n=155)	12 semaines (n=68)
De grade $\geq 3$	33 (21)	8 (12)
Hyperbilirubinémie (indirecte) de grade $\geq 3$	28 (18)	4 (6)
Sous atazanavir*	26 (17)	4 (6)
Ne prenant pas d'atazanavir	2 (1)	0
Elévation de la lipase de grade $\geq 3$ †	3 (2)	0
Hémoglobine <sup>††</sup>		
< 10 g/dL	27 (17)	7 (10)
< 8,5 g/dL	2 (1)	1 (1)

\* 4 patients ont remplacé atazanavir par darunavir pour hyperbilirubinémie

† les élévations de lipase n'étaient pas associées à des symptômes cliniques et ont guéri

†† 43 (19%) patients ont eu besoin d'une réduction de la dose de ribavirine pendant l'étude; l'érythropoïétine alfa n'était pas autorisée.

# Conclusions

- Le traitement par SOF + RBV sans interféron a permis d'obtenir un taux élevé de RVS 12 et de RVS 24 chez les patients porteurs du VHC de génotypes 1, 2 et 3 et co-infectés par le VIH
  - Les taux de RVS 12 sont similaires à ceux observés chez les patients mono-infectés par le VHC
- SOF + RBV a été co-administré avec de multiples combinaisons ARV, incluant des inhibiteurs de protéase du VIH-1, des inhibiteurs de la transcriptase inverse (non-nucleosidique/nucleos(t)idique) et des inhibiteurs de l'intégrase
  - Blip de l'ARN VIH uniquement chez les patients non observants aux ARV
  - Pas d'effet sur le % de lymphocytes CD4
- Pas de résistance (en séquençage à haut débit) observée dans les échecs
- SOF a été bien toléré avec un faible taux d'arrêts de traitement pour effet indésirable