



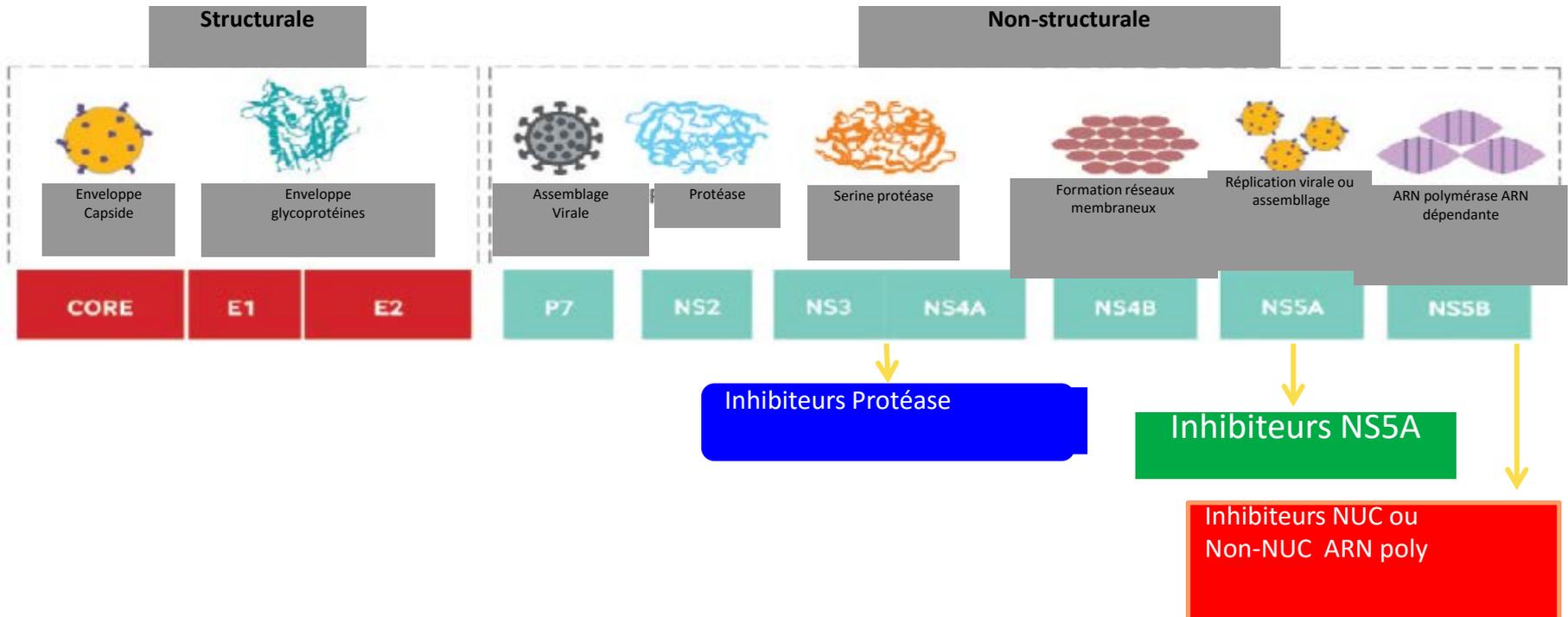
# Actualités thérapeutiques du VHC

Marc Bourlière  
Hôpital Saint Joseph Marseille France

# Liens d'intérêt

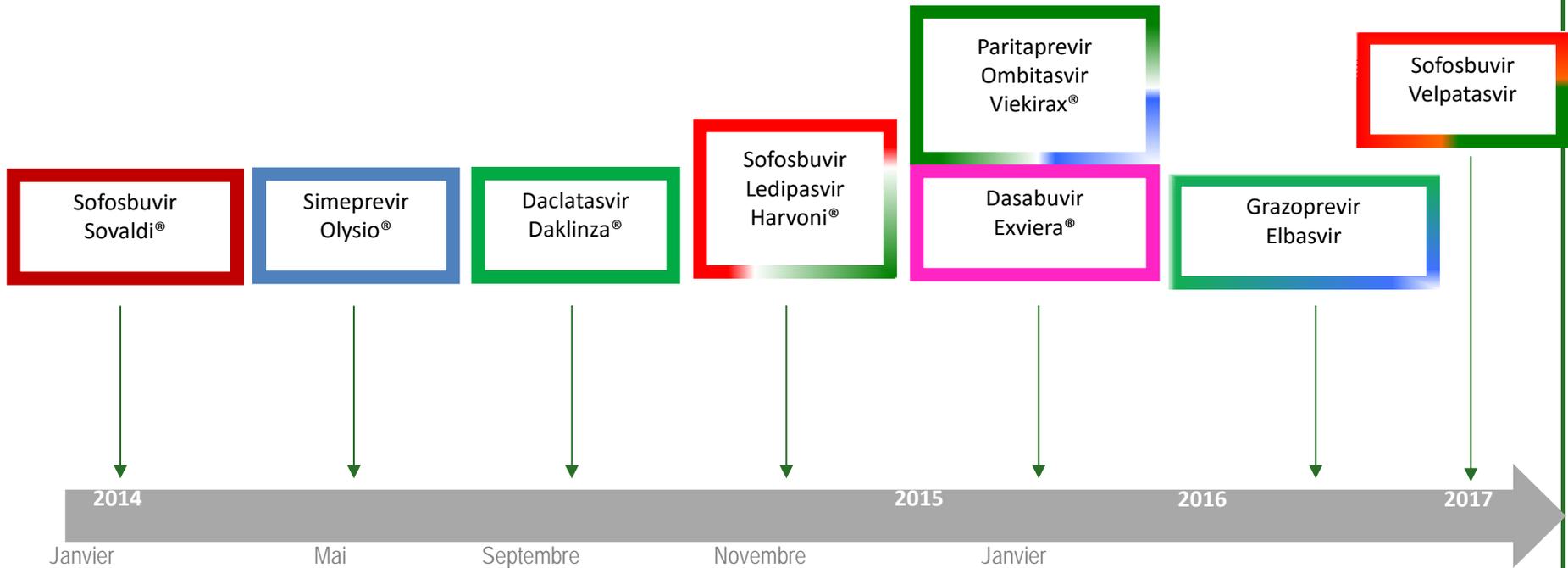
- Comités d'experts : Gilead, BMS, MSD
- Invitations à des congrès : Gilead, BMS, MSD, AbbVie, Janssen, Mayoly-Spindler
- Investigateur d'études : Gilead, BMS, MSD, AbbVie, Janssen, Genfit, Transgène

# Nous avons des armes efficaces contre plusieurs déterminants du cycle de la réplication du VHC



qui nous permettent des options thérapeutiques sans interféron ( et parfois sans ribavirine ) pour la plupart des patients.

# Molécules disponibles (ou bientôt disponibles) en France



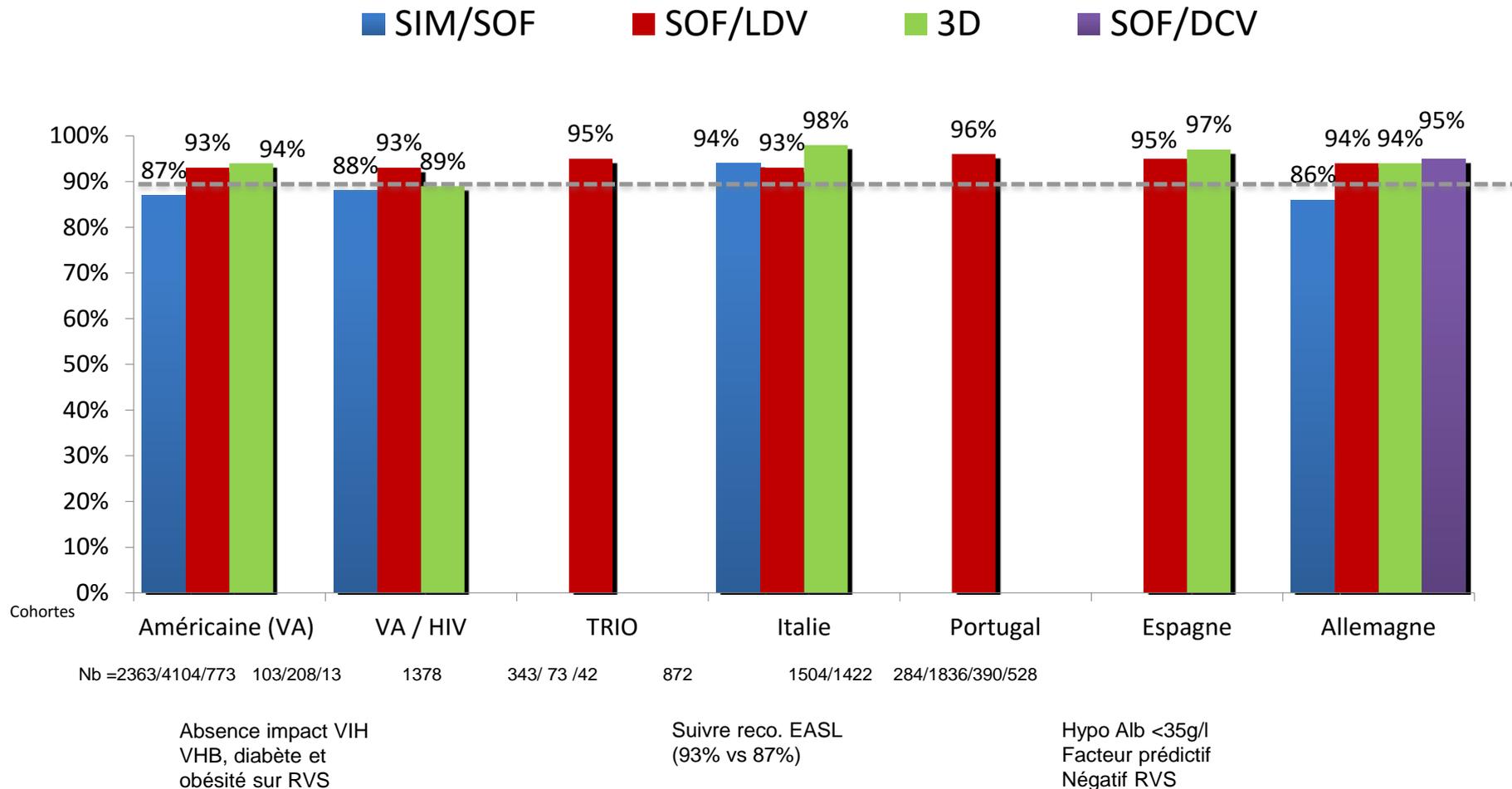
# Une RVS $\geq 95\%$ est atteinte dans quasiment toutes les situations.

Génotype	Sans cirrhose		Avec cirrhose	
Génotype 1	SOF/LDV	8/ 12 sem	SOF/LDV	12 sem+RBV /24 sem
	SOF/DCV	12sem	SOF/DCV	12sem +RBV/24 sem
	PROD $\pm$ RBV	12sem	PROD	12sem $\pm$ RBV /24 sem
	SOF/SIM (G1b)	12sem		
Génotype 2	SOF/RBV	12sem	SOF/DCV	12 ou 24 sem (CD)
			SOF/RBV	24 sem
Génotype 3	SOF/DCV	12sem	SOF/DCV	24 sem $\pm$ RBV 90%
Génotype 4	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem +RBV /24 sem
	PRO/RBV	12 sem	PRO/RBV	12 sem
Génotype 5 ou 6	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV / 24 sem
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem + RBV / 24 sem

# Une RVS $\geq 95\%$ est atteinte dans quasiment toutes les situations.

Génotype	Sans cirrhose		Avec cirrhose	
Génotype 1	SOF/LDV	8/ 12 sem	SOF/LDV	12 sem+RBV /24 sem
	SOF/DCV	12sem	SOF/DCV	12sem +RBV/24 sem
	PROD $\pm$ RBV	12sem	PROD	12sem $\pm$ RBV /24 sem
	SOF/SIM (G1b)	12sem		
Génotype 2	SOF/RBV	12sem	SOF/DCV	12 ou 24 sem (CD)
			SOF/RBV	24 sem
Génotype 3	SOF/DCV	12sem	<b>SOF/DCV</b>	<b>24 sem <math>\pm</math> RBV 90%</b>
Génotype 4	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem +RBV /24 sem
	PRO/RBV	12 sem	PRO/RBV	12 sem
Génotype 5 ou 6	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV / 24 sem
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem + RBV / 24 sem

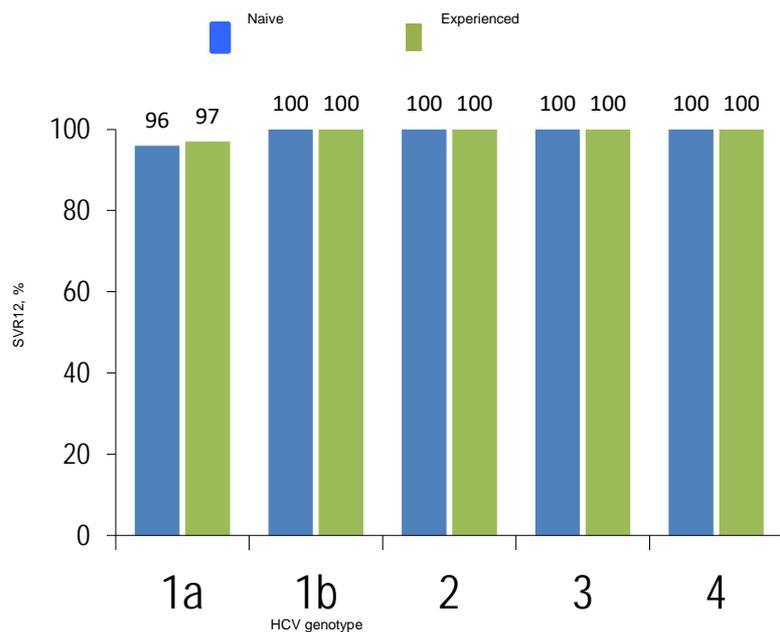
# Les résultats en vie réelle confirment les essais cliniques : 16 236 patients G1



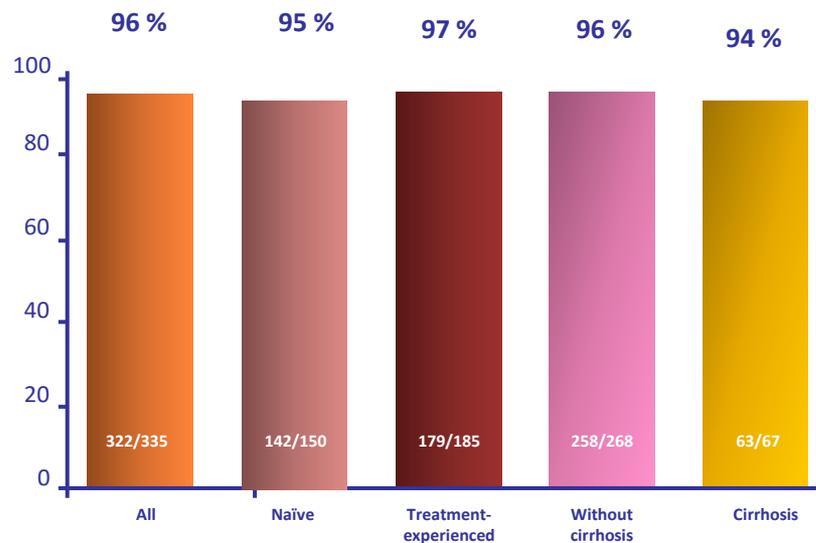
Aghemo AM, Italie, Abs. LBP 500; McCombs J, USA, Abs. LBP 510; Crespo J, Espagne, Abs. LBP 511; Calleja JL, Espagne, Abs. LBP 512; McGinnis J, USA, Abs. LBP 514; Afdhal N, USA, Abs. LBP 519; Rodrigues J, Portugal, Abs. LBP 523; Mauss S, Allemagne, Abs. SAT-263 actualisés

# Excellente RVS chez les patients co-infectés VIH/VHC dans les essais et la vraie vie

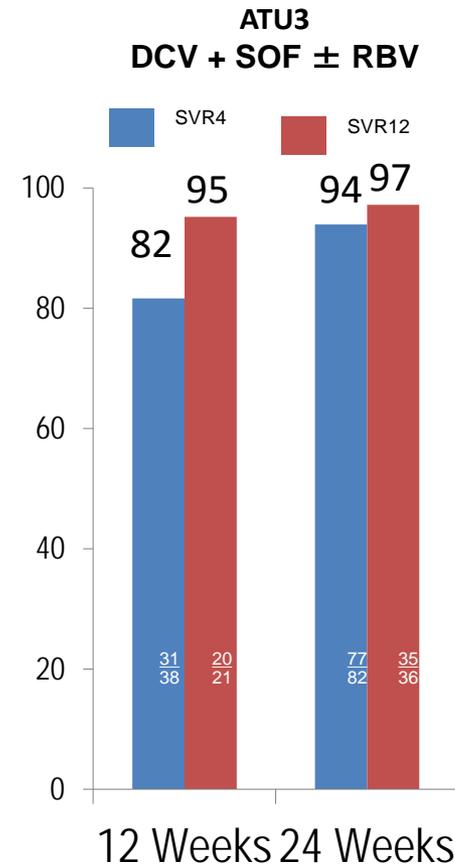
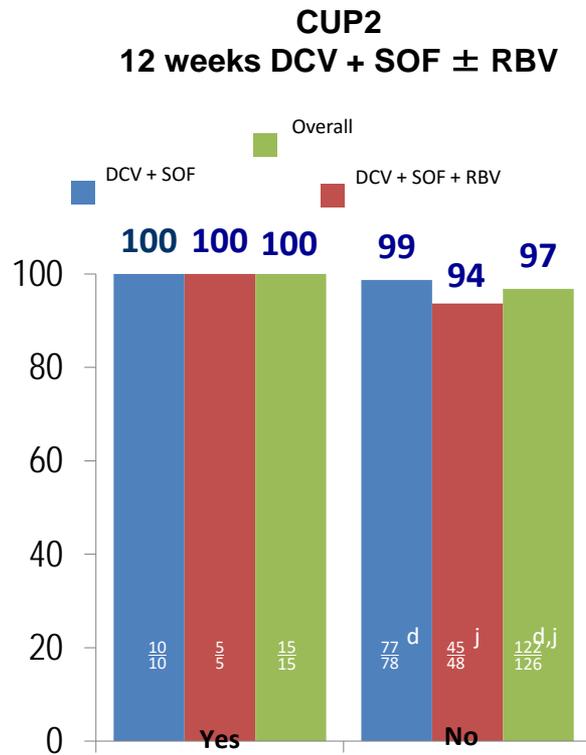
**ALLY-21**  
12 weeks DCV + SOF



**ION-42**  
12 weeks LDV + SOF GT-1, GT-4



# Excellente RVS chez les patients co-infectés VIH/VHC dans les essais et la vraie vie



d 1 relapse. h 2 relapse. j 1 relapse + 2 HCV RNA > LLOQ but discontinuation before week 12. k HCV/HIV co-infection status unknown in 10 patients; all of them achieved SVR12. l Only patients with documented end of treatment at week 12 were included in the analysis.



# Génotype 1 : excellente RVS chez les patients cirrhotiques même décompensés

	Durée (semaine)	RVDS (Compensée)	RVS (Décompensée)
 + PEG-IFN + RBV	12–24	81% <sup>1</sup>	43% (3/7)* <sup>2</sup>
 + RBV	24–48	36–78% <sup>3–5</sup>	68% (CTP B)
 + 	12–24	86–100% <sup>7,8</sup>	
 +  ± RBV	12- 24	94-100% <sup>18</sup>	60-86% <sup>19</sup>
  +  ± RBV	12–24	89–100% <sup>9</sup>	
  ±RBV	12–24	86–100% <sup>10–14</sup>	60–90% <sup>15,16</sup>

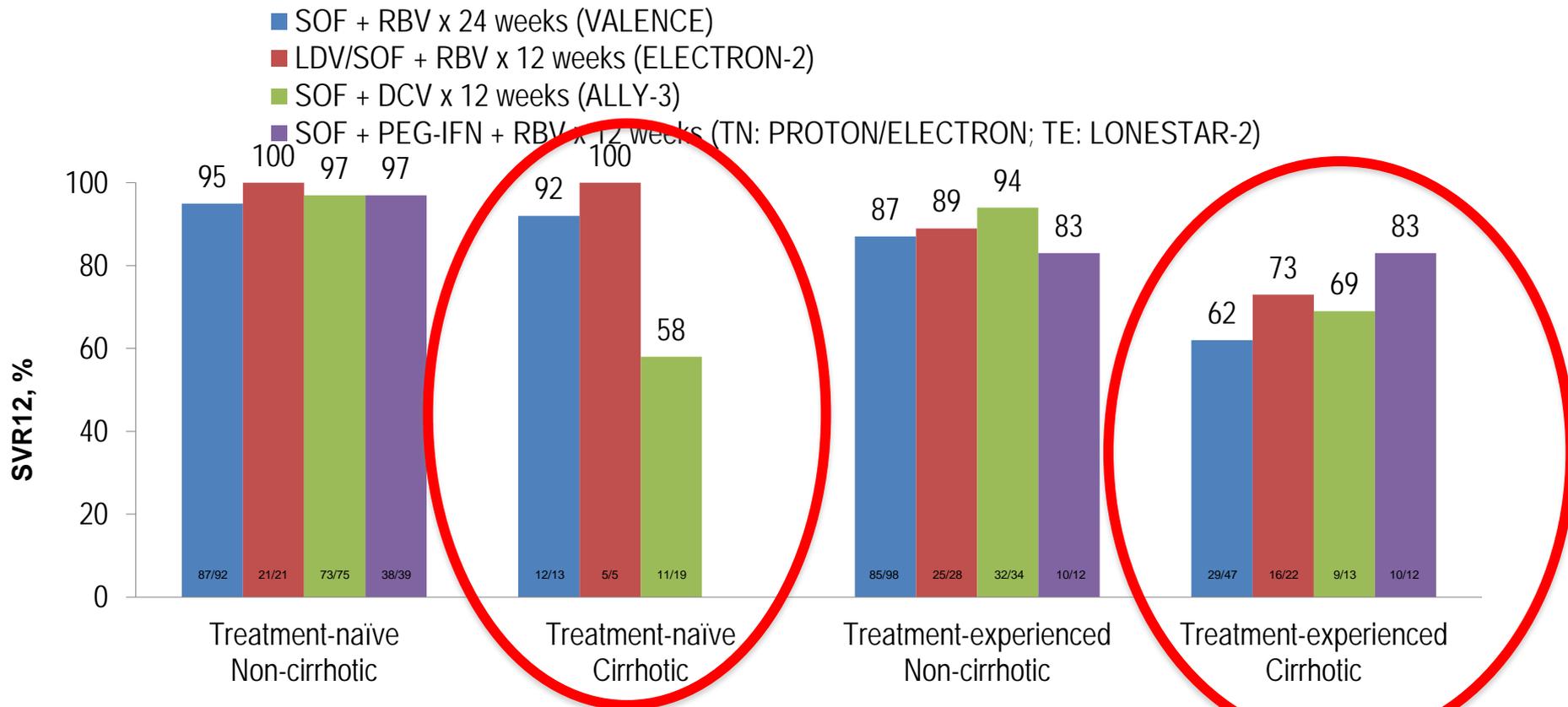
1. Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013;368:1878–87; 2. Fornis X, et al. Hepatology 2015;61:1485-94; 3. Gilead Sciences Europe Ltd. SOVALDI (sofosbuvir), SmPC, March 2015; 4. Sulkowski MS, et al. JAMA 2014;312:353–61; 5. Molina JM, et al. Lancet. 2015;385:1098–106; 6. Afdhal N, et al. EASL 2014; Oral #68; 7. Lawitz E, et al. Lancet 2014;384:1756–65; 8. Janssen Products LP. OLYSIO (simeprevir), US PI, November 2014; 9. AbbVie Ltd. VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir), SmPC, January 2015; 10. Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014;370:1889–98; 11. Gilead Sciences Europe Ltd. HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir), SmPC, November 2014; 12. Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014;370:1483–93; 13. Reddy KR, et al. Hepatology 2015. doi: 10.1002/hep.27826; 14. Bourlière M, et al. Lancet Infect Dis 2015;15:397–404; 15. Flamm S, et al. AASLD 2014; Oral #239; 16. Reddy KR, et al. AASLD 2014; Oral #17. Reddy KR EASL 2015 Abst 0007. 18. Pol S et al EASL 2015 Abst LB03 19. Foster G et al EASL 2015 Abst 0002 20. Agel B et al AASLD 2014 Abst 19.

\*Post-transplant patients (n=22);  
 †On-treatment response 95% at Week 24;  
 ‡See late breaker presentation (S. Pol; Abstract L03) at this meeting. DCV: daclatasvir; DSV: dasabuvir; GT: genotype; LDV: ledipasvir; OMV: ombitasvir; PEG-IFN: pegylated interferon; PI: prescribing information; PTV: paritaprevir; RBV: ribavirin; RTV: ritonavir; SmPC: Summary of Product Characteristics;  
 SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir

# Quels sont les « problèmes » à résoudre ?

- **Le traitement des patients de génotype 3 avec cirrhose**
- **Le traitement des patients en échec d' AVD**

# Les patients de génotype 3 peuvent poser un problème en cas de cirrhose



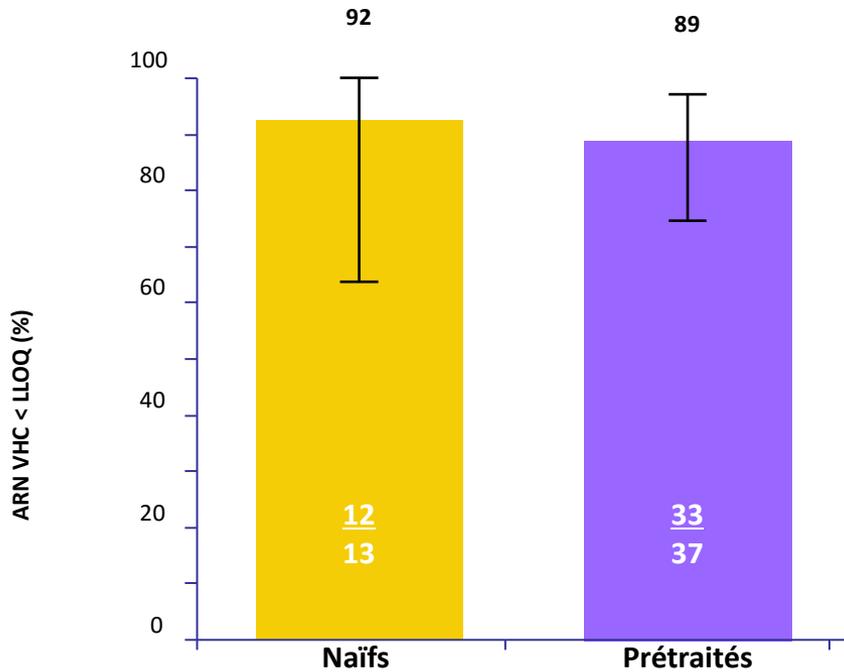
LDV/SOF + RBV for 12 weeks and SOF + DCV for 12 weeks are not EMA-recommended treatment regimens for GT 3

Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2014;370:1604-14; Gane E, et al. EASL 2014; Oral #6; Gane E et al. NEJM 2013;368:34-44; Lawitz E et al. Lancet Infect Dis 2013;13:401-408; Gane E et al. AASLD 2014, Poster #LB-11; Lawitz E et al. AASLD 2013, Oral #LB-4; Nelson M et al. AASLD 2014, Oral #LB-3.

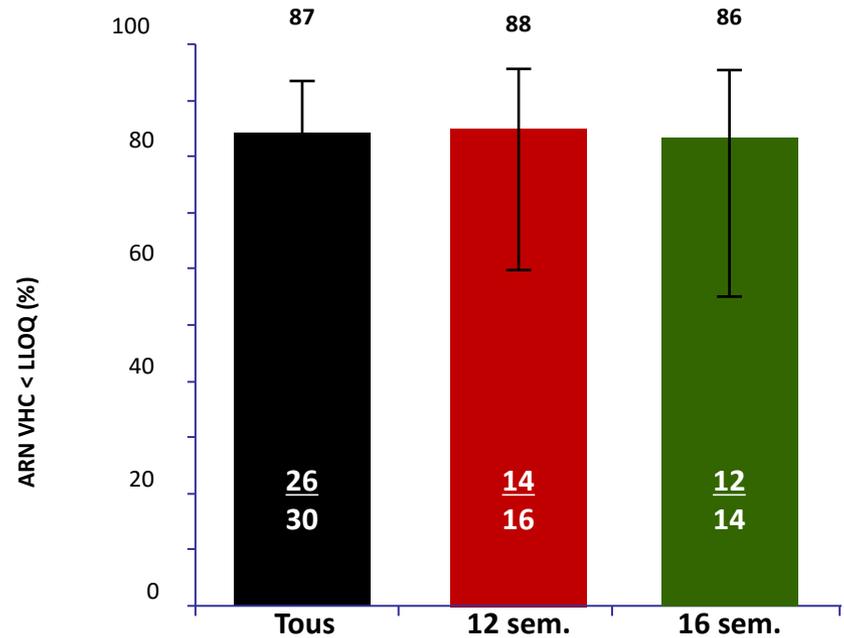
# ALLY-3+ : sofosbuvir + daclatasvir +RBV chez les patients G3 avec des lésions de fibrose sévère

## RVS12 selon la réponse initiale au traitement

Tous patients

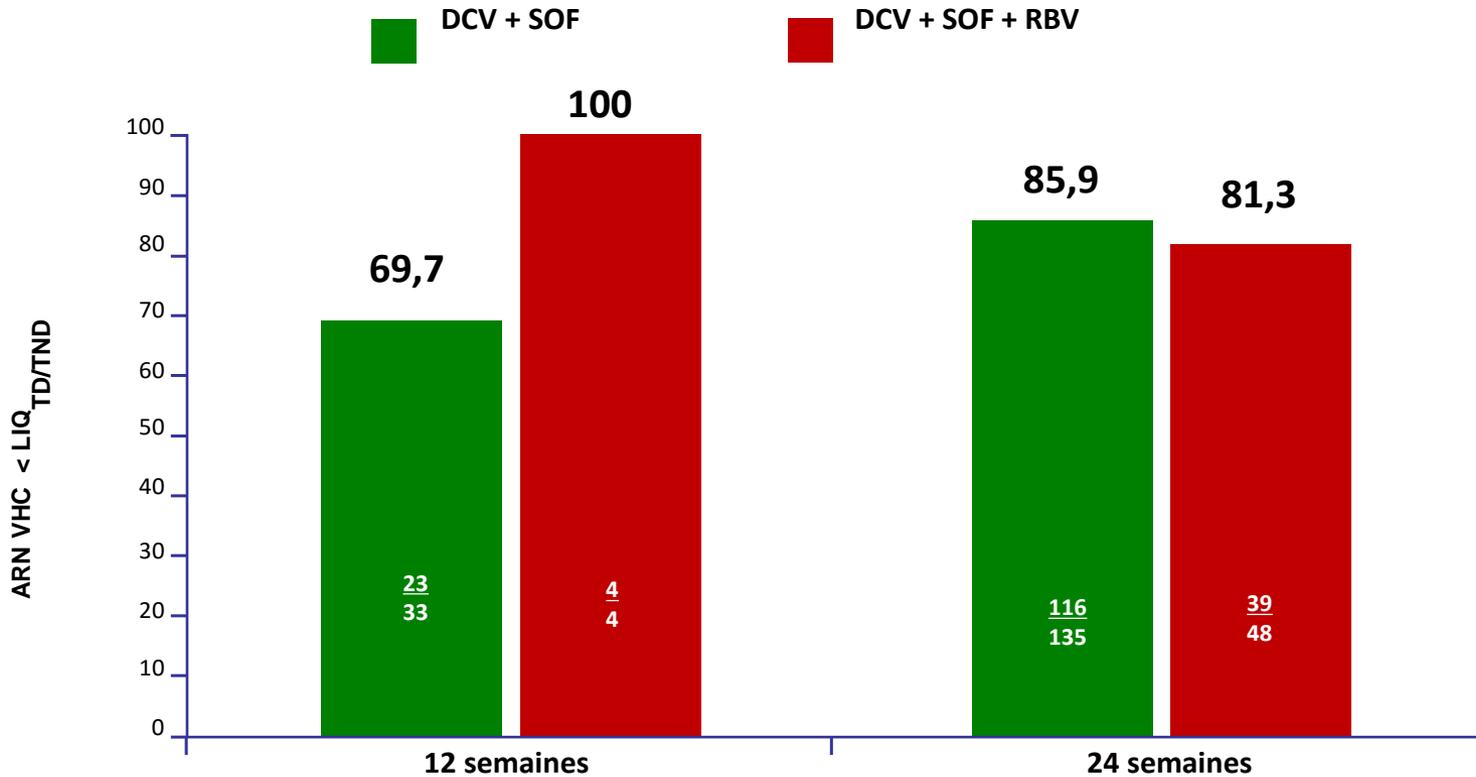


Patients cirrhotiques prétraités



# Sofosbuvir + daclatasvir chez les patients G3 dans l'ATU de cohorte : la RBV n'est pas nécessaire quand on traite 24 semaines

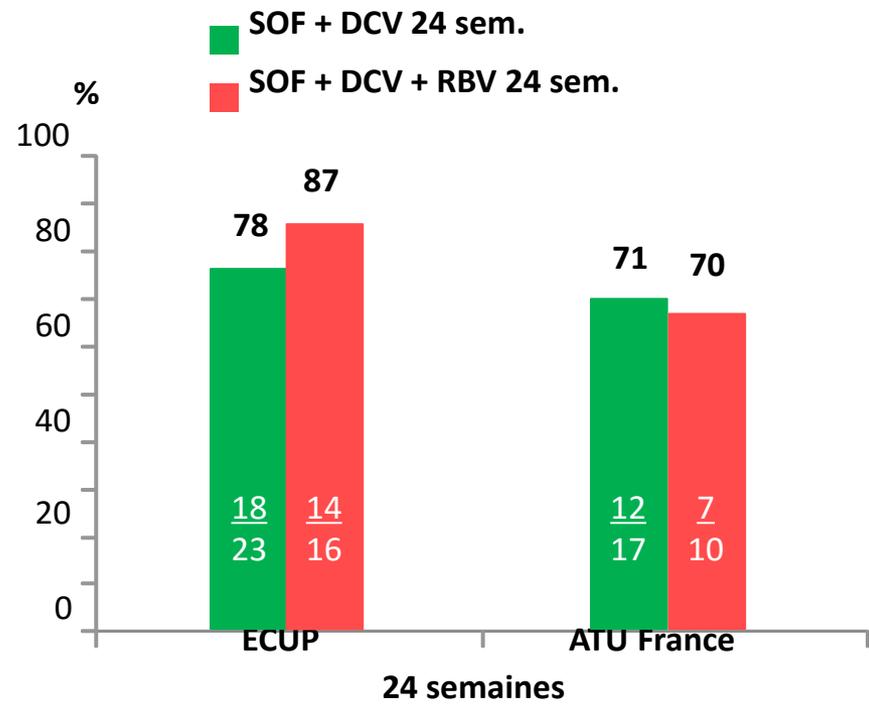
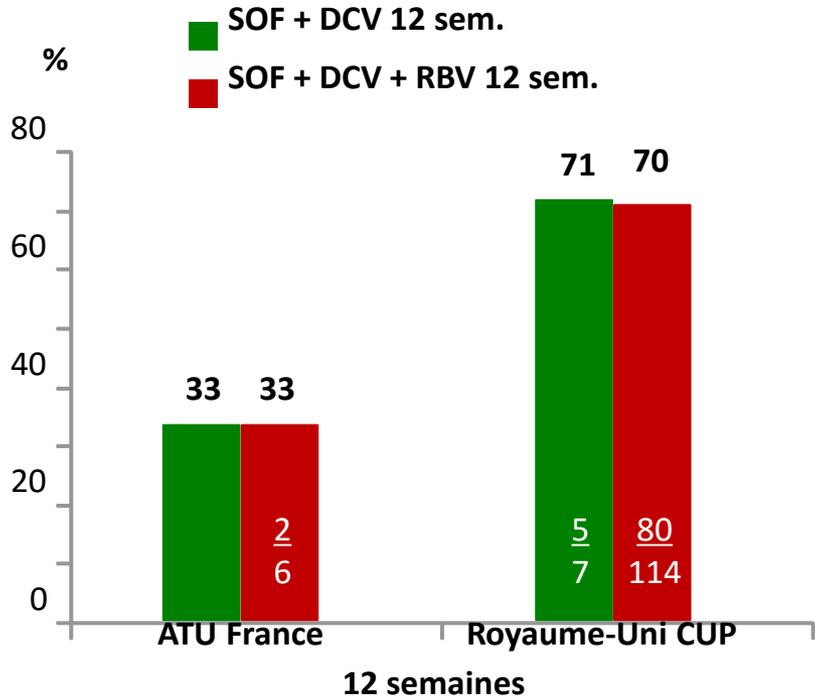
RVS12 chez cirrhotiques



- ➔ RVS12 globale : 82 % (182/222)
- ➔ RVS12 globale : 83 % pour SOF + DCV et 83 % pour SOF + DCV + RBV
- ➔ RVS12 globale : 73 % pour 12 semaines et 85 % pour 24 semaines

# Sofosbuvir + daclatasvir : la vraie vie chez les cirrhotiques décompensés G3

## RVS 12 chez les patients CP-B ou C



➔ La durée et l'intérêt de la ribavirine sont encore imprécis dans cette population

Hézode C, Créteil, AASLD 2015, Abs. 206 ;  
Foster G, Royaume Uni, EASL 2015, Abs. 0002 ;  
Welzel TM, Allemagne, AASLD 2015, Abs. 37, actualisés

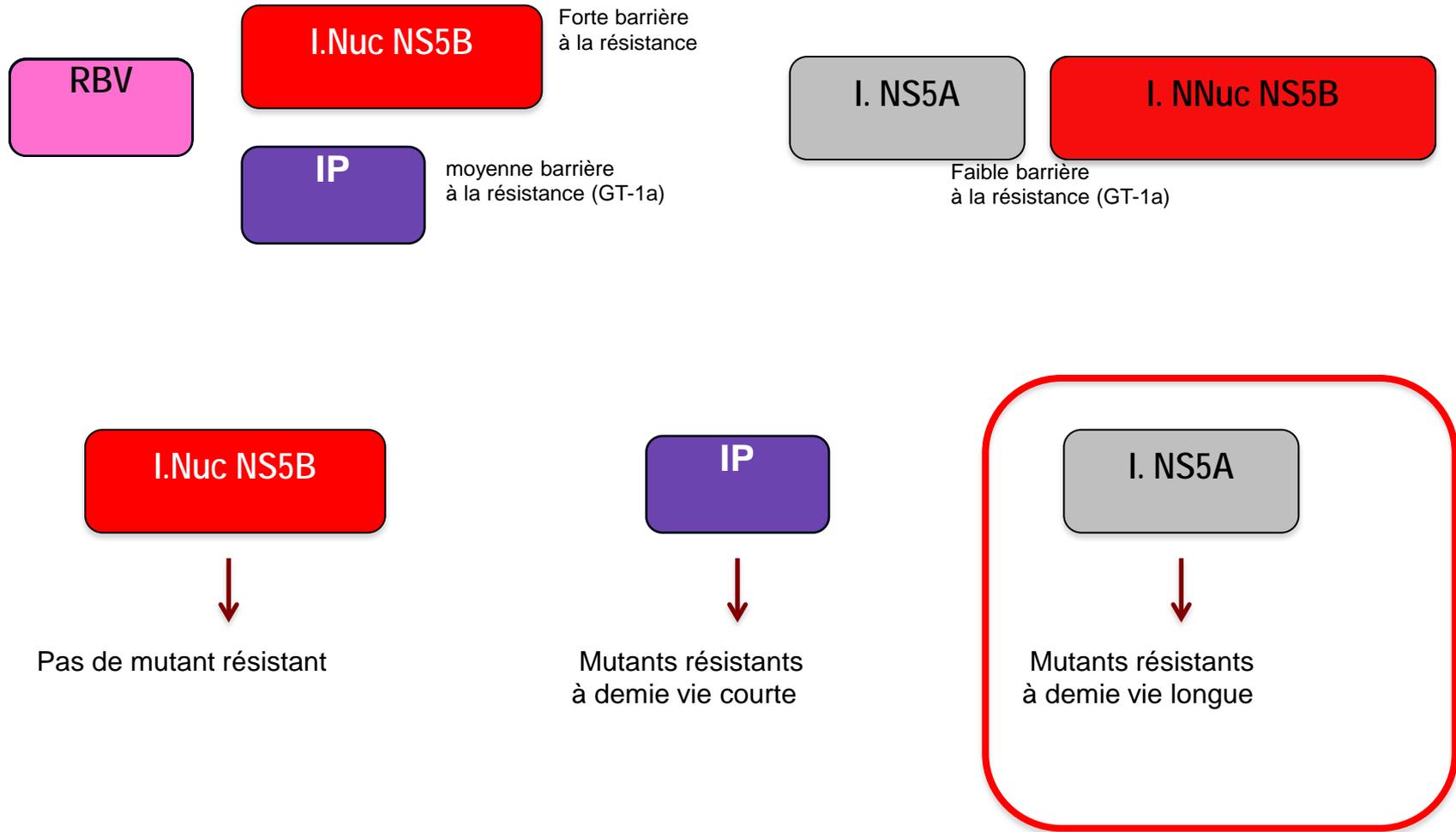
# Recommandations AFEF

## génotype 3

	PR+SOF	SOF+RBV	SOF+LDV	Viek+Exv	Viek	SOF+SIM	SOF+DCV
Génotype 3 Naifs ou pré traités							
Sans Cirrh	Non	Non	Non	Non	Non	Non	12s
Cirrhose	Non						24s+RBV
Cirrh déc	Non						24s+RBV



# La résistance



# Patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct



- Reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré...) (AE)
- **Faire une évaluation des mutations de résistance avant de décider de la nouvelle ligne thérapeutique (AE)**
- Discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'avis d'un virologue expert (AE)
- **Inclure les patients dans des études de cohorte, un observatoire des résistances, ou des essais thérapeutiques (AE)**

# Patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct

- **Le schéma thérapeutique recommandé combine pendant 24 semaines (AE) :**
  - du Sofosbuvir
  - et au moins un autre agent d'une classe thérapeutique différente de la ligne précédente
  - et de la ribavirine
- **Traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir  $\pm$  Dasabuvir n'est pas recommandé (AE)**
- **Patients de génotype 3 en échec d'un traitement contenant du Daclatasvir ou du Ledipasvir :**
  - Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (AE)

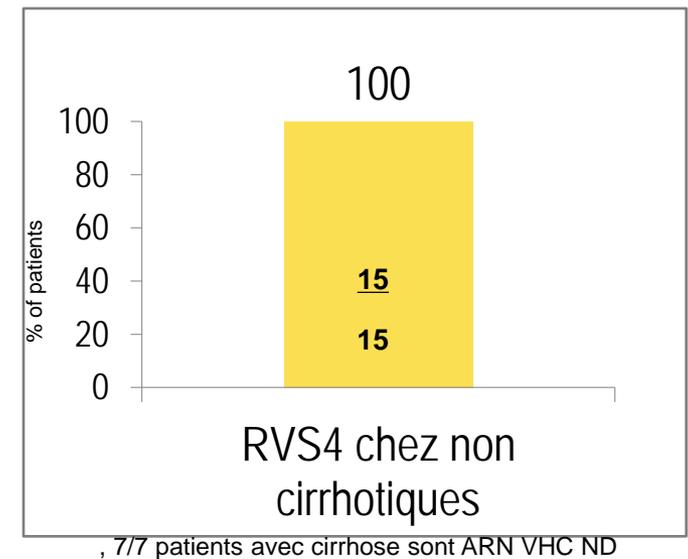
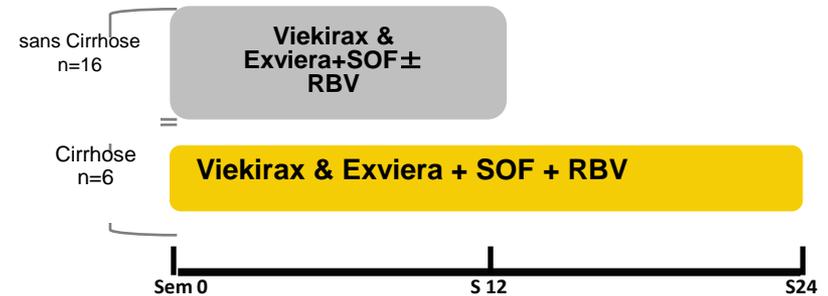
# Retraitement des patients en echec d'au moins un AVD par Viekirax & Exviera + Sofosbuvir

## Caractéristiques

- Echec virologique d'un AVD
- GT1a: n=20/22
- 6 cirrhoses
- Traitements antérieurs:
  - Viekirax & Exviera (n=14)
  - Viekirax (n=2)
  - TPV + PR (n=2)
  - SOF + PR (n=1)
  - SOF + RBV (n=1)
  - SMV/Samatasvir (n=1)
  - SMV/SOF (n=1)

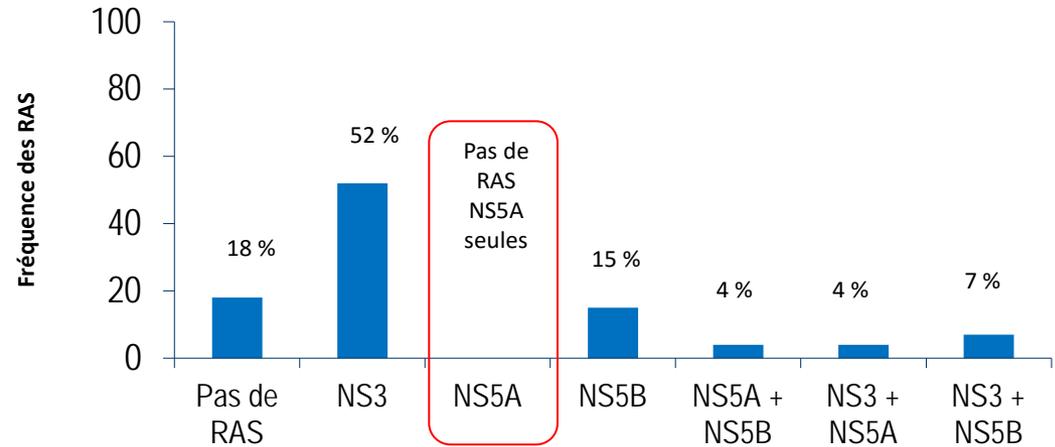
## Tolérance:

- 2 patients avec EIG (pneumonie et cellulite )  
sans lien causal
- Patient avec pneumonie: arrêt du traitement à  
S10 et SVR4



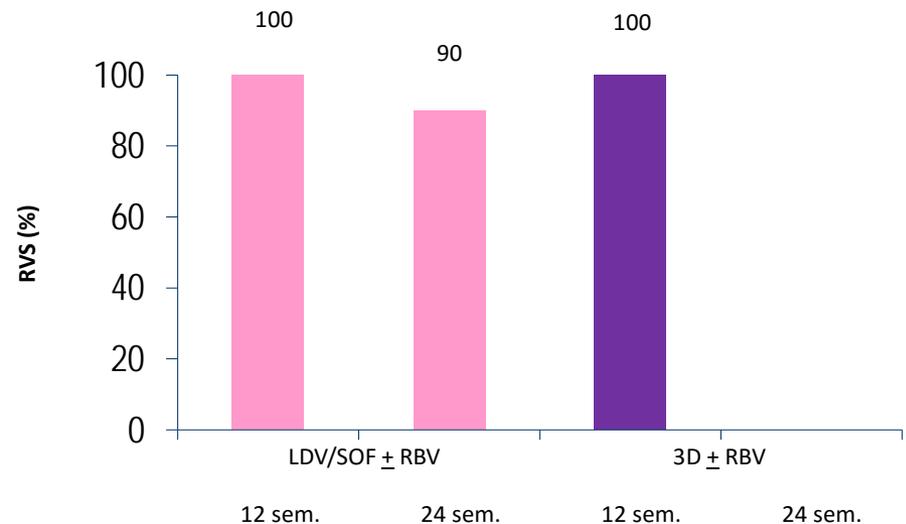
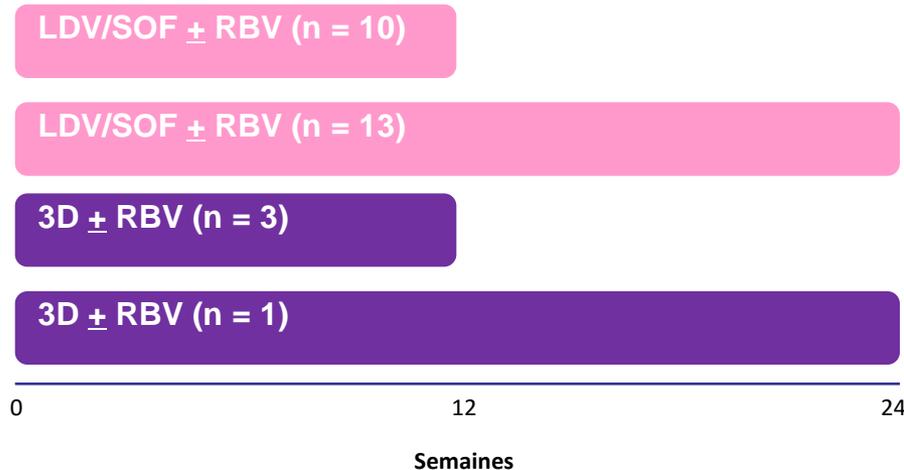
# Observatoire allemand de la résistance : Analyse intermédiaire du retraitement des patients en échec d'AVD

Echec SMV/SOF  
n = 27/49 (55 %)



Retraitement avec une stratégie contenant  
un inhibiteur de NS5A

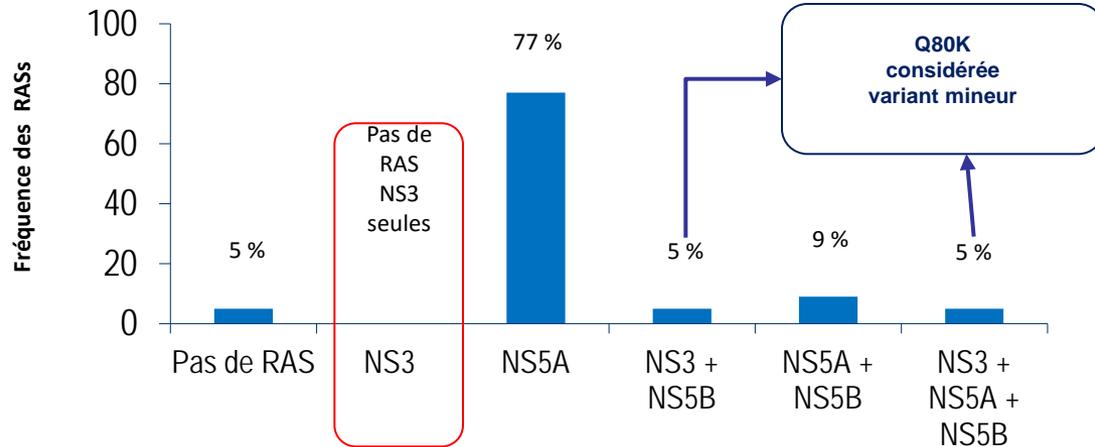
Analyse intermédiaire :  
RVS12 = 91 % (n = 20/22)



# Observatoire allemand de la résistance : Analyse intermédiaire du retraitement des patients en échec d'AVD

**Echec LDV/SOF**  
n = 11/90 (12 %)

**Echec DCV/SOF**  
n = 11/29 (38 %)



**Retraitement avec une stratégie contenant un inhibiteur de protéase**

SMV/SOF ± RBV (n = 6)

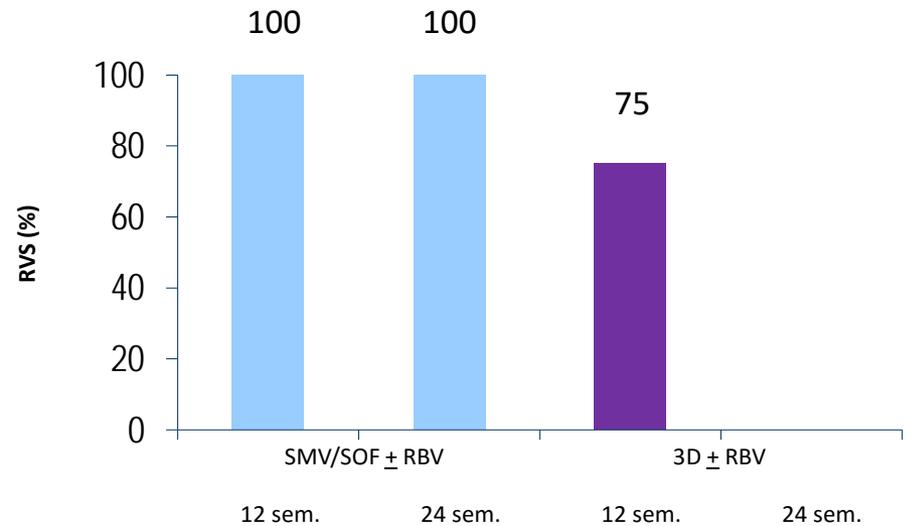
SMV/SOF ± RBV (n = 11)

3D ± RBV (n = 4)

3D ± RBV (n = 1)



**Analyse intermédiaire :**  
RVS12 = 86 % (n = 6/7)

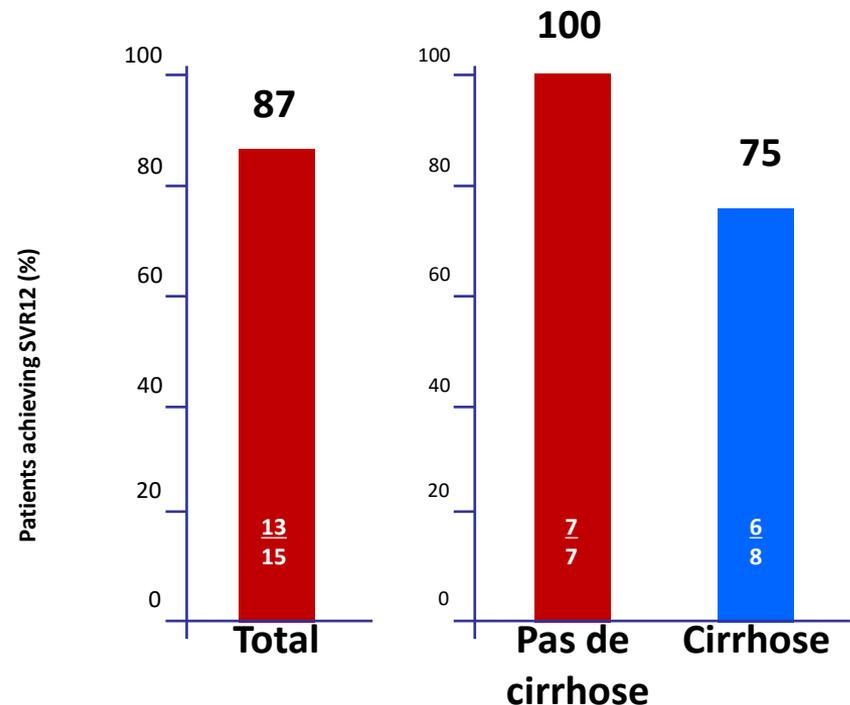


# SOF + SIM 12 semaines chez les patients rechuteurs après une association avec un inhibiteur NS5A (1)

- Etude pilote : 13 patients en échec DCV + PR et 3 en échec DCV/ASV/PR

	SMV/SOF 12 sem. (n = 16)
Age moyen, ans (range)	54 (43-73)
Homme, n (%)	13 (81)
G1a, n (%)	11 (69)
G1b, n (%)	3 (23)
G4, n (%)	2 (13)
ARN VHC médiane, 10 <sup>6</sup> UI/ml	1,38
ARN VHC > 800 000 IU/ml, n (%)	14 (88)
Fibrose sévère (FS 9,6 – 12,5 kPa), n (%)	7 (44)
Cirrhose (FS > 12,5 kPa), n (%)	9 (56)
Délai médian entre 2 traitements	32 (16-53)
RAV NS5A	13 (81)
RAV NS3	8 (57)

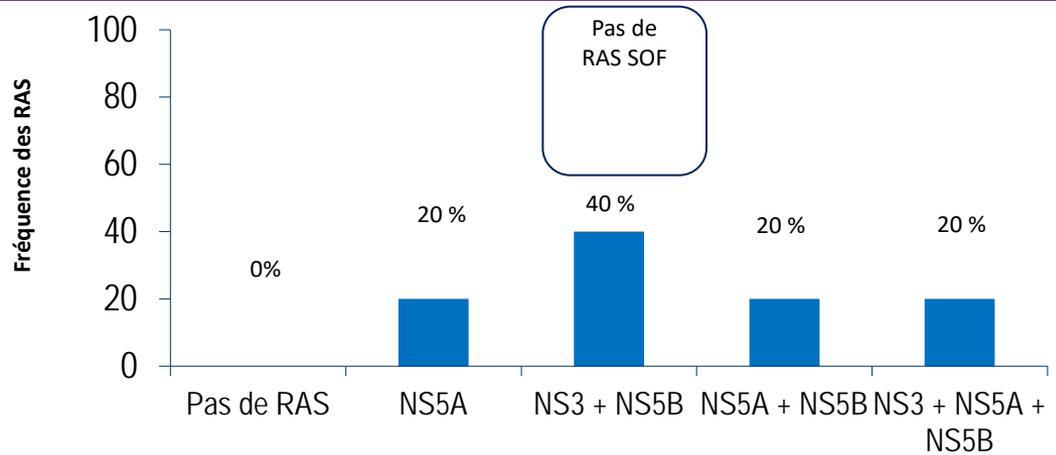
## Efficacité selon le stade de fibrose



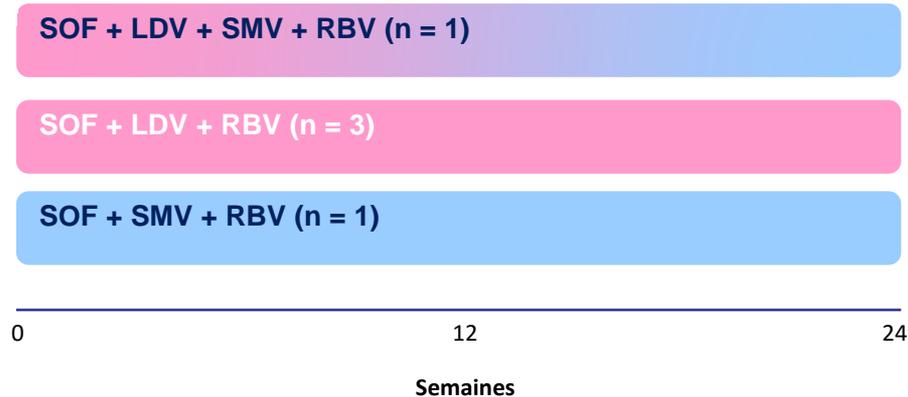
➔ SOF + SIM est efficace chez les patients rechuteurs après un traitement avec un inhibiteur de NS5A

# Observatoire allemand de la résistance : Analyse intermédiaire du retraitement des patients en échec d'AVD

Echec 3D Abbvie  
n = 5/27 (19 %)

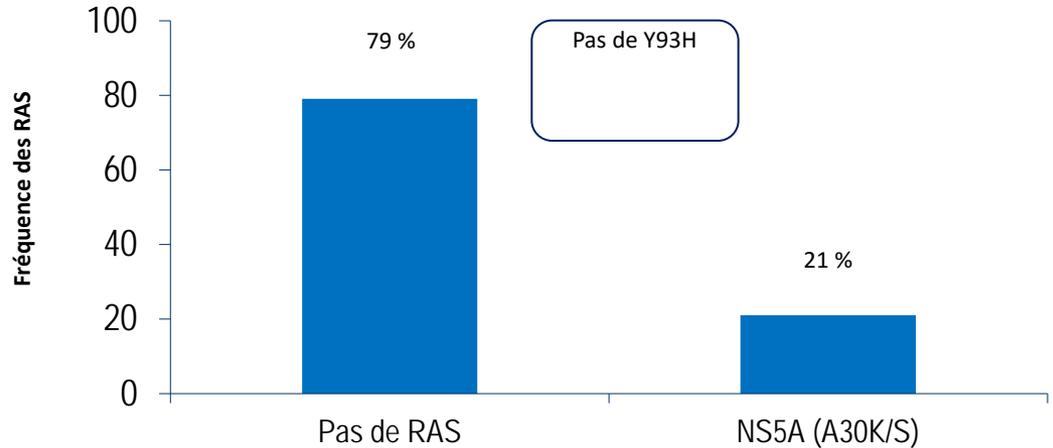


Retraitement avec une stratégie contenant un inhibiteur de NS5B



# Observatoire allemand de la résistance : Analyse intermédiaire du retraitement des patients en échec d'AVD

**Echec SOF/RBV  
n = 14/43 (42 %)**



Retraitement avec une stratégie contenant un inhibiteur de NS5A

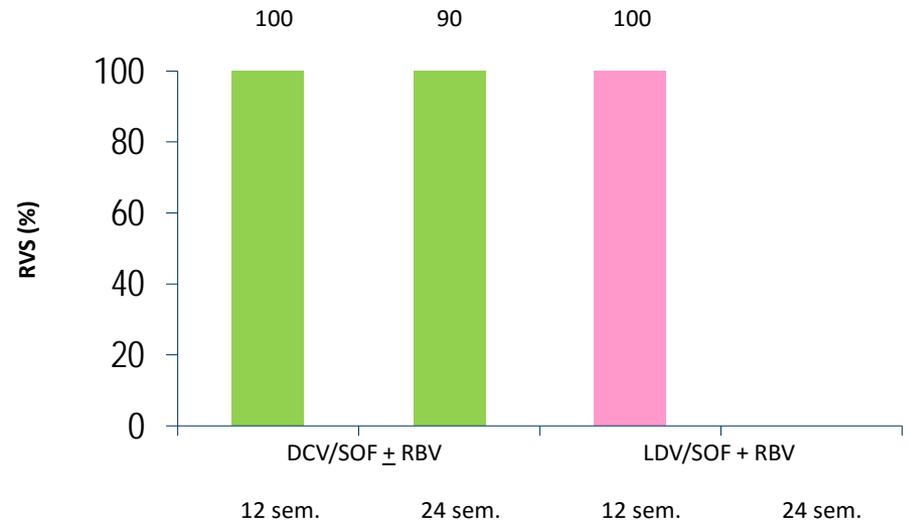
**DCV/SOF + RBV (n = 3)**

**DCV/SOF ± RBV (n = 10)**

**LDV/SOF + RBV (n = 1)**

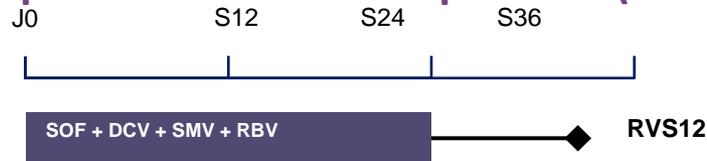


**Analyse intermédiaire :  
RVS 12 = 100 % (n = 7/7)**



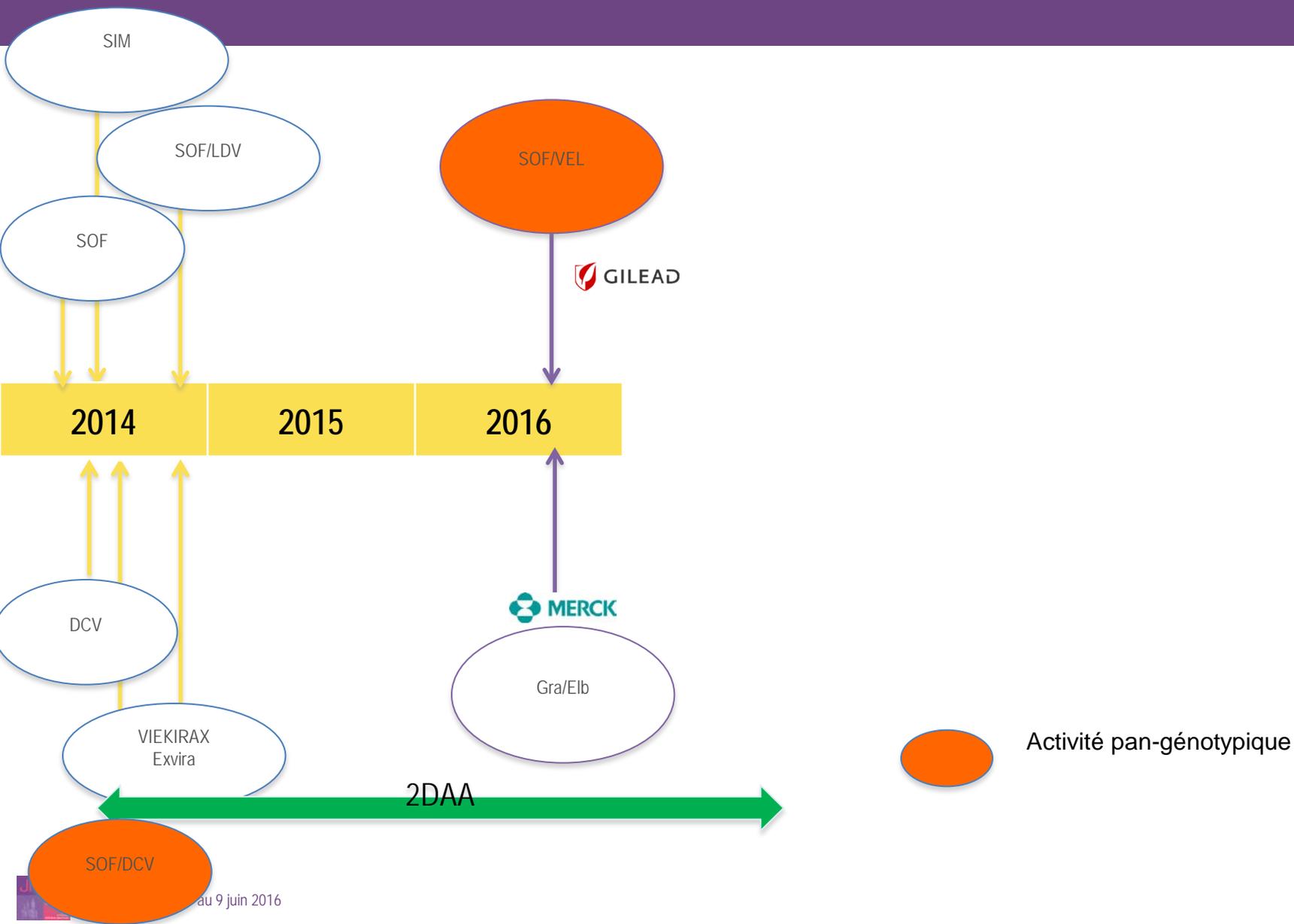
# Retraitement des patients en échec d'un traitement oral par AVD : ce qu'il ne faut pas faire !

- 11 patients en échec d'un traitement oral par AVD
- Maladie hépatique compensée chez tous les patients (fibroscan : 6,6-35,3 kPa)



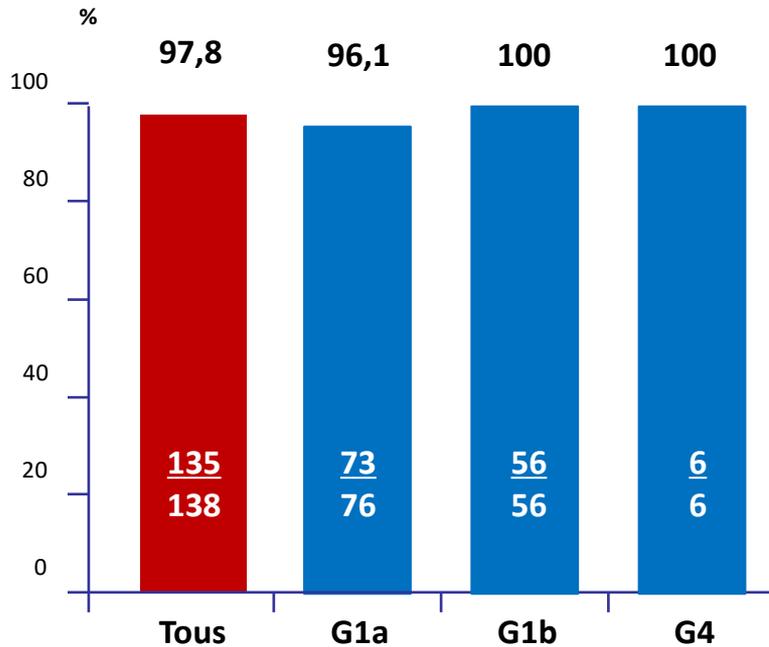
Génotype	NS3 RASs initiale	NS5A RASs initiale	NS5B RASs Initiale	Dernier ARN VHC pdt Ttt	RVS12	NS3 RASs Echec	NS5A RASs Echec	NS5B RASs Echec
1a	R155K, D168E	M28A, Q30K	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Rechute	R155K, D168E	M28A, Q30K	Aucune
1a	R155K	M28T	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Rechute	R155K	Q30E	Aucune
1a	R155K	Q30K	Aucune	< 12 (S4)	Rechute Arrêt pour EIG*	R155K	M28T, Q30K	Aucune
1a	Aucune	Q30K	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Oui	-	-	-
1b	Aucune	L28I, R30S	Aucune	< 12 (S6)	Inconnu Arrêt pour EIG*			
1b	Aucune	Y93H	(S556G)	< 12 (Fin Ttt)	Oui	-	-	-
1b	Aucune	Aucune	C316N	< 12 (Fin Ttt)	Oui	-	-	-
2	Aucune	Aucune	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	En attente			
4	D168E	L28M, L30C	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Oui	-	-	-
4	Aucune	L30S, Y93H	Aucune	< 12 (S12)	En attente			
6	Y56H, D168C	Aucune	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Oui	-	-	-

# Les Futures combinaisons (AMM)



# Grazoprévir/elbasvir chez les patients cirrhotiques de génotype 1, 4 ou 6

## RVS chez les patients naïfs



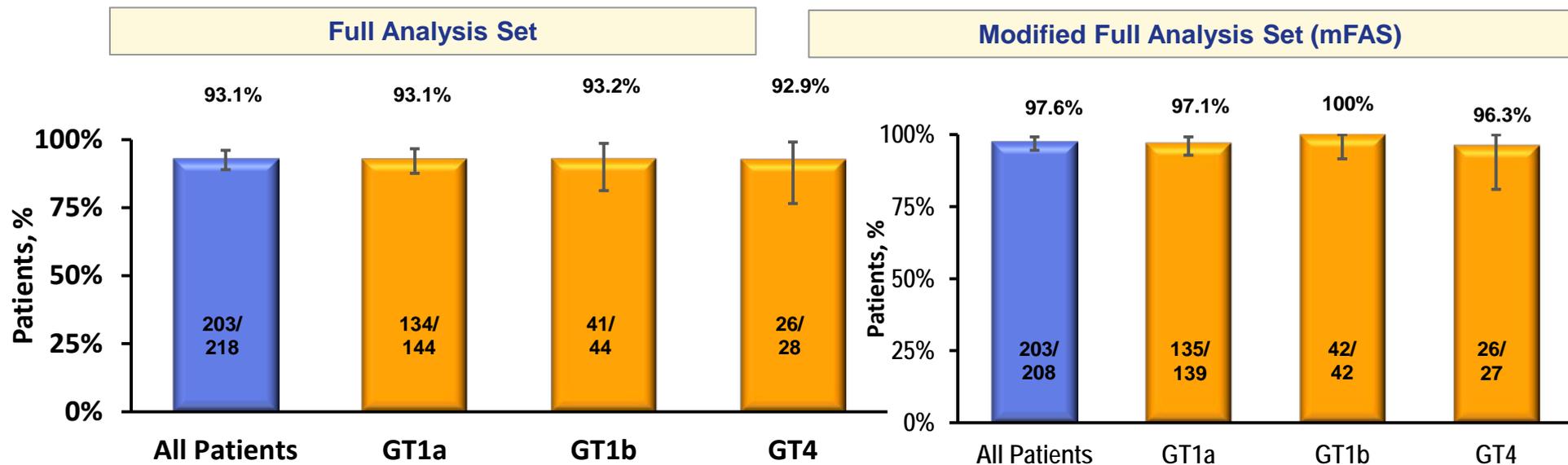
## RVS chez les patients en échec de traitement

RVS12, % (n/N)	12 sem. sans RBV (n = 52)	16/18 sem. + RBV (n = 49)
<b>Rechuteurs, % (n/N)</b>		
G1	100 % (10/10)	100 % (11/11)
G4	100 % (2/2)	--
G6	--	100 % (1/1)
<b>Non répondeurs, % (n/N)</b>		
G1	91,9 % (34/37)	100 % (33/33)
G4	66,7 % (2/3)	100 % (4/4)
G6	--	--

➔ 12 semaines sans RBV chez les patients naïfs et rechuteurs et 16 semaines avec RBV chez les patients non répondeurs de GT-1a

# Excellente RVS chez les patients co-infectés VIH/VHC dans les essais et la vraie vie

## C-Edge co-Infection Elbasvir / Grazoprevir 12 Semaines

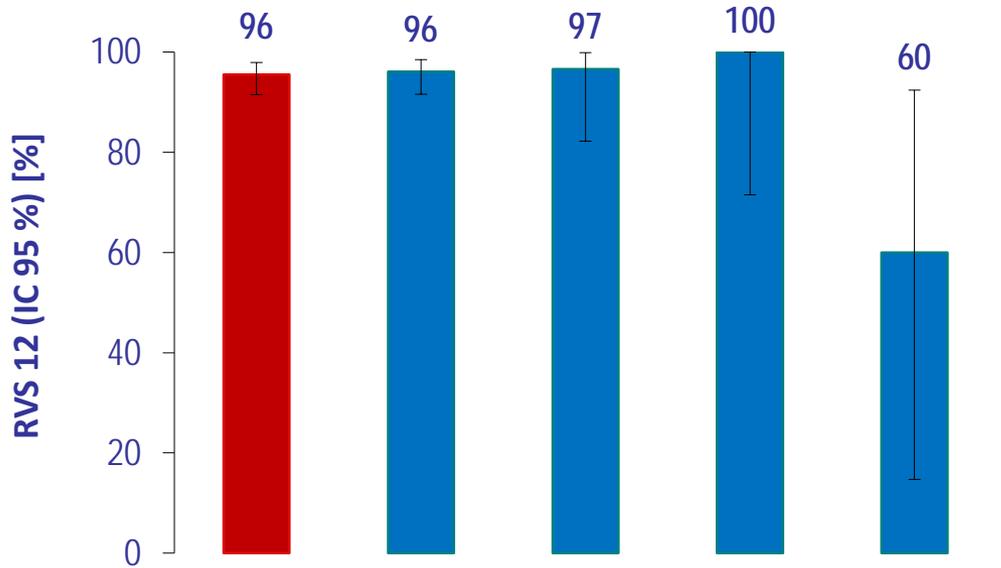


	All GT	GT1a	GT1b	GT4
Relapse, n (%)	5 (2.4)	4 (2.9)	0 (0)	1 (3.7)
Excluded				
Reinfection	2	1	1	0
LTFU or discontinued unrelated to VF	8	5	2	1

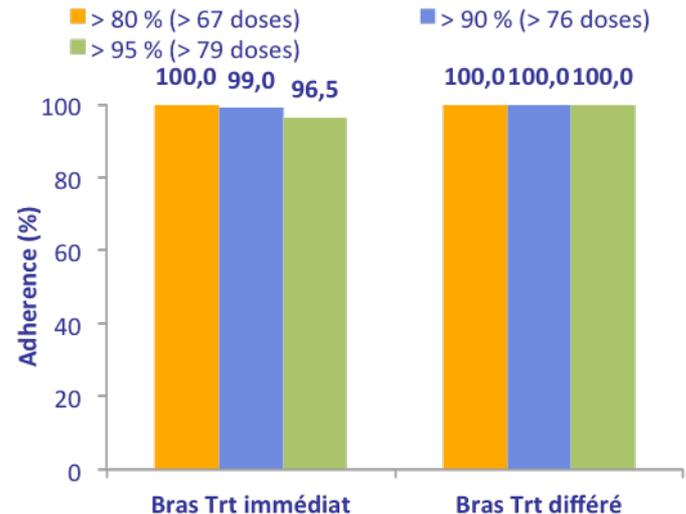
\*2 patients with GT6 infection were also included; both patients achieved SVR12. GT = genotype; LTFU = lost-to-follow-up

# Usagers de drogues actifs et substitués : enfin traités !

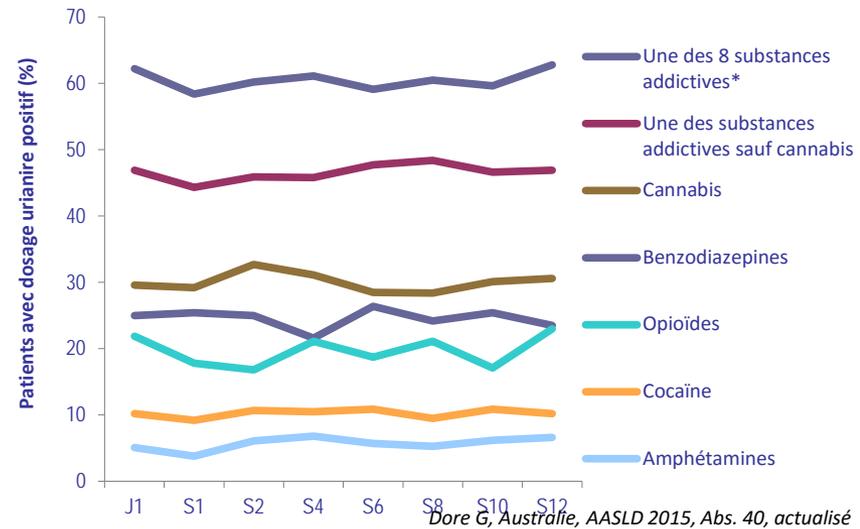
## RVS12



## Observance



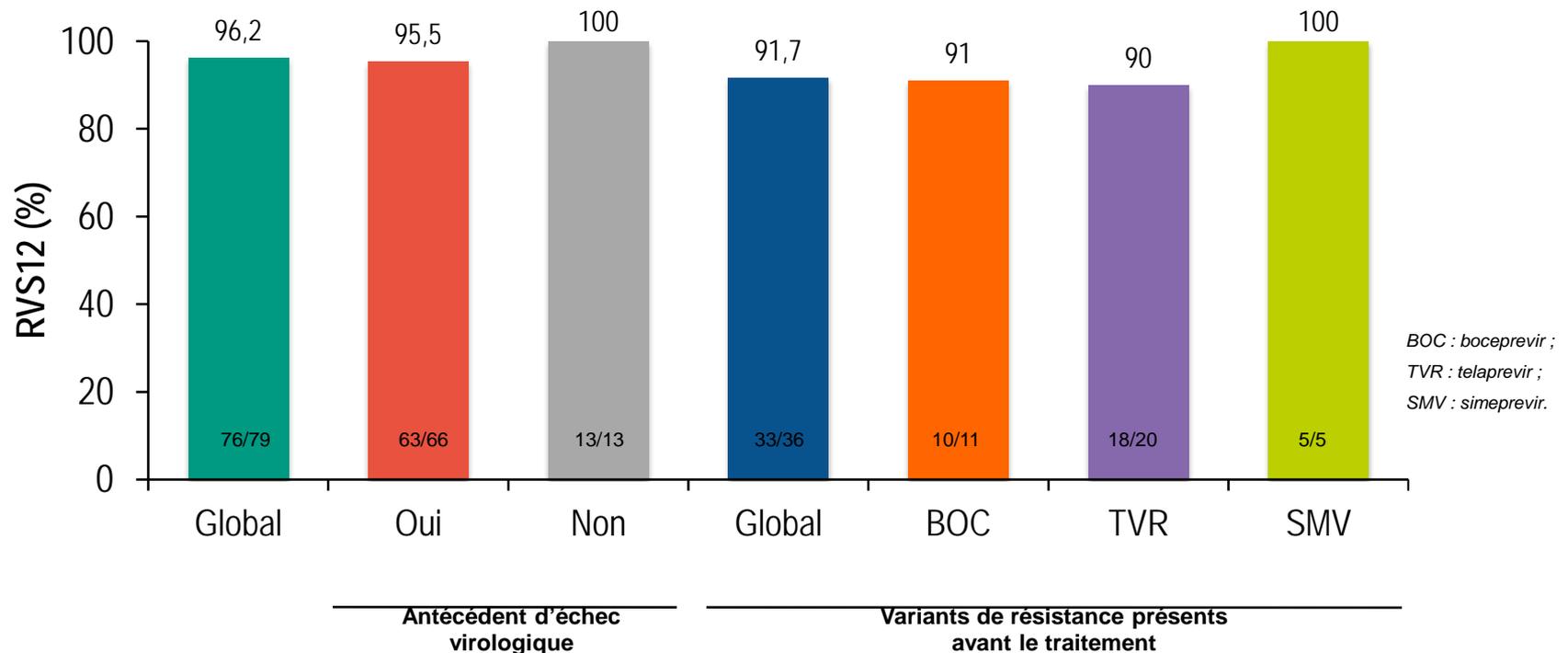
## Dosages urinaires substances addictives



	Tous	G1a	G1b	G4	G6
	189/198	147/153	28/29	11/11	3/5
Rechutes	7	4	1	0	2
Arrêts prématurés	2	2	0	0	0
Réinfections après RVS	5	3	0	0	2
Perdus de vue	3	1	1	1	0

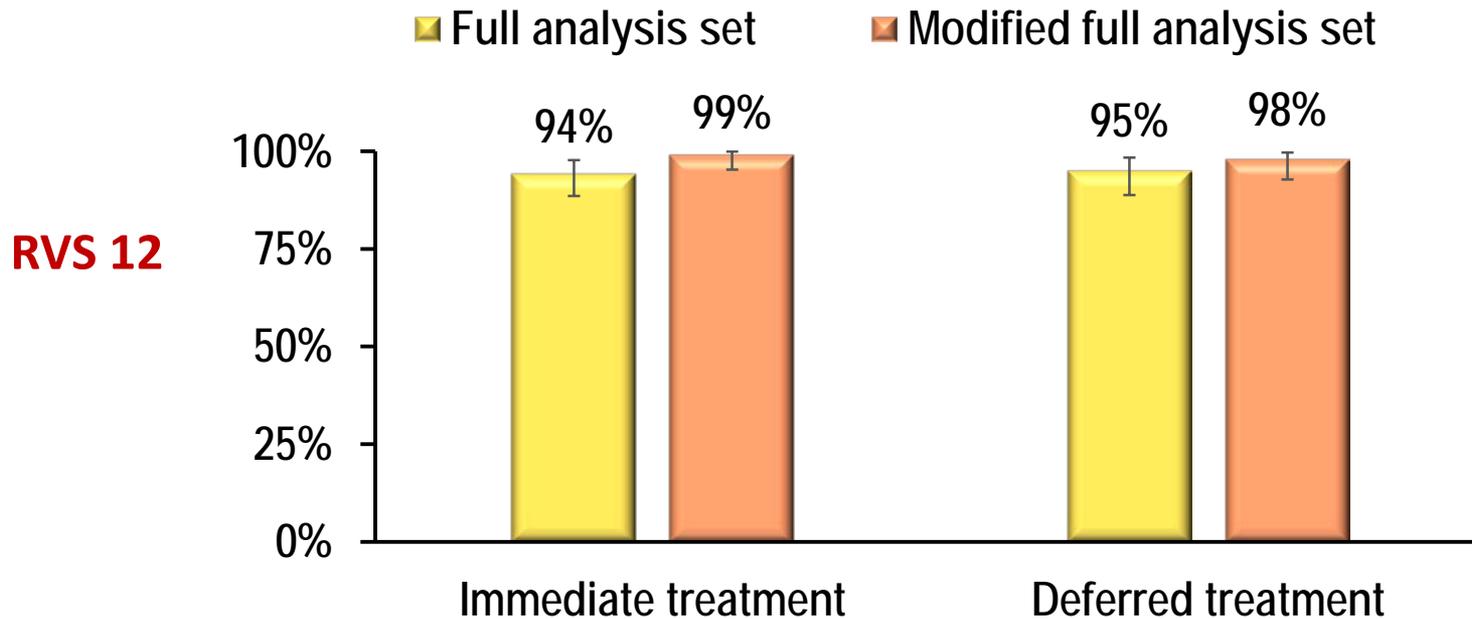
# Étude C-SALVAGE : grazoprevir/elbasvir chez les patients infectés par un génotype 1 et en échec à une combinaison incluant un AVD

- 79 patients déjà traités par interféron, ribavirine et AVD (boceprevir, telaprevir ou simeprevir [83 % en échec et 17 % d'arrêts prématurés pour effet indésirable]) traités par grazoprevir (100 mg/j)/elbasvir (50 mg/j) + ribavirine adaptée au poids
- 58 % d'hommes, 54 ans, 43 % cirrhotiques, infectés par un génotype 1a (38 %) ou 1 b (62 %), traités avec du boceprevir (36 %), telaprevir (54 %) ou simeprevir (10 %)



# C-SURFER : grazoprevir + elbasvir chez l'insuffisant rénal de G1 (1)

## Elbasvir / Grazoprevir 12 Semaines



	Immediate treatment		Deferred treatment	
Relapse	1 <sup>a</sup>	1	2 <sup>c</sup>	2
D/c unrelated to treatment	6 <sup>b</sup>	0	3 <sup>d</sup>	0

MFAS = primary efficacy analysis; Tx = treatment.

FAS was a secondary analysis

aNoncirrhotic, interferon-intolerant patient with HCV GT1b infection relapsed at

bLost to follow-up (n = 2), n = 1 each for death, noncompliance, withdrawal by subject,

cTwo patients in the DTG relapsed, both with G1a infection, relapsed at FW4 and FW12

dWithdrawal by subject, n = 1; AE, n = 1; death, n = 1.

# C-SURFER : grazoprevir + elbasvir

## chez l'insuffisant rénal de G1 : Effets indésirables >10% (2)

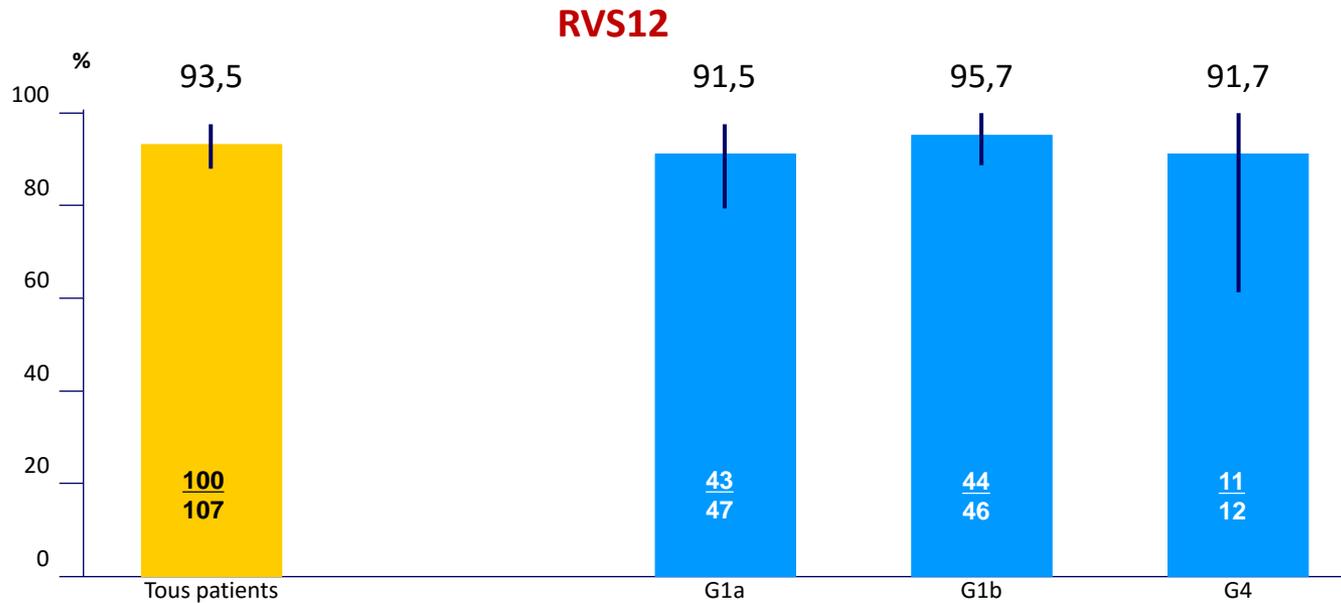
	EBR/GZR (ITG) (n = 111)	EBR/GZR (DTG) (n = 102)	Placebo (DTG) (n = 113)	Difference in % estimate ITG vs placebo (95% CI)
AEs, <sup>†</sup> n (%)	84 (75.7)	61 (59.8)	95 (84.1)	-8.3 (-18.9, 2.2)
Headache	19 (17.1)	7 (6.9)	19 (16.8)	0.3 (-9.6, 10.4)
Nausea	17 (15.3)	10 (9.8)	18 (15.9)	-0.6 (-10.3, 9.1)
Fatigue	11 (9.9)	9 (8.8)	17 (15.0)	-5.1 (-14.1, 3.7)
Insomnia	7 (6.3)	2 (2.0)	12 (10.6)	-4.3 (-12.2, 3.2)
Dizziness	6 (5.4)	5 (4.9)	18 (15.9)	-10.5 (-19.1, -2.6)
Diarrhea	6 (5.4)	5 (4.9)	15 (13.3)	-7.8 (-16.1, -0.2)
Serious AEs, n (%)	16 <sup>‡</sup> (14.4)	13 <sup>§</sup> (12.7)	19 (16.8)	-2.4 (-12.1, 7.3)
Discontinued due to an AE, n (%)	0 (0)	3 (2.9)	5 (4.4)	-4.4 (-10.0, -1.0)
Deaths, <sup>  </sup> n (%)	1 (0.9)	0 (0)	3 (2.7)	-1.8 (-6.7, 2.5)

SAE = serious adverse event.

<sup>†</sup>Reported in ≥10% of patients in either treatment group (ASaT).

<sup>‡</sup>1 SAE in the DTG (placebo) was considered drug-related (elevated lipase level).

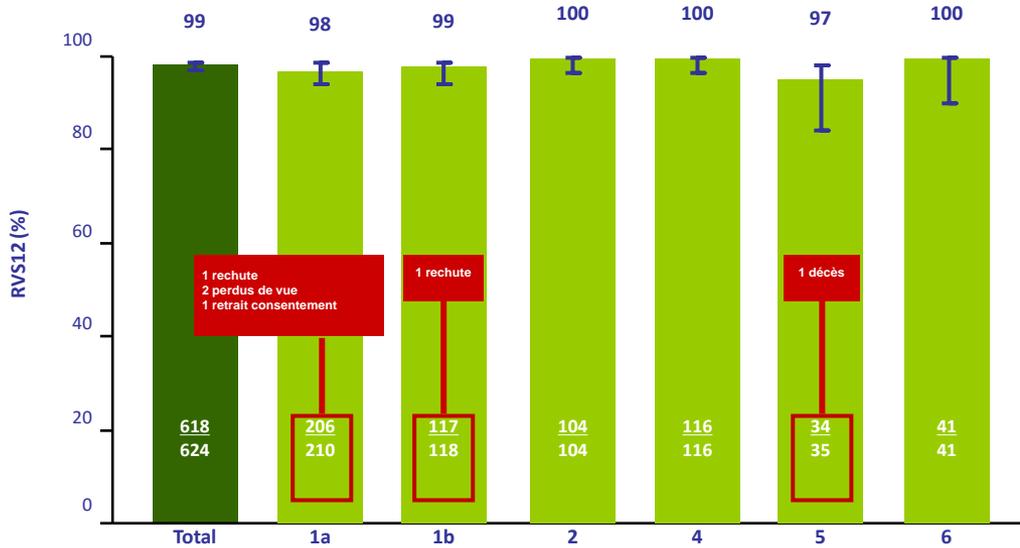
# Elbasvir/Grazoprevir chez des patients ayant une maladie héréditaire hématologique



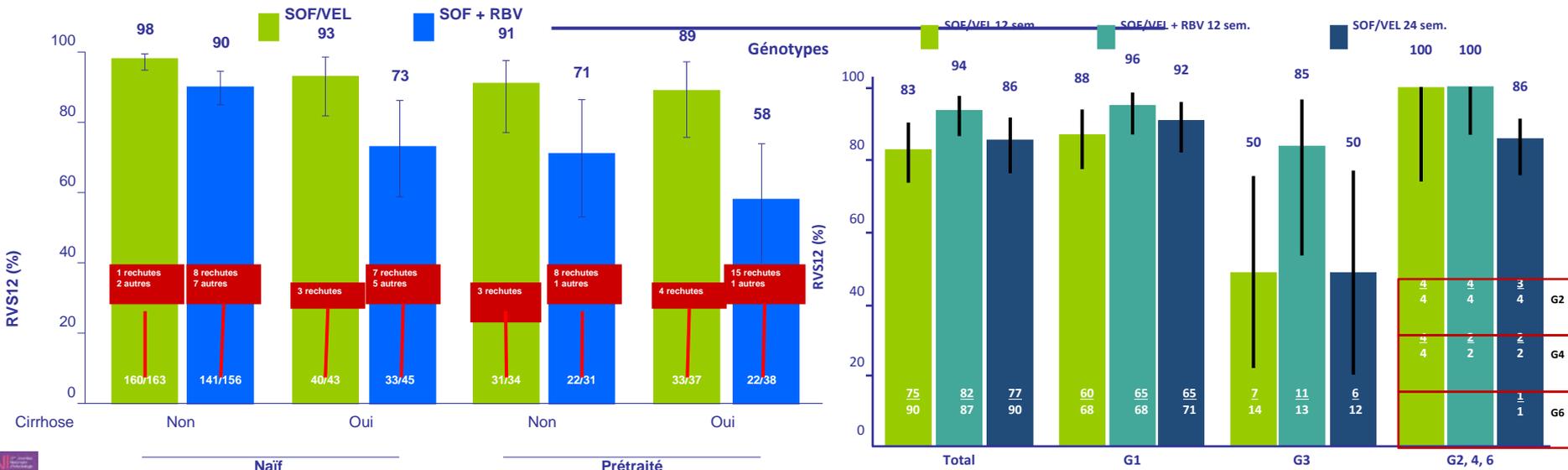
Echappement	0		0	0	0
Rechute	6		4	1	1
Perdu de vue/arrêt prématuré	1 <sup>†</sup>		0	1	0
RVS12 modifiée	100/106 (94,3 %)		43/47 (91,5 %)	44/45 (97,8 %)	11/12 (91,7 %)

# Sofosbuvir / velpatasvir : un comprimé pan génotypique

Génotype 3



Cirrhose décompensée

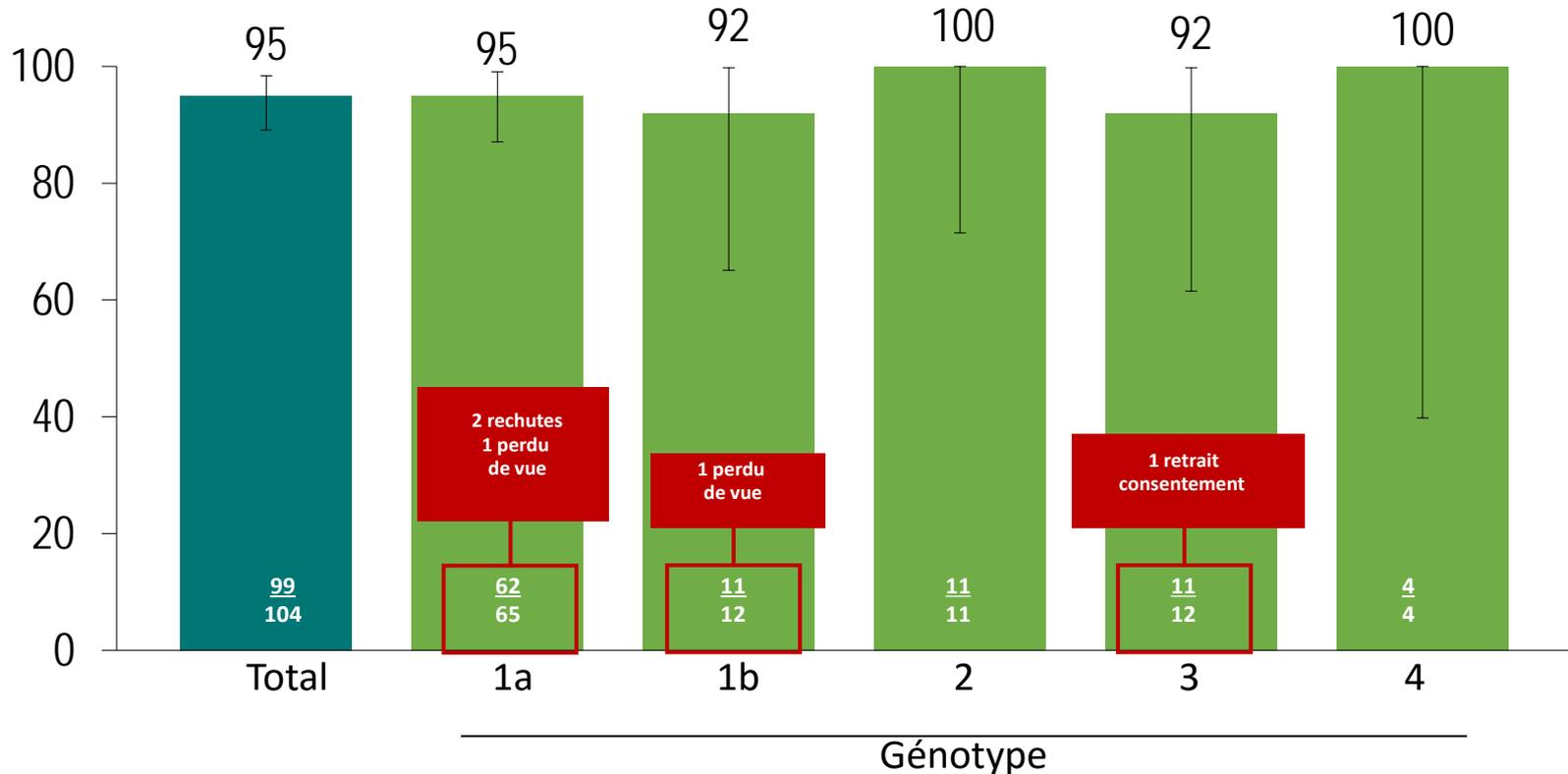


# ASTRAL-5 : SOF/VEL 12 semaines chez les patients co-infectés VIH-VHC

## Schéma thérapeutique



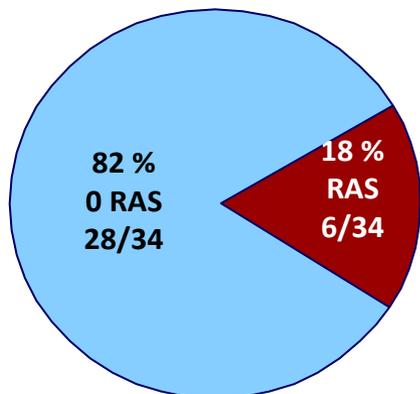
## RVS12 en fonction du génotype



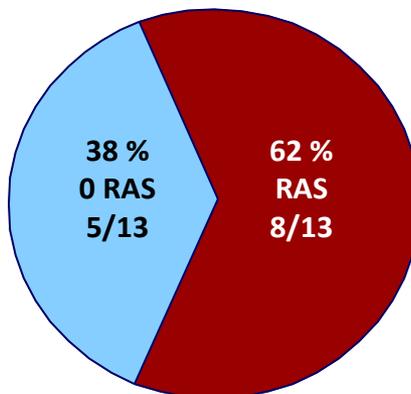
# SOF/VEL + RBV 24 semaines : une bonne option de retraitement chez les patients en échec d'anti-NS5A, mais pas pour les génotypes 3 (2)

## RVS en fonction des RAS

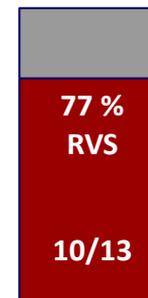
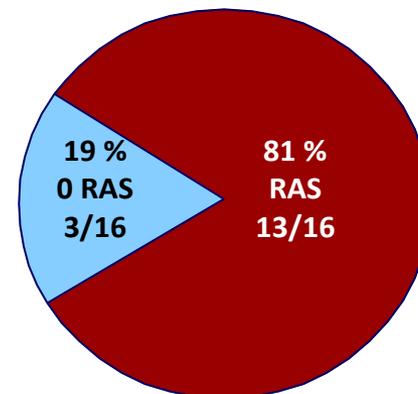
G1 (n = 34)



G2 (n = 13)

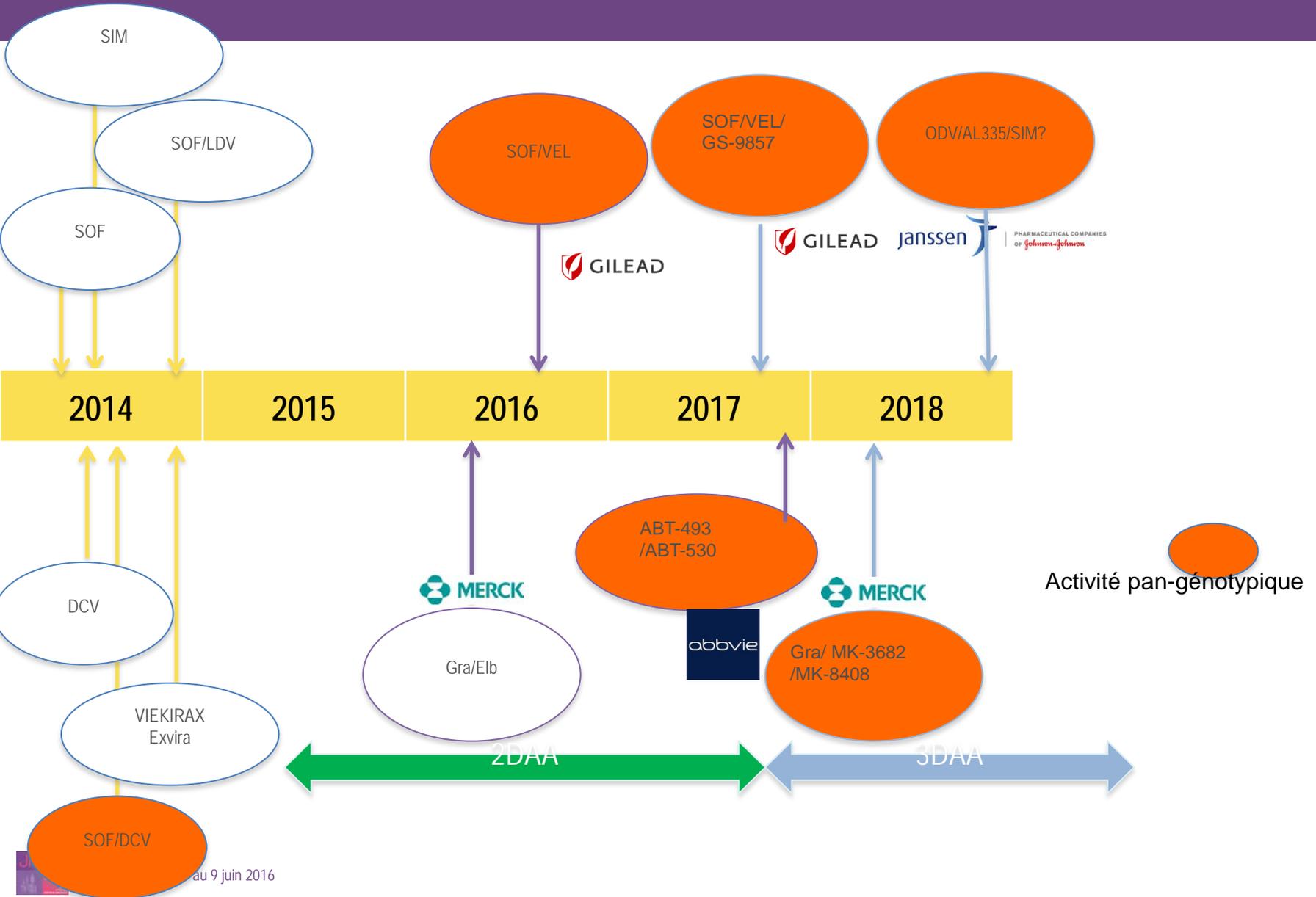


G3 (n = 16)

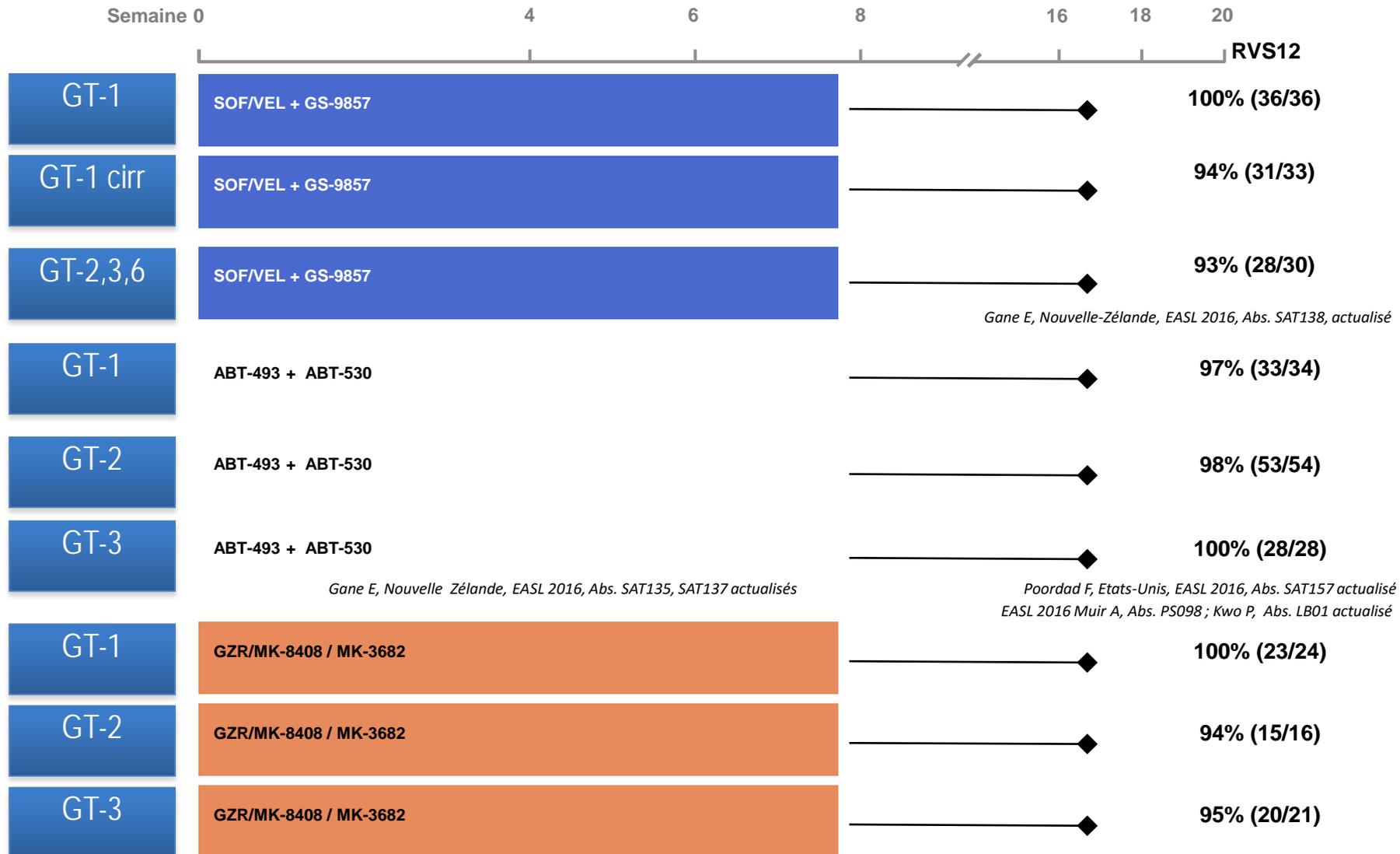


- 11/13 patients G3 avec mutation Y93H ; 9 (82 %) RVS12+
- 5 patients avec 2 mutations NS5A ; 5 RVS12+
- 3 patients mutations NS3 ; 3 RVS12+

# Les Futures combinaisons (AMM)

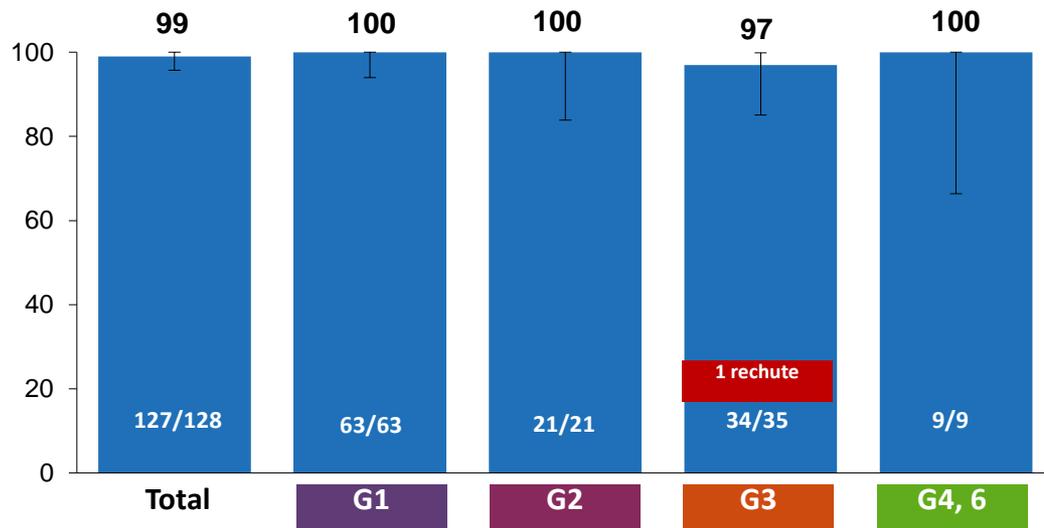


# Des traitements plus courts (8 semaines)



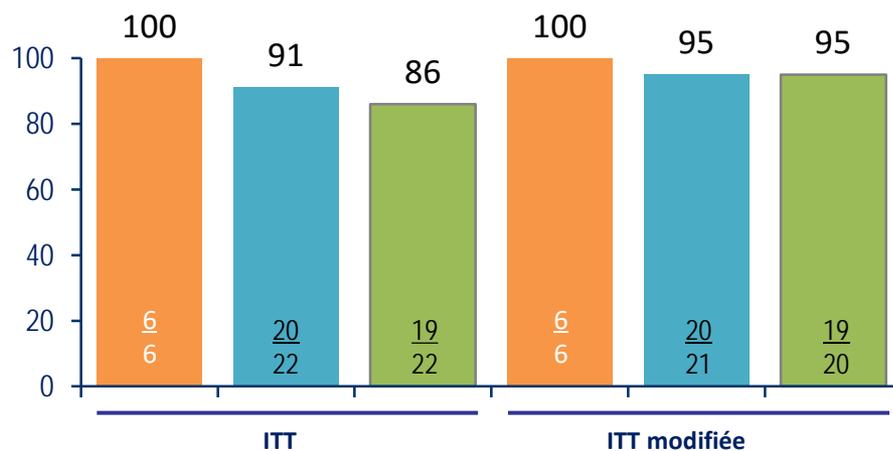
# Le traitement des patients en échec des AVD

## RVS12



**SOF/ VEL/ GS-9857**  
**12 semaines**

*Lawitz E, Etats-Unis, EASL 2016, Abs. PS008 actualisé*



**ABT-493 / ABT-530**  
**12 semaines**

*Poordad F, Etats-Unis, EASL 2016, Abs. GS11 actualisé*

# Conclusion

- Une excellente efficacité avec de nombreux traitements
- Des durées de traitement plus courtes
- Les patients cirrhotiques GT-3 restent un problème
- La gestion des échecs devrait être plus facile
- Le traitement pour tous les patients est maintenant possible à court terme en France