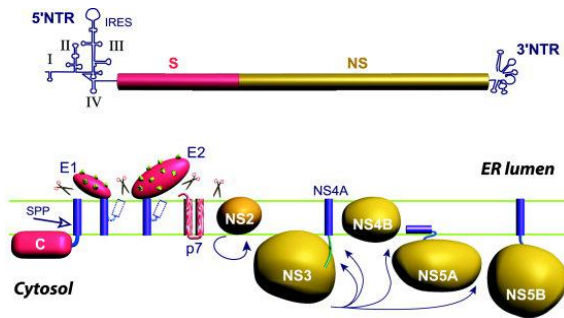


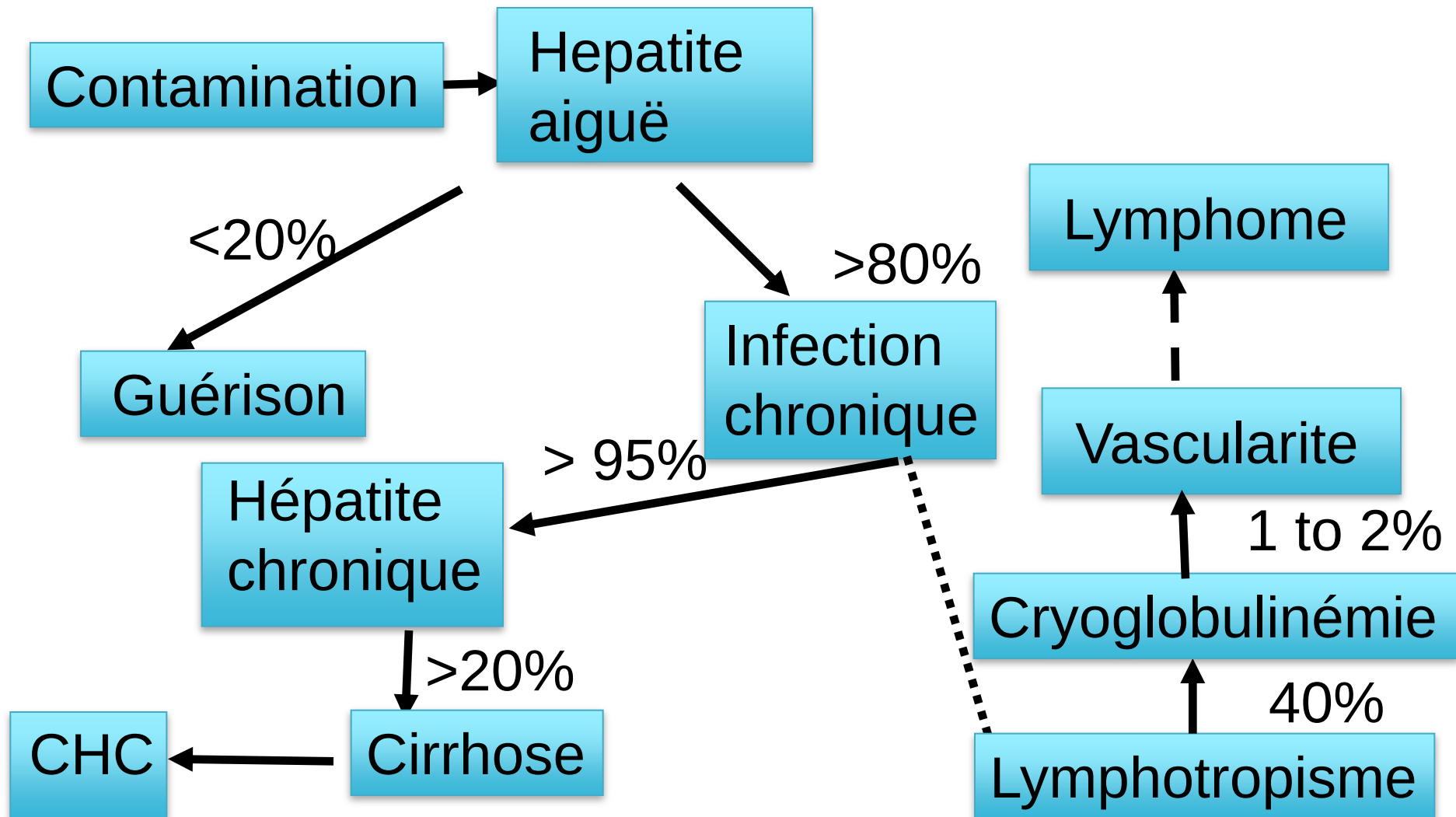
Traitement de l'Hépatite C en phase d'évaluation avec et sans Interféron



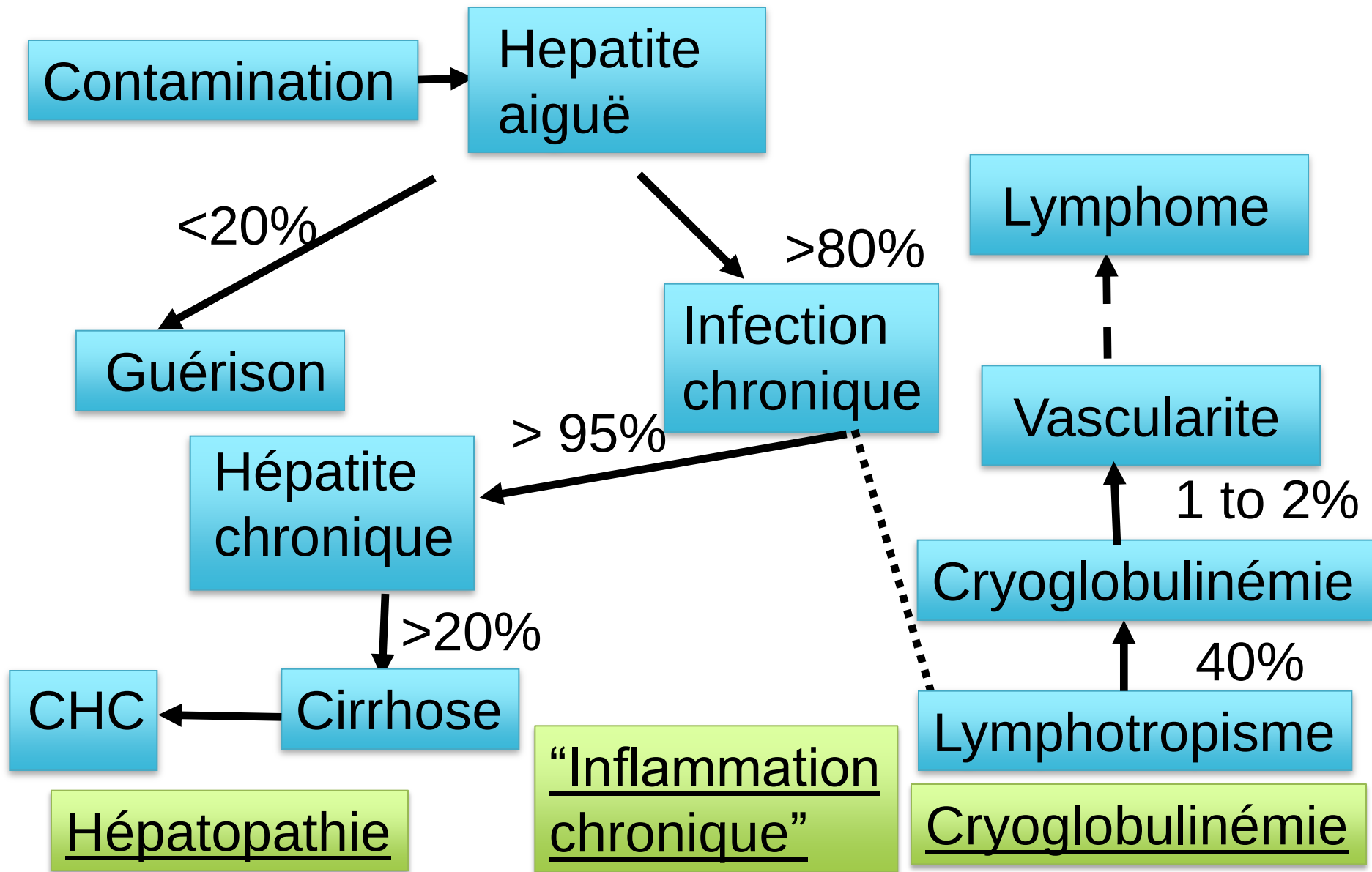
Stanislas Pol, MD, PhD
Unité d'Hépatologie et Inserm U-1016
Hôpital Cochin, Paris, France
stanislas.pol@cch.aphp.fr

Paris, 14.10.2013

Histoire naturelle de l'infection virale C



Histoire naturelle de l'infection virale C



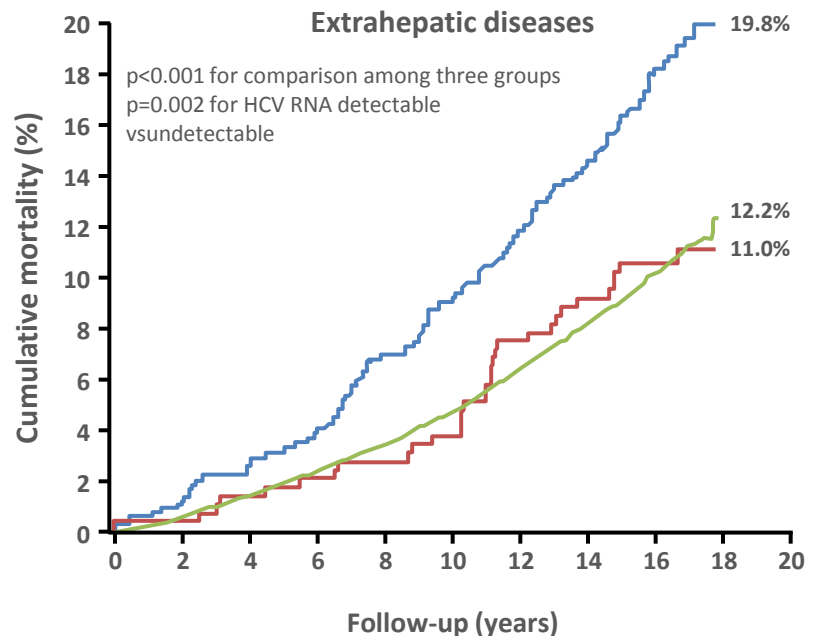
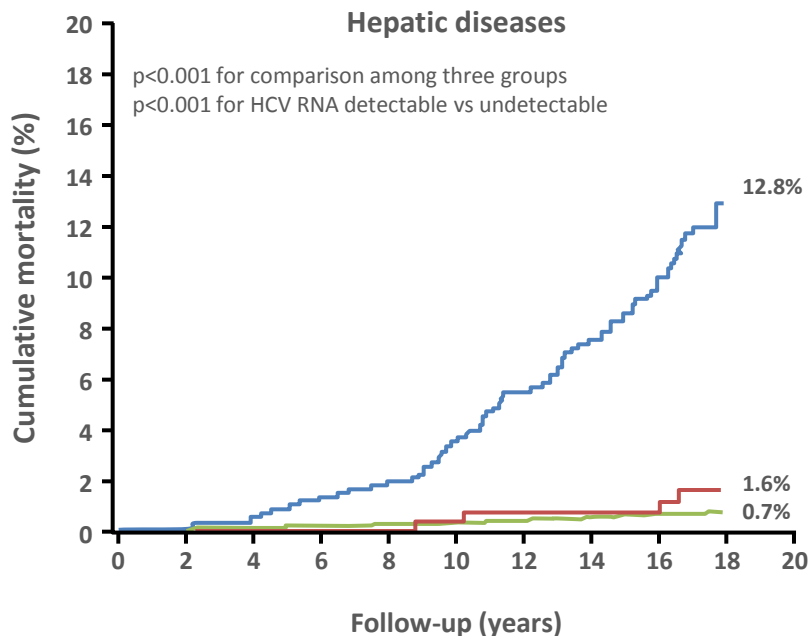
L'infection active par le VHC est un facteur de mortalité hépatique et extra-hépatique

The REVEAL HCV Cohort Study

23820 adults, Taiwan

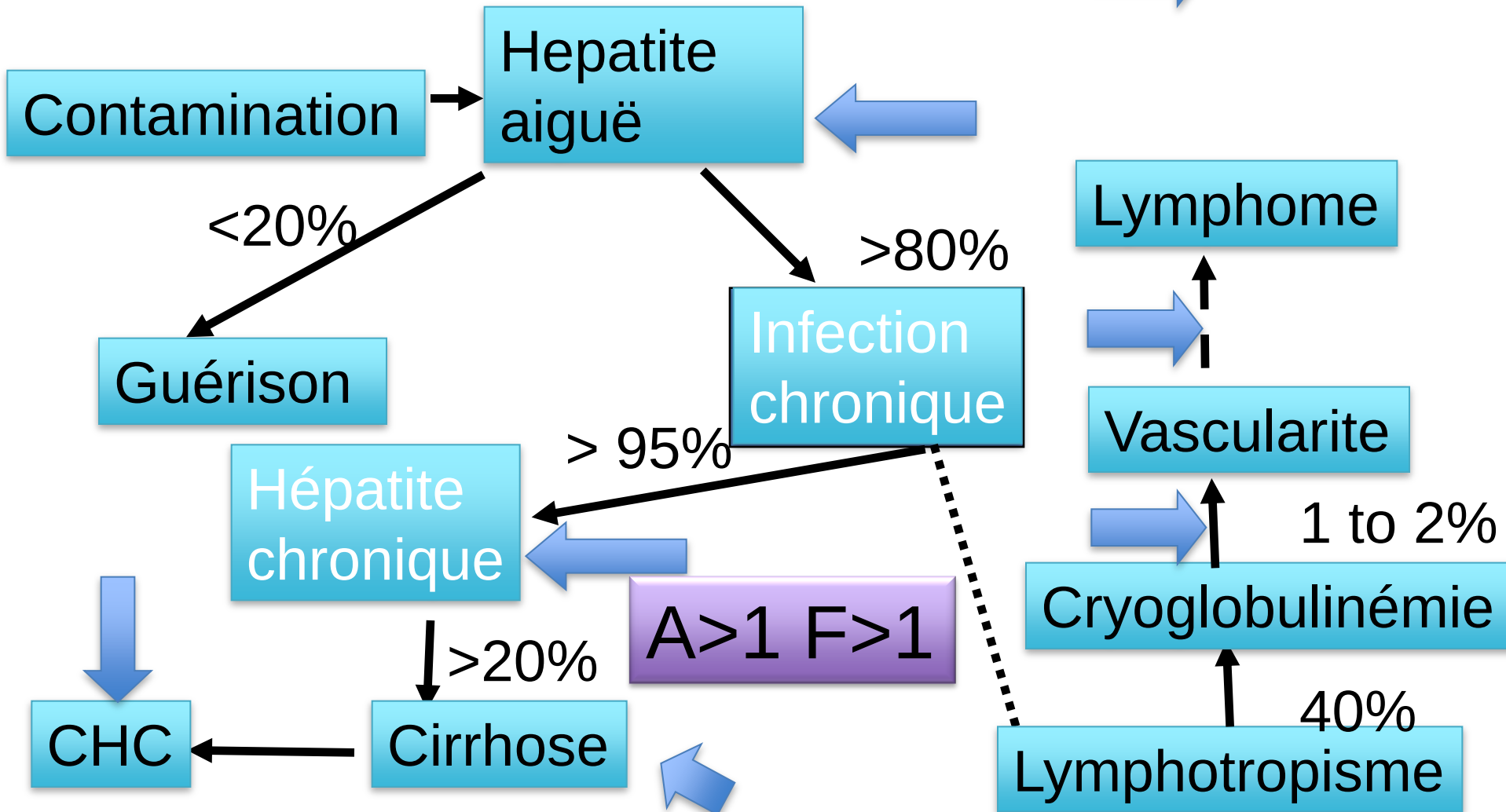
1095 anti-HCV positive; 69.4% with detectable HCV RNA

- HCV seropositive, HCV RNA detectable
- HCV seropositive, HCV RNA undetectable
- HCV seronegative



Histoire naturelle de l'infection virale C

Moments où traiter →



Traitement de l'hépatite chronique C

Recommandations thérapeutiques

Génotype 2 ou 3

Ribavirine 800 mg
+ PEG Interferon
180 μ g α 2a ou 1,5 μ g
 α 2b /sem 24 sem.

Prédicteurs de réponse:
Syndrome métabolique
Infections associées VIH, VHB
Activité/Fibrose
Génétique: Genre, IL28B
Génotype/sous-type
RVR

RVS
=
70-85%

Génotype 1 ou 4

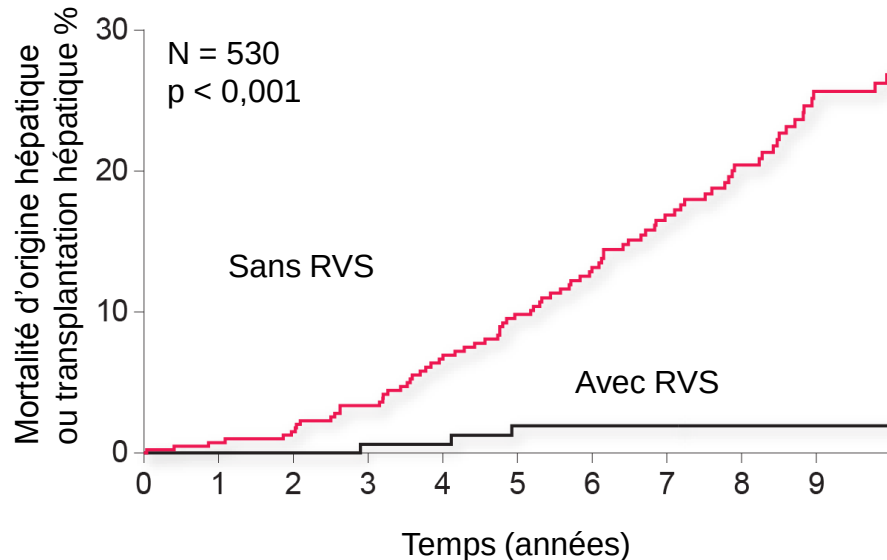
Ribavirine 1000-1200 mg
+ PEG Interferon 180 μ g α 2a
ou 1,5 μ g α 2b /sem 48 sem.*

RVS
=
45 et 65%

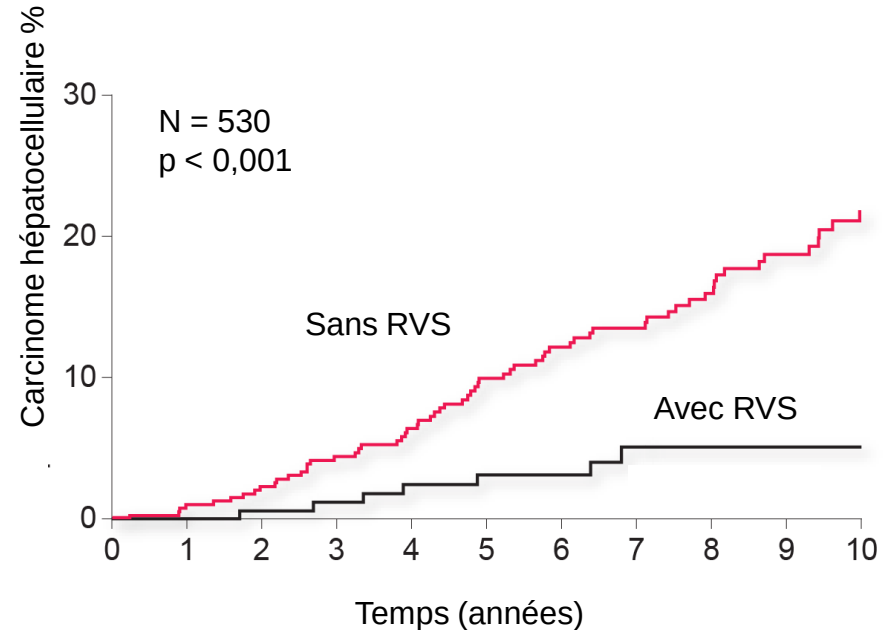
*72sem. si > 2 log à S12 et PCR – à S24

La RVS réduit la mortalité d'origine hépatique et du CHC

Mortalité d'origine hépatique ou transplantation hépatique



Carcinome hépatocellulaire

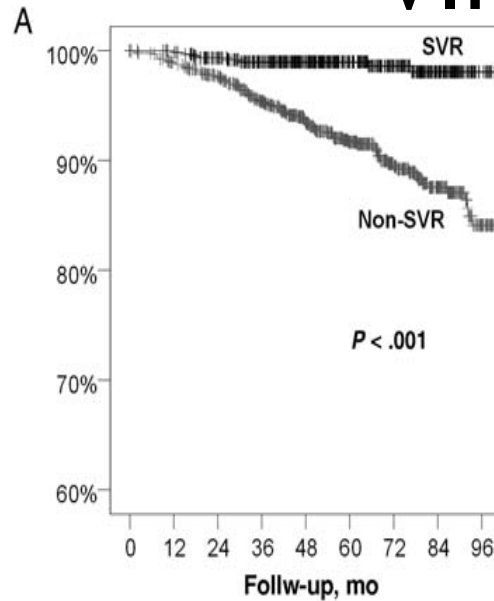


RVS: réponse virologique soutenue

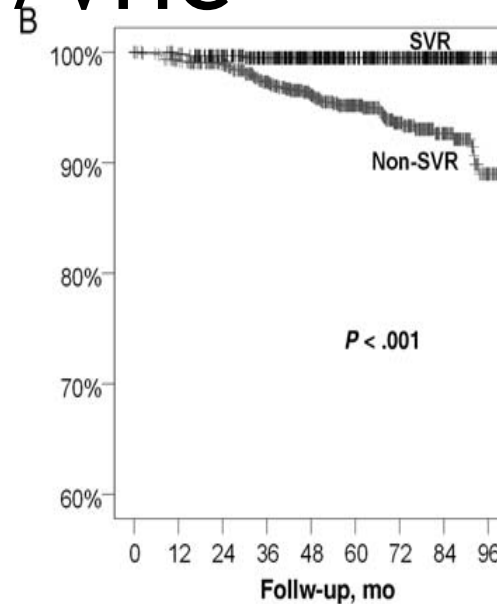
Van der Meer AJ, et al. *JAMA* 2012;308(24):2584-93.

RVS et bénéfices chez les co-infectés VIH/VHC

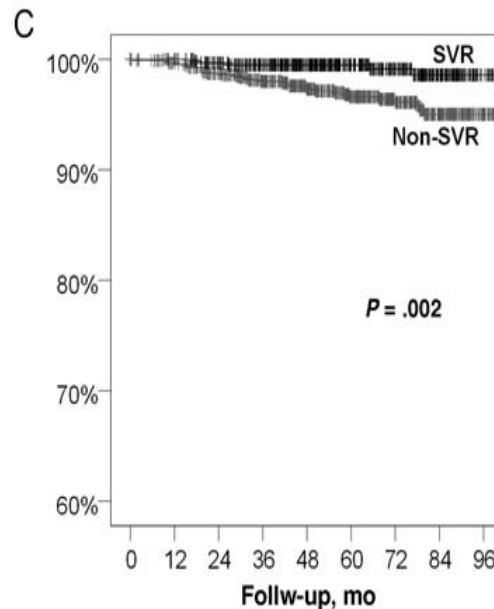
Overall deaths



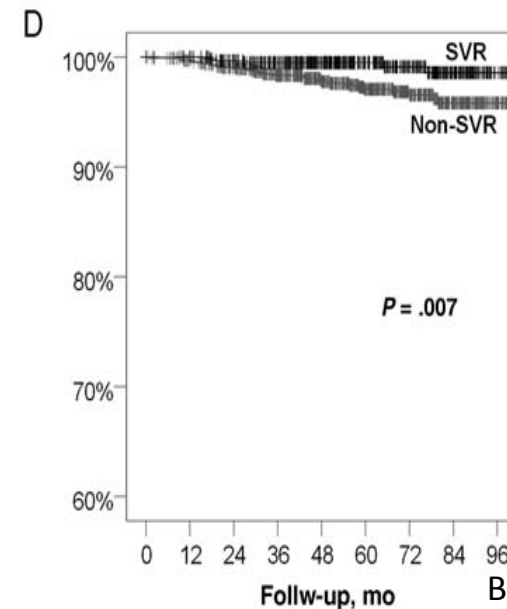
Liver-related deaths



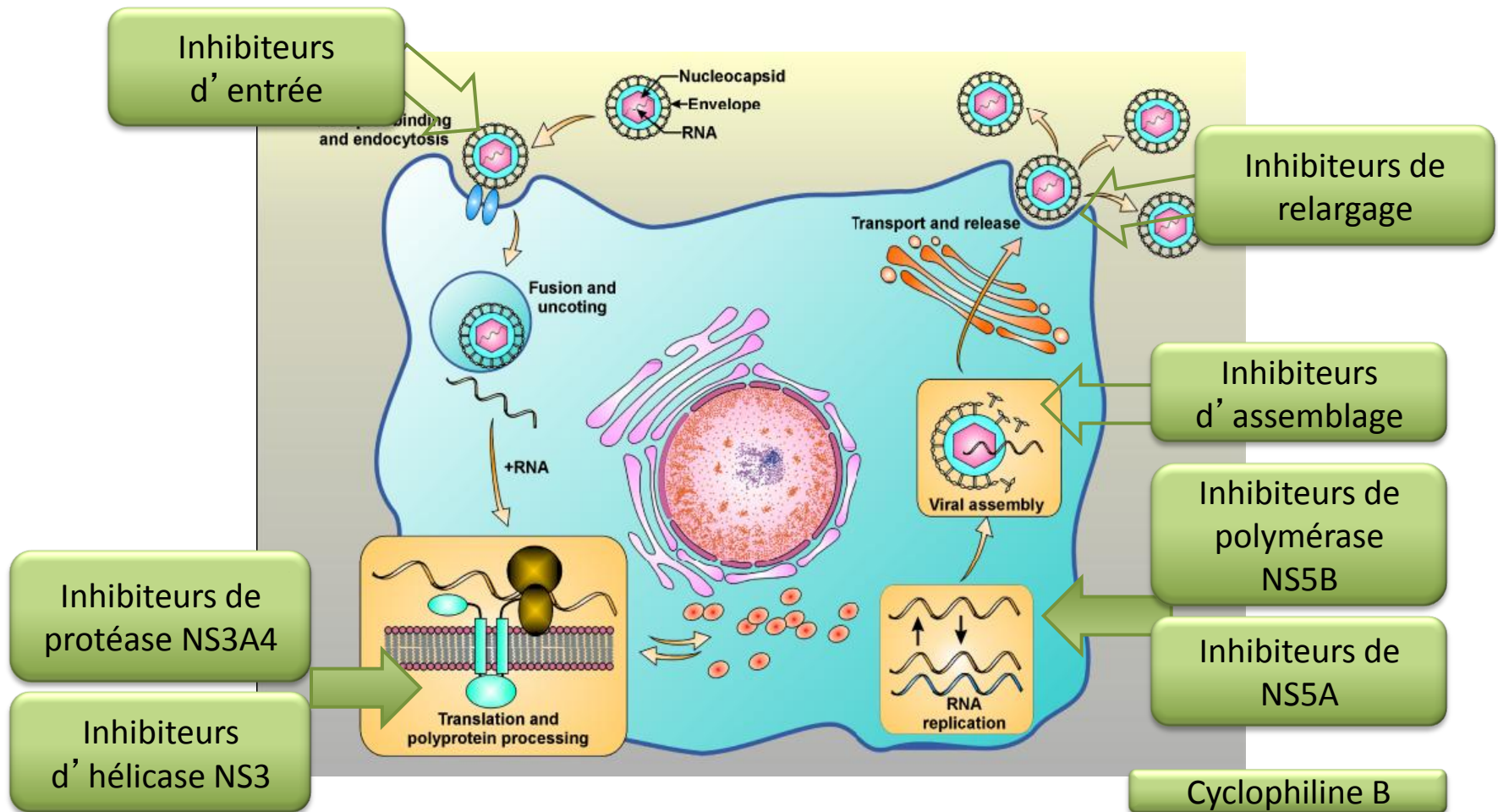
Non-liver
related deaths



Non-liver and
non-AIDS
related deaths



Les cibles potentielles des antiviraux



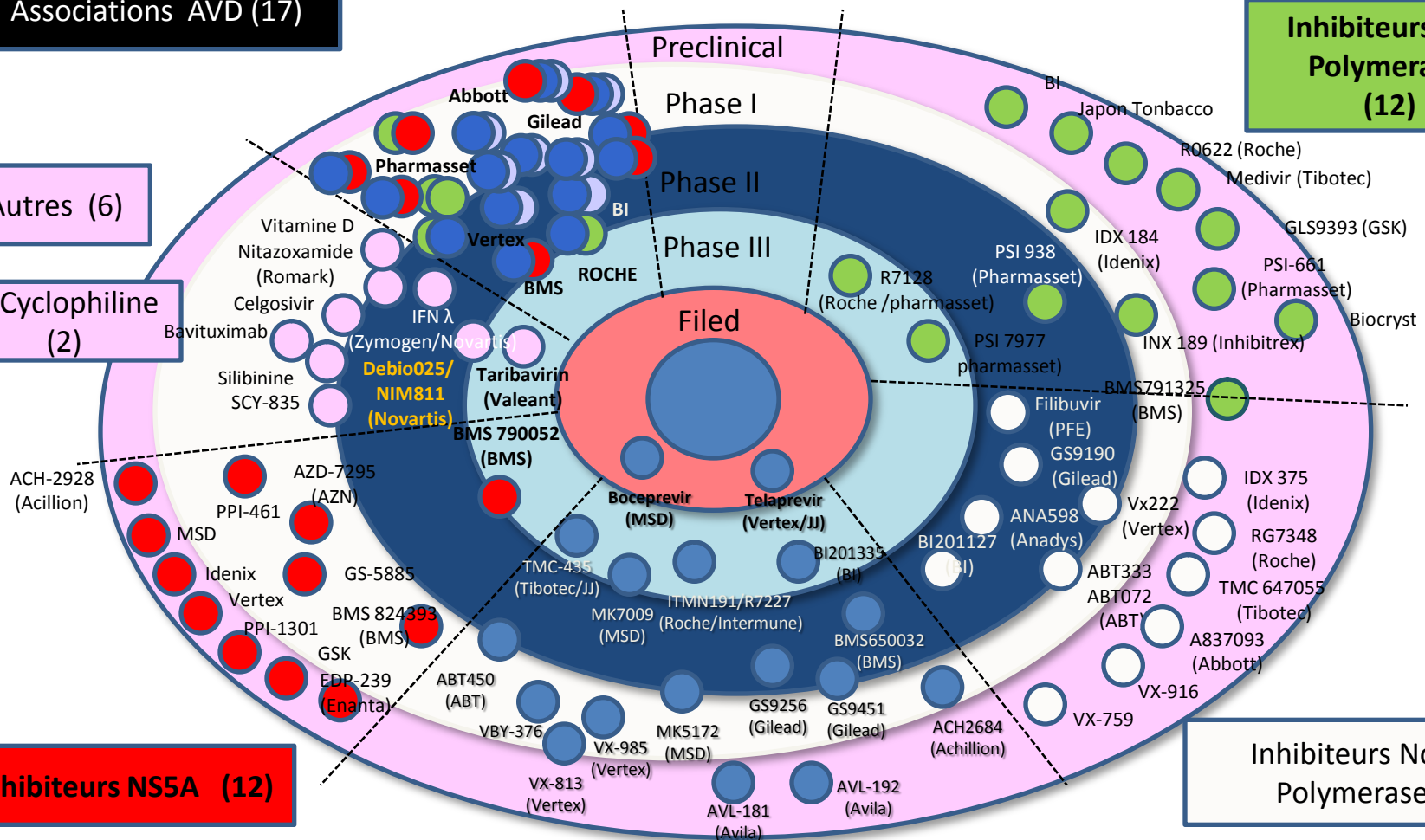
Le Futur est prometteur

Associations AVD (17)

Autres (6)

I. Cyclophiline
(2)

Inhibiteurs Nuc
Polymerase
(12)



Inhibiteurs Non Nuc
Polymerase (12)

Traitement de l'hépatite chronique C

2012

2017

2020

> 2020

RVP

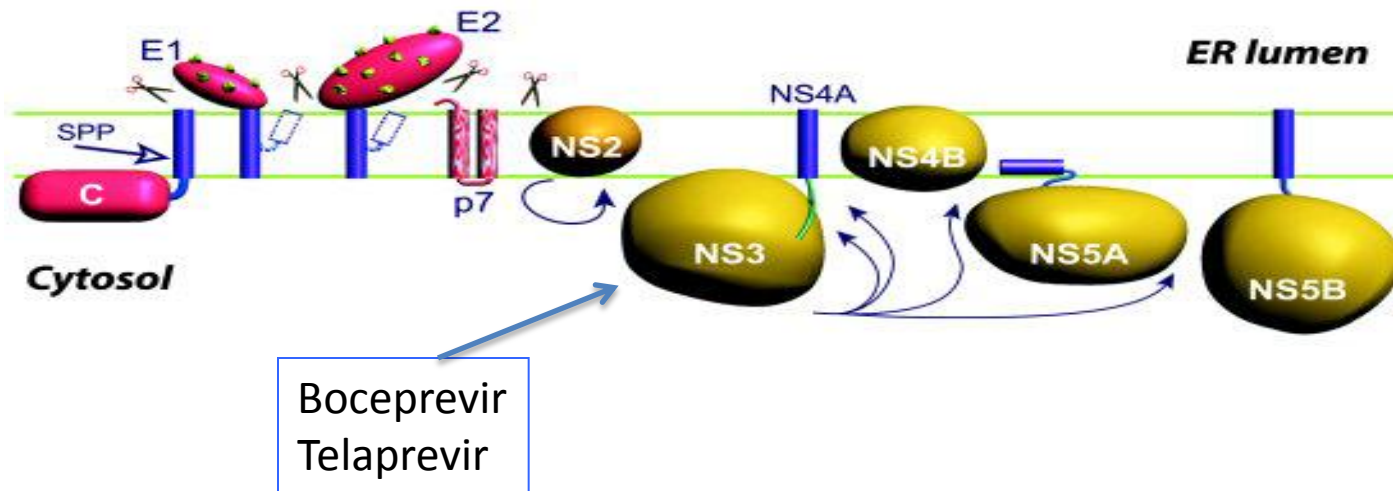
Combinaison PEG-IFN – RBV

Traitements avec IFN

45%

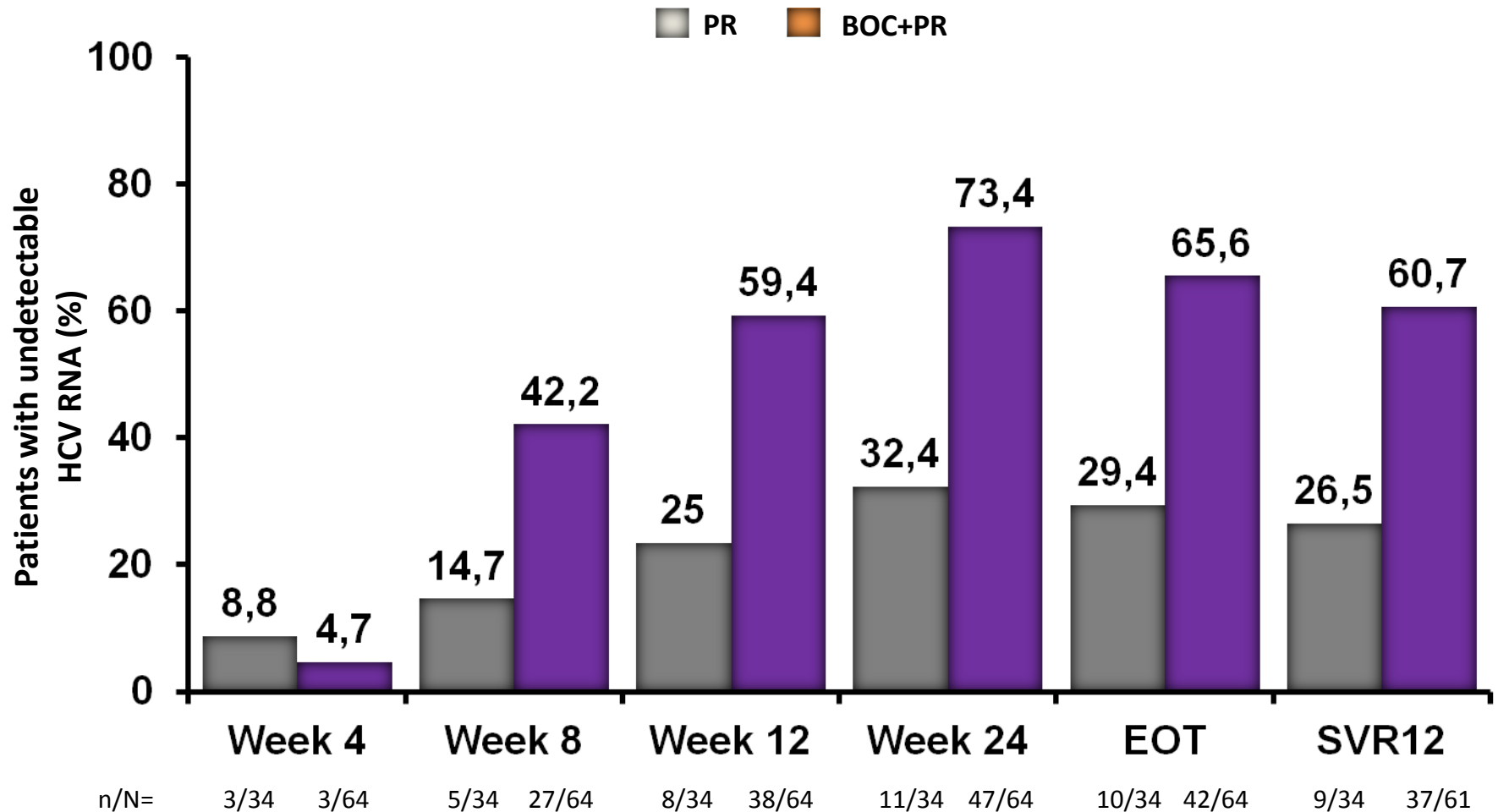
DAA de l'AMM

75%

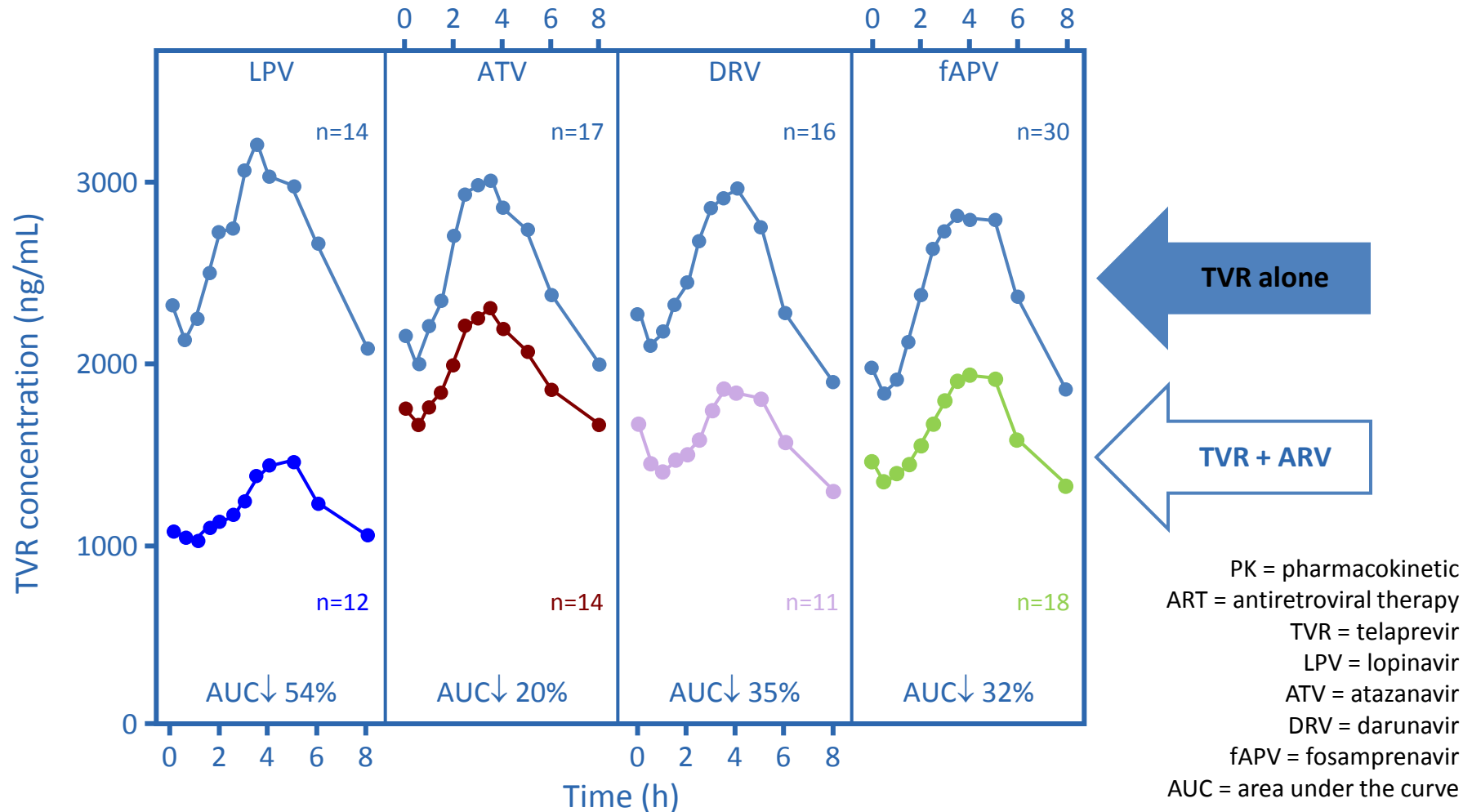


Boceprevir et co-infection: naïfs G1

Boceprevir plus Peg-IFN/RBV for the treatment of HCV/HIV co-infected patients:
virologic response over time*



Interactions ARV sur Telaprevir



...previr et co-infection: essais en cours et à venir

Telaprevir

Boceprevir

Clinical studies

- INSIGHT (Janssen)
- Study 115 (Vertex)
- HPC3005 (Janssen)
- ANRSHC26 (IIS: ANRS)

- Co-infection versus mono-infection (IIS: NIAID)
- NIAID Phase 3 (IIS: NIAID)
- ANRS pilot (IIS: ANRS)

DDI studies

- Telaprevir and boceprevir DDI with dolutegravir (ViiV)
- Telaprevir and boceprevir DDI with maraviroc (ViiV)

Based on data available online at clinicaltrials.gov (accessed 5 Sept 2012)

DDI: drug-drug interaction; IIS: investigator-in

Traitement de l'hépatite chronique C

2012

2017

2020

> 2020

RVP

Combinaison PEG-IFN – RBV

Traitements avec IFN

45%

Nouveaux DAAs

75-95%

Simeprevir

Faldaprevir
Deleobuvir

Sofosbuvir

Daclatasvir
Asunaprevir

MK...

VX...

Mericitabine

Traitement de l'hépatite chronique C

2012

2017

2020

> 2020

RVP

Combinaison PEG-IFN – RBV

Traitements avec IFN

45%

Nouveaux DAAs

75-95%

Simeprevir

Faldaprevir
Deleobuvir

Sofosbuvir

Daclatasvir
Asunaprevir

MK...

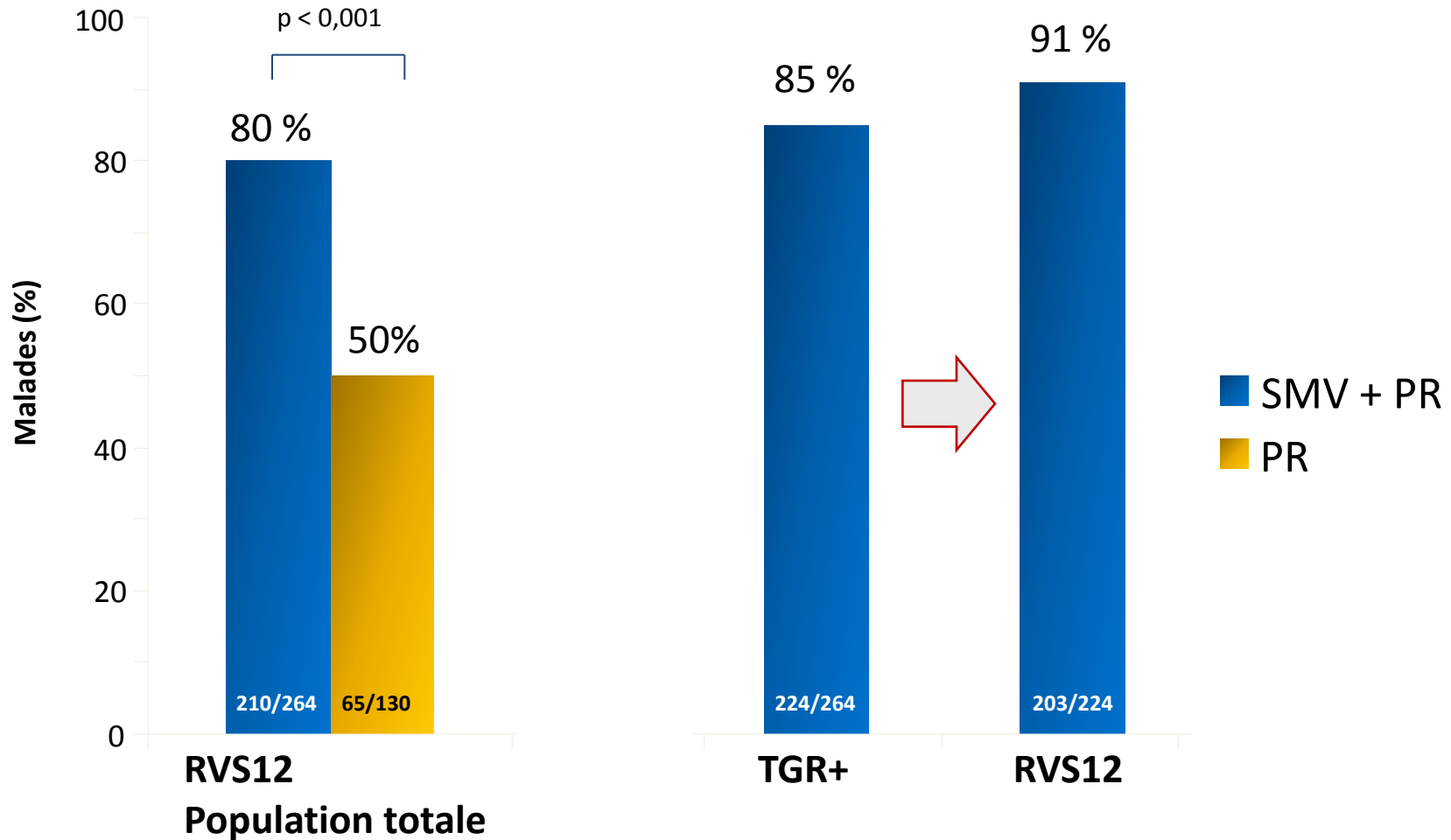
VX...

Mericitabine

- Plus efficaces
- Mieux tolérés
- Une à 2 gélules

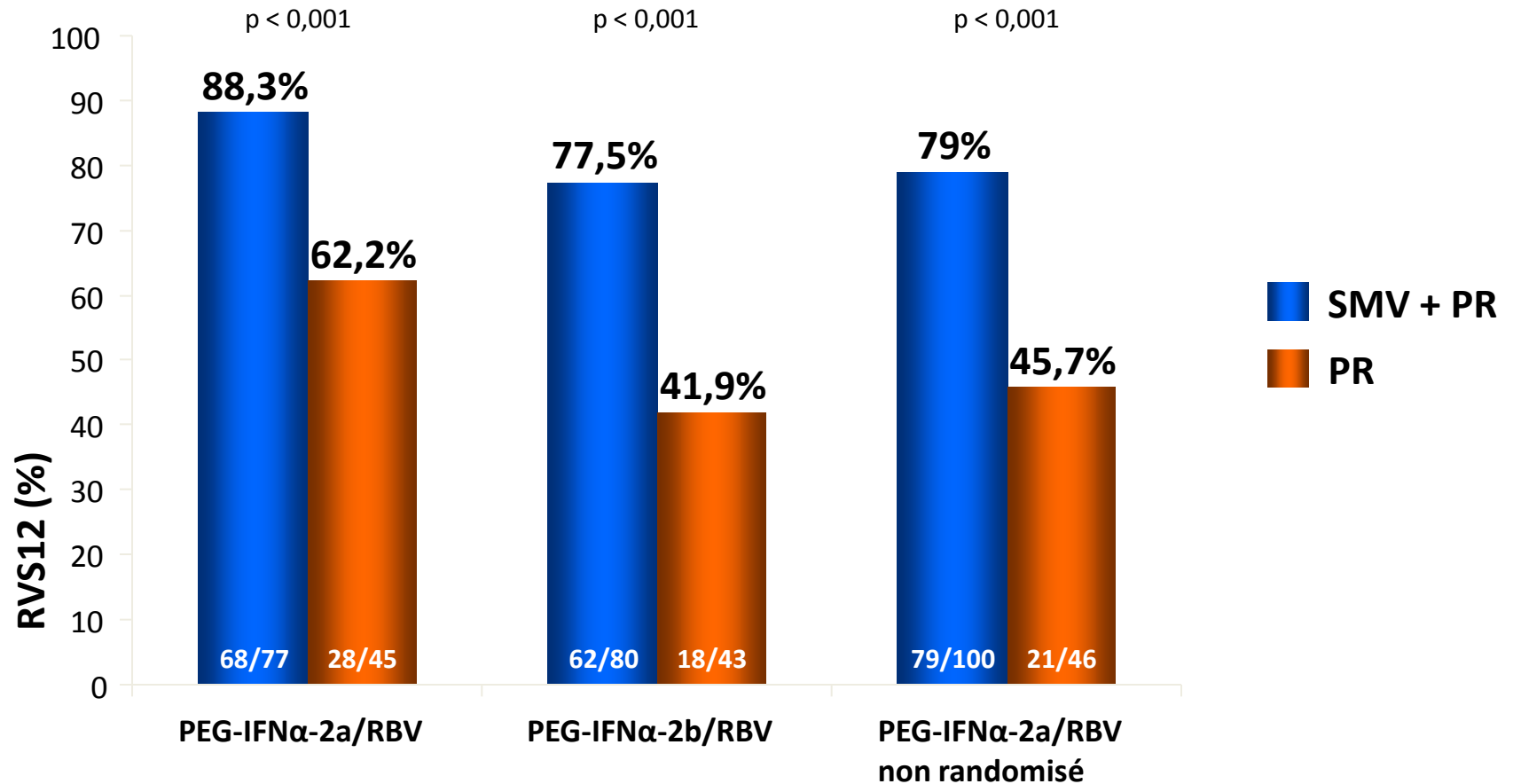
QUEST-1 : trithérapie avec le simeprevir chez les malades naïfs de génotype 1

Réponse virologique



QUEST-1 : trithérapie avec le simeprevir chez les malades naïfs de génotype 1

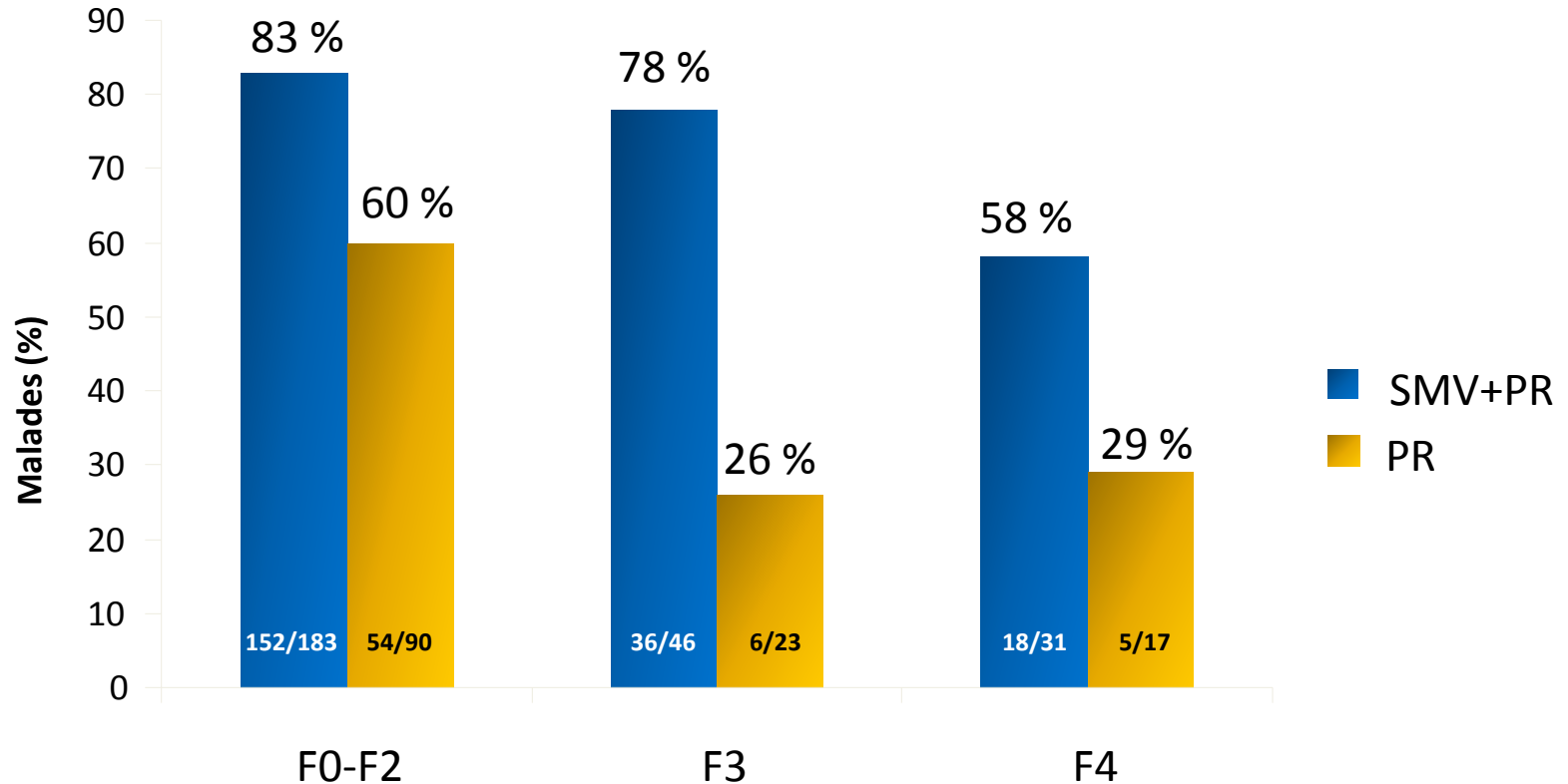
Réponse virologique en fonction du PEG-IFN α utilisé



➔ La trithérapie SMV/PR est significativement supérieure à la bithérapie PR quel que soit le PEG-IFN utilisé

QUEST-1 : trithérapie avec le simeprevir chez les malades naïfs de génotype 1

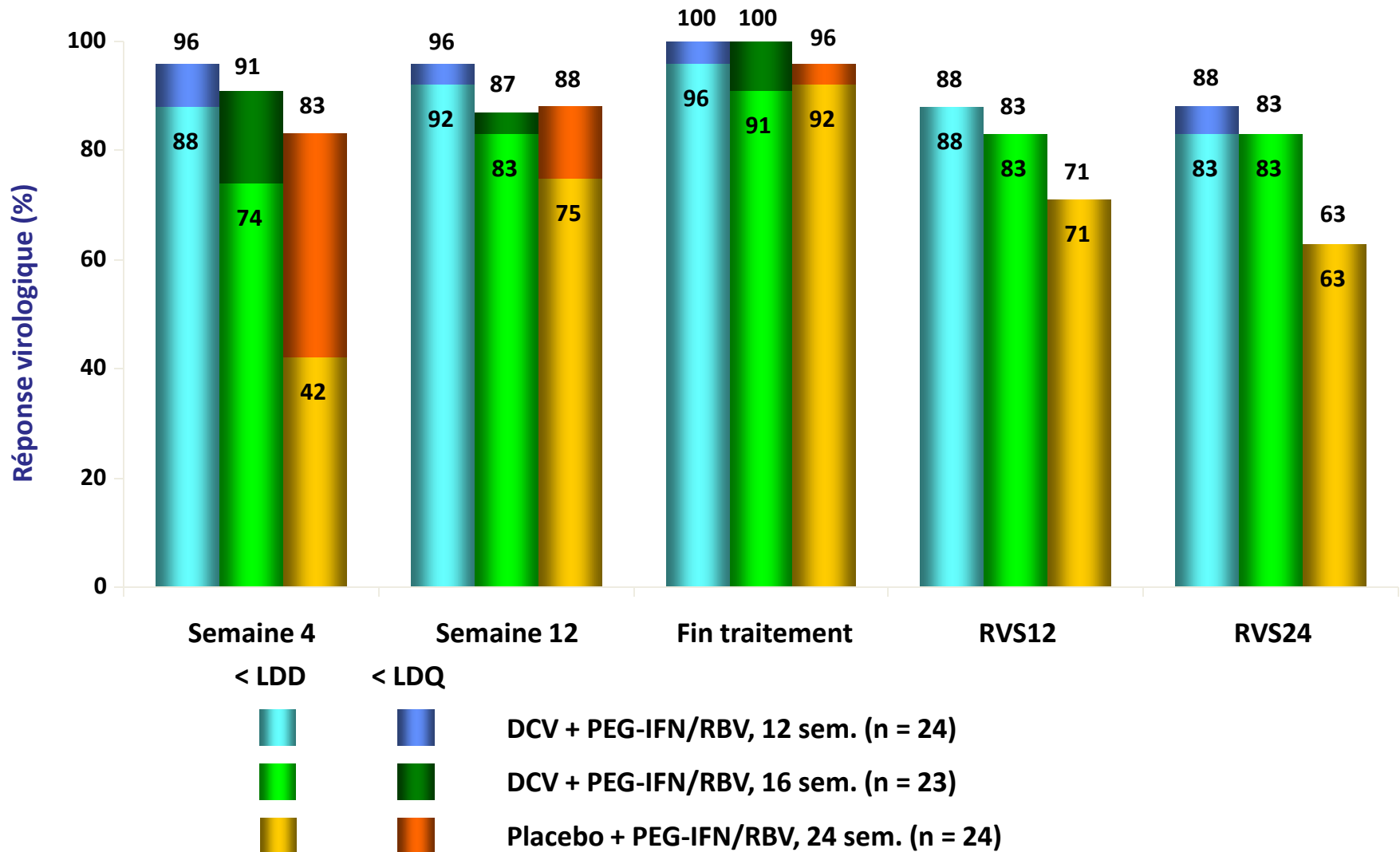
Réponse virologique en fonction du stade de fibrose



➔ Supériorité de la trithérapie, quel que soit le stade de fibrose

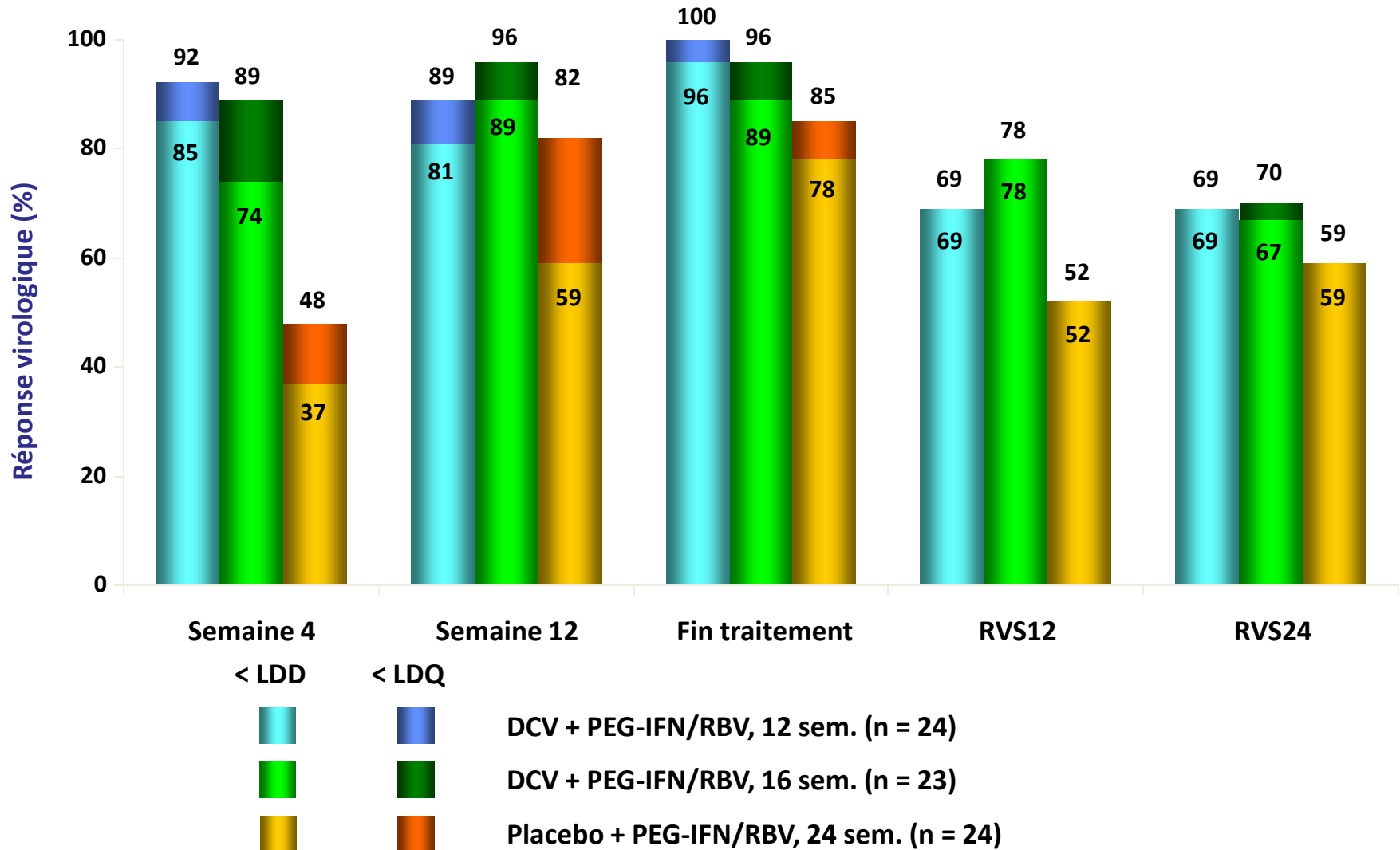
COMMAND 2/3 : PEG-IFN + RBV + daclatasvir versus PEG-IFN + RBV

Réponse virologique (ITT) - Génotype 2

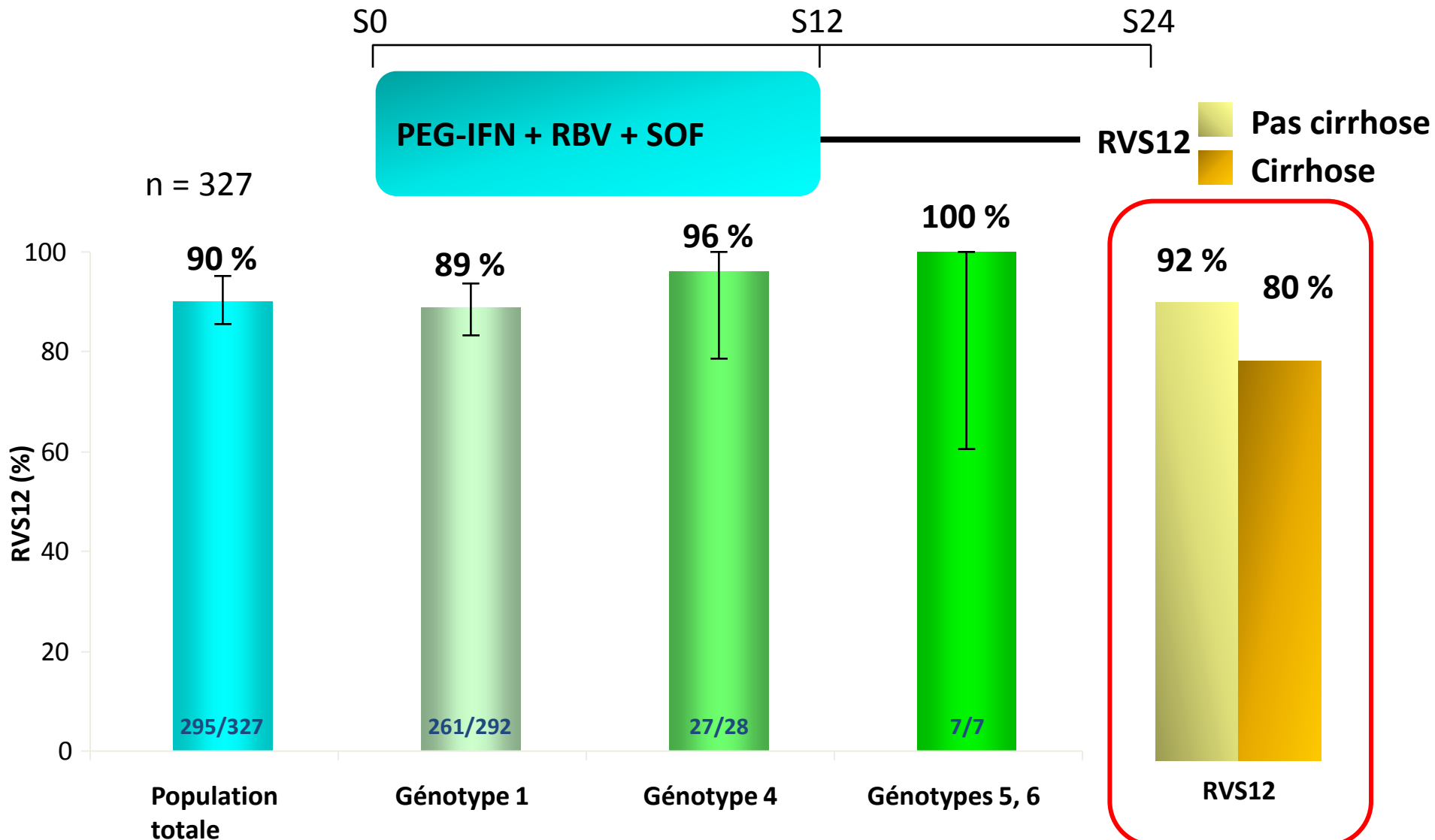


COMMAND 2/3 : PEG-IFN + RBV + daclatasvir versus PEG-IFN + RBV

Réponse virologique (ITT) - Génotype 3



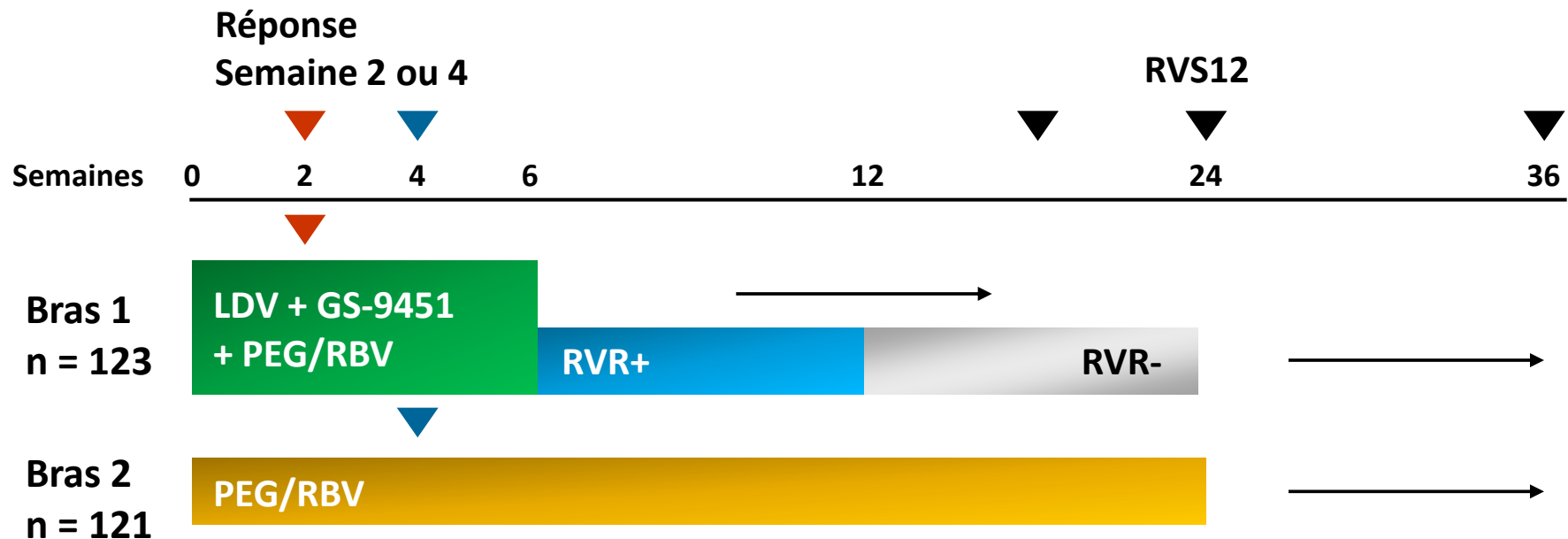
NEUTRINO : PEG-IFN + RBV + sofosbuvir pendant 12 semaines



Ledipasvir + GS-9451 + PEG-IFN + RBV : 6 ou 12 semaines vs PEG + RBV 24 semaines

- Etude multicentrique randomisée
- 244 malades génotype 1, naïfs, IL28B CC, non cirrhotiques

Schéma de l'étude



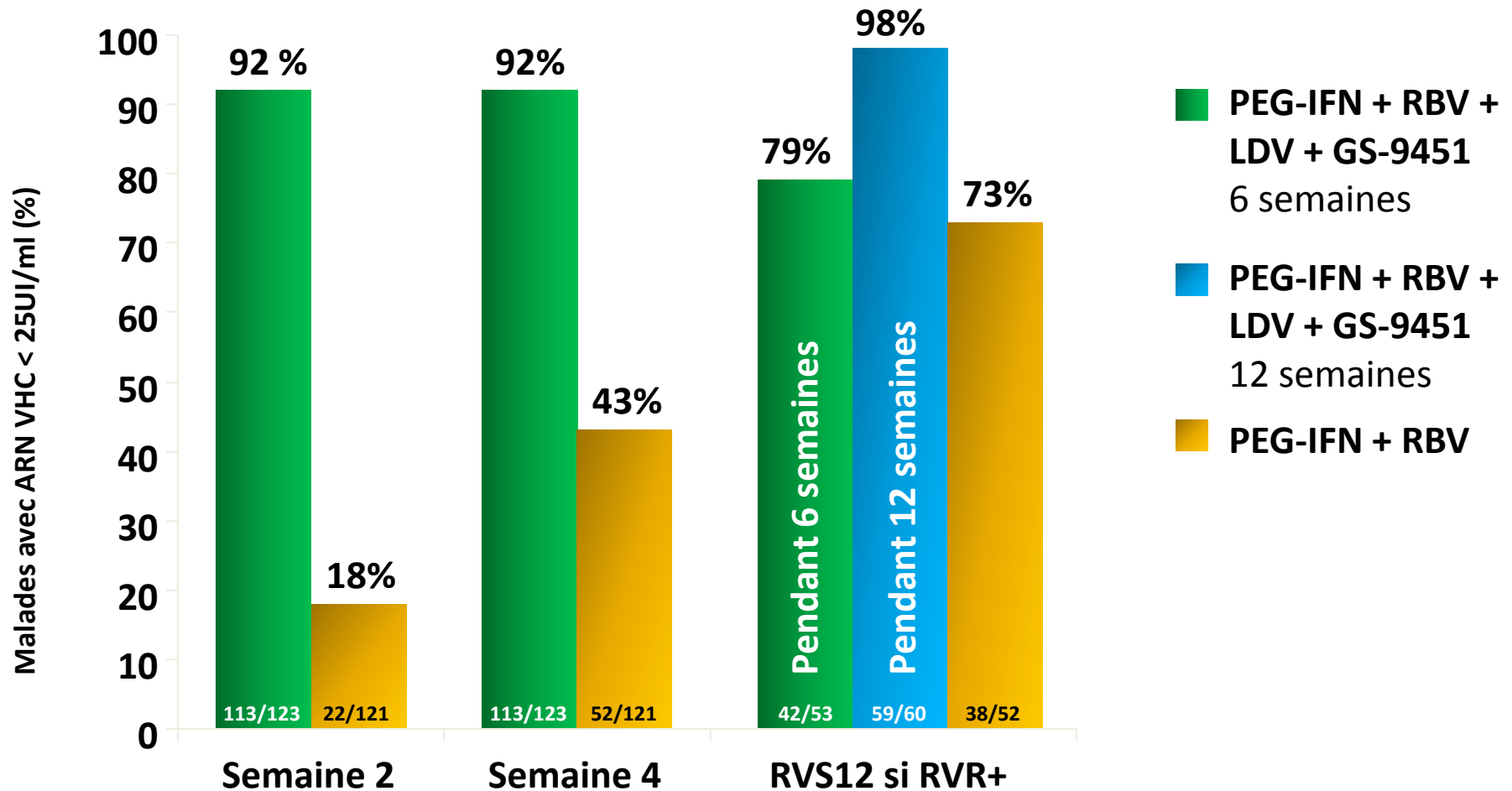
- Si ARN VHC < LDQ à S2, randomisation pour 6 ou 12 semaines (si pas de RVR, 24 semaines)
- Si ARN VHC < LDQ à S4, traitement pendant 24 semaines

* inhibiteur NS5A (30 mg/j)

** inhibiteur de protéase (200 mg/j)

Ledipasvir + GS-9451 + PEG-IFN + RBV : 6 ou 12 semaines vs PEG + RBV 24 semaines

Réponse virologique

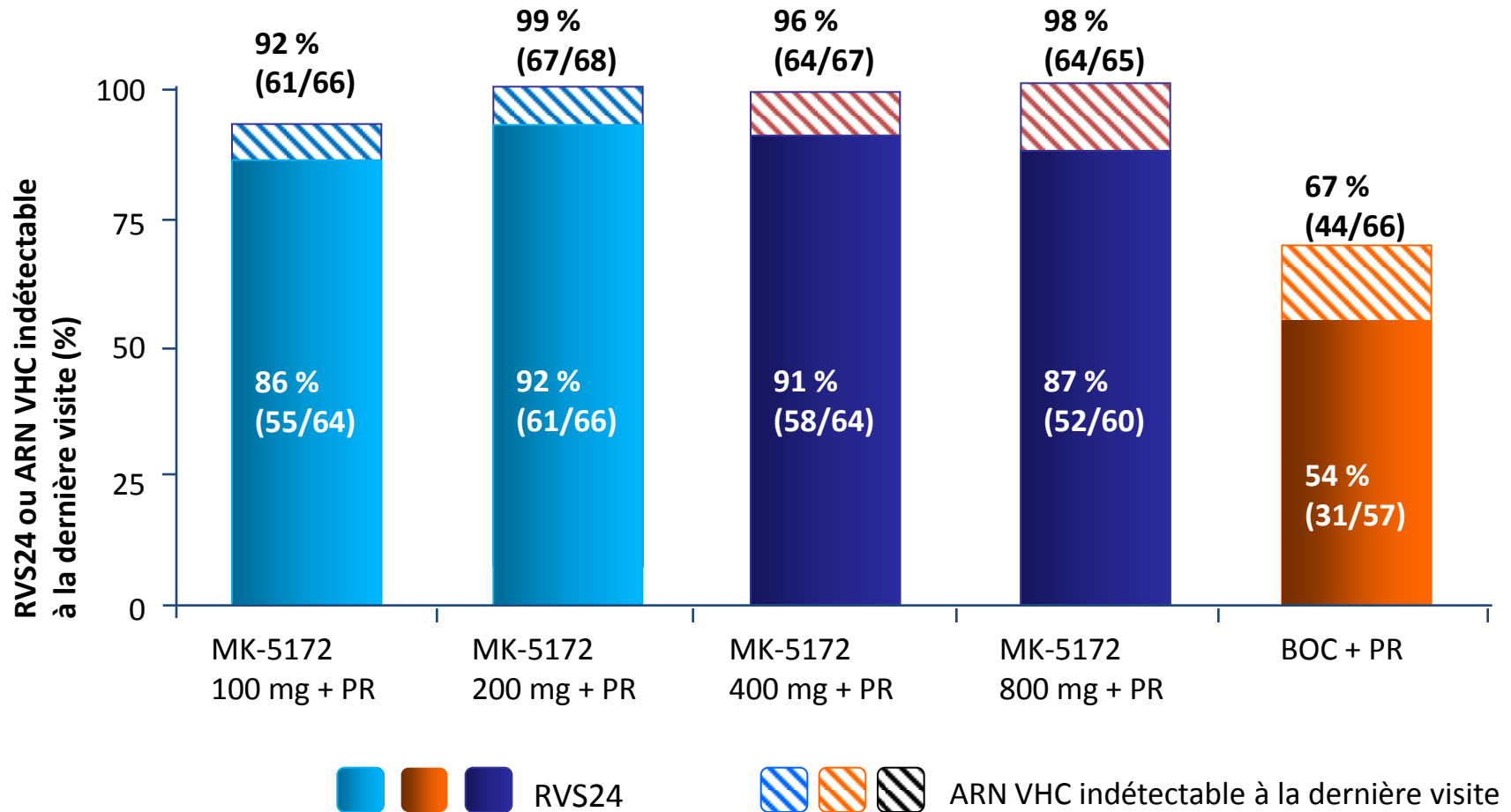


➔ Cette quadrithérapie est efficace mais nécessite au moins 12 semaines de traitement

MK-5172 + PEG-IFN + ribavirine

Génotype 1 naïfs non cirrhotiques

RVS24

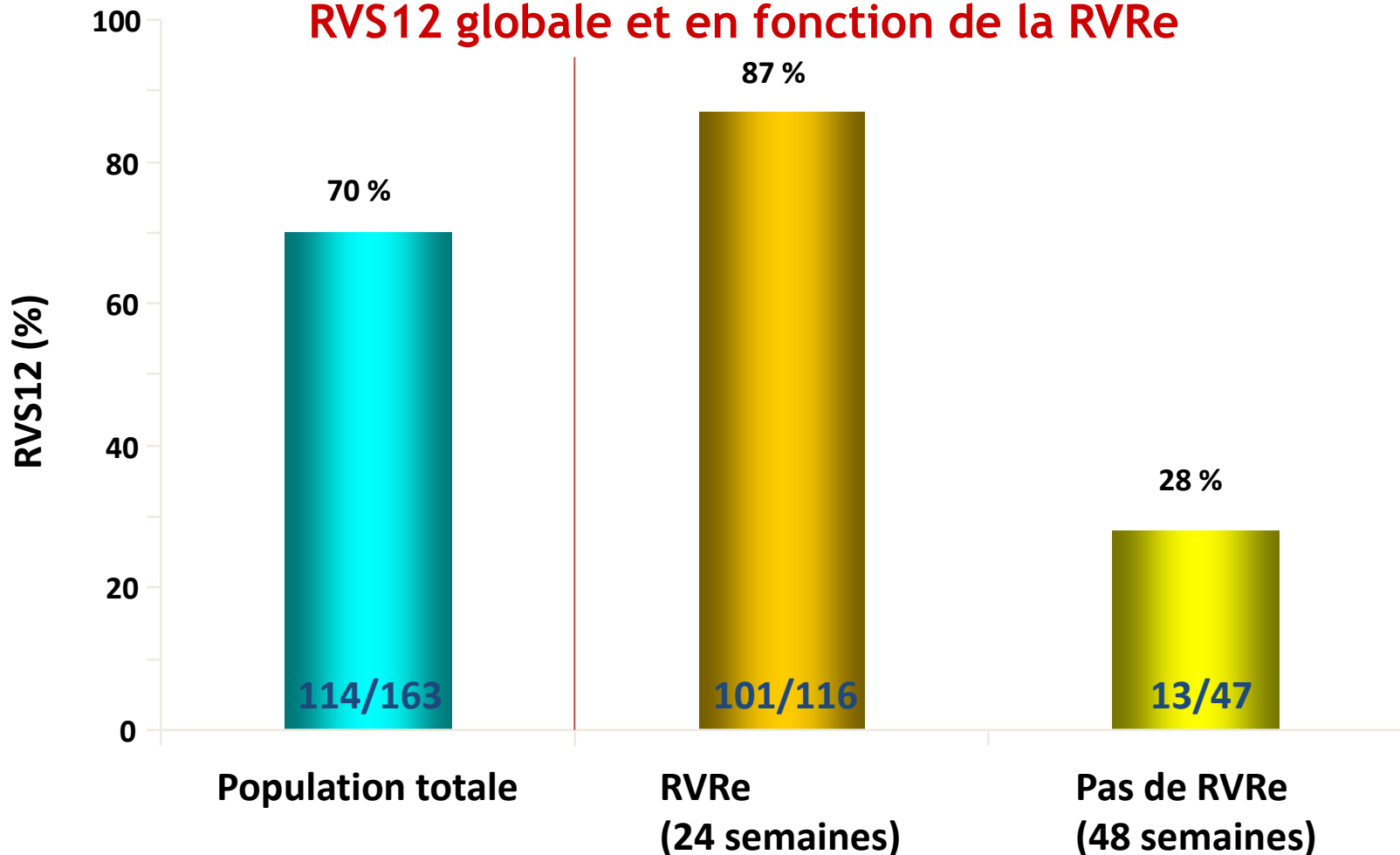


➔ Peu d'impact du polymorphisme IL28B mais plus efficace sur G1b que sur G1a

Ledipasvir + GS-9451 + PEG-IFN + ribavirine chez les malades naïfs de génotype 1

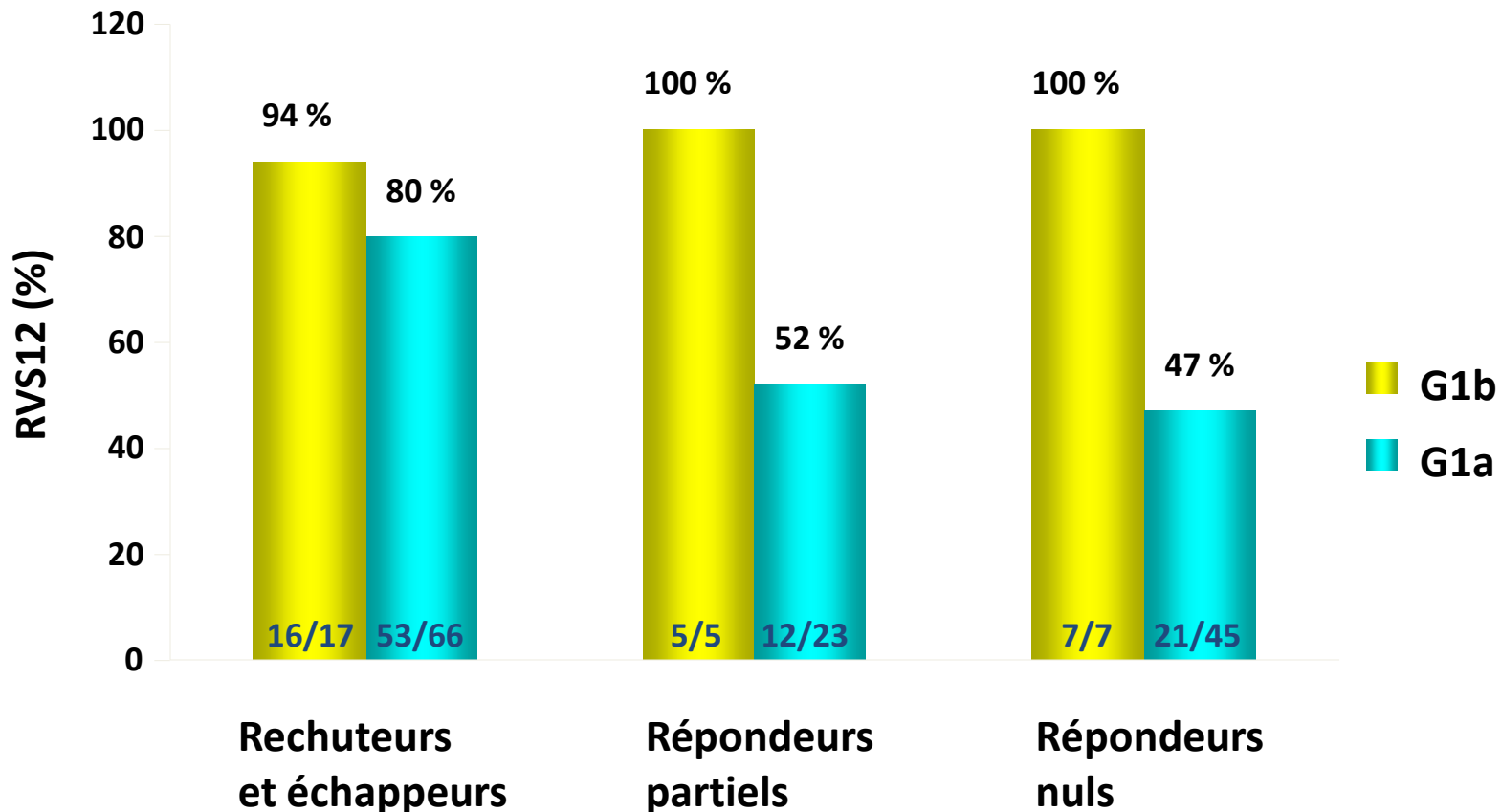
- Etude multicentrique chez 163 malades génotype 1 (génotype 1a : 82 %), non cirrhotiques (F0-F2 : 77 %) et en échec (rechute : 44 %, réponse nulle : 32 %, réponse partielle : 17 % ou échappement : 7 %)

RVS12 globale et en fonction de la RVRe



Ledipasvir + GS-9451 + PEG-IFN + ribavirine chez les malades naïfs de génotype 1

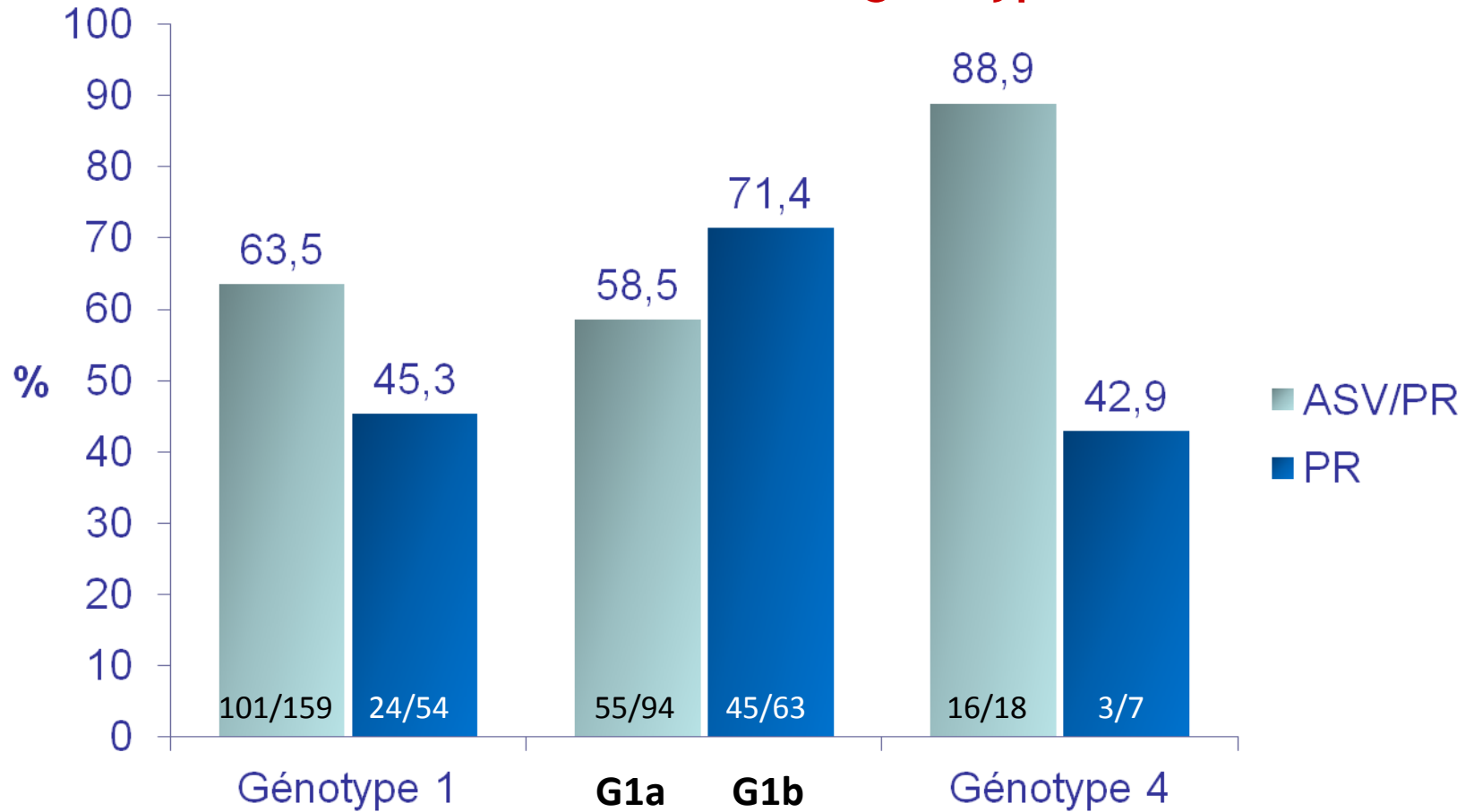
RVS12 en fonction du génotype et de la réponse au traitement antérieur



➔ Stratégie intéressante pour les malades infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement antérieur

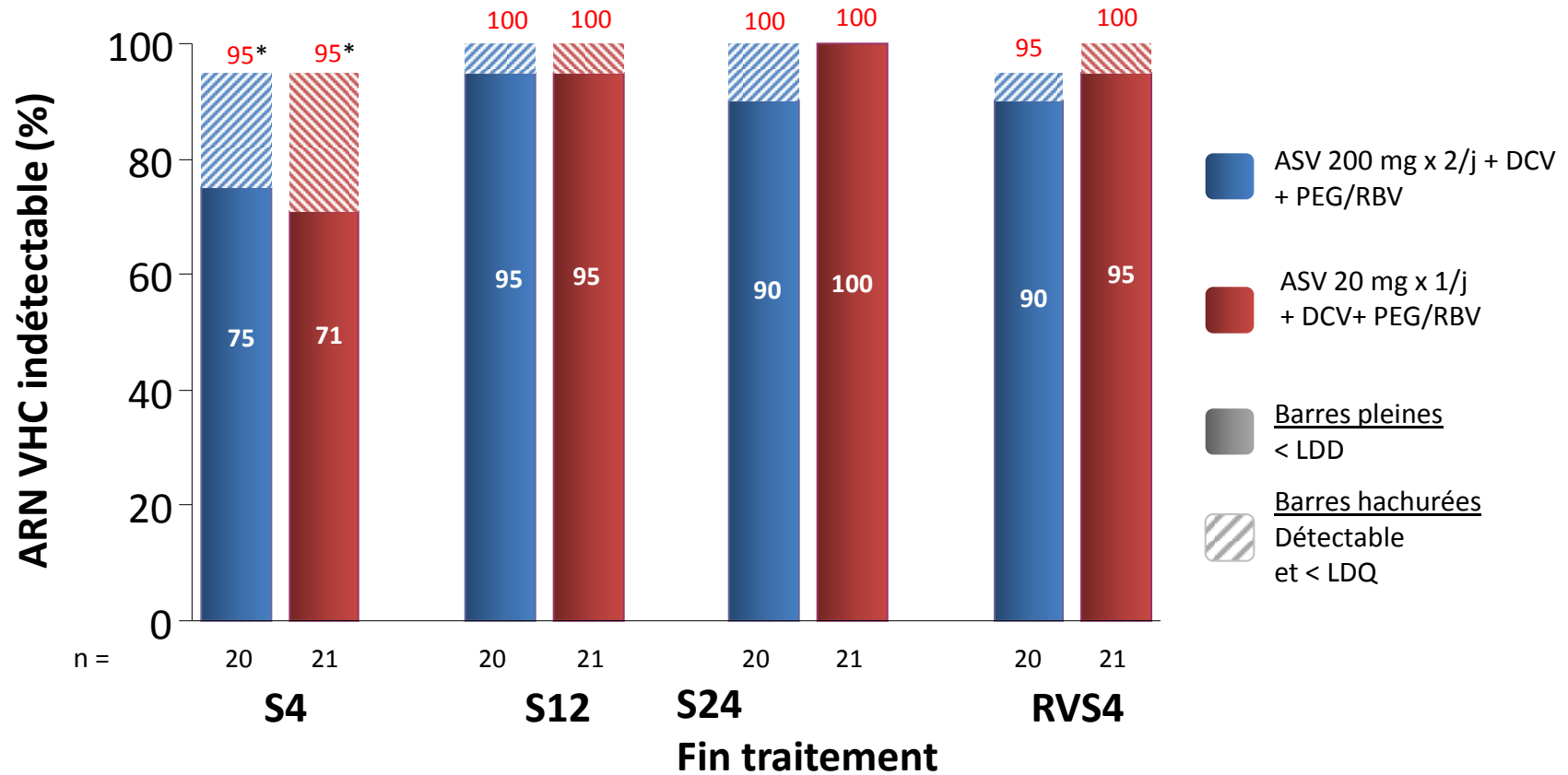
Asunaprevir, une antiprotéase également efficace sur les génotypes 4

RVS24 en fonction du génotype



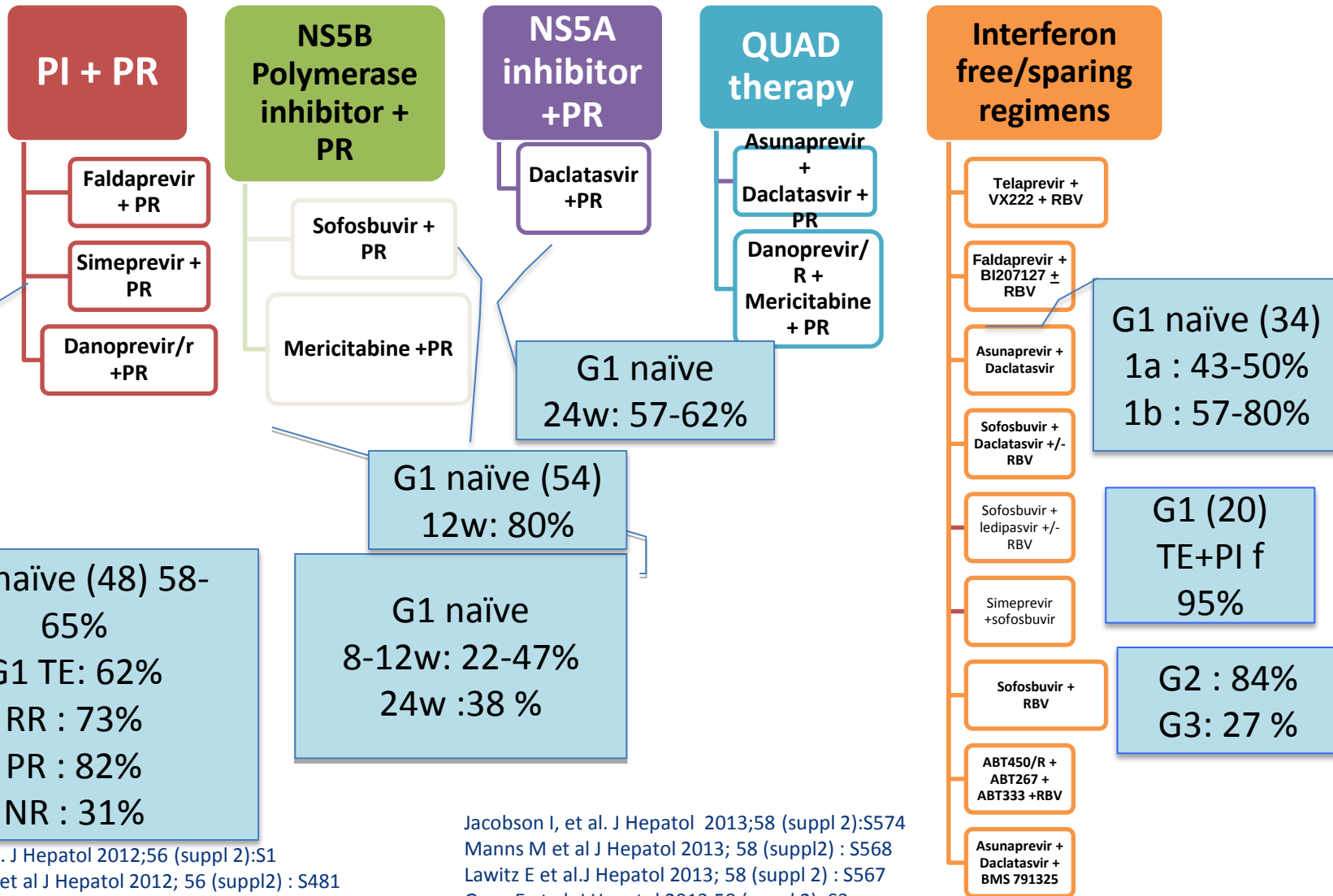
- 84 % des patients génotype 1 étaient éligibles pour un traitement de 24 semaines avec des taux de RVS allant de 66,7 à 73,1 %

Confirmation de l'efficacité de la quadrithérapie chez les répondeurs nuls



* 1 patient sans évaluation ARN VHC ; LDQ 25 UI/ml ; LDD < 10 UI/ml

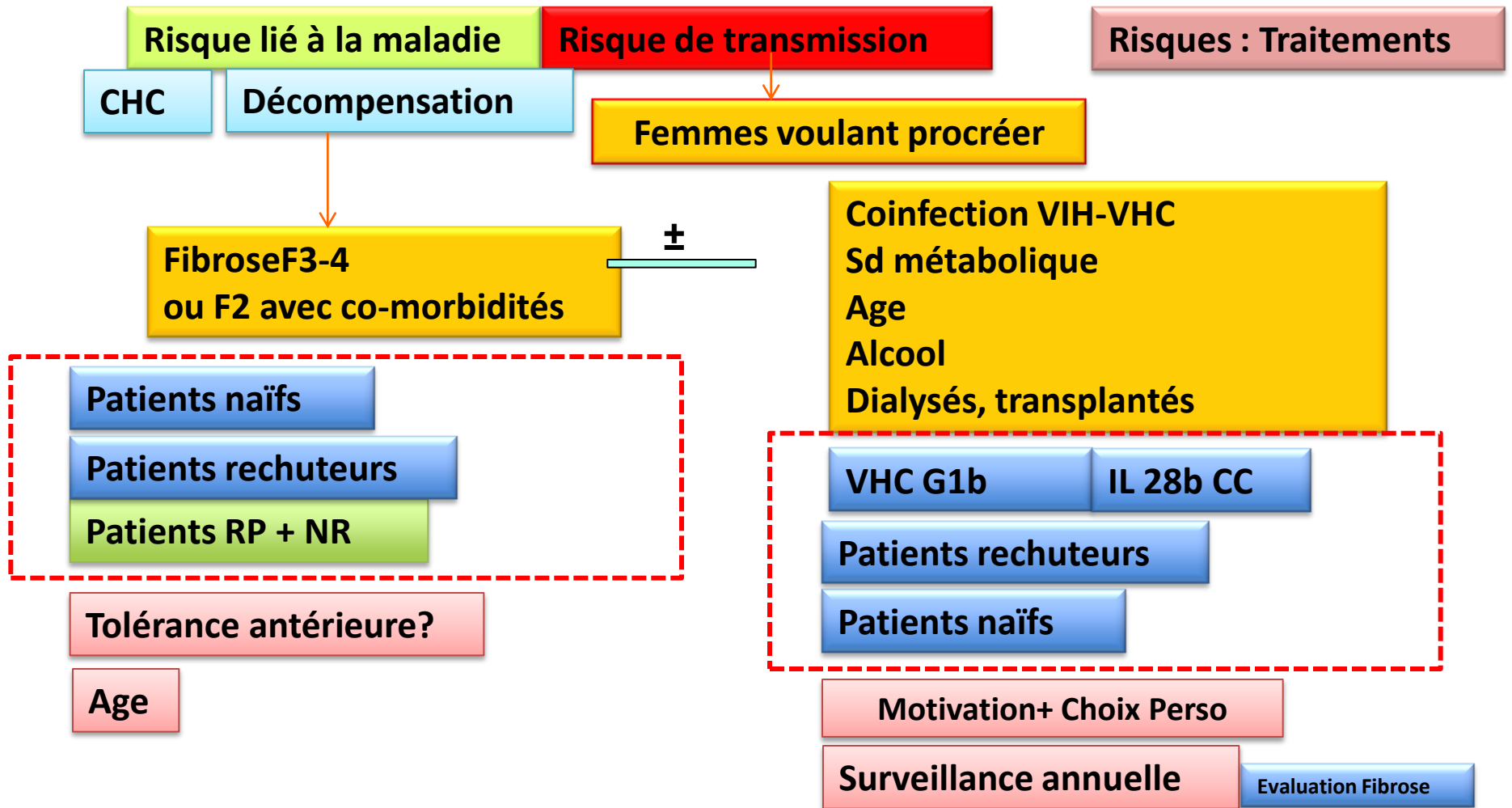
Traitement avec les nouvelles générations: RVS chez le cirrhotique



Zeuzem S, et al. J Hepatol 2012;56 (suppl 2):S1
Wedemeyer H et al J Hepatol 2012; 56 (suppl2) : S481
Pockros P et al. J Hepatol 2012; 56 (suppl 2): S477
Hezode C et al. Hepatology 2012; 56 (suppl 4): 553A
Soriano V et al. Hepatology 2012; 56 (suppl4): 234A
Gilead Press release Nov 27th 2012

Jacobson I, et al. J Hepatol 2013;58 (suppl 2):S574
Manns M et al J Hepatol 2013; 58 (suppl2) : S568
Lawitz E et al. J Hepatol 2013; 58 (suppl 2) : S567
Gane E et al. J Hepatol 2013 58 (suppl 2): S3
Nelson D et al. J Hepatol 2013; 58 (suppl 2): S3-S4
Jacobson I et al. J Hepatol 2013; 58 (suppl2): S28
Gilead Press release MAY 6th 2013

Arguments décisionnels chez les patients de génotype 1 pour un traitement avec IFN



Traitement de l'hépatite chronique C

2012

2017

2020

> 2020

RVP

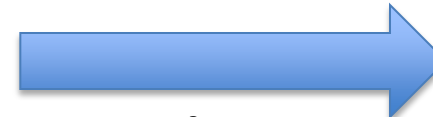
Combinaison PEG-IFN – RBV

45%

DAAs

75-95%

**Combinaisons DAAs (IP/I Pol/NS5A)
RBV...**



> 30-98%

Traitements sans IFN

Inhibiteurs
Cyclophylline

Inhibiteurs
d'entrée?

Vaccinothérapie?

Cytokines ?
Autres immuno-
modulateurs?

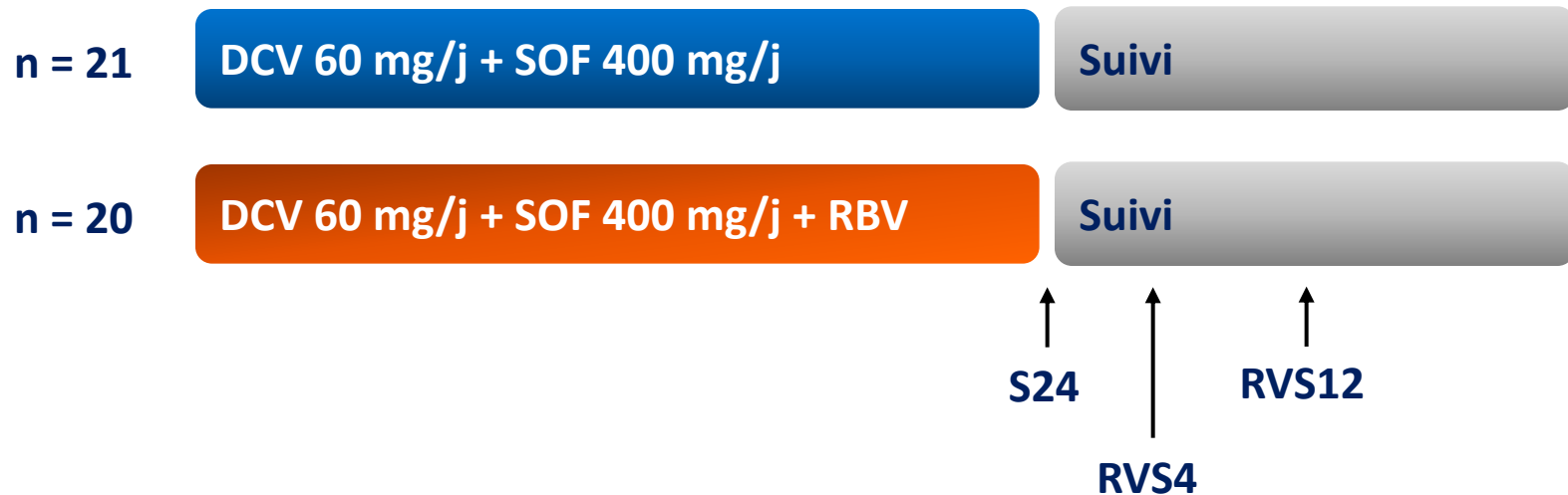
- Bi-
- Tri-
- Quadri-
- Penta-thérapie

Gane E et al. Lancet 2010
Lok A et al. NEJM 2012

La combinaison sofosbuvir + daclatasvir chez les malades en échec de la trithérapie

- Etude randomisée de phase IIa
- 41 malades de génotype 1 en échec de la trithérapie (TVR ou BOC)
- Pas de cirrhose

Schéma de l'étude



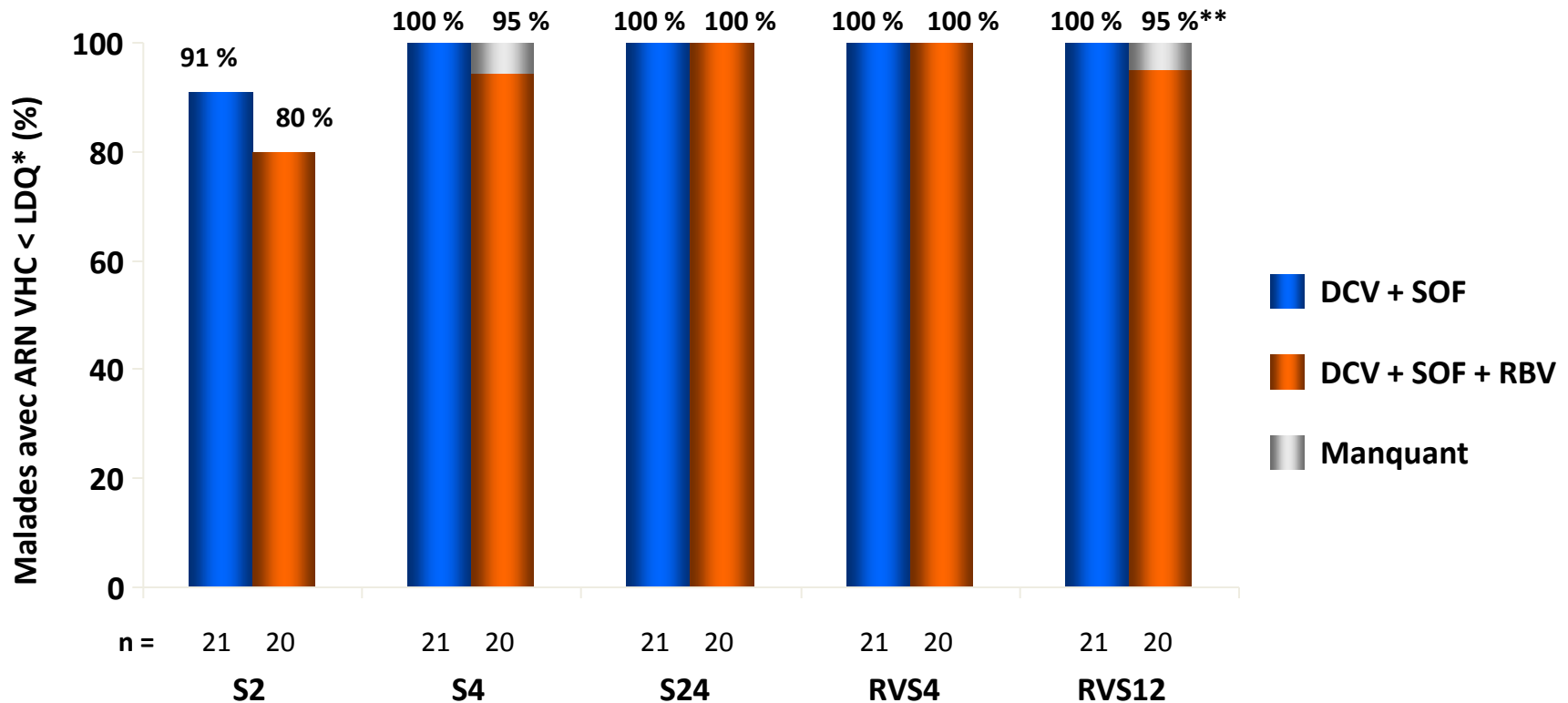
La combinaison sofosbuvir + daclatasvir chez les malades en échec de la trithérapie

Caractéristiques initiales des malades

Paramètres	DCV + SOF (n = 21)	DCV + SOF + RBV (n = 20)
Age, médian (ans)	59	57
Hommes, n (%)	13 (62)	12 (60)
Ethnie, n (%)		
Caucasiens	19 (90)	18 (90)
Afro-américains	2 (10)	1 (5)
Asiatiques		1 (5)
Latino-américains	3 (14)	4 (20)
ARN VHC, moyen log ₁₀ UI/ml (DS)	6,3 (0,4)	6,3 (0,4)
Génotype 1a, n (%)	16 (76)	17 (85)
Génotype <i>IL28B</i> CT ou TT, n (%)	20 (95)	20 (100)
Score METAVIR, n (%)		
F0-F1	2 (10)	3 (15)
≥ F2	17 (81)	17 (85)
Traitement antérieur par TVR, n (%)	15 (71)	18 (90)
Traitement antérieur par BOC, n (%)	7 (33)	2 (10)
Echappement ou non réponse à la trithérapie, n (%)	12 (57)	17 (85)
Présence de variants résistants NS3 au TVR ou BOC, n (%)	10 (48)	9 (45)
Présence de variants résistants NS5A au DCV, n (%)	2 (10)	1 (5)

La combinaison sofosbuvir + daclatasvir chez les malades en échec de la trithérapie

Réponse virologique



** Pas de donnée pour 1 malade à la visite suivi semaine 12 : ARN VHC était indétectable aux visites de suivi semaine 4 et semaine 24 (préliminaire)

- Les 21 malades qui ont fait la visite de suivi semaine 24 ont tous un ARN VHC indétectable (RVS24)

AVIATOR : ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 +/- ribavirine - Génotype 1

- Etude de phase II chez 571 patients G1, naïfs ou non-répondeurs nuls, non cirrhotiques

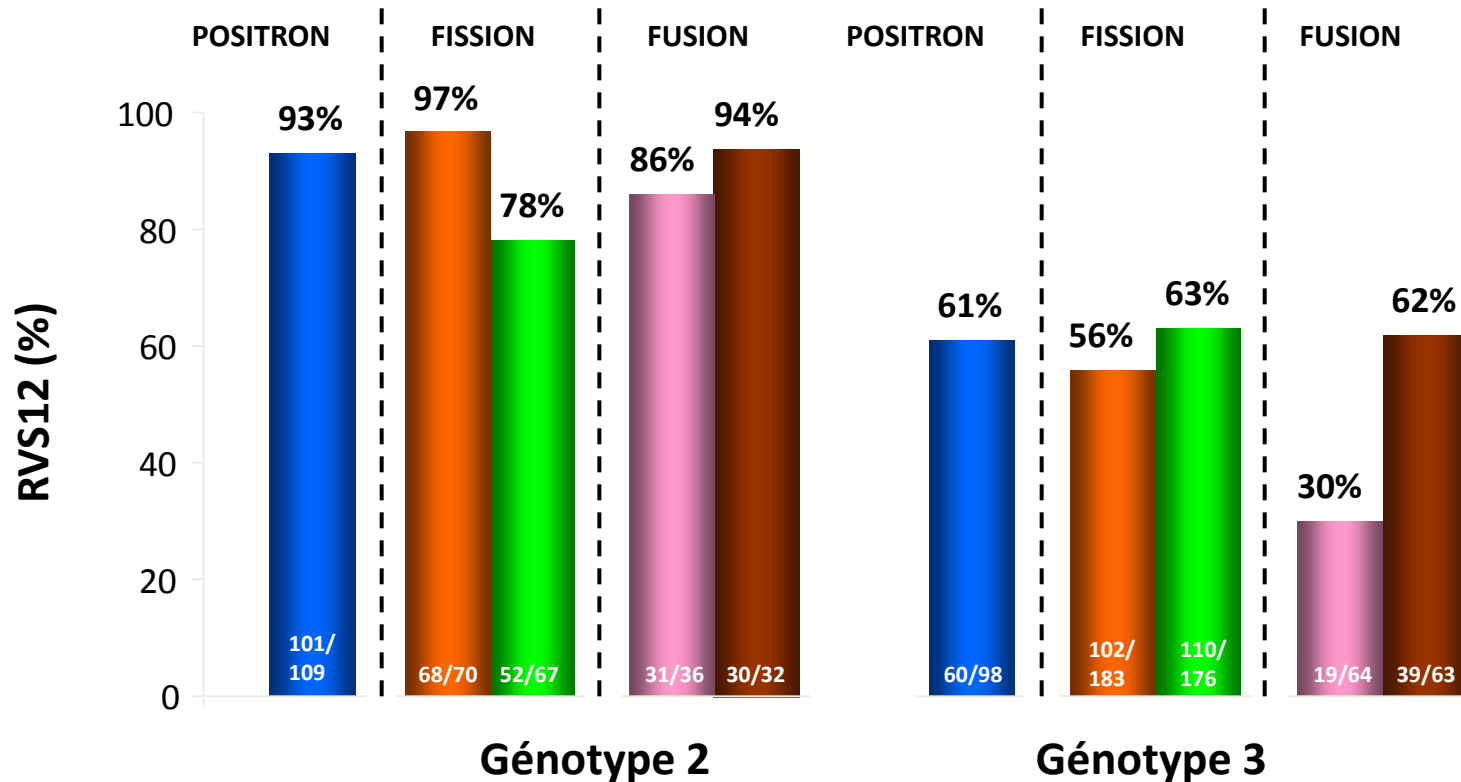
RVS à S12 et S24

n = 571		Traitement	% RVS12	% RVS24	Echappement/ Rechute
Naïfs	80	ABT-450 ABT-267 ABT-333 RBV	89	88	0 / 10
	41	ABT-450 ABT-333 RBV	85	83	1 / 4
	79	ABT-450 ABT-267 RBV	91	89	1 / 8
	79	ABT-450 ABT-267 ABT-333	90	87	1 / 5
	79	ABT-450 ABT-267 ABT-333 RBV	99	96	0 / 1
	80	ABT-450 ABT-267 ABT-333 RBV	93	90	0 / 2
Non-répondeurs nuls	50	S0 ----- S8 ----- S12 ----- S24			
	45	ABT-450 ABT-267 RBV	89	89	0 / 5
	45	ABT-450 ABT-267 ABT-333 RBV	93	93	3 / 0
	43	ABT-450 ABT-267 ABT-333 RBV	98	95	1 / 0

➔ Très grande efficacité de cette multithérapie orale sans bénéfice à la prolongation de 12 à 24 semaines

Comparaison des études sofosbuvir et RBV chez les malades génotype 2 ou 3

Génotypes 2 et 3



- POSITRON : SOF + RBV 12 semaines
- FISSION : SOF + RBV 12 semaines
- FISSION : PEG-IFN α -2a + RBV 24 semaines

- FUSION : SOF + RBV 12 semaines
- FUSION : SOF + RBV 16 semaines

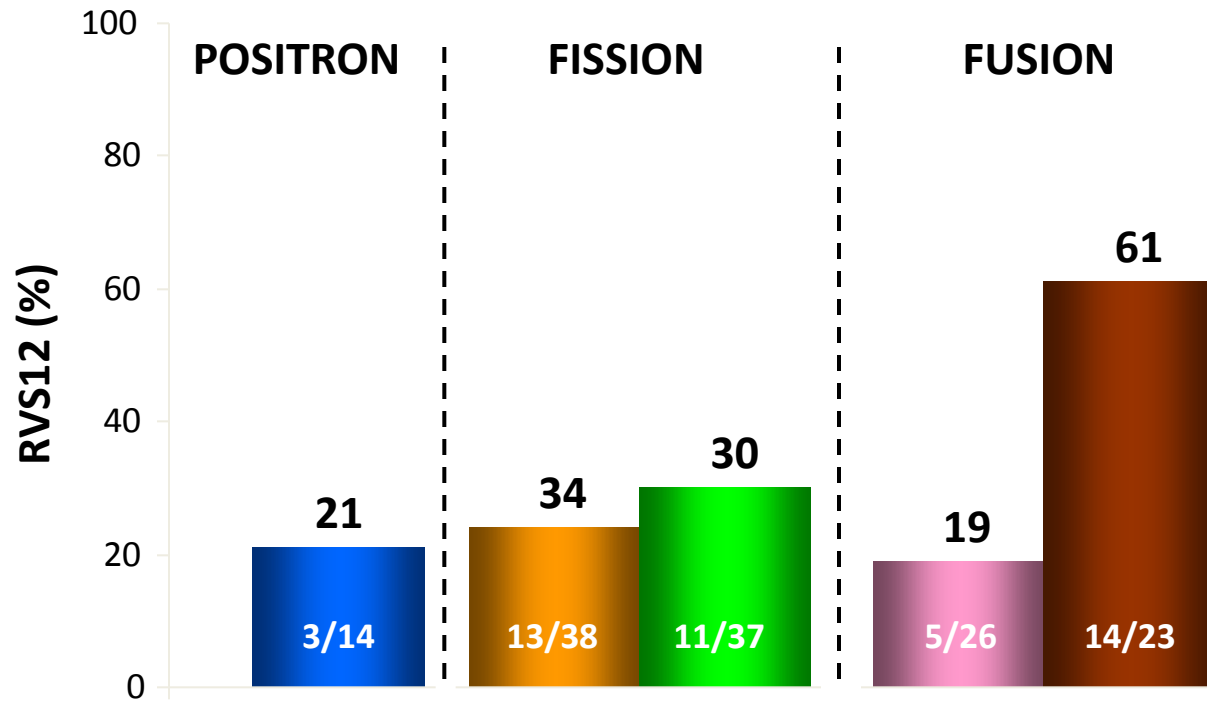
Gane E, Nouvelle-Zélande, EASL 2013, Abs. 5 actualisé

Jacobson IM, USA, EASL 2013, Abs. 61 actualisé

Nelson D, USA, EASL 2013, Abs. 6 actualisé

Comparaison des études sofosbuvir et RBV chez les malades génotype 2 ou 3

Cirrhose G3



POSITRON : SOF + RBV 12 semaines
FISSION : SOF + RBV 12 semaines
FISSION : PEG-IFN α -2a + RBV 24 semaines

FUSION : SOF + RBV 12 semaines
FUSION : SOF + RBV 16 semaines

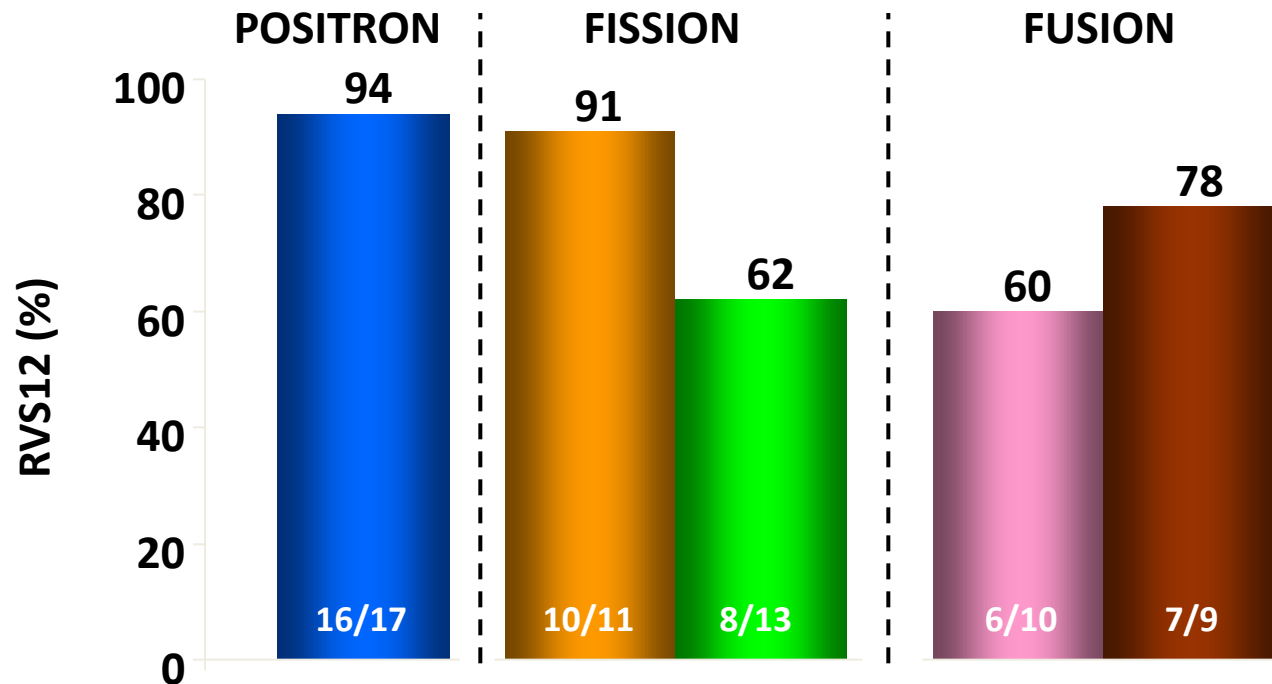
Gane E, Nouvelle-Zélande, EASL 2013, Abs. 5 actualisé

Jacobson IM, USA, EASL 2013, Abs. 61 actualisé

Nelson D, USA, EASL 2013, Abs. 6 actualisé

Comparaison des études sofosbuvir et RBV chez les malades génotype 2 ou 3

Cirrhose G2



POSITRON : SOF + RBV 12 semaines
FISSION : SOF + RBV 12 semaines
FISSION : PEG-IFNα-2a + RBV 24 semaines

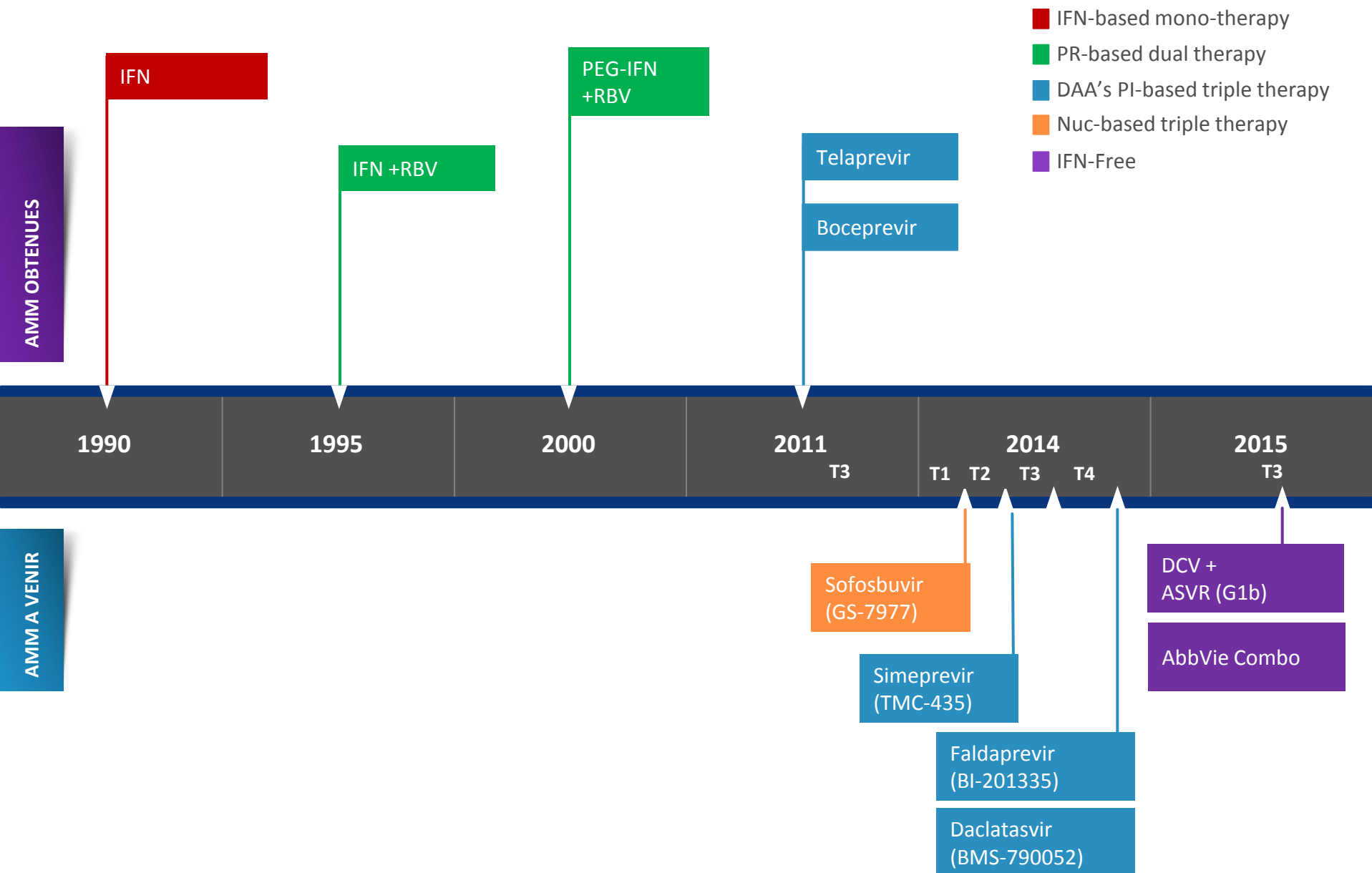
FUSION : SOF + RBV 12 semaines
FUSION : SOF + RBV 16 semaines

Gane E, Nouvelle-Zélande, EASL 2013, Abs. 5 actualisé

Jacobson IM, USA, EASL 2013, Abs. 61 actualisé

Nelson D, USA, EASL 2013, Abs. 6 actualisé

VHC et principales AMM européennes



Le futur

NS5B Nuc + R 12 sem → G 2

NS5B Nuc + NS5A + R 12 / 24 sem → G3 G1 G4 G5 G6

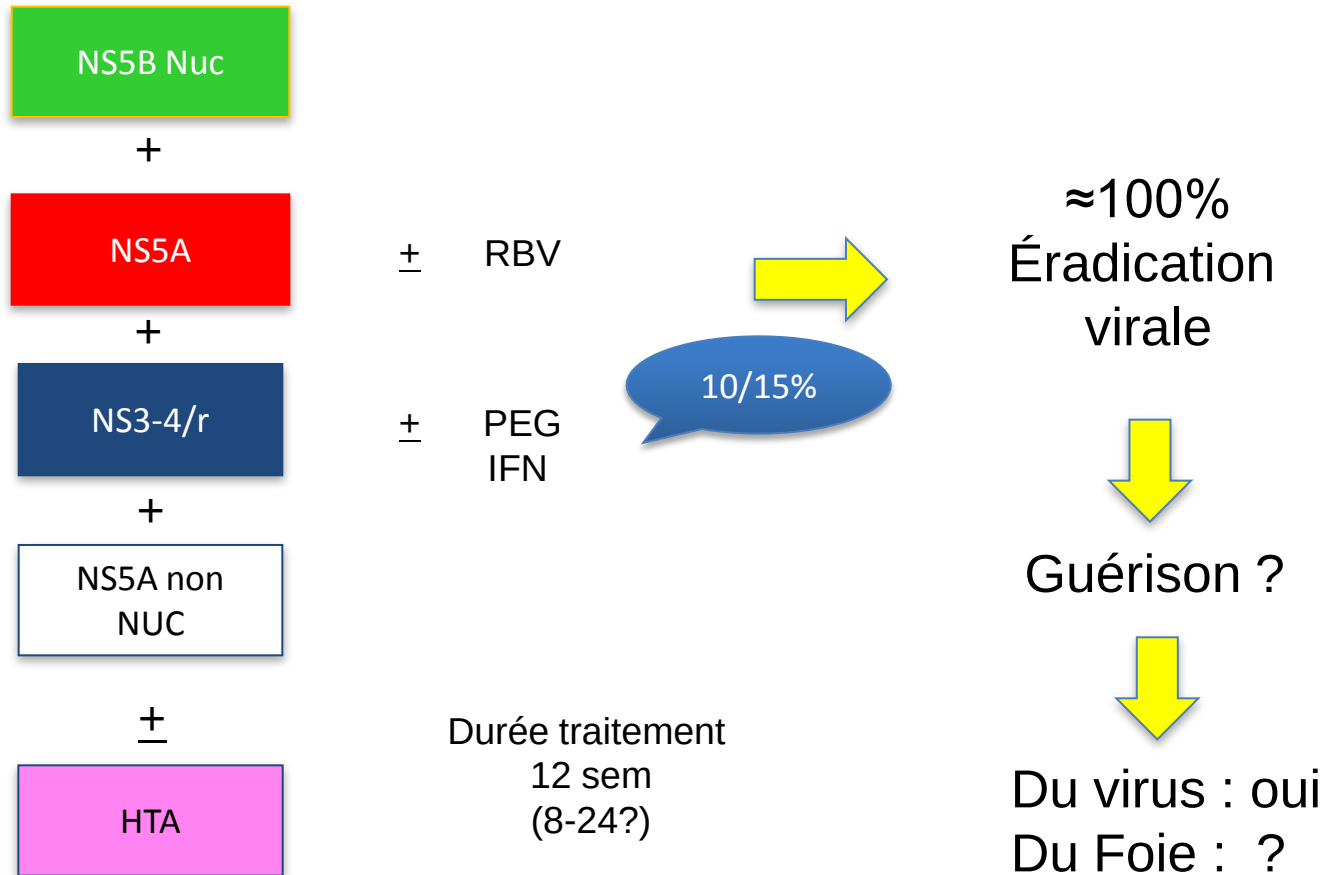
NS3-4/r + NS5A non NUC + NS5A + R 12 / 24 sem → G 1

NS3-4/r + NS5B Nuc 12 / 24 sem → G 1

NS5B Nuc + NS5A +/- R 12 / 24 sem → Pan génotype

NS3-4/r + NS5B Nuc + NS5A 12 / 24 sem → Pan génotype

Le futur dans 10 ans



Conclusions

- 2/3 des patients naïfs et 1/3 des patients en échec guéris par multithérapies (bi- ou tri-) orales
- 1/3 des patients naïfs et 2/3 des patients en échec guéris par multithérapies (tri- ou quadri-) avec PEG-INF
- Populations « particulières » à traiter rapidement (cirrhotiques, co-infectés, CHC...)
- Les futurs challenges: - Dépistage
- Aspects économiques