

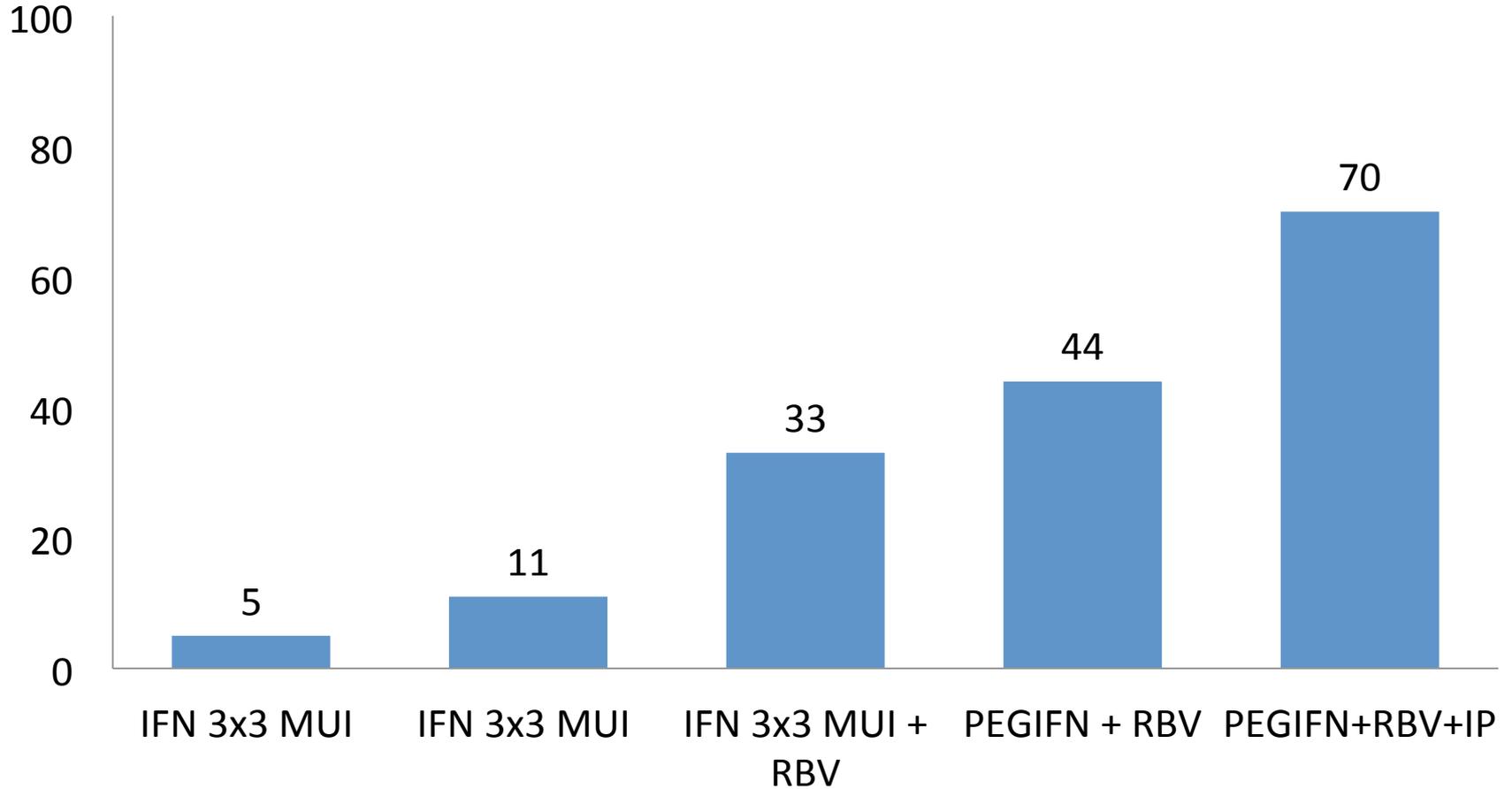
Traitement de l'hépatite C en 2014 et 2015

Jean-Pierre Bronowicki

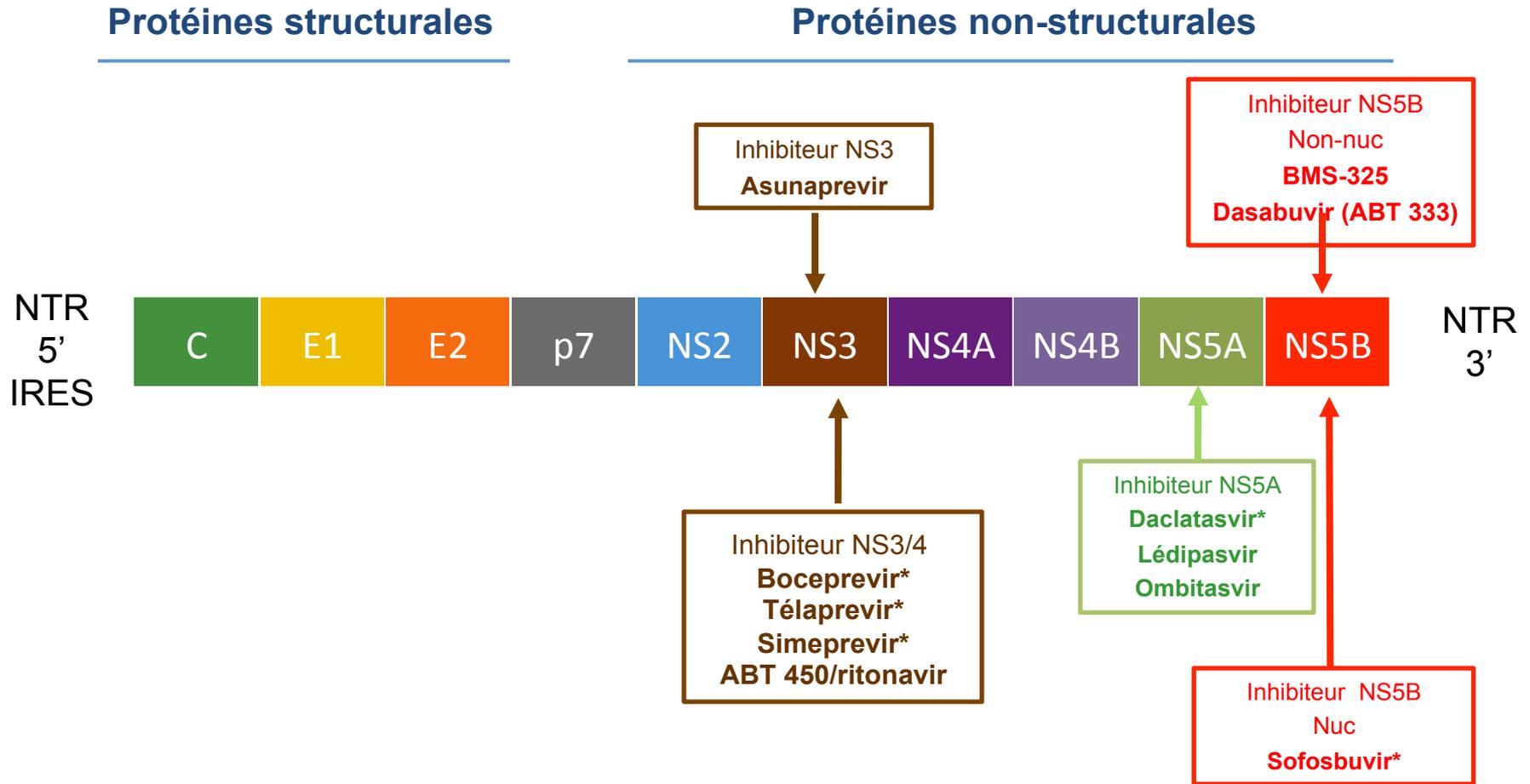
CHU de Nancy

INSERM U 954

Taux de RVS: génotype 1

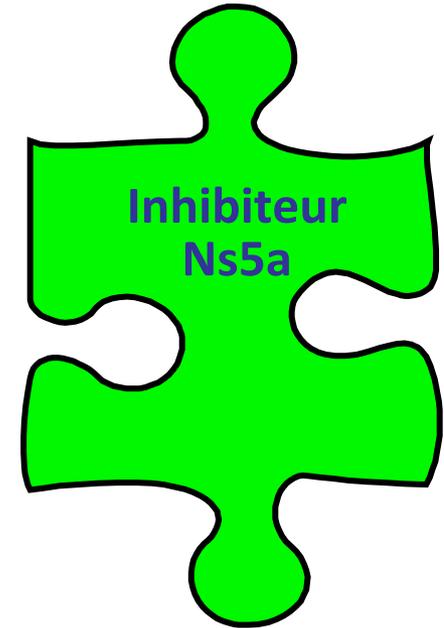
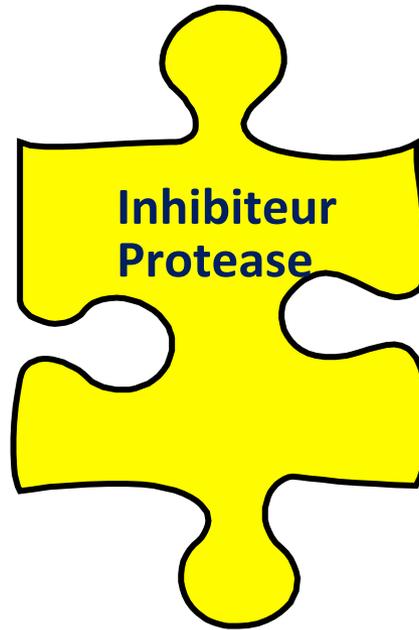


Organisation génomique du VHC & Mécanisme d'action des agents directs



* AMM en France

Nouveaux AAD ayant l'AMM 2014



Sofosbuvir

Géno 1,2,3,4,5,6

Barrière de résistance élevée

1 cp/jour

Interactions médic. +/-

Bonne tolérance

Simeprevir

Géno 1,2,4,5,6

Barrière de résistance faible

1 cp/jour

Interactions médic. ++

Bonne tolérance

Daclatasvir

Géno 1,2,3,4,5,6

Barrière de résistance faible

1 cp/jour en une prise

Interactions médic +

Bonne tolérance

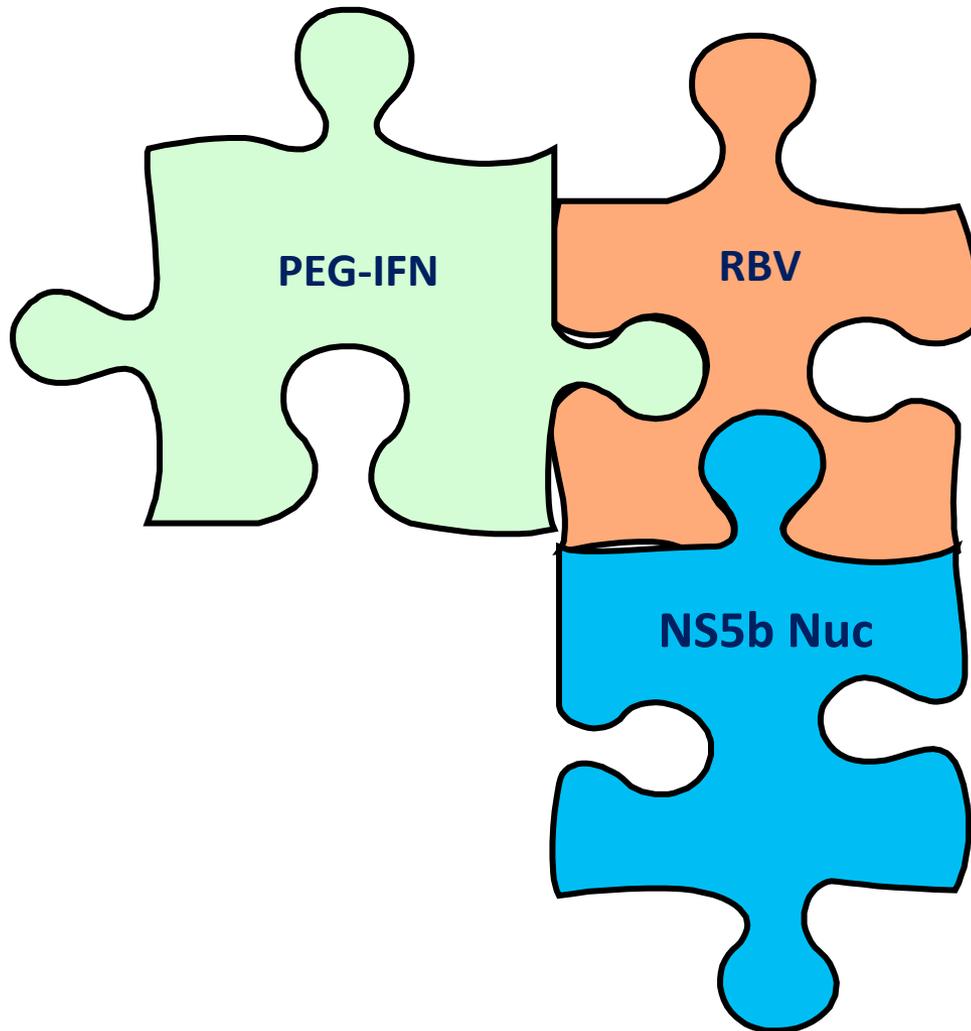
Nouveaux AAD disponibles 2014

Remboursés chez

- **Patients avec maladie avancée sans alternative thérapeutique**
- **Patients avec des manifestations extra-hépatiques**
- **Patients inscrits sur liste de TH**
- **Patients post-TH avec récurrence agressive**

GENOTYPE 1 NAIF

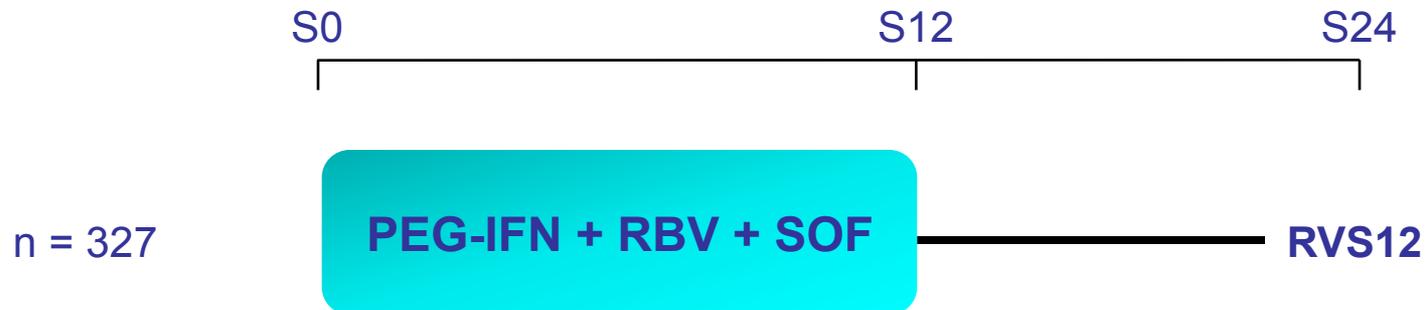
SOFOSBUVIR + PEG + RBV



NEUTRINO: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir patients naïfs

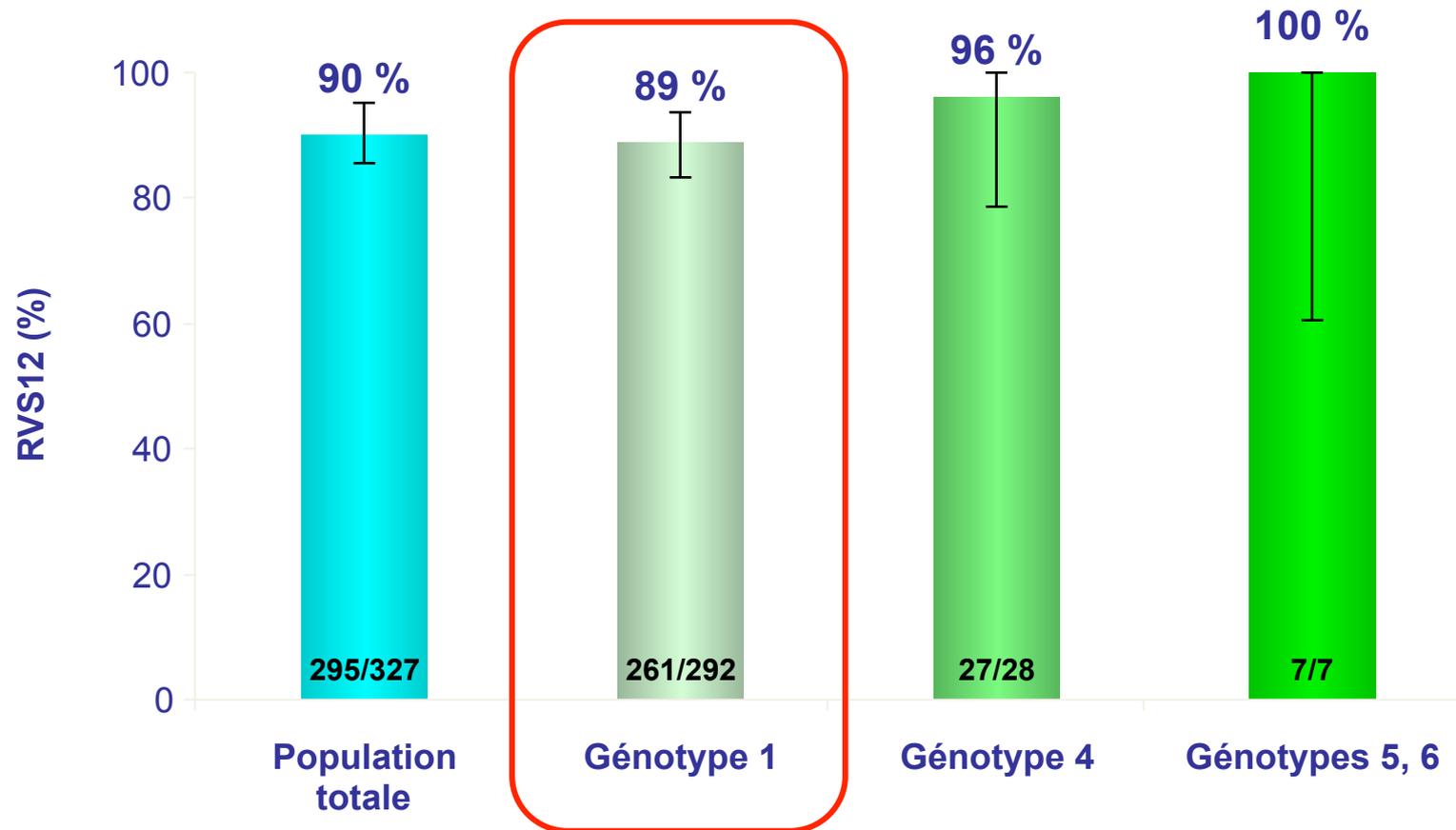
- Etude de phase III, non randomisée
- Patients naïfs Géno 1, 4, 5 et 6

Schéma



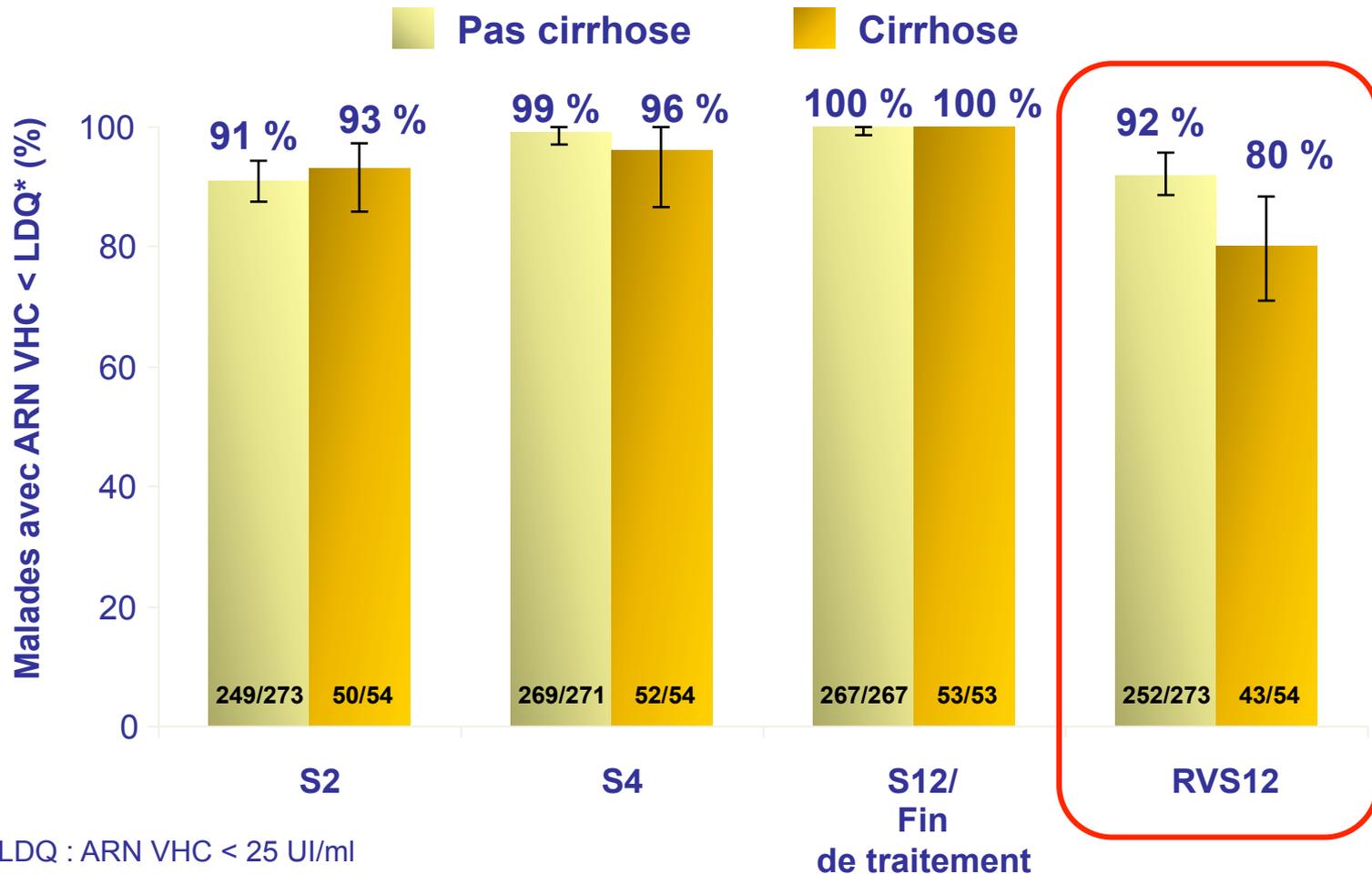
NEUTRINO: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir patients naïfs

RVS en fonction du génotype

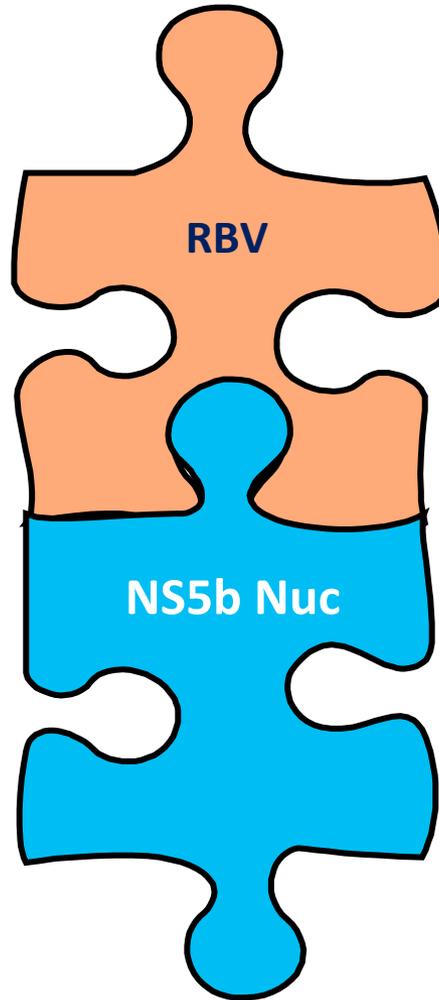


NEUTRINO: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir patients naïfs

RVS12 en fonction de la fibrose



SOFOSBUVIR + RBV ?



Sofosbuvir + Ribavirine 24 semaines ?

- Réservé aux malades intolérants ou inéligibles à l'IFN

Traitement sans interféron pour l'infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6

Les traitements à base de Sovaldi mais sans interféron chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 n'ont pas fait l'objet d'études de phase 3 (voir rubrique 5.1). Le traitement et la durée de traitement optimaux n'ont pas été établis. Ce type de traitements ne devra être utilisé que pour les patients intolérants ou inéligibles au traitement par interféron et devant être traités de façon urgente.

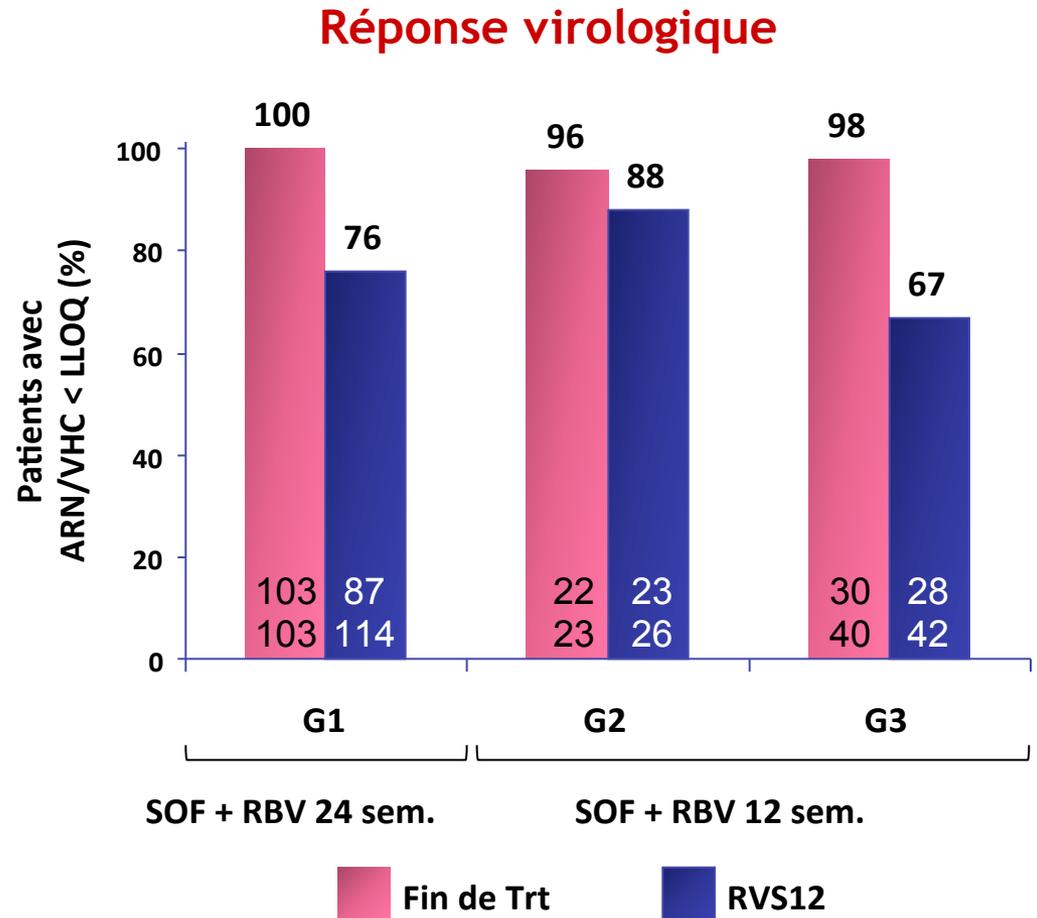
Naïfs de tout traitement (QUANTUM ^b et 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 semaines	Global ^c	65 % (104/159)
		Génotype 1a ^c	69 % (84/121)
		Génotype 1b ^c	53 % (20/38)
		Absence de cirrhose ^c	68 % (100/148)
		Cirrhose ^c	36 % (4/11)

b. Il s'agit d'études exploratoires ou de phase 2. Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le nombre de sujets est limité et les caractéristiques des patients peuvent avoir une incidence sur les taux de RVS.

c. Données récapitulatives issues des deux études.

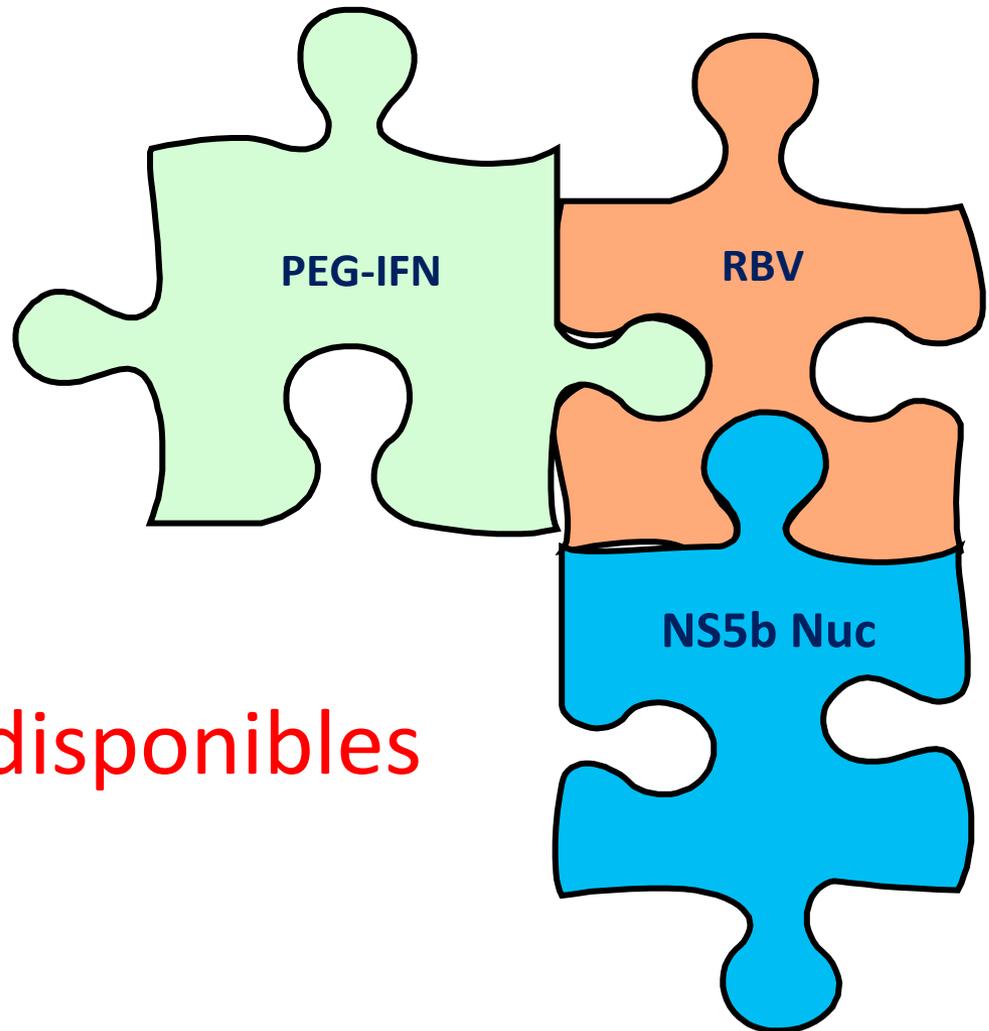
PHOTON 1: SOF + RBV chez les patients naïfs co-infectés VIH/VHC

- Patients co-infectés naïfs de traitement G1 (n = 114), G2 (n = 26), G3 (n = 42)
 - ARV inclus : efavirenz, rilpivirine, IP/r, raltegravir + tenofovir/emtricitabine
- Arrêt pour EI, n = 7
- EIG : 7 %
- Patients sans RVS (n = 38)
 - Rechute (n = 37) :
 - 22 % G1
 - 0 % G2
 - 29 % G3
 - Echappement par non adhérence au Trt, n = 2
 - Pas de résistance



GENOTYPE 1 EN ECHEC ?

SOFOSBUVIR + PEG + RBV chez les patients pré-traités



Pas de données disponibles

2014
Génotype 1 naïf

SOF + P + RBV 12 semaines

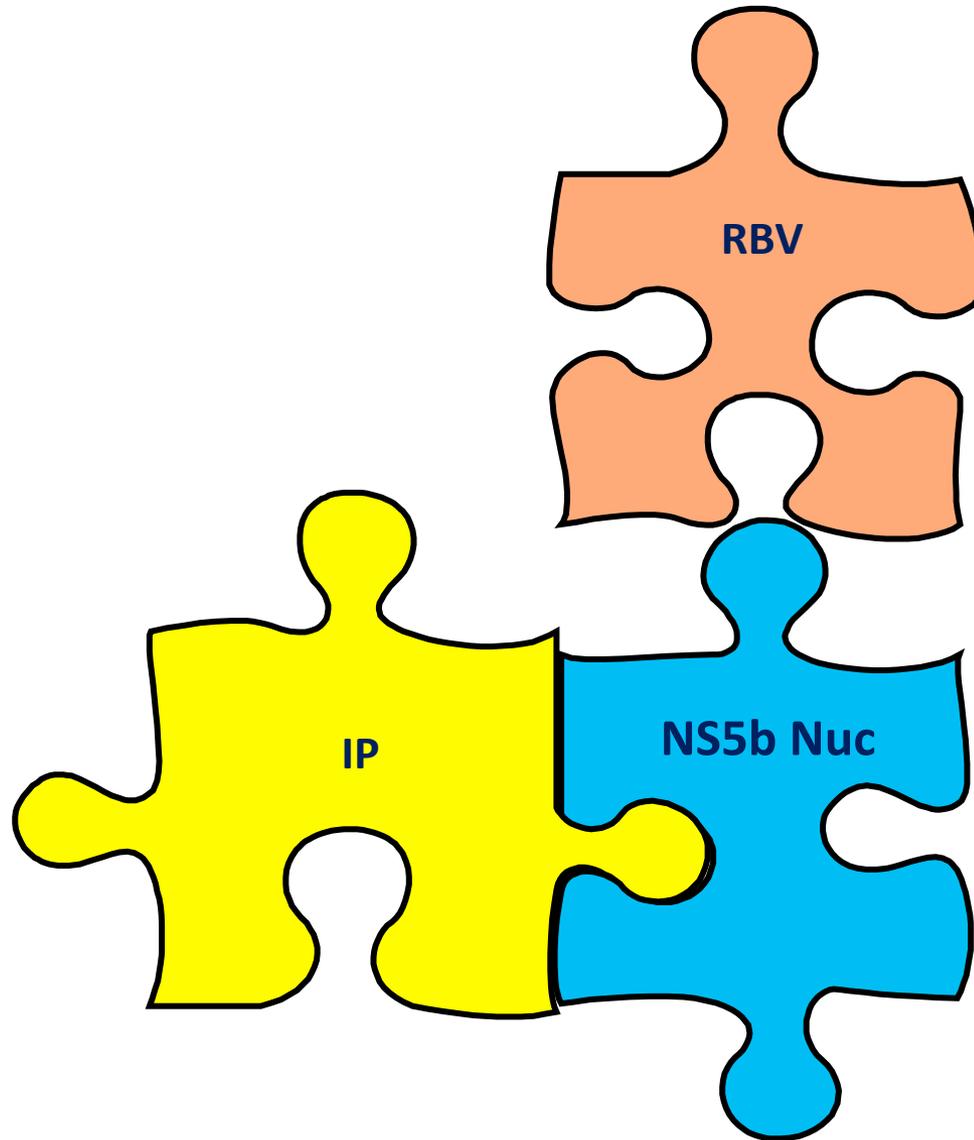
ou éventuellement

SOF + R 24 semaines

si

intolérance ou contre-indication au PEG

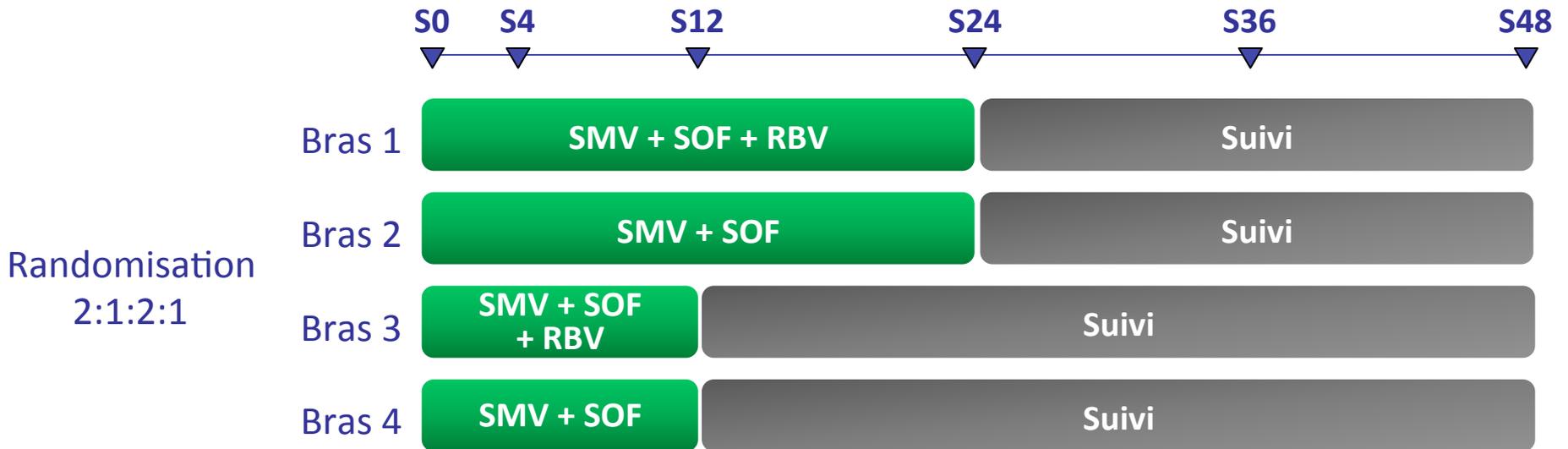
SOFOSBUVIR + IP +/- RBV



COSMOS (cohorte 2) : sofosbuvir/simeprevir \pm RBV chez G1 naïfs et répondeurs nuls, F3F4

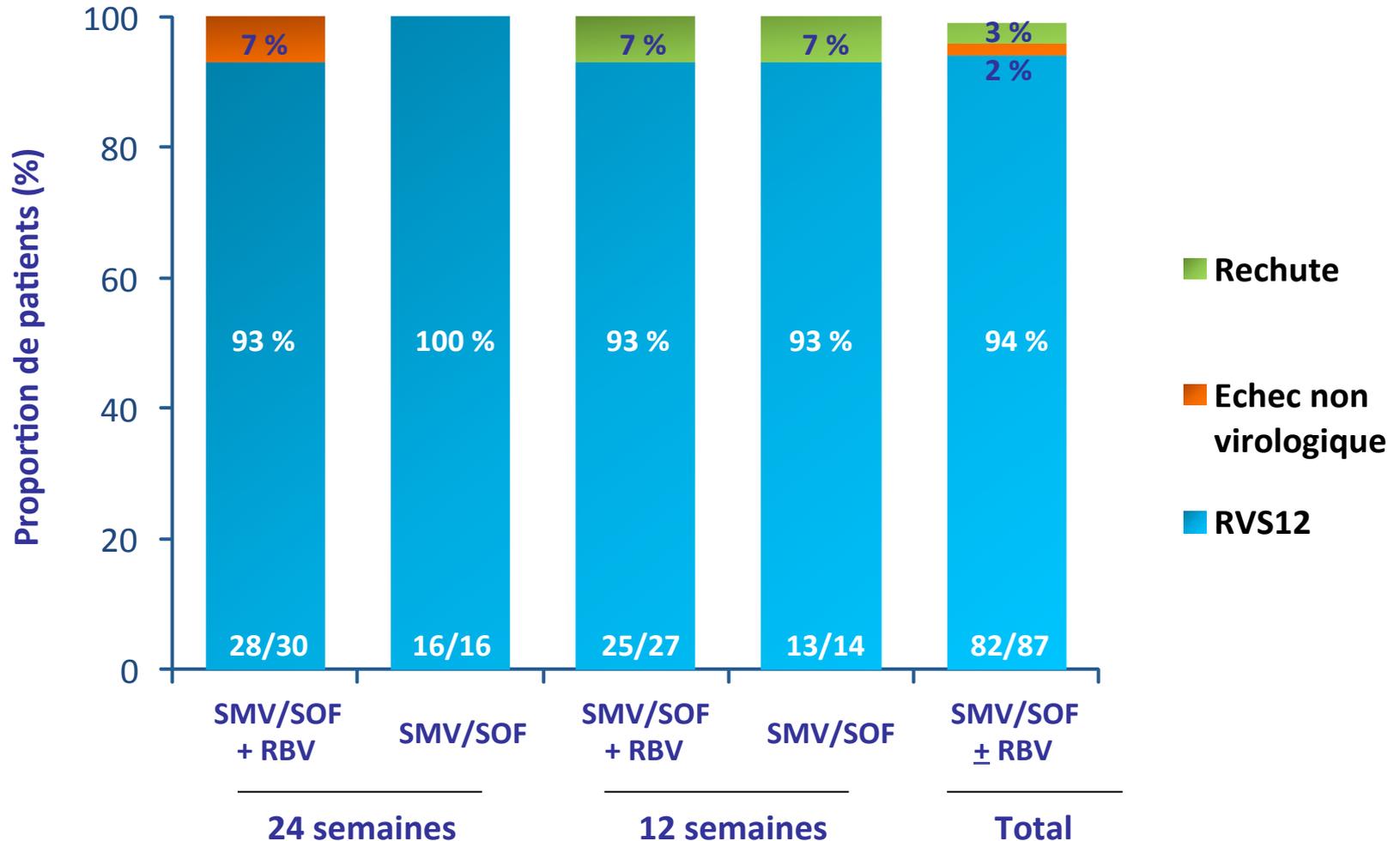
- Cohorte 2 de l'étude COSMOS
- 87 patients naïfs et répondeurs nuls (METAVIR F3-F4)

Schéma de l'étude

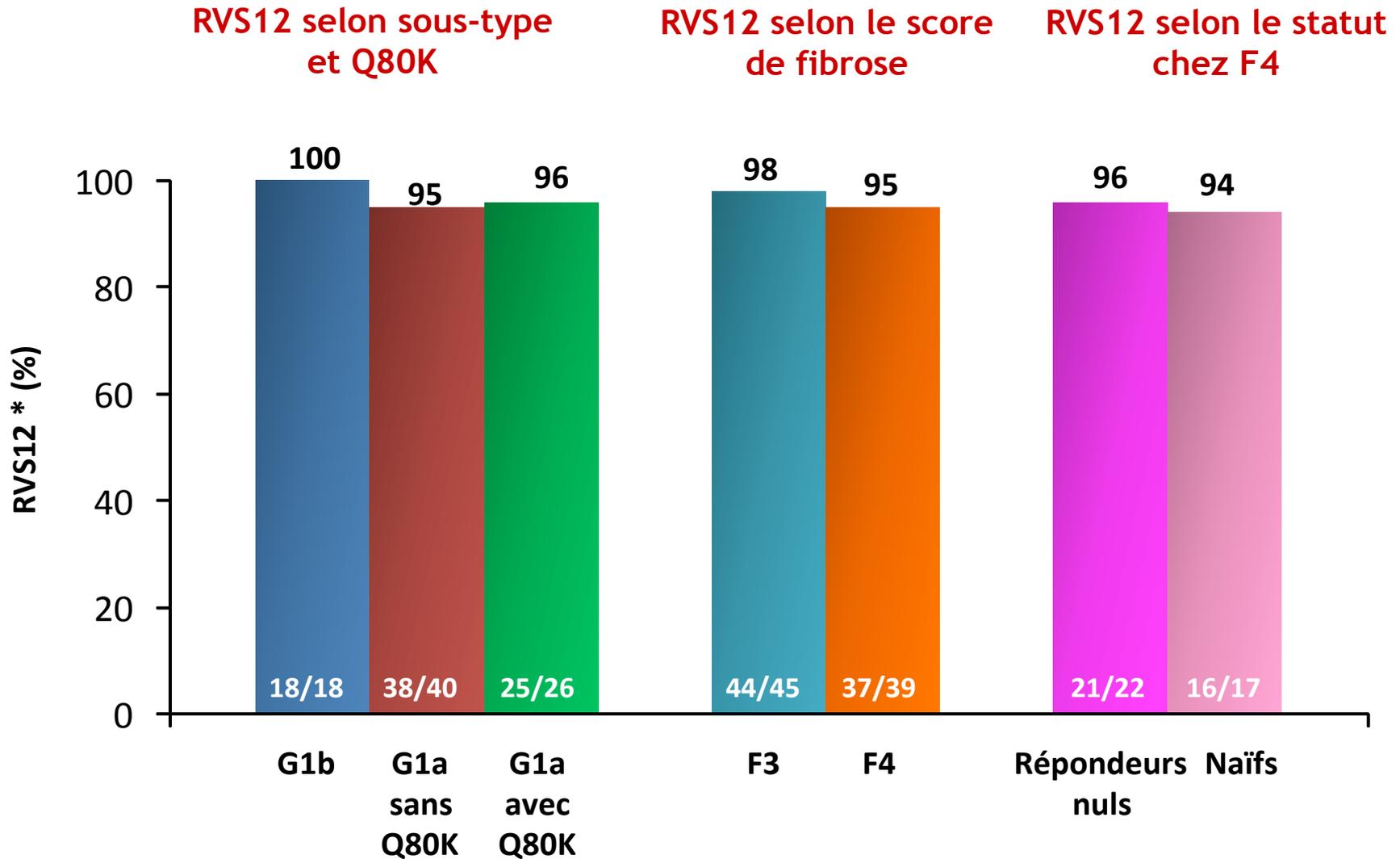


SMV 150 mg/j + SOF 400 mg/j \pm RBV 1 000-1 200 mg/j

COSMOS (cohorte 2) : sofosbuvir/simeprevir \pm RBV chez G1 naïfs et répondeurs nuls, F3F4



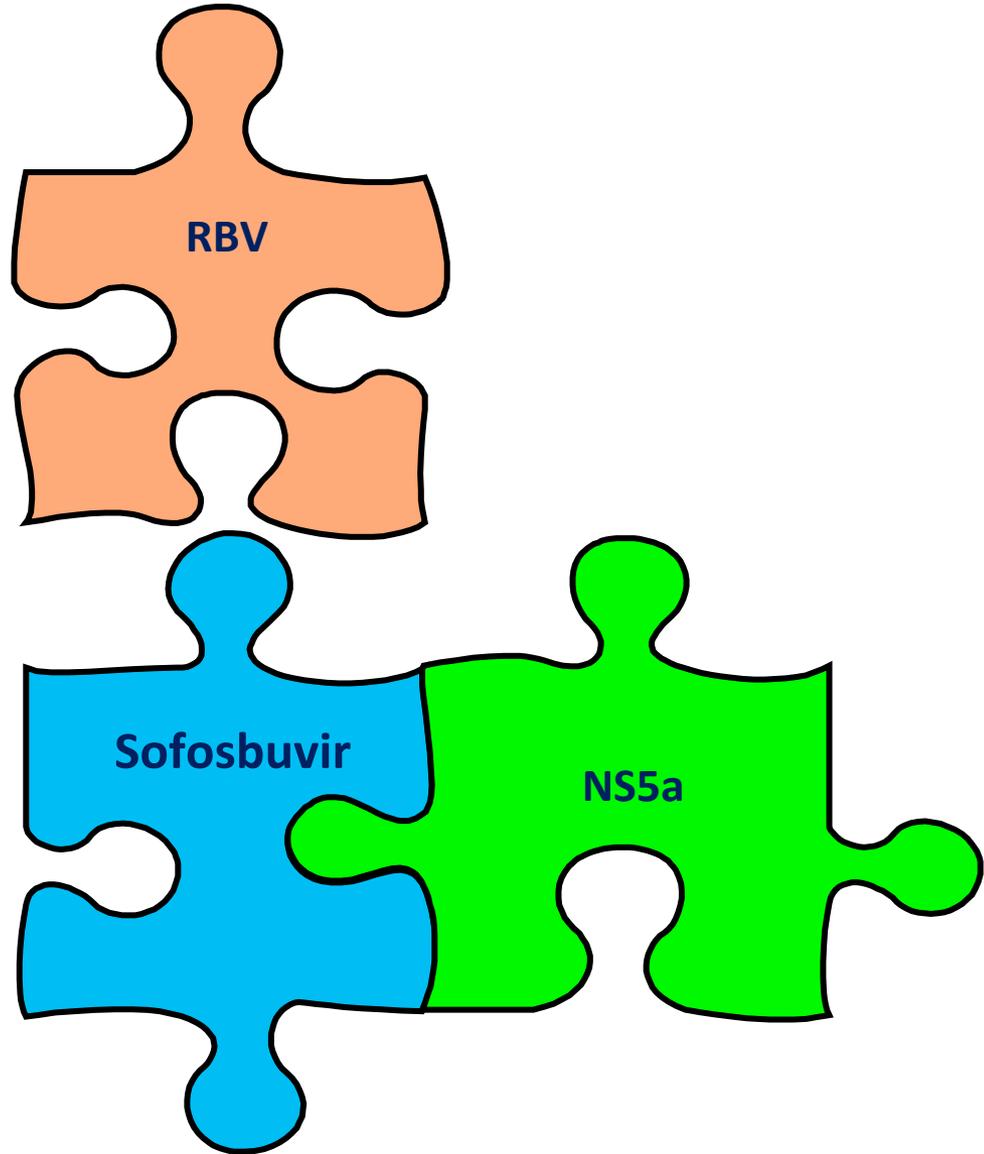
COSMOS (cohorte 2) : sofosbuvir/simeprevir ± RBV chez G1 naïfs et répondeurs nuls, F3F4



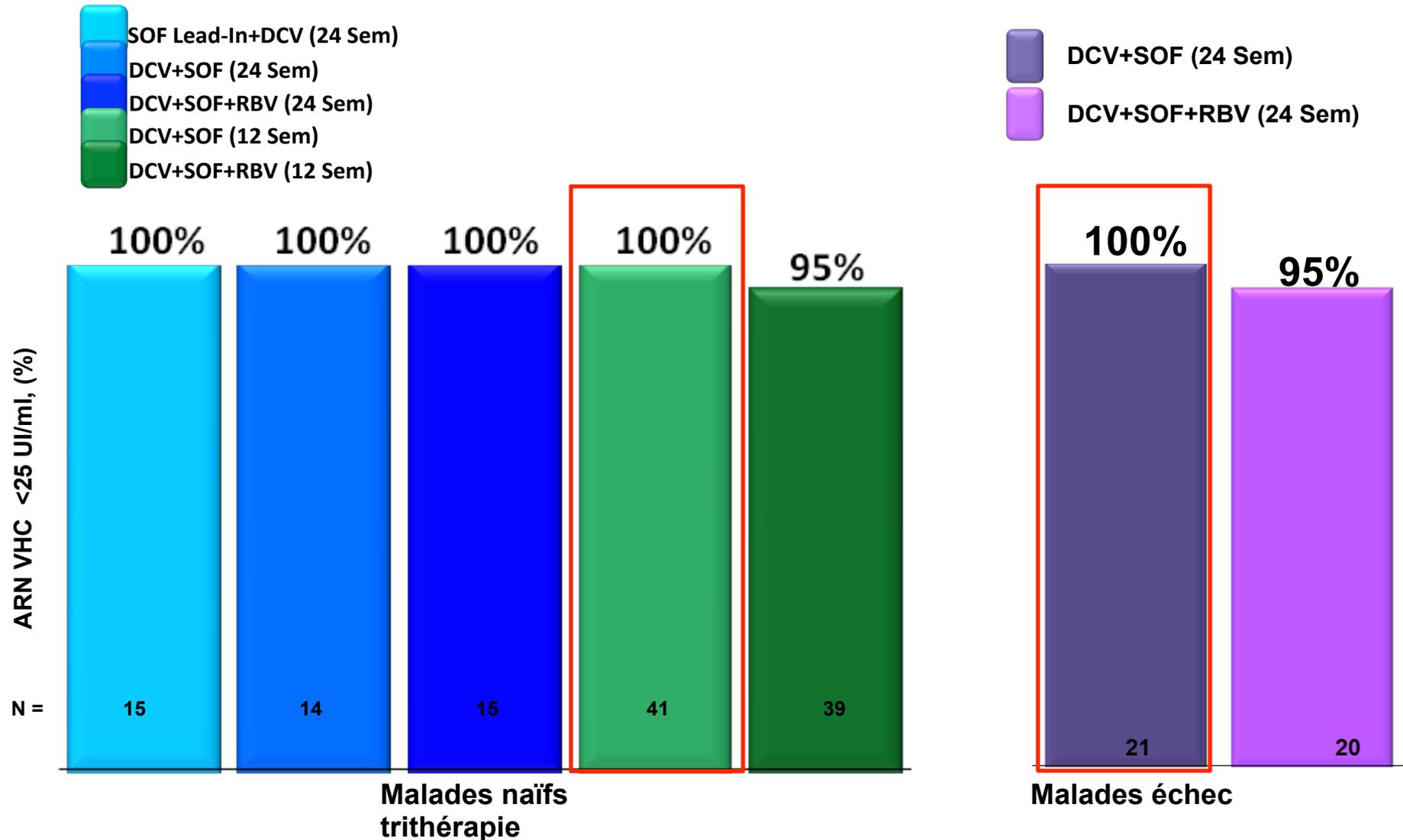
* Patients sans RVS12 pour raison non virologique exclus de l'analyse

Lawitz E, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O165 actualisé

SOFOBUVIR + inhibiteur de la NS5a ± RBV



Génotype 1 : Sofosbuvir + daclatasvir ± RBV pendant 12 à 24 Semaines

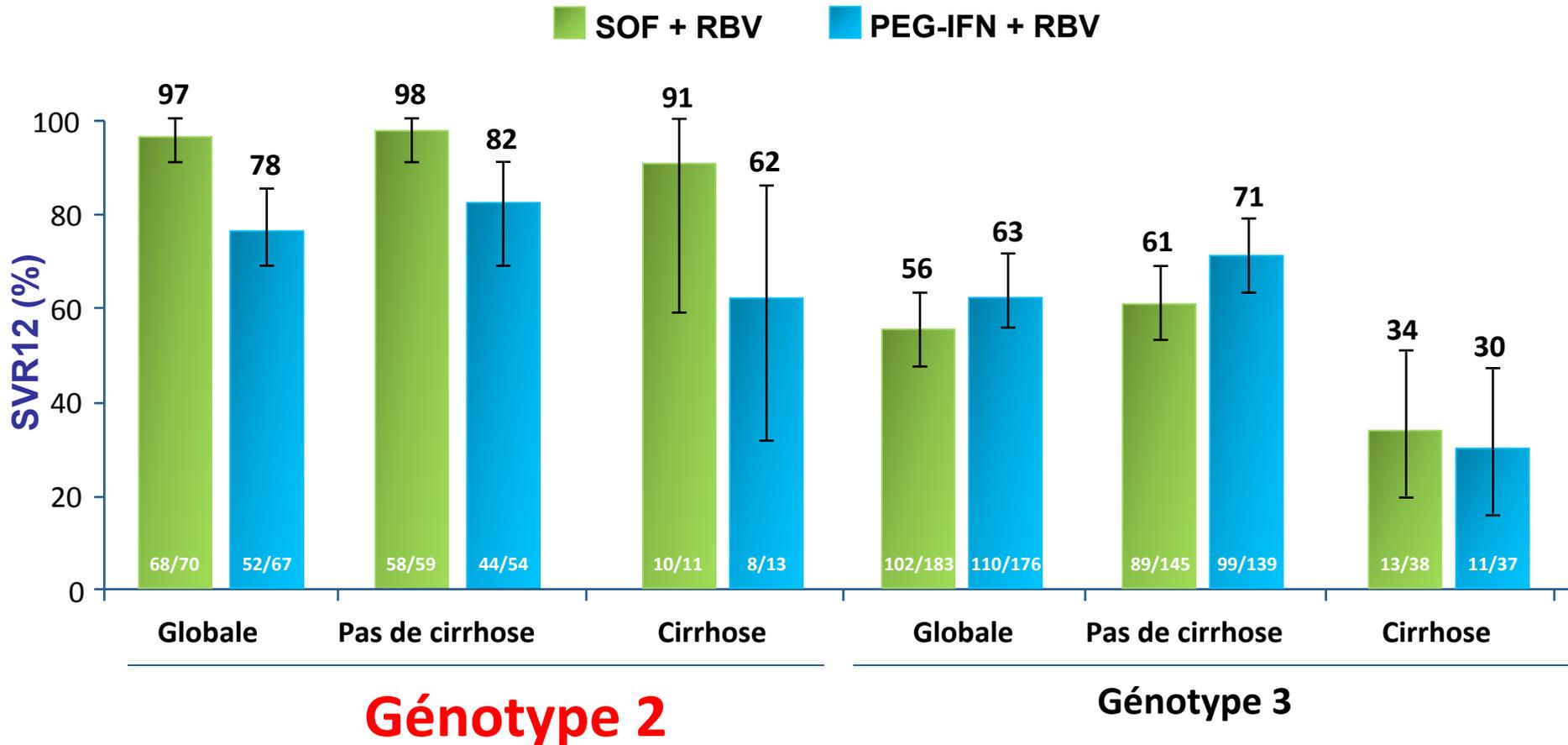


GENOTYPE 2 ET 3

FISSION : sofosbuvir + RBV versus PEG-IFN + RBV

+ RBV - Génotypes 2 and 3 (2)

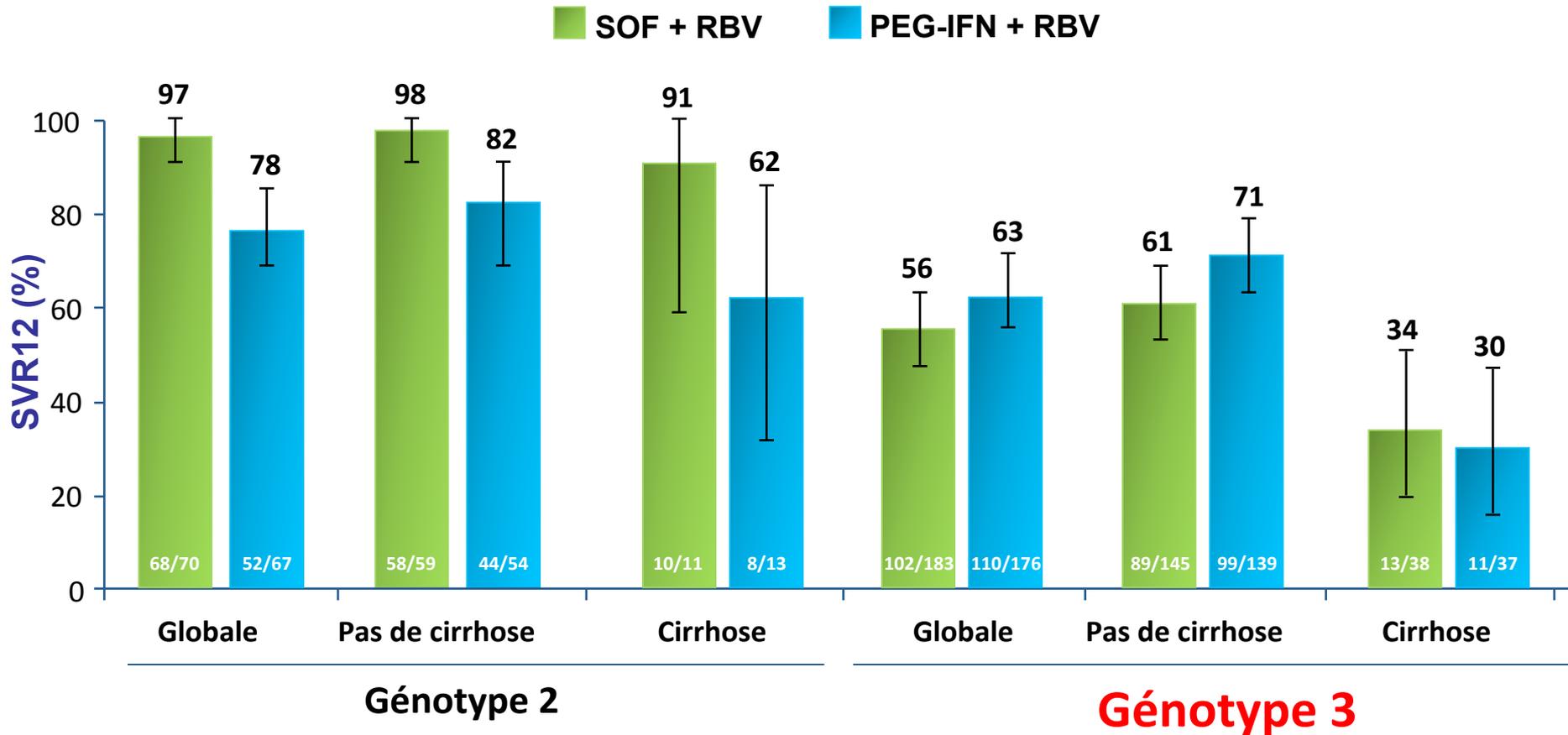
RVS12 en fonction du génotype et de la fibrose



FISSION : sofosbuvir + RBV versus PEG-IFN + RBV

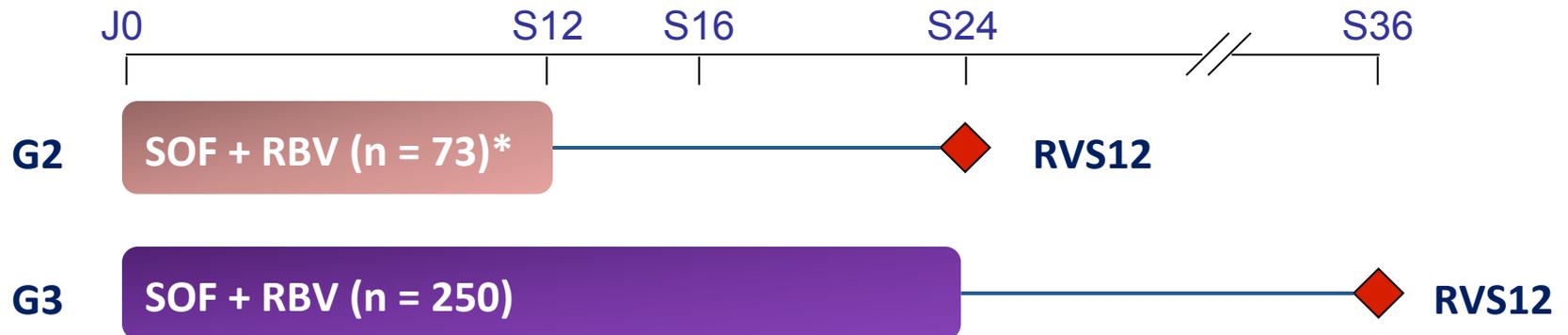
+ RBV - Génotypes 2 and 3 (2)

RVS12 en fonction du génotype et de la fibrose



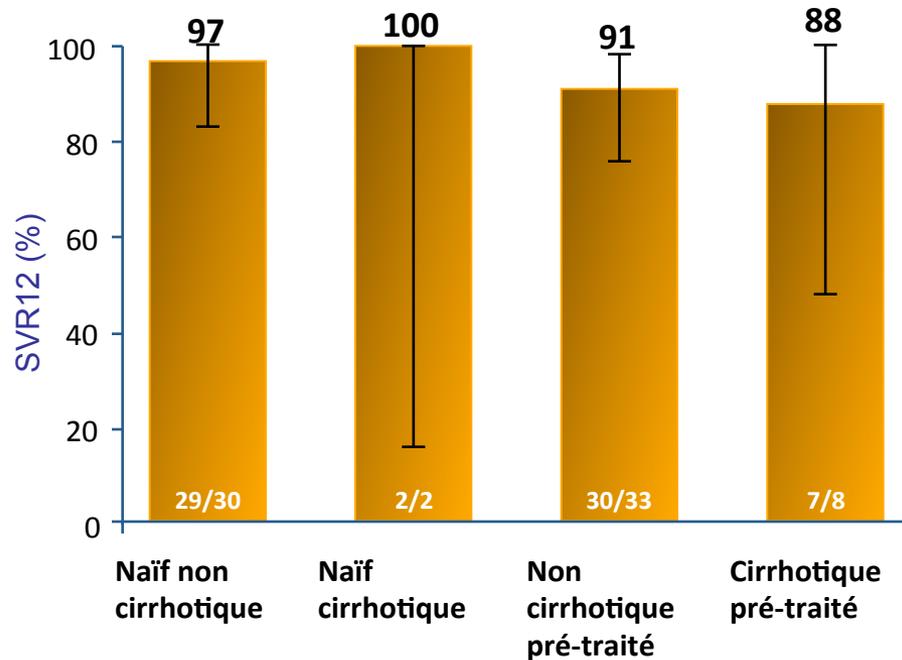
VALENCE : sofosbuvir + RBV pendant 24 semaines

- Etude de phase III européenne

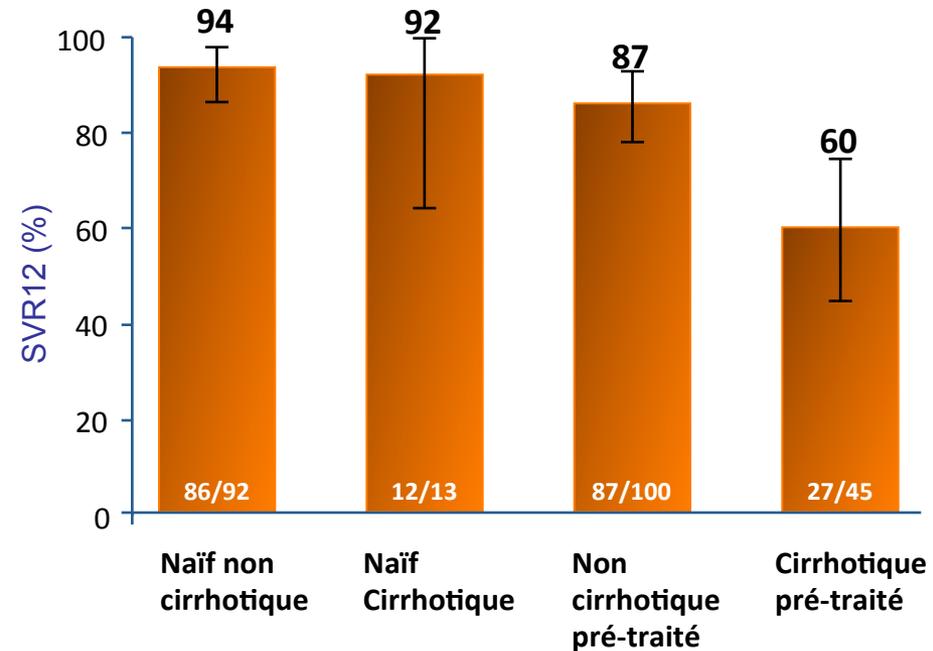


VALENCE : sofosbuvir + RBV pendant 24 semaines

RVS12 chez les patients G2 traités pendant 12 sem

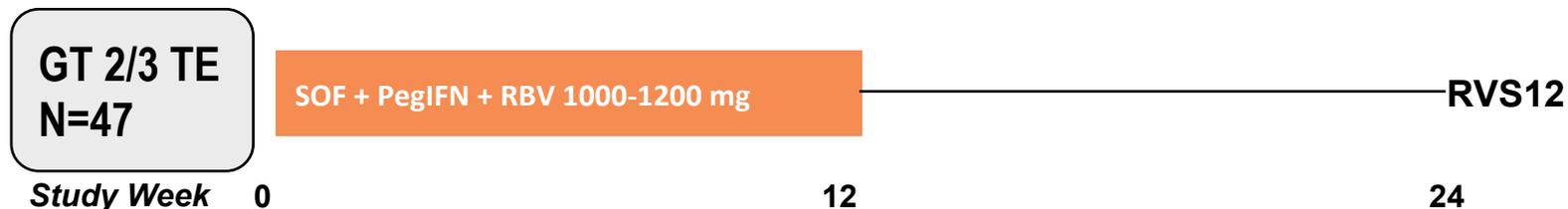


RVS12 chez les patients G3 traités pendant 24 sem



LONESTAR 2 : sofosbuvir + PEG + RBV pdt 12 sem chez G2/G3 prétraités

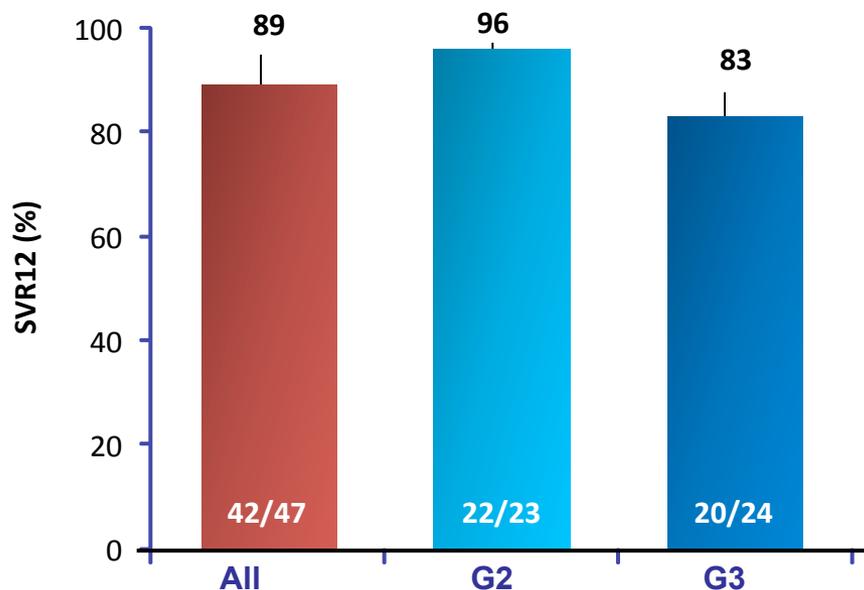
Etude phase 2 ouverte



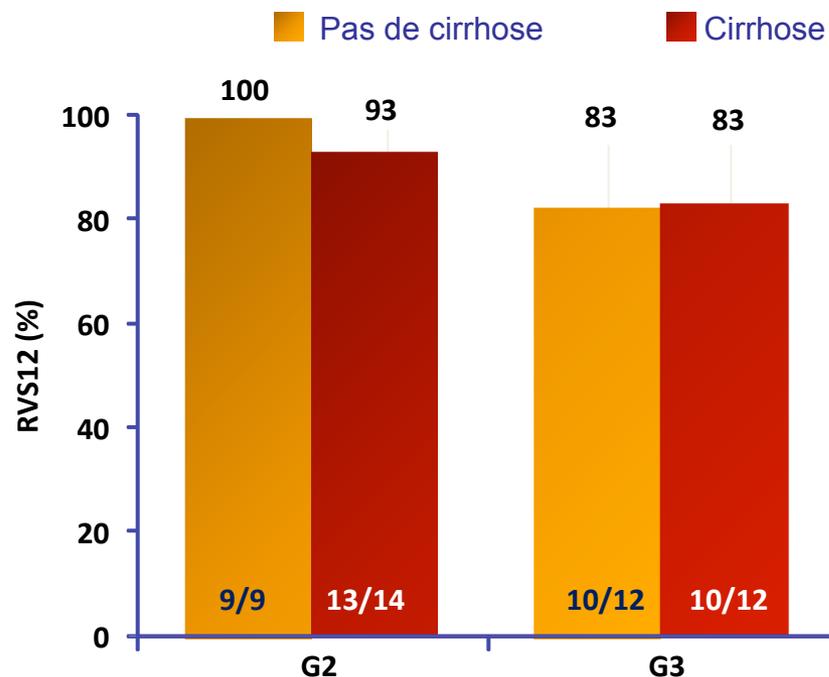
Age	56 (39–72)
Male, n (%)	32 (68)
Blancs, n (%)	45 (96)
Hispaniques, n (%)	21 (45)
IMC, kg/m ²	31 (21–53)
IL28B CC, n (%)	17 (36)
VHC GT 3, n (%)	24 (51)
Charge virale, log ₁₀ IU/mL	6 (4–7)
Cirrhose, n (%)	26 (55)
Rechuteur/Echappeur, n (%)	40 (85)

LONESTAR 2 : sofosbuvir + PEG + RBV pdt 12 sem chez G2/G3 prétraités

RVS12 en fonction du génotype



RVS12 en fonction du génotype et de la fibrose



2014
Génotype 3

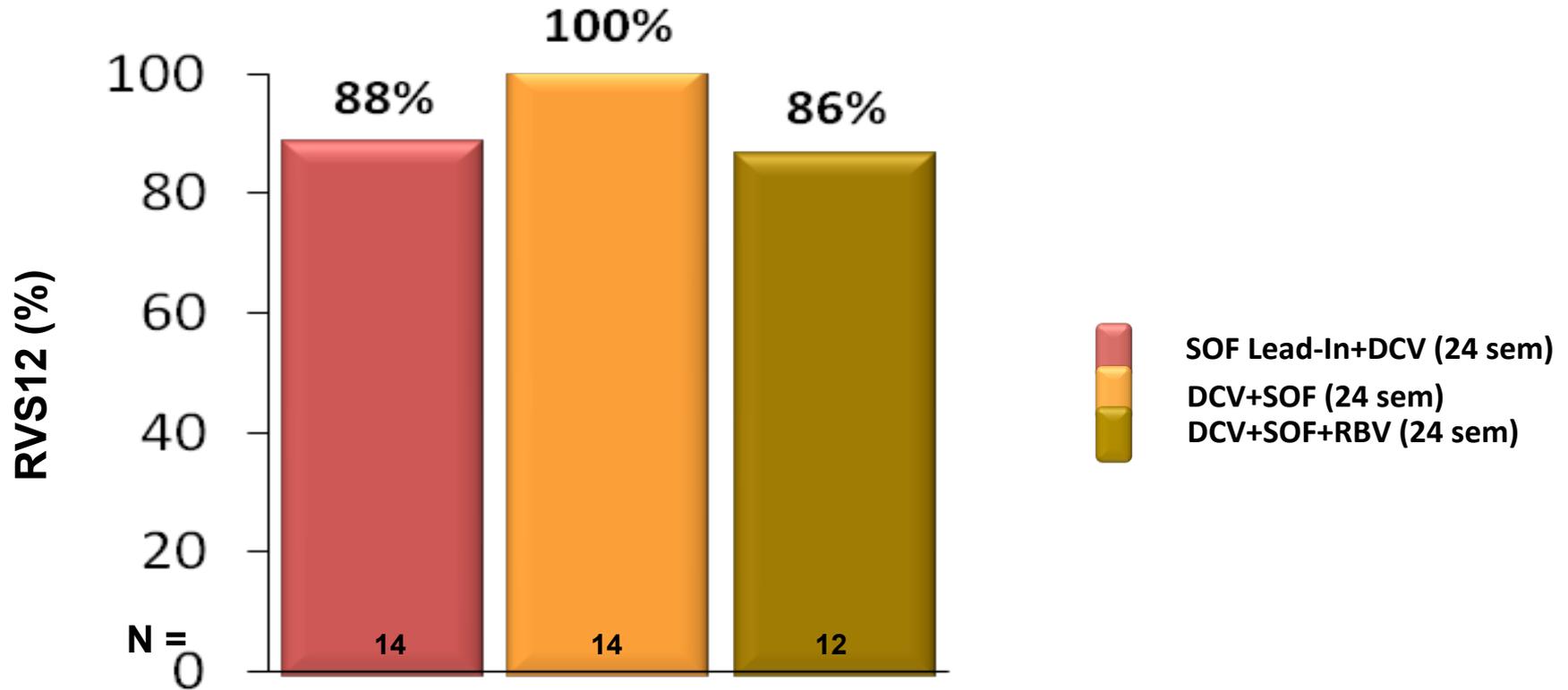
SOF + RBV 24 semaines

ou

SOF+P+R 12 semaines

G2/3 : Sofosbuvir + daclatasvir ± RBV pdt 24 Sem

Malades NAIFS



RVS12 (%)

- ▶ G2 : 92% (24/26)
- ▶ G3 : 89% (16/18)

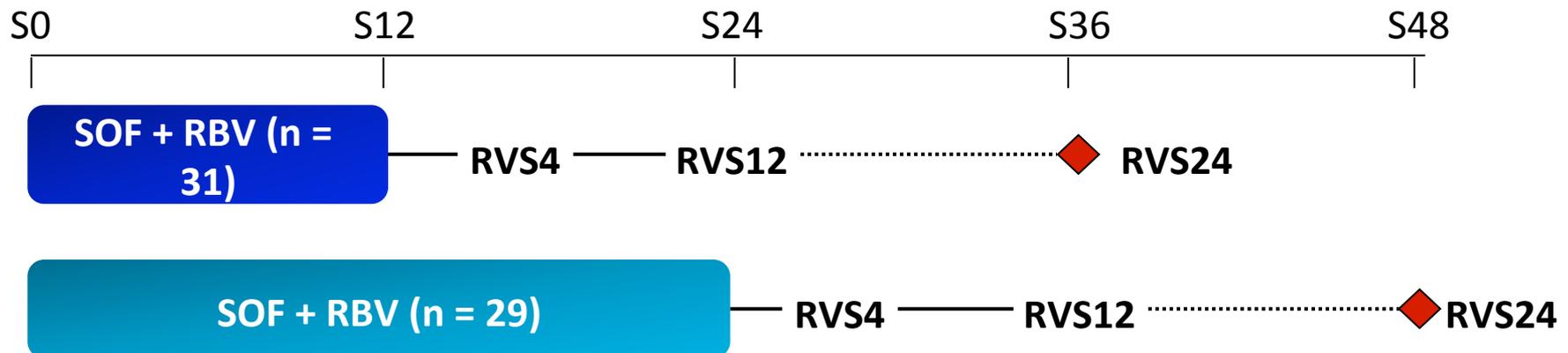
GENOTYPE 4

Sofosbuvir + ribavirine :

patients G4 d'origine égyptienne (1)

- Etude randomisée, ouverte, monocentrique
60 patients (28 naïfs, 32 pré-traités) randomisés selon 2 bras et stratifiés selon la présence de cirrhose et la réponse antérieure antivirale

Schéma de l'étude

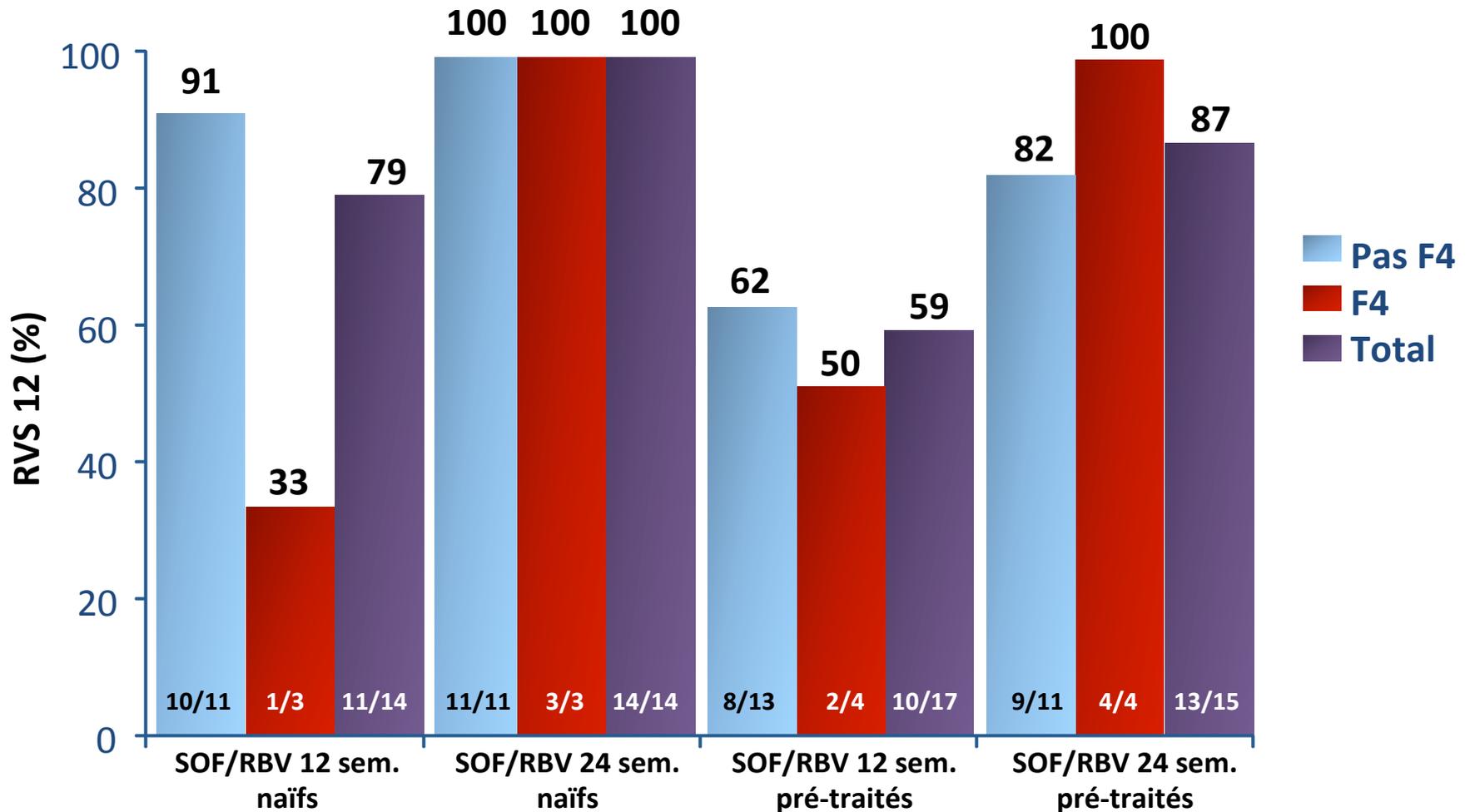


SOF 400 mg/j + RBV 1 000-1 200 mg/j

Sofosbuvir + ribavirine :

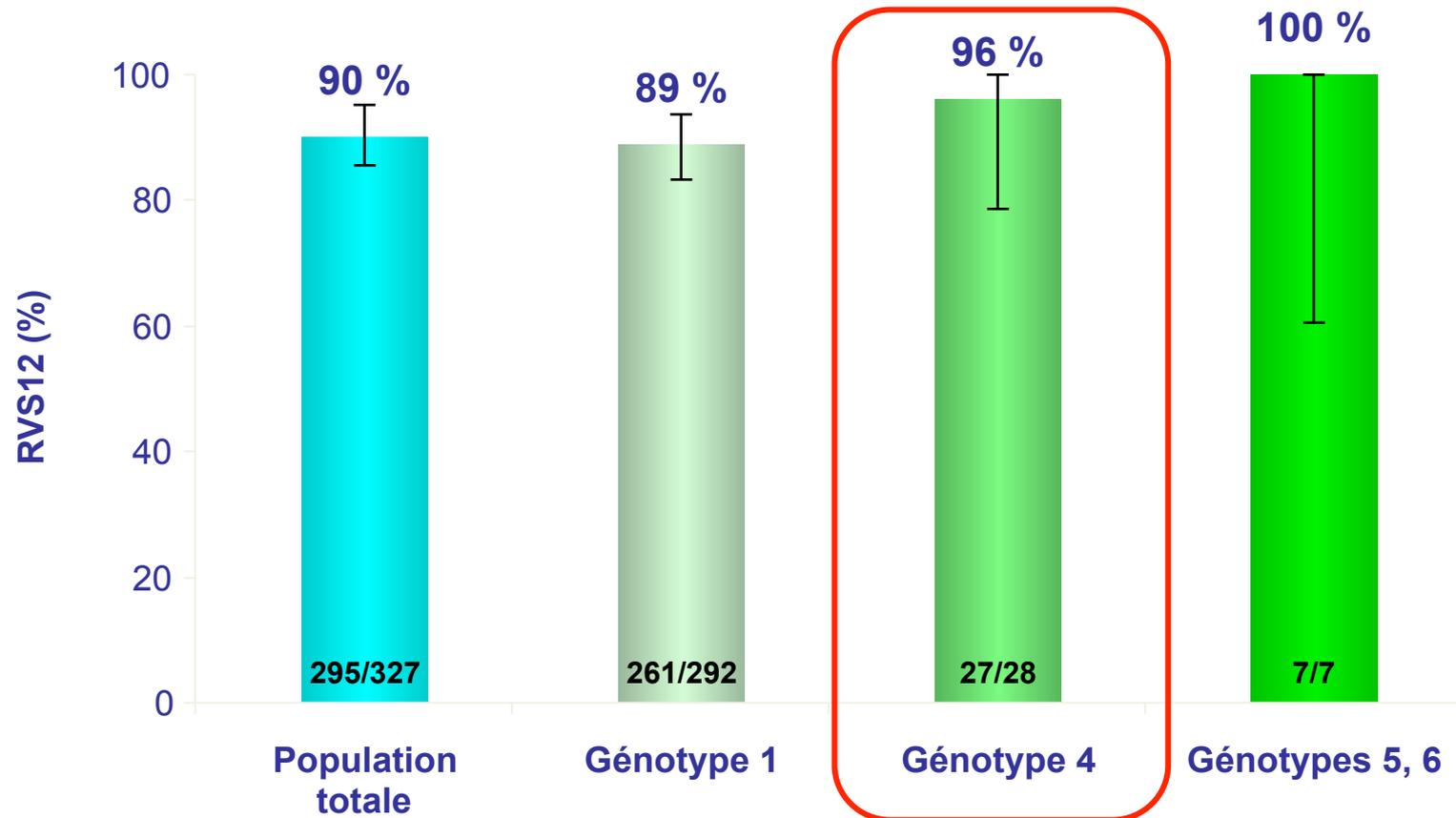
patients G4 d'origine égyptienne (2)

Réponse virologique



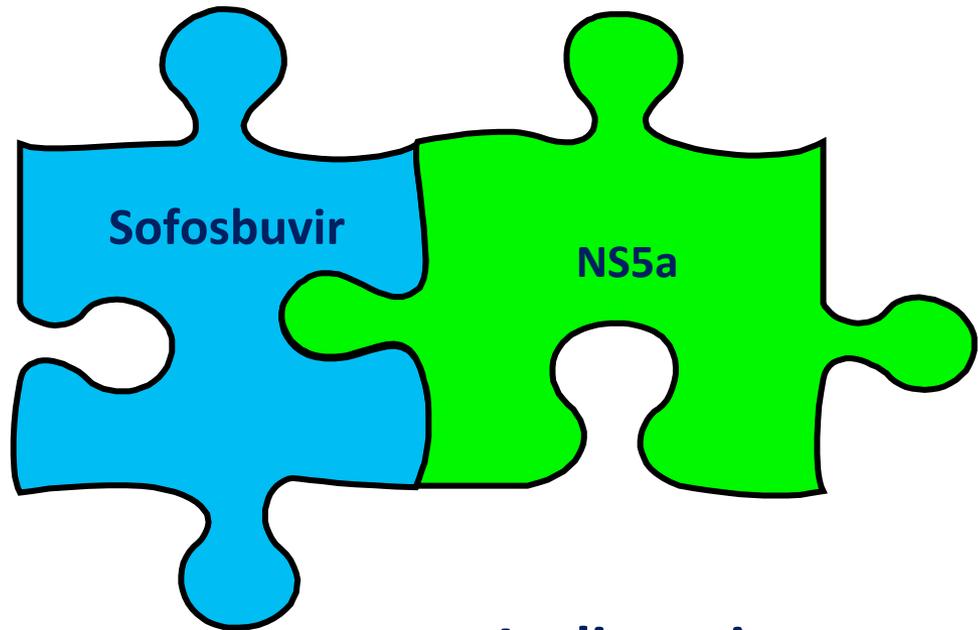
NEUTRINO: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir patients naïfs

RVS en fonction du génotype



Combinaisons disponibles en 2015

SOFOSBUVIR + inhibiteur de la NS5a ± RBV



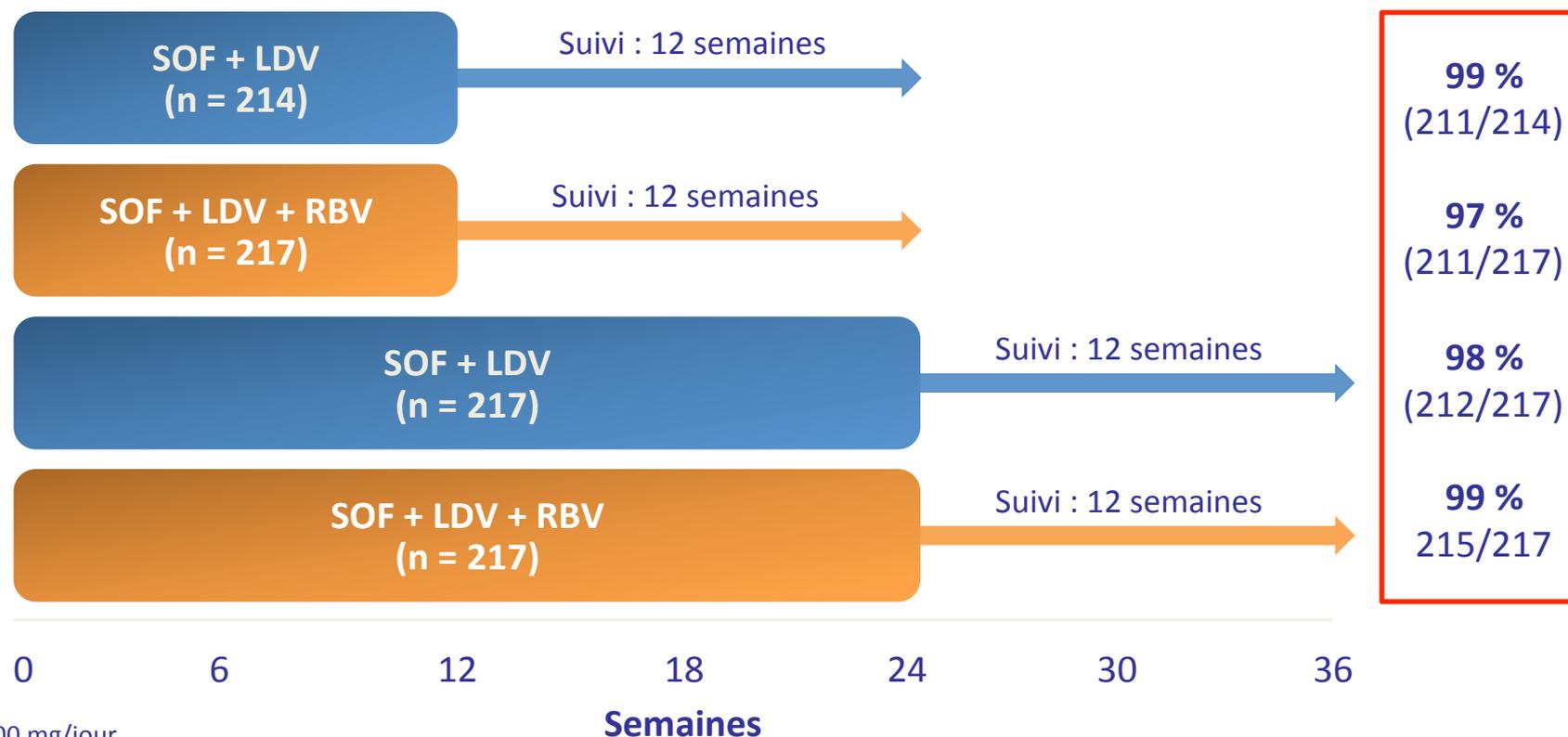
Ledipasvir

ION-1 : SOF/LDV pendant 12 semaines est suffisant pour les G1

naïfs avec ou sans cirrhose

- Etude de phase III (n = 865)
- Patients G1 naïfs
- 136 patients F4 (15,7 %)
- SOF : inhibiteur nucléotidique de polymérase NS5B
- LDV : inhibiteur de NS5A

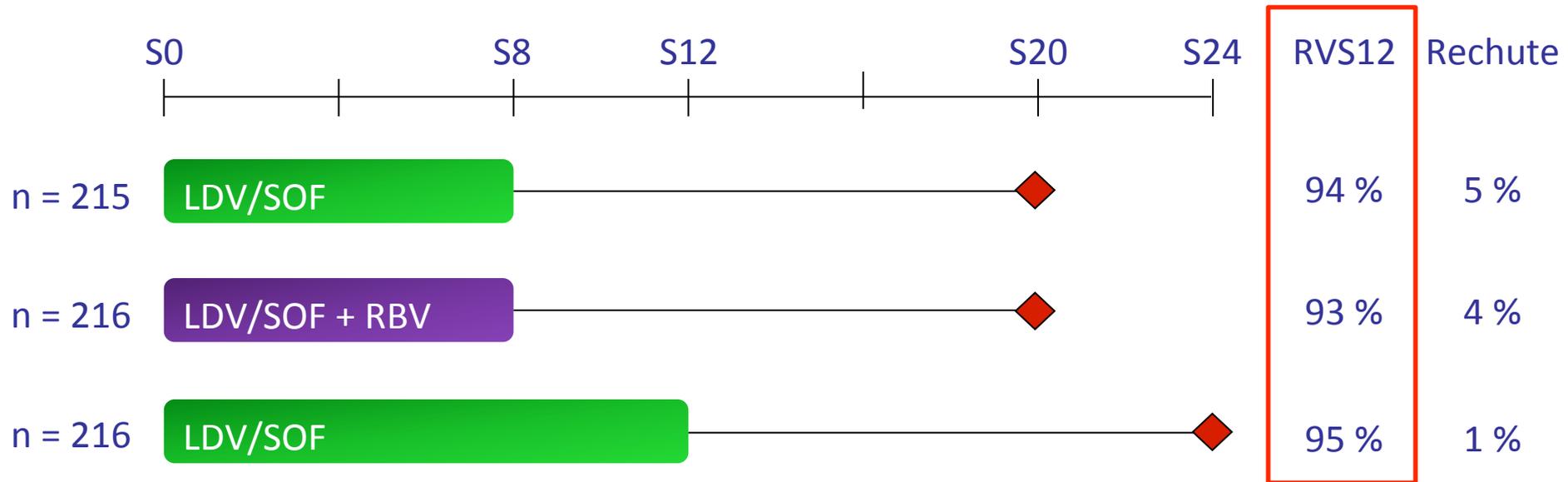
Schéma de l'étude



SOF = 400 mg/jour
LDV = 90 mg/jour
RBV = 1 000 ou 1 200 mg/jour

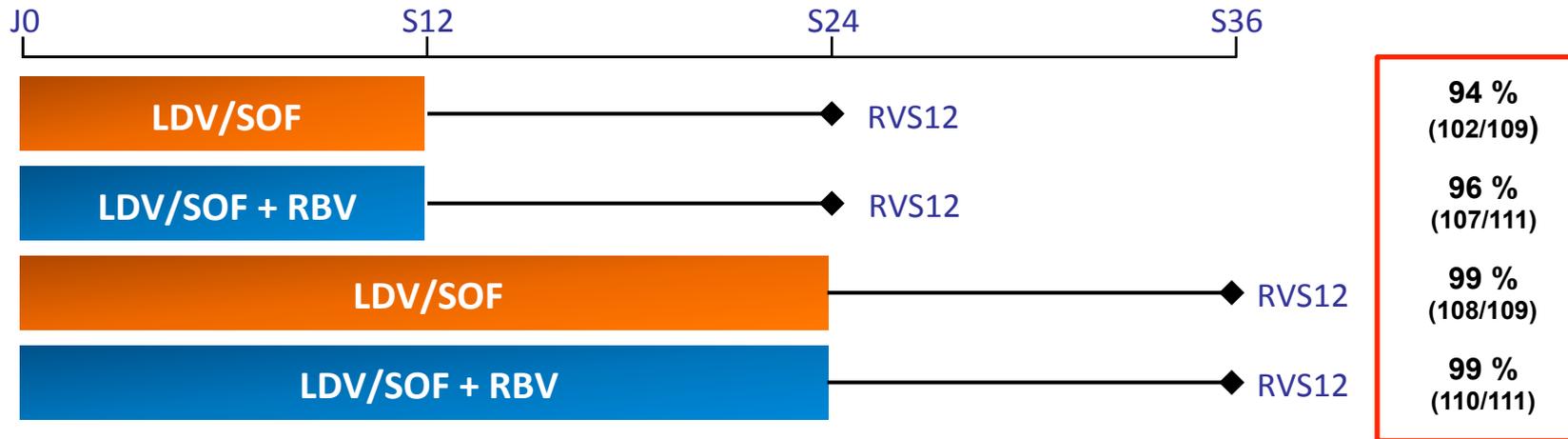
ION-3 : SOF/LDV pendant 8 semaines est suffisant chez les G1 naïfs non cirrhotiques

- Etude de phase III chez des patients G1 naïfs non cirrhotiques (stratification sur le sous-type)



ION-2 : SOF/LDV 12 semaines est très efficace chez les G1 en échec, même de trithérapie

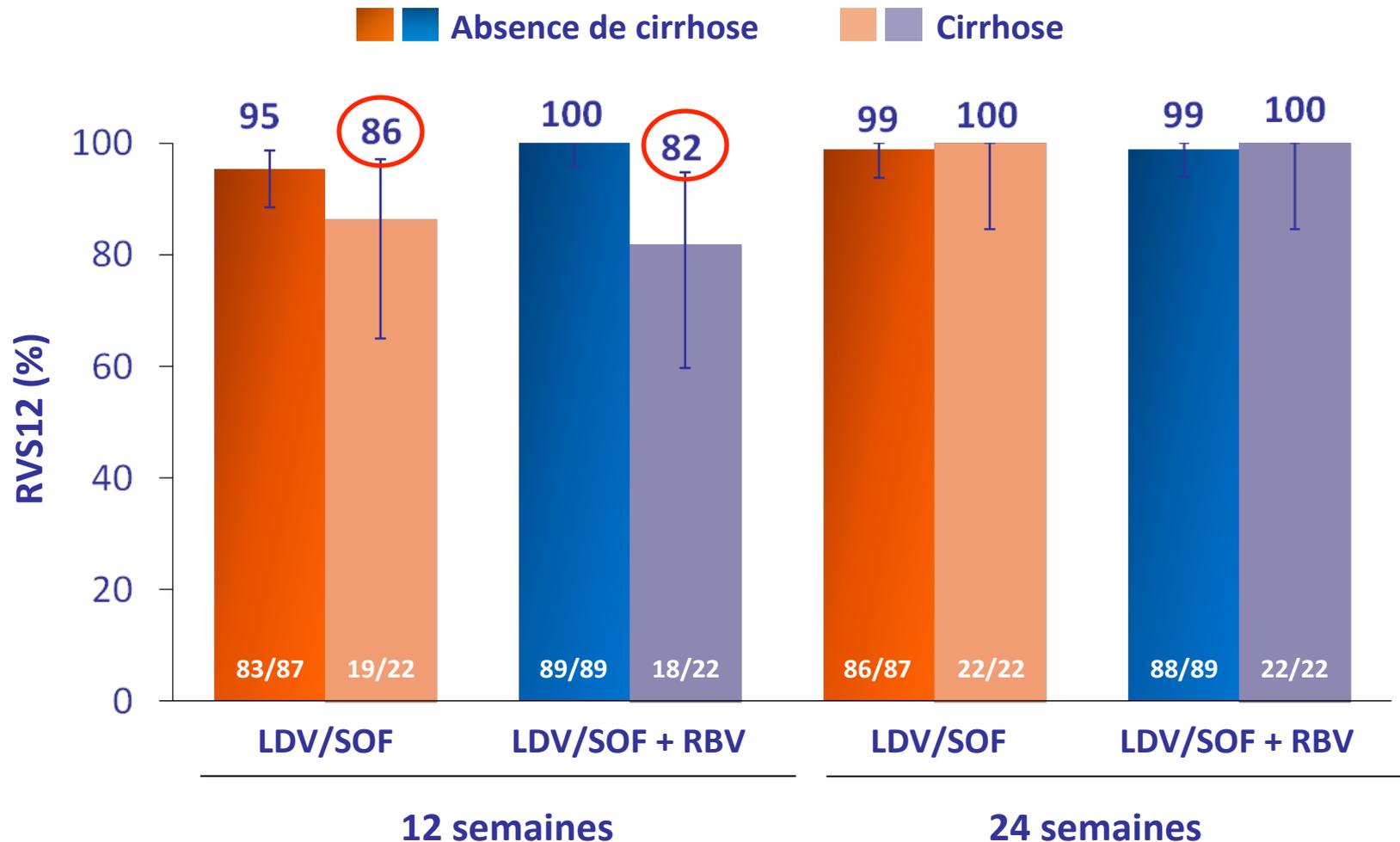
- Etude de phase III testant LDV/SOF ± RBV chez les G1 prétraités (rechuteur, non répondeur à bi ou trithérapie avec IP de 1^{ère} génération)
- Stratification sur sous type (1a/1b), cirrhose, réponse au TTT antérieur



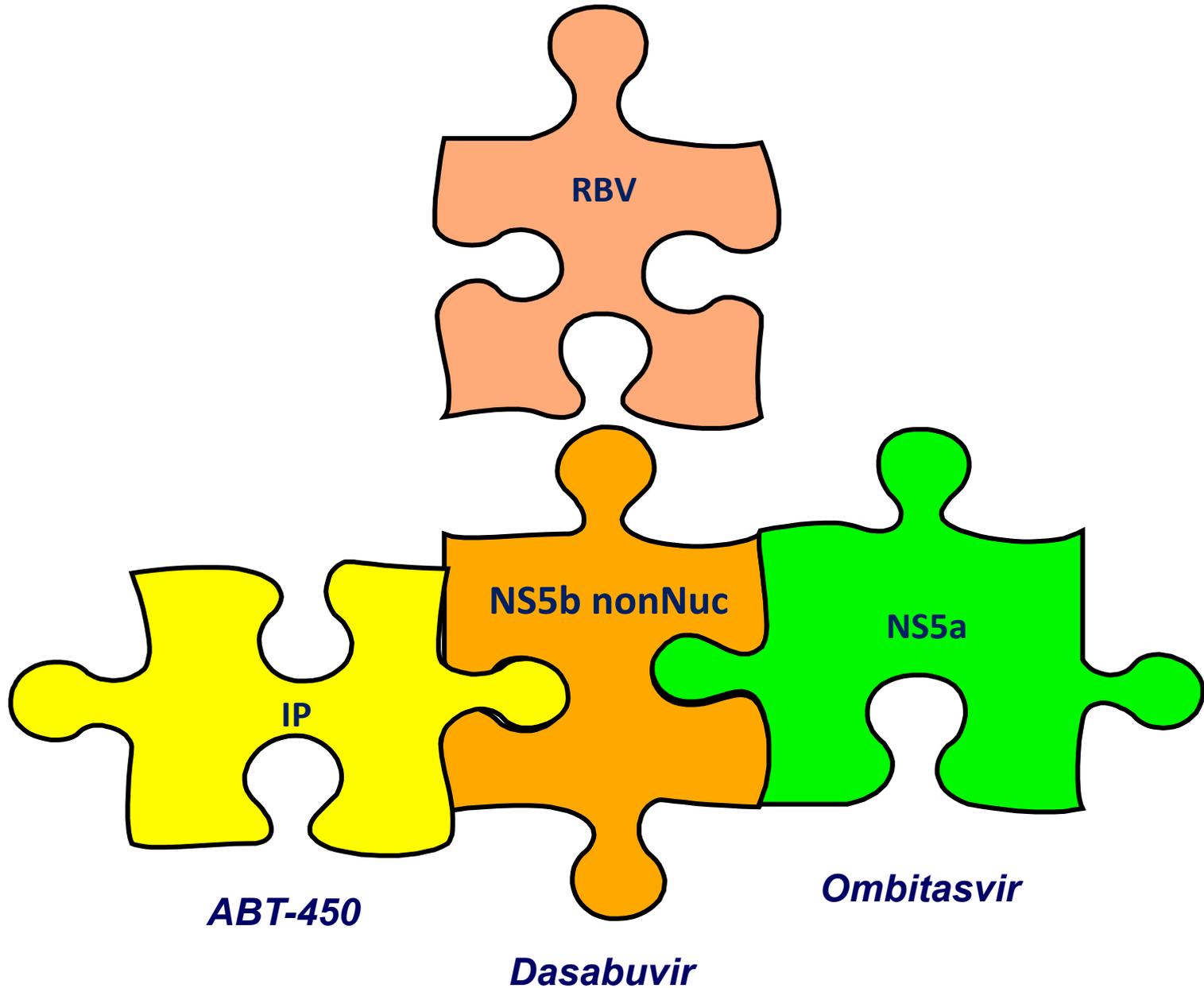
	12 semaines		24 semaines	
	LDV/SOF (n = 109)	LDV/SOF + RBV (n = 111)	LDV/SOF (n = 109)	LDV/SOF + RBV (n = 111)
Non répondeur, n (%)	49 (45)	46 (41)	49 (45)	51 (46)
Echec de trithérapie avec IP, n (%)	66 (61)	64 (58)	50 (46)	51 (46)
Cirrhose, n (%)	22 (20)	22 (20)	22 (20)	22 (20)

ION-2 : SOF/LDV 12 semaines est très efficace chez les G1 en échec, même de trithérapie

RVS12 en fonction de la fibrose



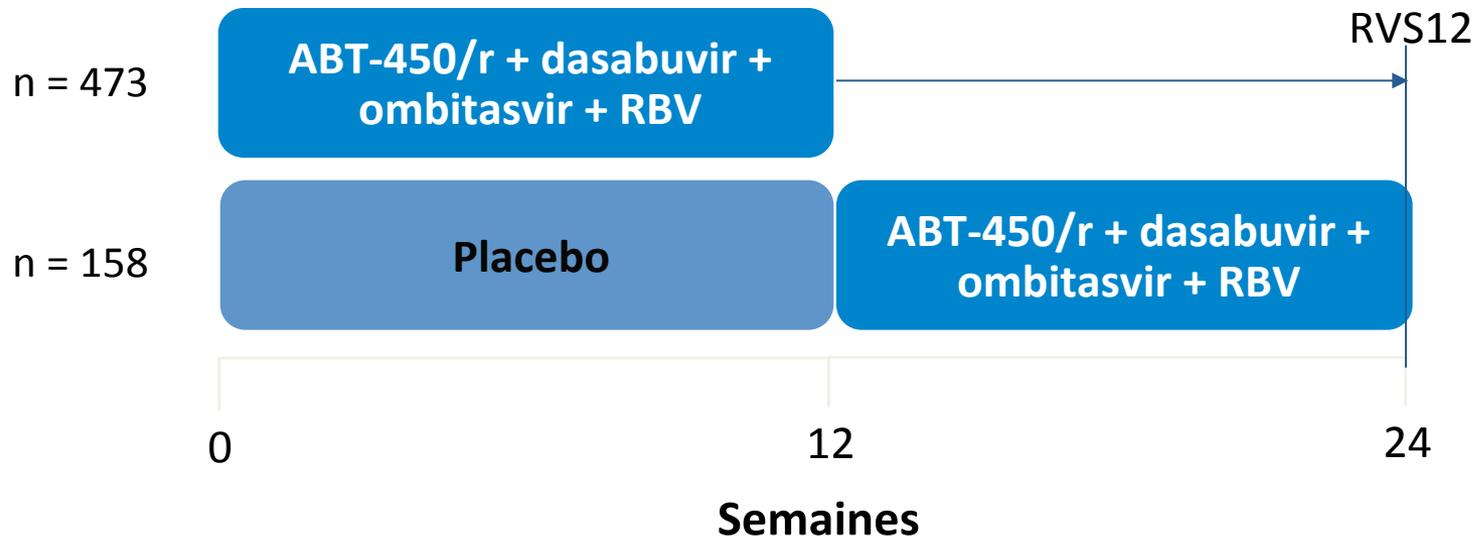
3D d'ABBVIE



SAPPHIRE-I : ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV pdt 12 semaines chez G1 naïfs non F4

- Etude de phase 3
- 631 malades naïfs, G1, F0-F3,
- ABT-450/r : Inh de protéase boostée par le ritonavir
- Dasabuvir (ABT-333) : Inh de polymérase Non-Nuc
- Ombitasvir (ABT-267) : Inh de NS5A

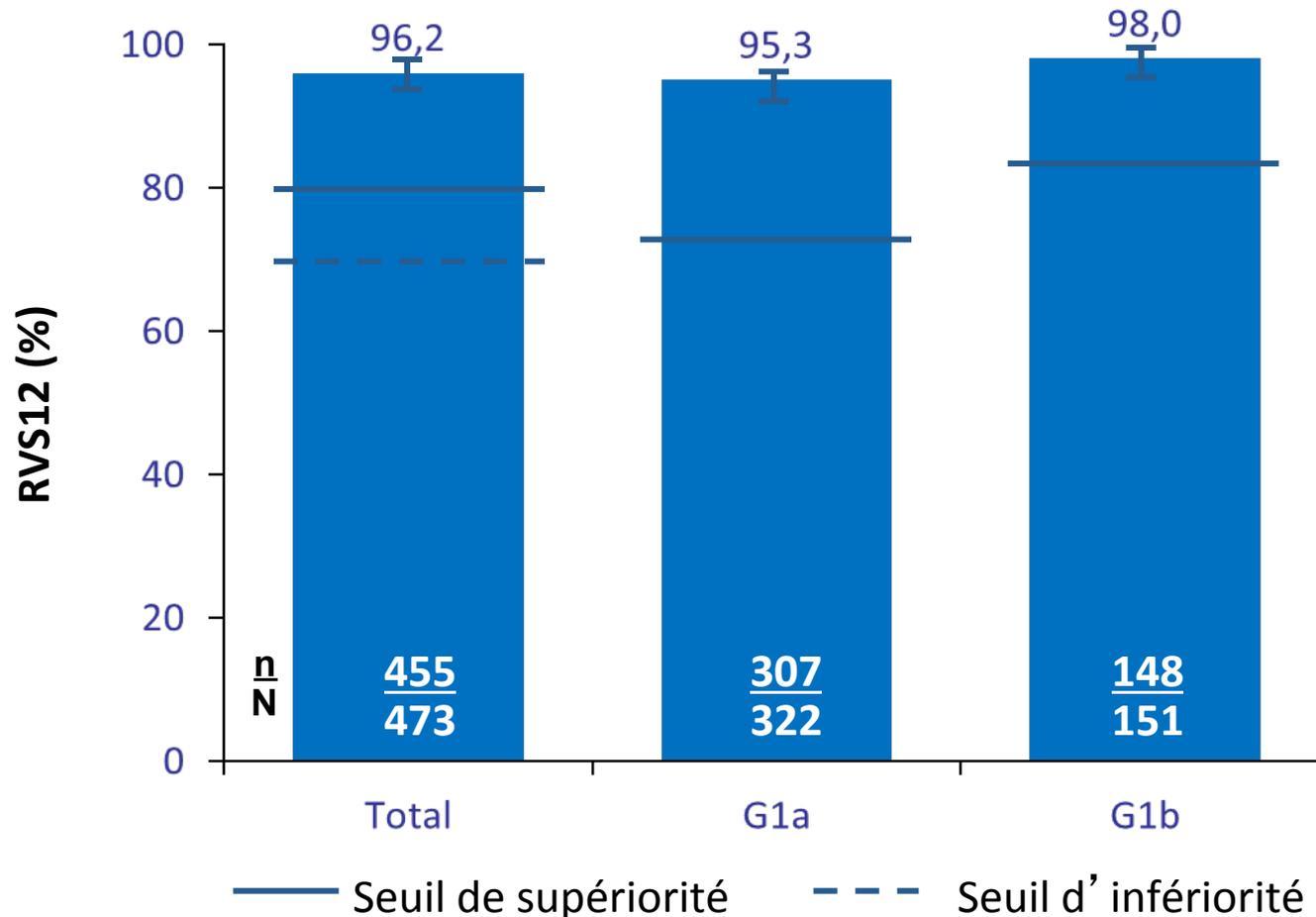
Schéma de l'étude



ABT-450/r (150/100 mg /j), dasabuvir (250 mg/j en 2 prises), ombitasvir (25 mg/j),
RBV (1000 ou 1200 mg/j en 2 prises en fonction du poids)

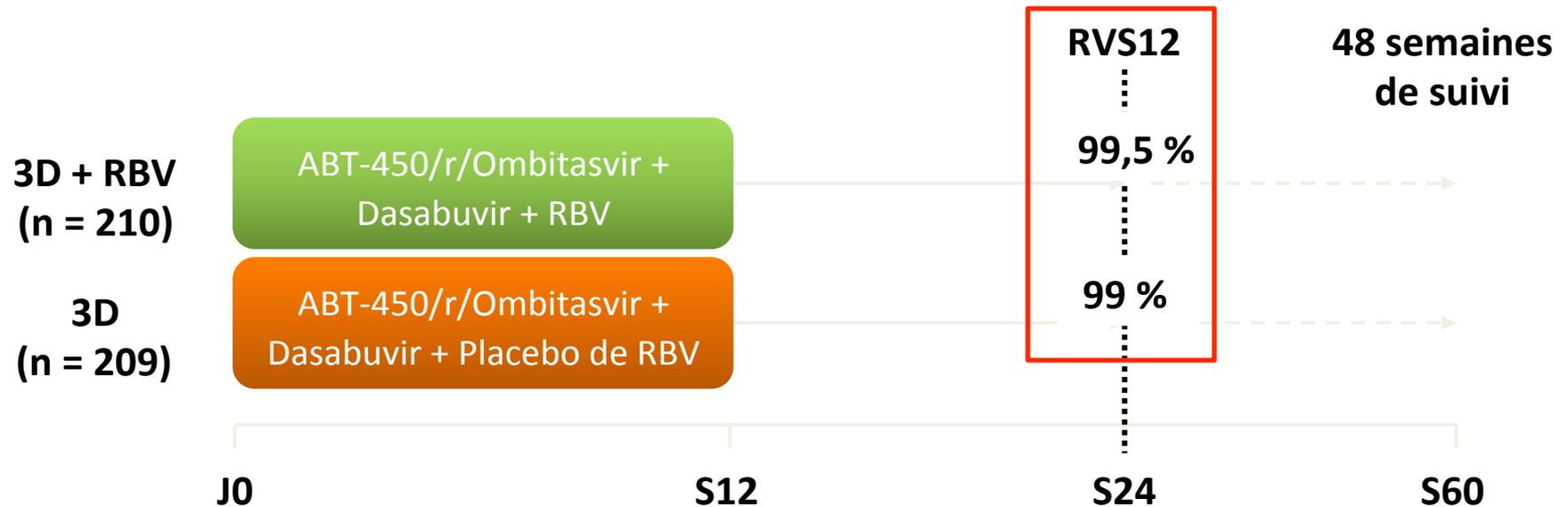
SAPPHIRE-I : ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV pdt 12 semaines chez G1 naïfs non F4

RVS12 en fonction du génotype



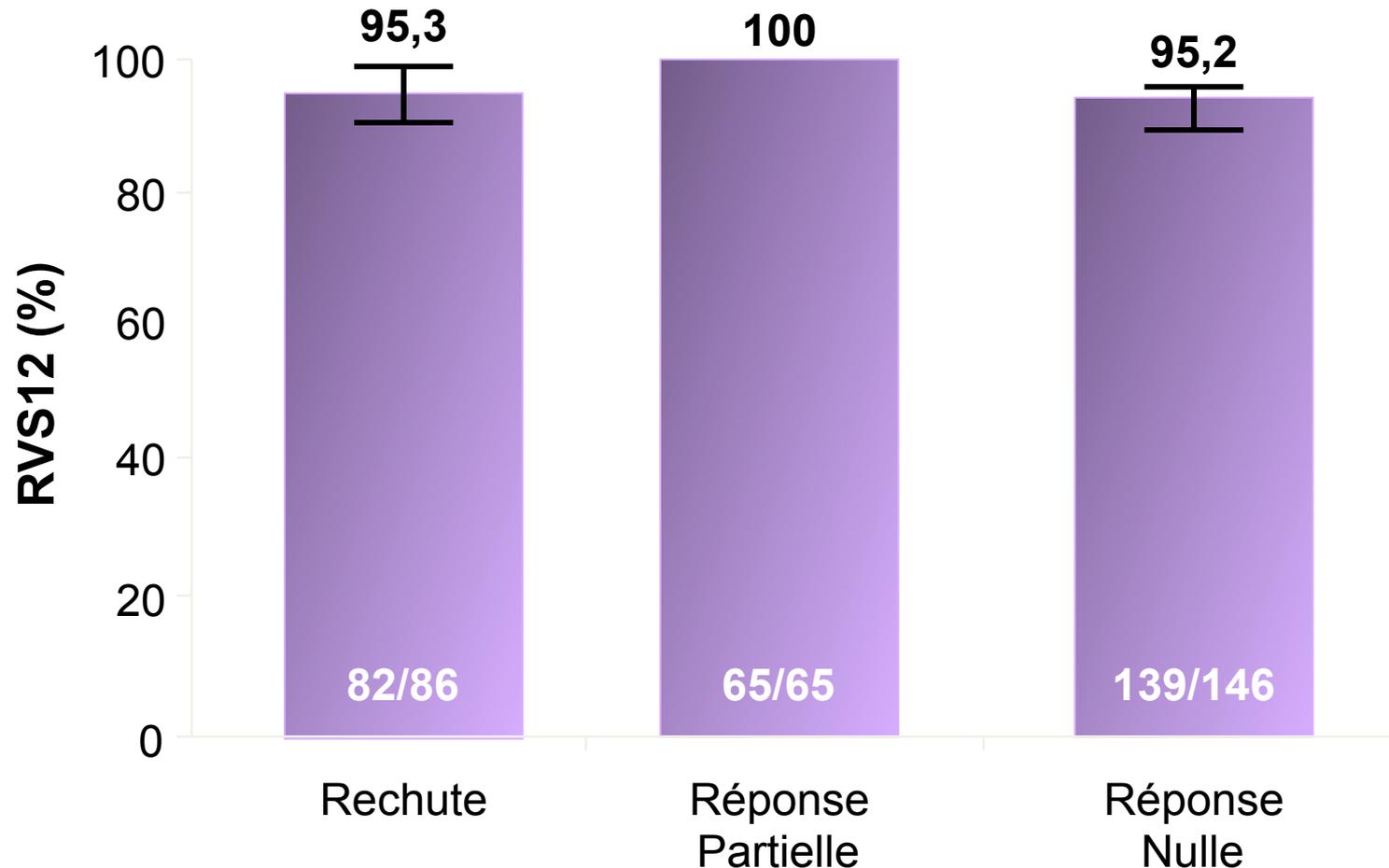
PEARL-III : ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir ± RBV pdt 12 semaines chez G1b, naïfs, non F4

Schéma de l'étude



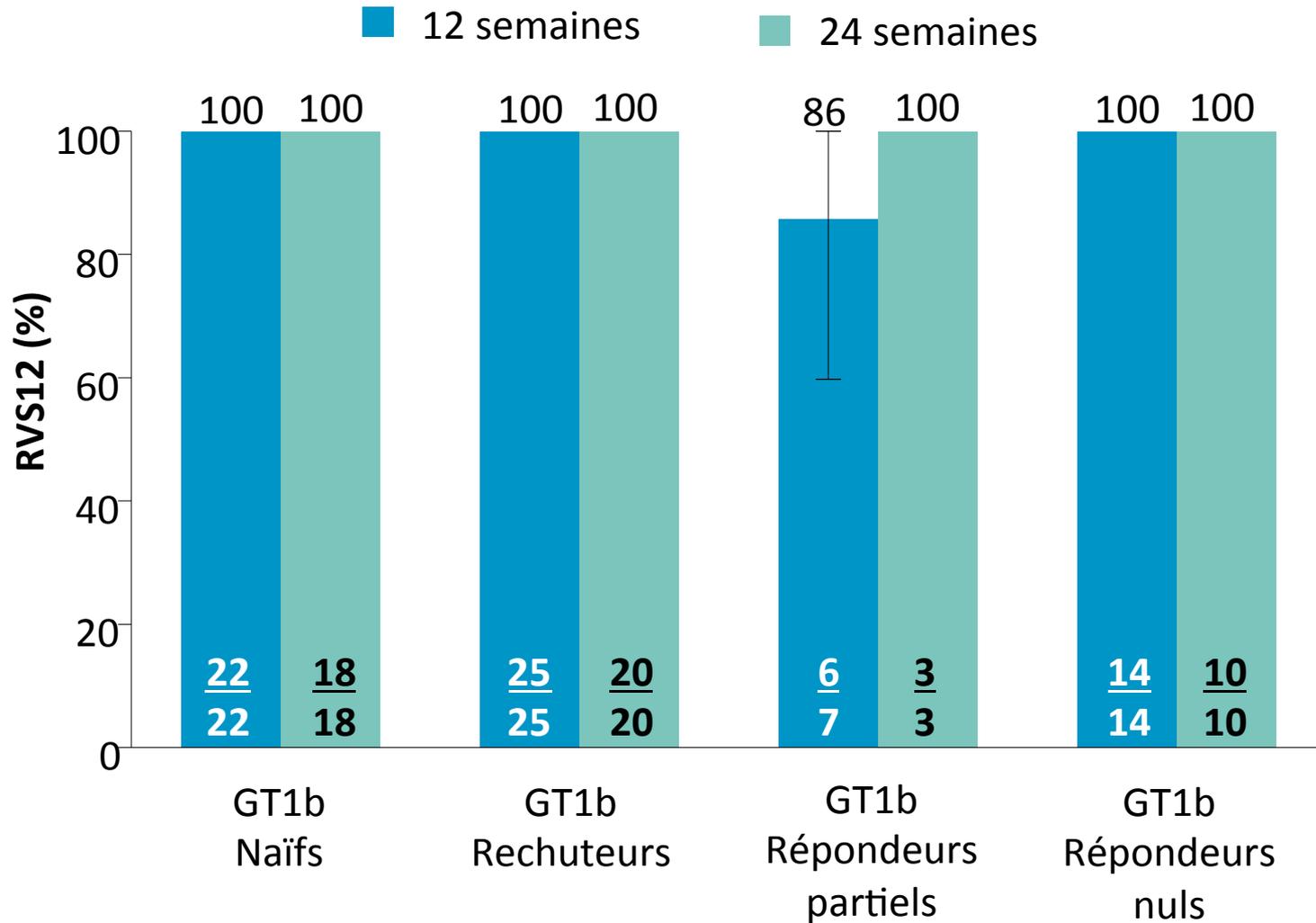
SAPPHIRE-II ABT450/r/ ombitasvir + dasabuvir + RBV pdt 12 semaines chez G1, non F4, en échec

RVS en fonction du traitement antérieure



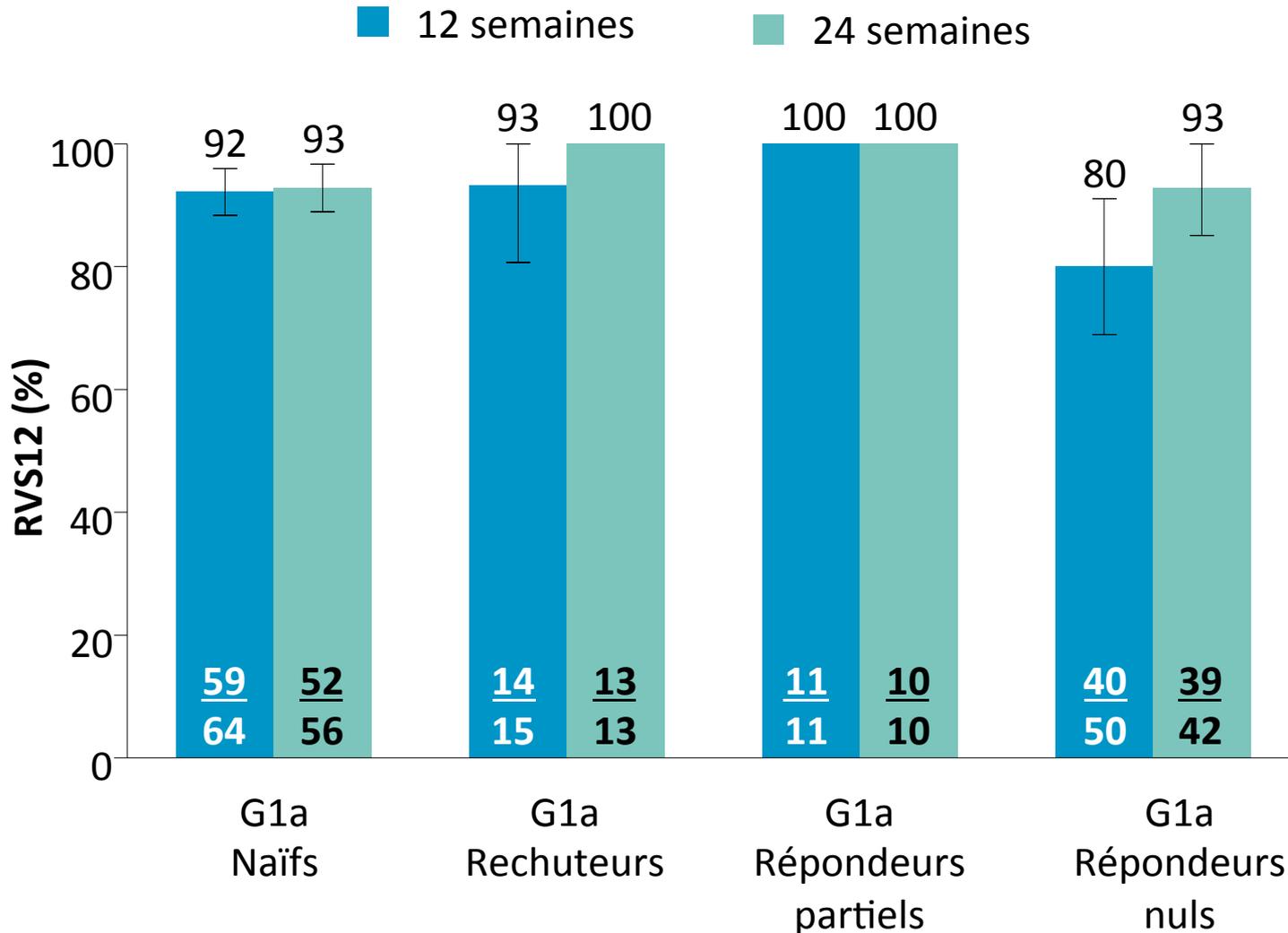
TURQUOISE-II : ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV pdt 12 à 24 semaines chez G1 cirrhotiques

RVS12 chez les G1b



TURQUOISE-II : ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV pdt 12 à 24 semaines chez G1 cirrhotiques

RVS12 chez les G1a



Combinaison de choix

Coût de la guérison ?

Facile à prendre

Peu de prise

Facile d'utilisation

Traitement court,
pas de règle d'arrêt

**Peu d'interaction
médicamenteuse**

Pan -génotypique

Haute efficacité

RVS \geq 90 %
(Cirrhotique,
répondeur nul..)

Bonne tolérance