

# Cas clinique non répondeur génotype 3

Vincent LEROY

Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie  
INSERM U823  
CHU de Grenoble

# Homme de 52 ans

---

- Diabète de type II
- HTA
- Coronaropathie (stent inerte + aspirine)
- Fumeur actif 20 PA
- Alcool 30 g/jour (plus dans le passé)
- Hépatite C connue depuis 2008
- Génotype 3a
- METAVIR A2F2, stéatose associée
- Echec bithérapie pegylée 24 semaines puis 48 semaines (Très mauvaise tolérance, rechute)

# Homme de 52 ans : réévaluation fin 2014

---

- Asymptomatique, surpoids (IMC=28)
- ALAT = 2,2 N
- Plaquettes = 176 G/L
- TP=92%
- Charge virale = 6,6 log UI/ml
- Génotype 3a
- Fibromètre : 0,65
- Fibroscan 14,6 kPa (IQR/élasticité=2,3, TDR=100%)
- Echographie : stéatose hépatique
- Gastroskopie : absence d'HTP



# Avis d'experts AFEF septembre 2014

- Fibroscan > 9,5      5,6-9,4      < 5,6
- Fibrotest > 0,59      0,27-0,58      < 0,27
- Fibromètre > 0,63      0,33-0,62      < 0,33



Maladie hépatique

Sévère

Difficile à évaluer    Peu sévère



Traitement rapide

2° test

Surveillance



# Quel est chez ce patient le stade de fibrose ?

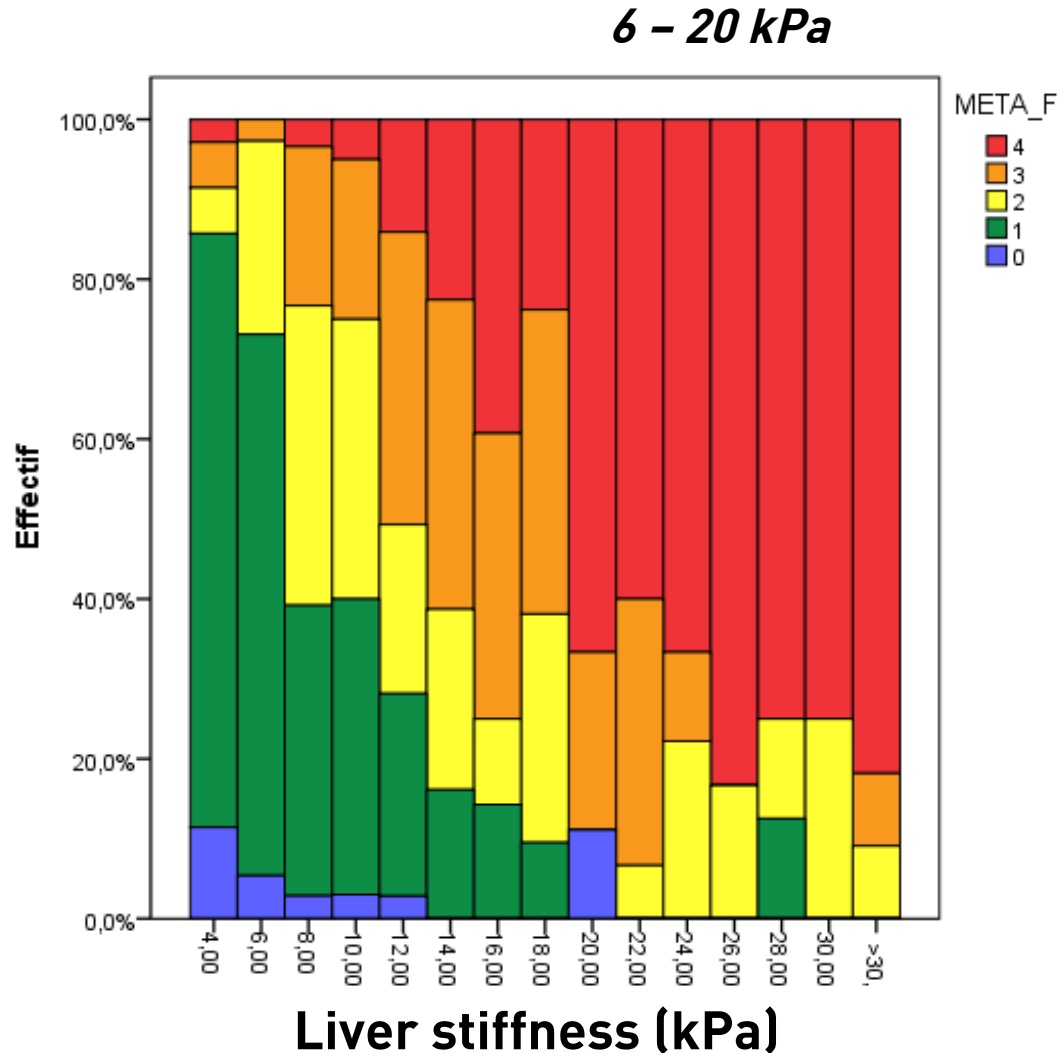
---

- F3
- F4
- F3 ou F4 : une biopsie hépatique est indispensable
- F3 ou F4 mais cela n'influence pas la prise en charge

# Evaluation de la fibrose : Fibroscan™

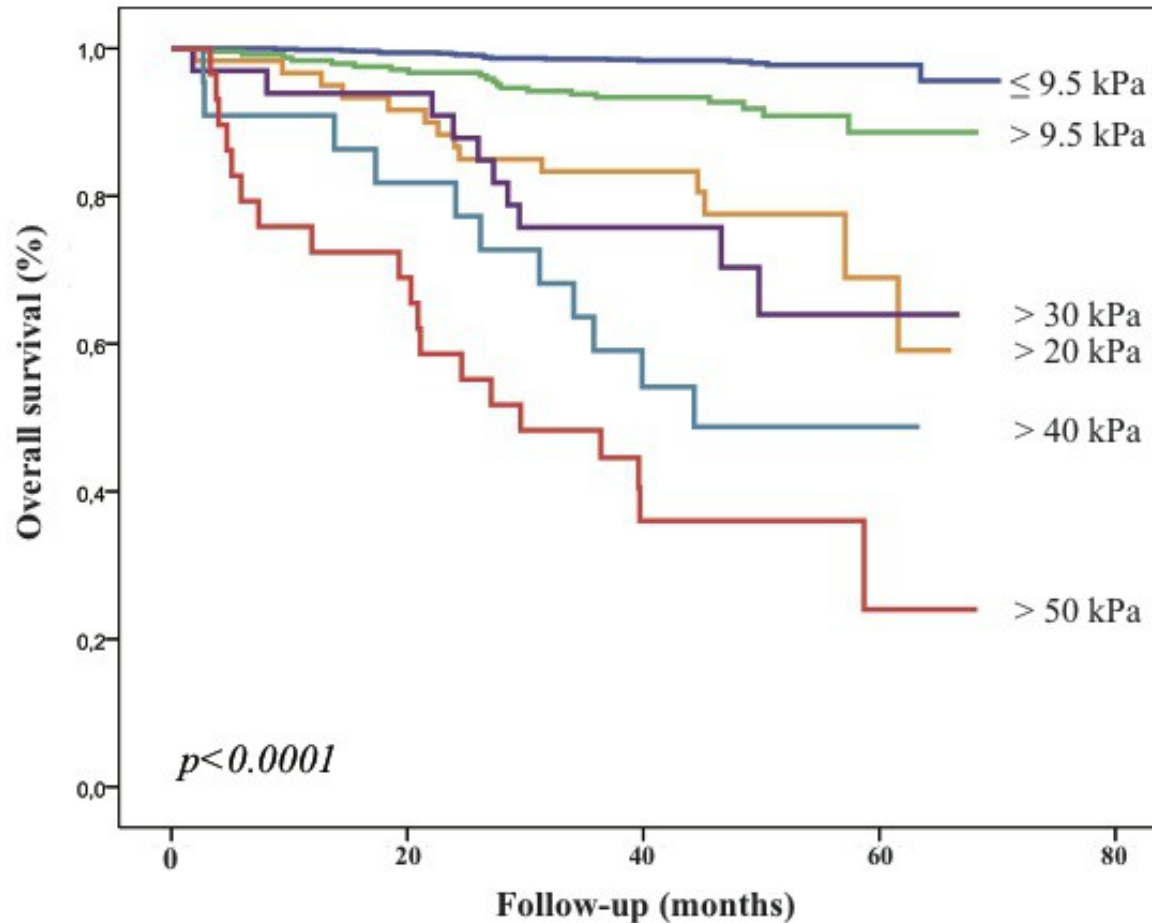
679 patients  
VHC  
chronique

VPP = 50%  
pour F3F4



# Peut-on utiliser les tests non-invasifs ?

- 1457 malades VHC + suivis pendant 5 ans
- Survie globale 91%

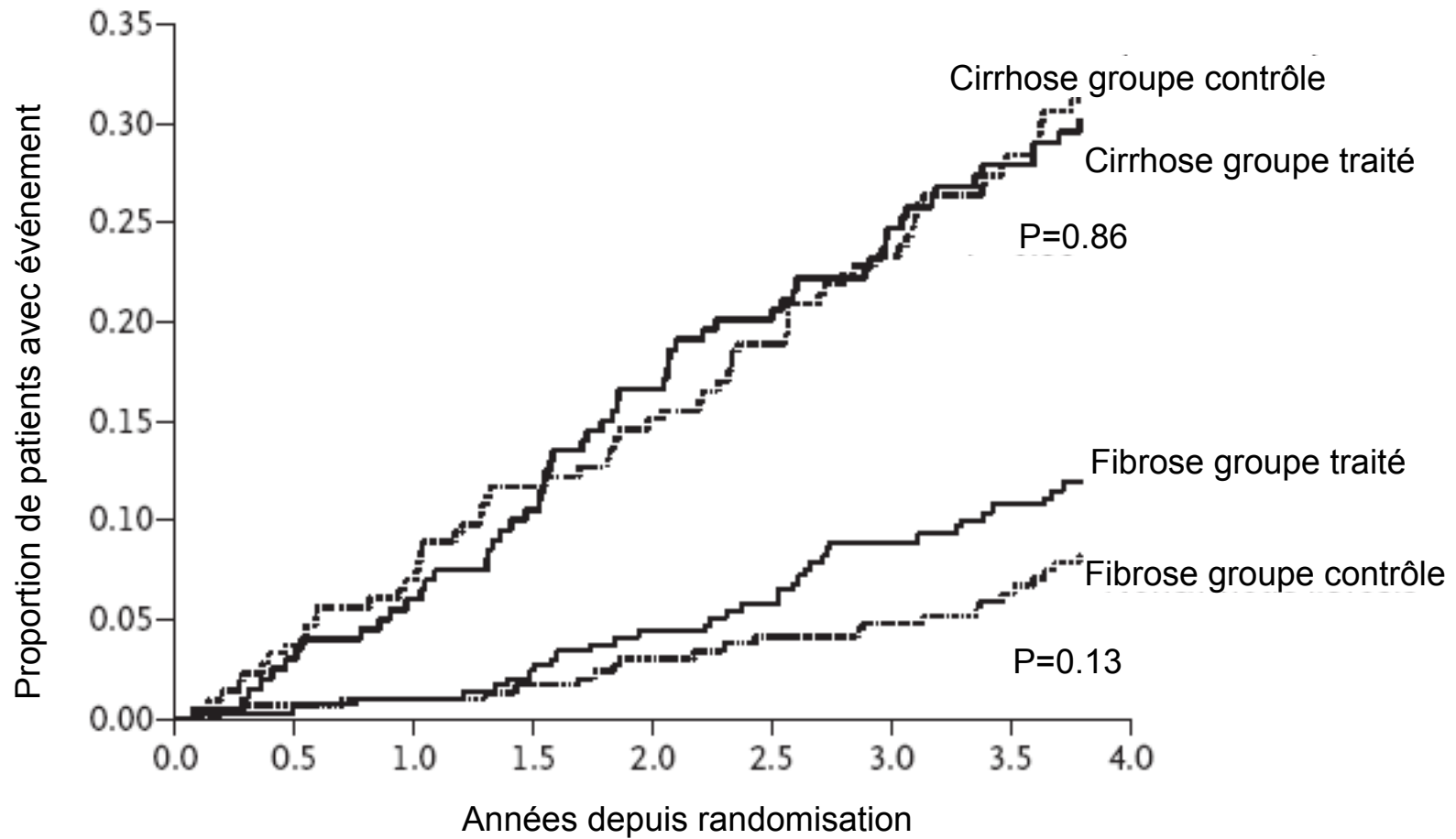


**Elasticité  
du foie**

# Complications aussi présentes chez les F3

## Etude HALT-C

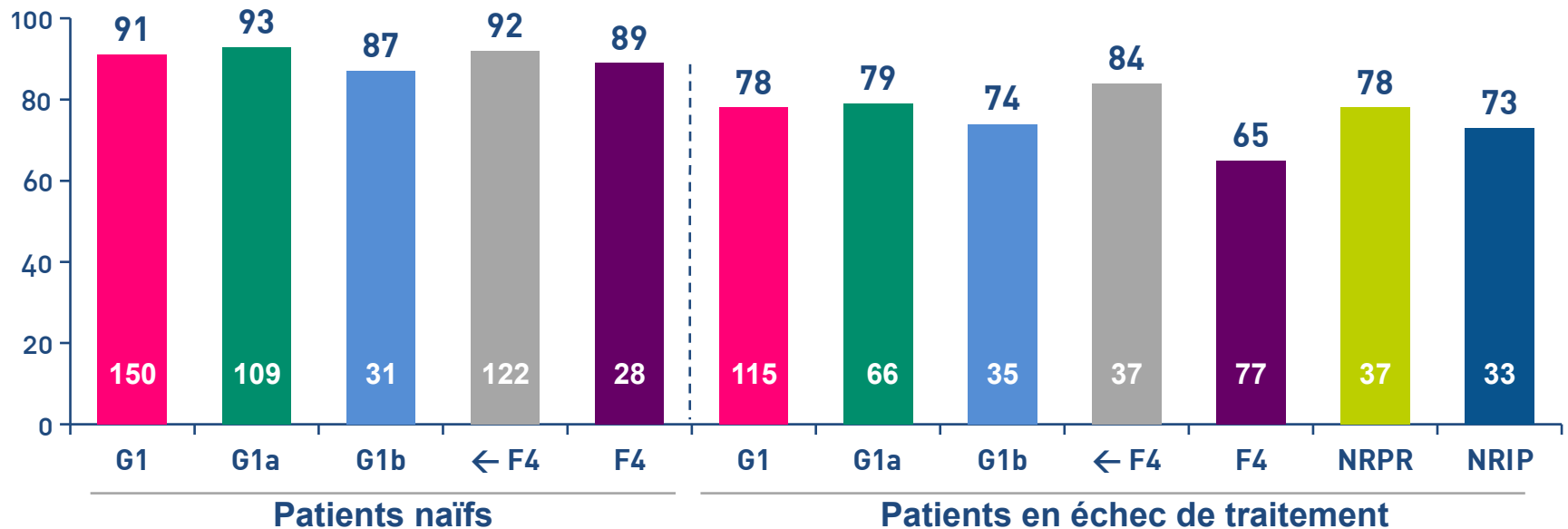
N=1050 patients atteints hépatite C chronique



# Peg/ribavirine/sofosbuvir dans la vraie vie

Cohorte Trio - Patients de génotype 1

- RVS12 per protocole avec Peg-RBV-SOF



NRIP : non répondeurs aux inhibiteurs de protéase ; NRPR : non répondeurs à Peg + RBV.

→ Des résultats inférieurs chez les malades cirrhotiques en échec

# Quel est chez ce patient le stade de fibrose ?

---

- F3 ou F4 (ou F3/F4)
- Biopsie hépatique inutile
- Dépistage du CHC nécessaire
- Schémas thérapeutiques et résultats espérés : F4
- Car ces malades ont été classés comme cirrhotiques dans les essais cliniques

# Décision de traiter : quel schéma?

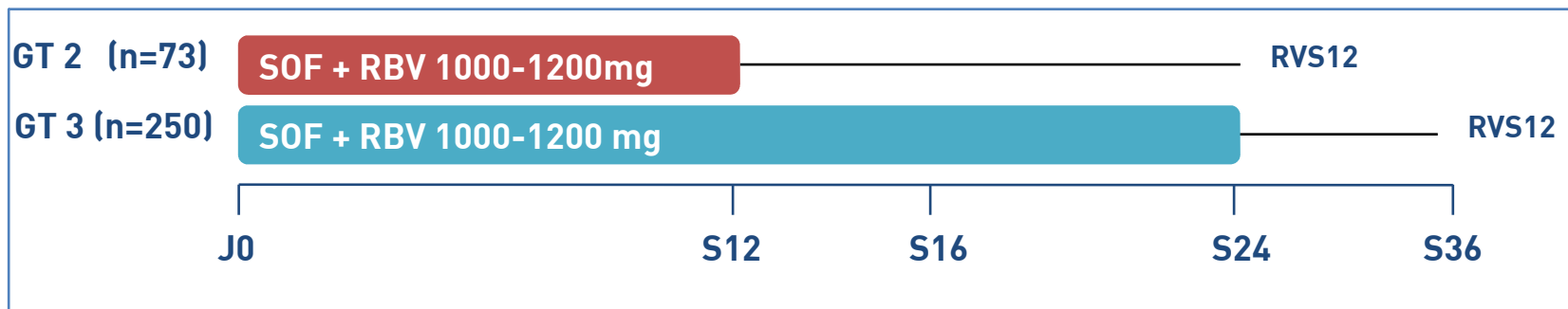
---

- Sofosbuvir + ribavirine
- PegIFN $\alpha$  + sofosbuvir + ribavirine
- Sofosbuvir + simeprévir +/- ribavirine
- Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirine
- Sofosbuvir + ledipasvir +/- ribavirine

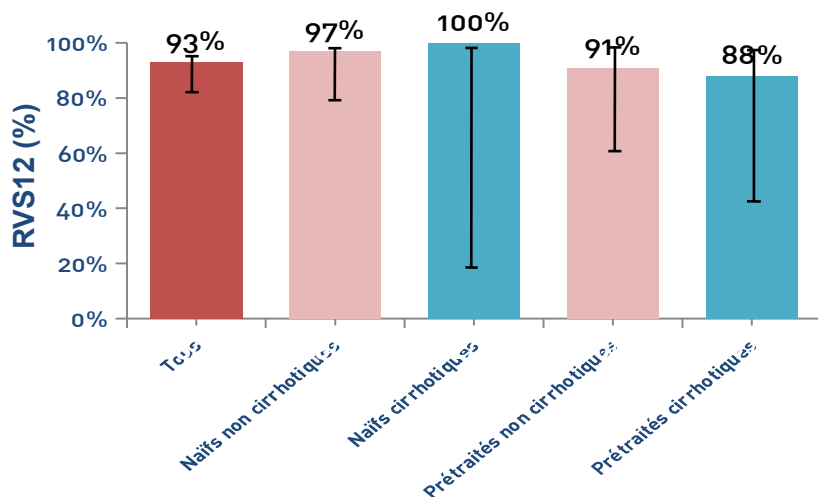
# Traitement des patients VHC, G2 et 3, naïfs et non répondeurs

## Phase 3 VALENCE : SOF + RBV 12-24 semaines

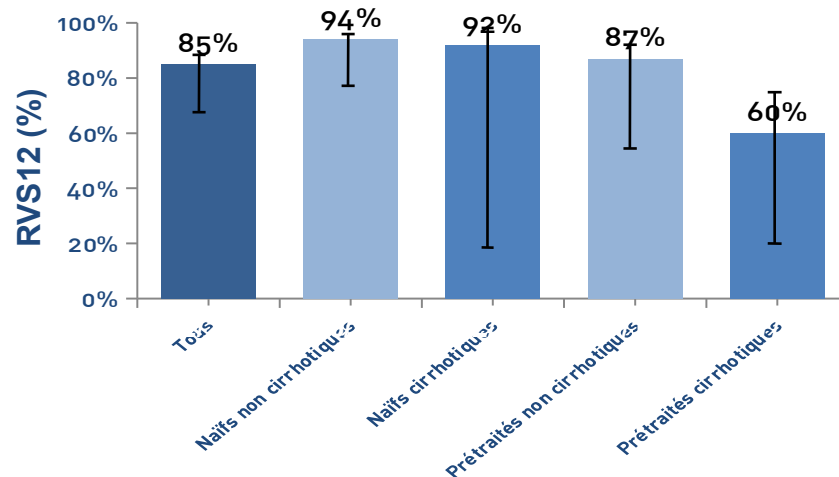
Traitement de 12 semaines pour G2 et de 24 semaines pour G3



### Génotype 2



### Génotype 3



# Étude VALENCE :

## facteurs associés à la RVS12 chez les GT3

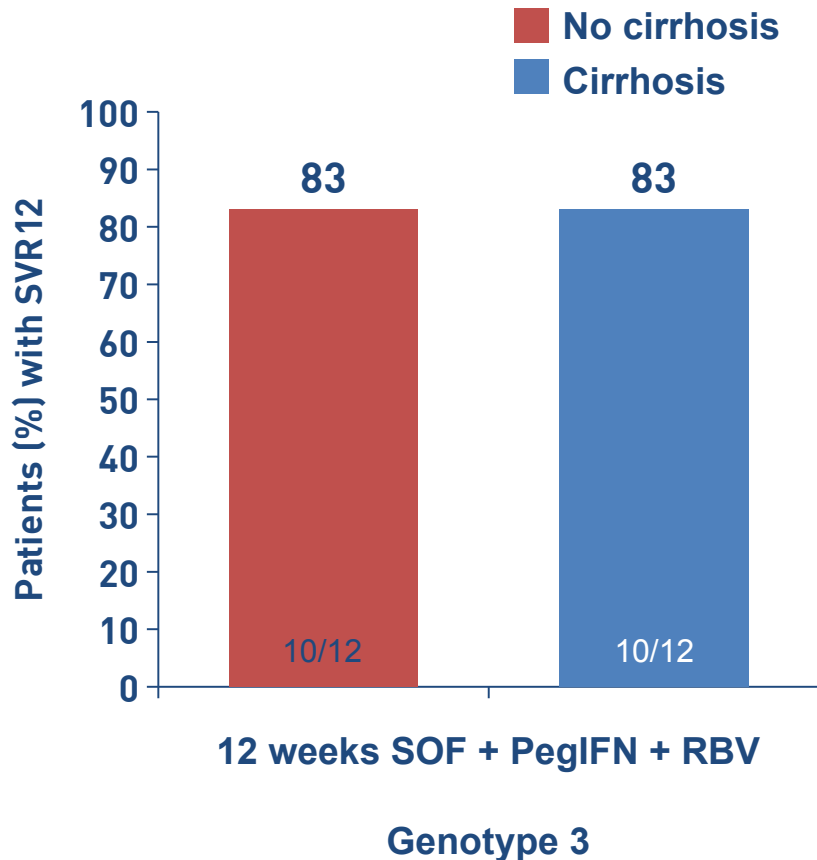
Analyse multivariée

|         |       |                |   |
|---------|-------|----------------|---|
| vs Male | 3.180 | (1.217, 8.311) | 0 |
| vs Yes  | 3.462 | (1.603, 7.476) | 0 |

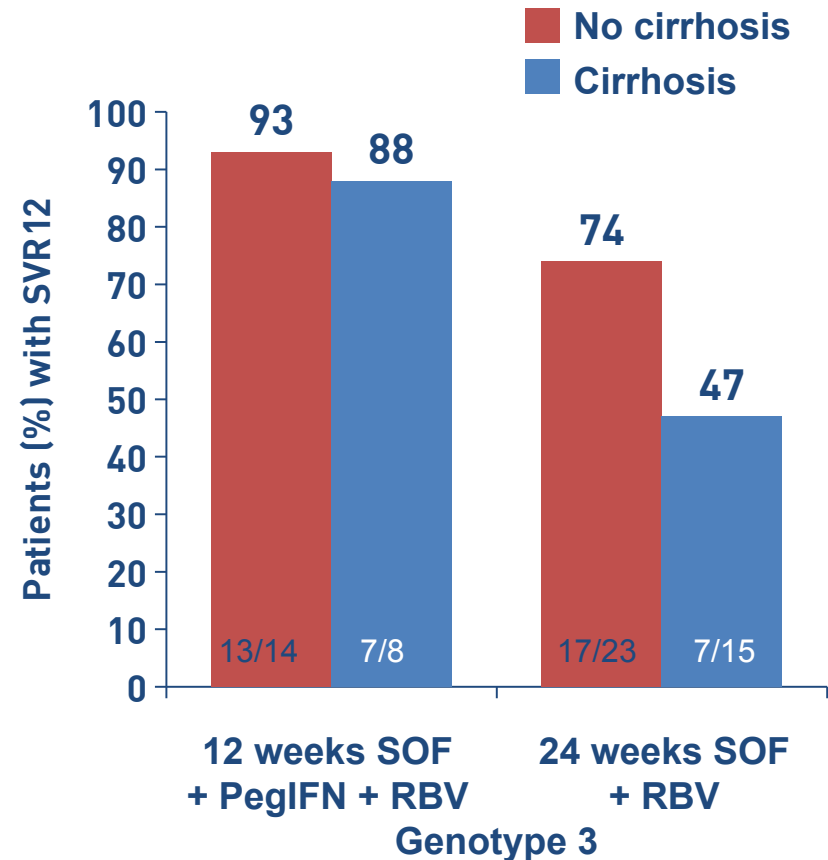
$P < 0,05$

# SOF + PegIFN + RBV

## LONESTAR-21



## GT3 treatment failures from FISSION, POSITRON and FUSION2

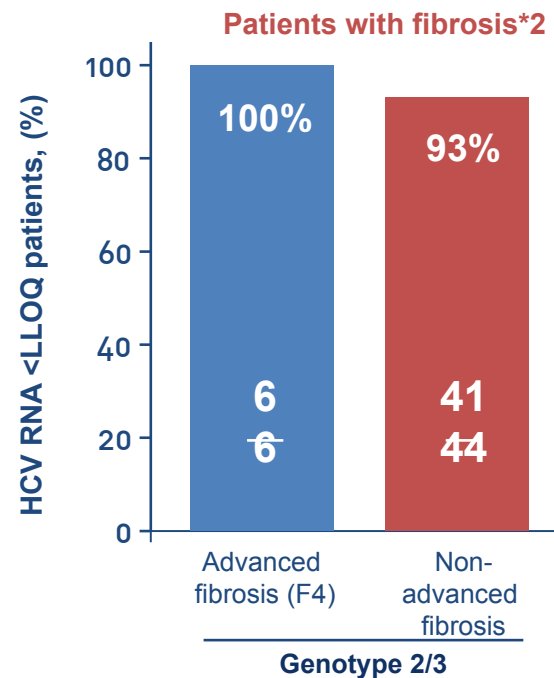
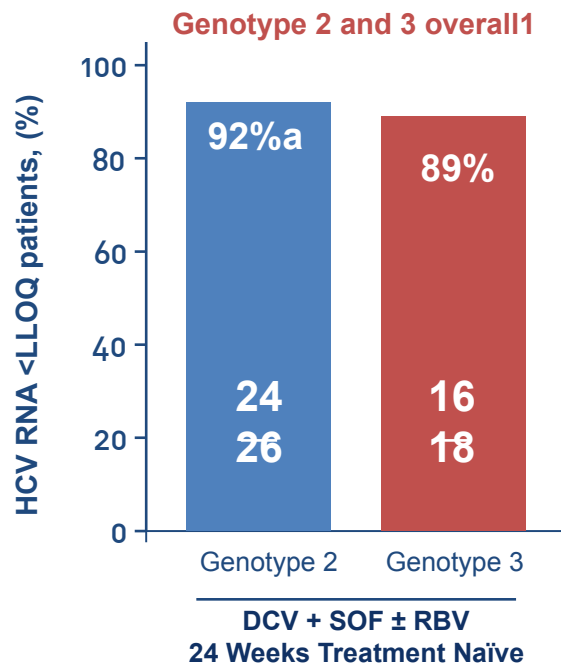


SOF = sofosbuvir; PegIFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin

1. Lawitz E, et al. AASLD 2013. Abstract LB-4. 2. Esteban R, et al. EASL 2014. Oral abstract 08.

# Daclatasvir + Sofosbuvir 24 semaines

Patients achieving SVR12



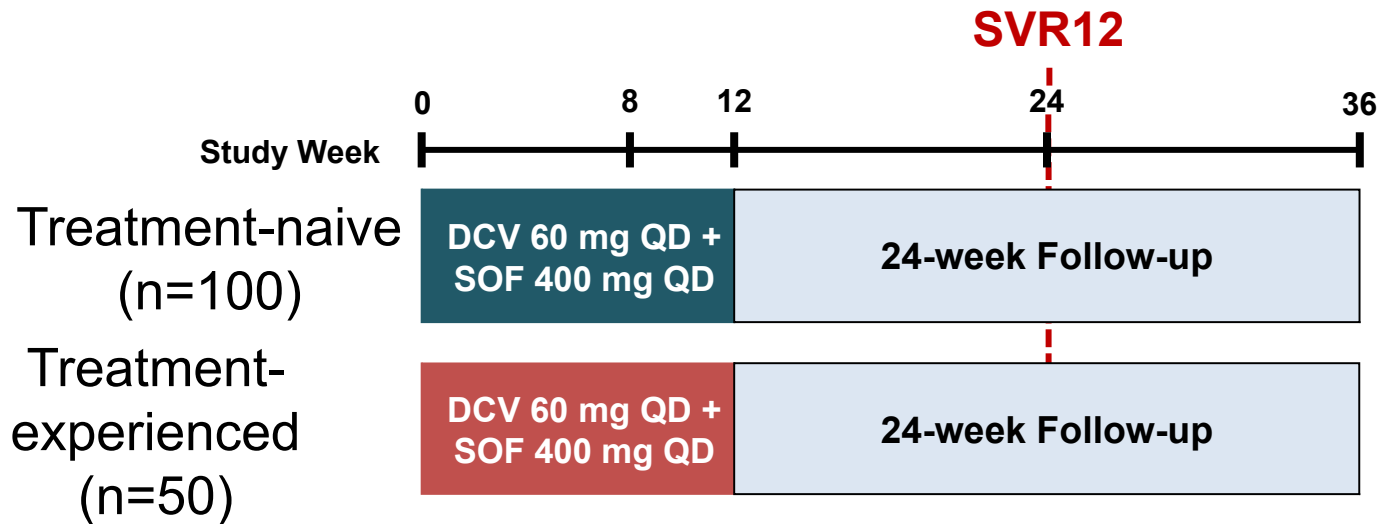
<sup>a</sup>One patient with missing data at post-treatment week 12, who achieved SVR24, and 1 patient was lost to follow-up; <sup>\*</sup>Study 031: The Metavir score was derived from FibroTest score; patients with evidence of cirrhosis were excluded on the basis of a liver biopsy or laparoscopy or imaging studies and laboratory test result; <sup>s</sup>. Study 040: The Metavir score was derived from FibroTest score and classified according to the manufacturer's instructions ([www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com)); patients with a score of F4 were required to have no evidence of cirrhosis on the basis of a liver biopsy. DCV 60 mg QD, ASV 100 mg BID, SOF 400 mg QD 24 week treatment duration

1. Sulkowski et al. *N Engl J Med.* 2014;370:211; 2. BMS data on file.

# DCV + SOF vs SOF + RBV : ALLY 3

## GT3 Study Design

- **Objective:** Assess the efficacy and safety of DCV 60 mg QD + SOF 400 mg QD in treatment-naïve or experienced GT3 patients
- **Primary endpoint:** SVR<sub>12</sub>

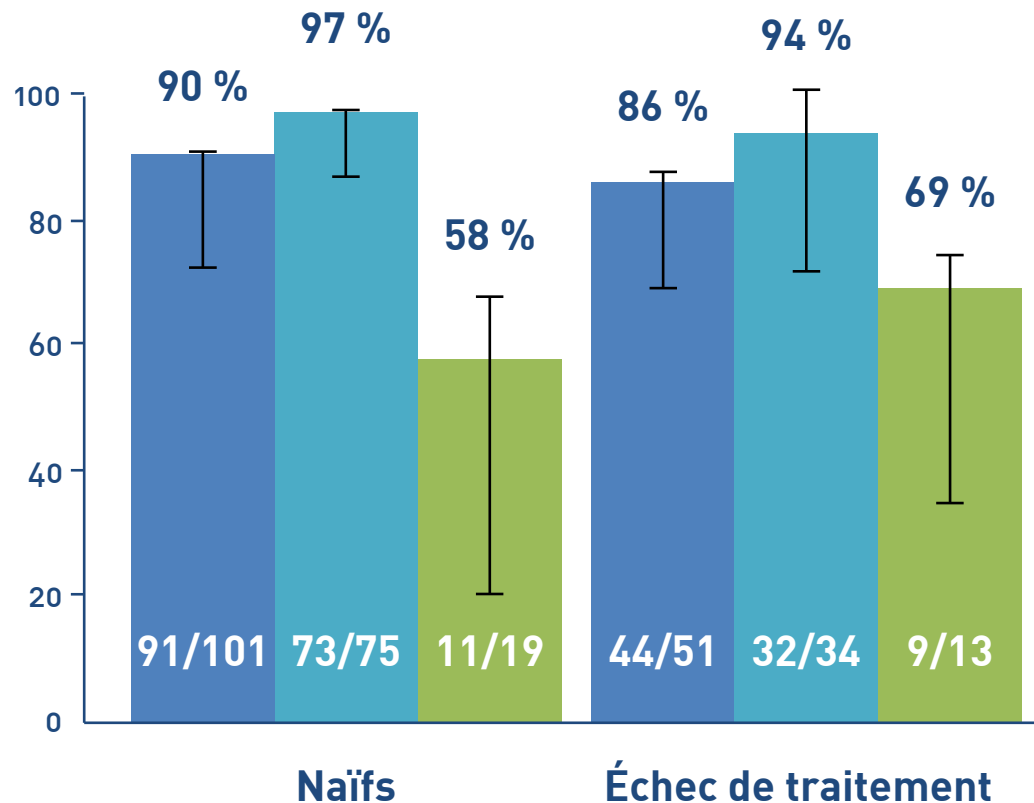


### Key Population:

- HCV GT3 treatment naïve and treatment experienced subjects with or without cirrhosis
- Up to 50 % cirrhotic permitted

# Sofosbuvir + daclatasvir 12 semaines : ALLY-3

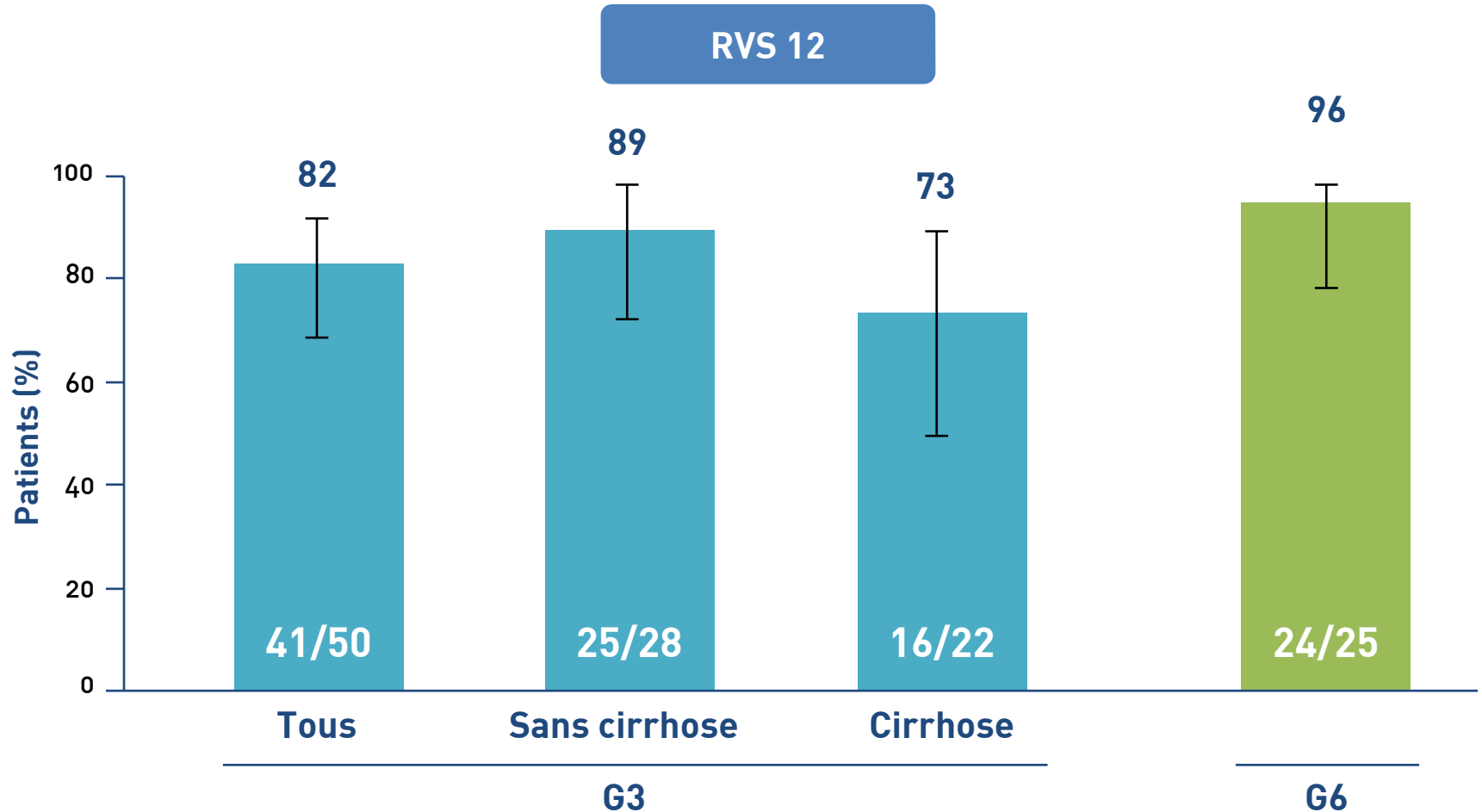
- Phase III : 152 patients G3



→ SOF + DCV est efficace chez les non cirrhotiques

→ Les résultats sont insuffisants chez les cirrhotiques : la meilleure stratégie reste à déterminer

# Sofosbuvir + ledipasvir + RBV 12 sem.



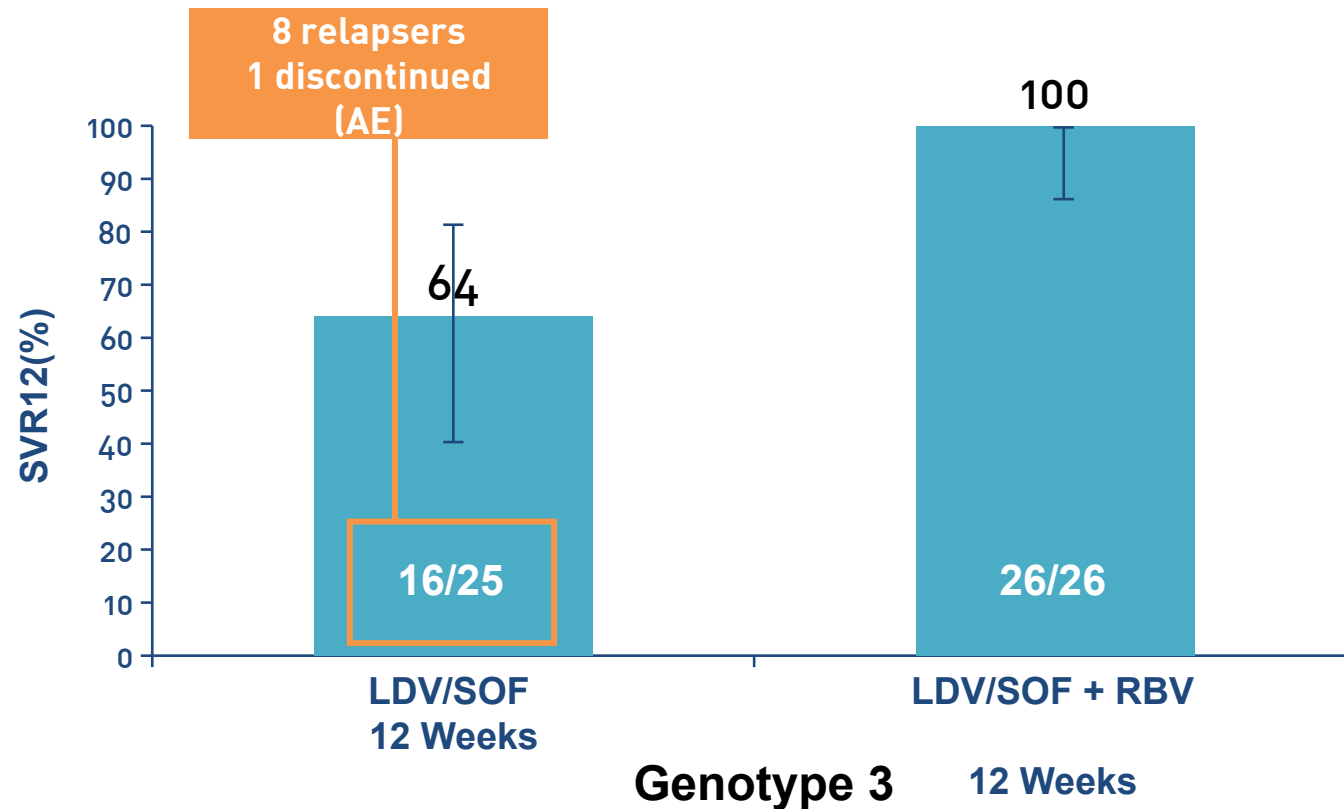
# Décision de traiter par SOF + DCV

---

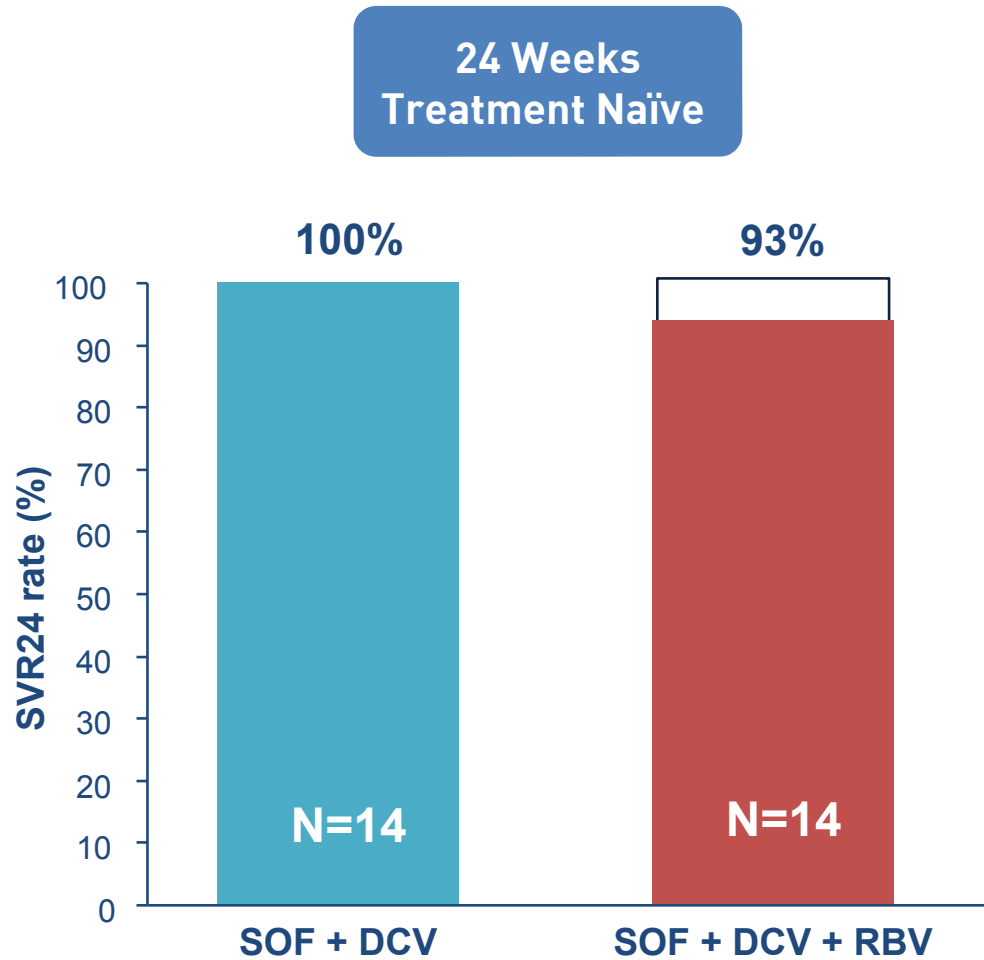
- 12 semaines sans ribavirine ?
- 12 semaines avec ribavirine ?
- 24 semaines sans ribavirine ?
- 24 semaines avec ribavirine ?

# Intérêt de la ribavirine chez le génotype 3 ?

ELECTRON-2



# Sofosbuvir + Daclatasvir $\pm$ RBV

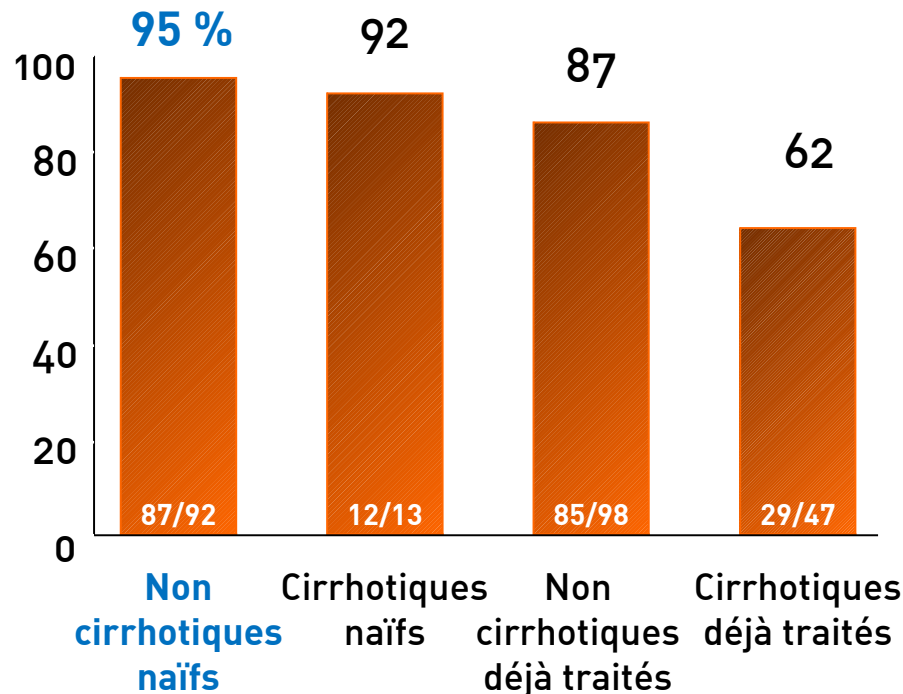


# VALENCE : sofosbuvir + ribavirine chez G3

Étude multicentrique européenne, phase III

RVS12 chez patients G3 traités 24 semaines

VALENCE : protocole amendé



# Décision de traiter par SOF + DCV

---

- 12 semaines sans ribavirine
- 12 semaines avec ribavirine
- 24 semaines sans ribavirine
- **24 semaines avec ribavirine**

# Evaluation de la réponse au traitement

Evolution jusqu'à S12

|            | S0      | S2      | S4      | S8   | S12  |
|------------|---------|---------|---------|------|------|
| ARN VHC    | 6,6 log | 2,6 log | 1,5 log | ↓ LQ | ND   |
| ALAT       | 84      | 54      | 56      | 47   | 37   |
| Bilirubine | 17      | 24      | 28      | 25   | 27   |
| Hb         | 13,2    | 12,3    | 11,2    | 11,1 | 11,3 |



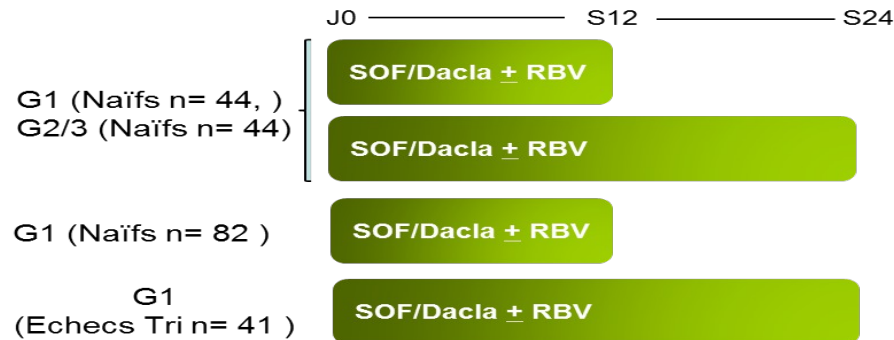
Tolérance excellente

# Comment interpréter la réponse virologique ?

---

- Réponse virologique rapide
- Réponse virologique lente sans impact sur les chances de RVS
- Réponse virologique lente nécessitant une adaptation thérapeutique (augmentation des doses de DCV après dosage, augmentation doses de RBV, augmentation de la durée de traitement)

# Réponse virologique à S2 et S4 chez G2/3

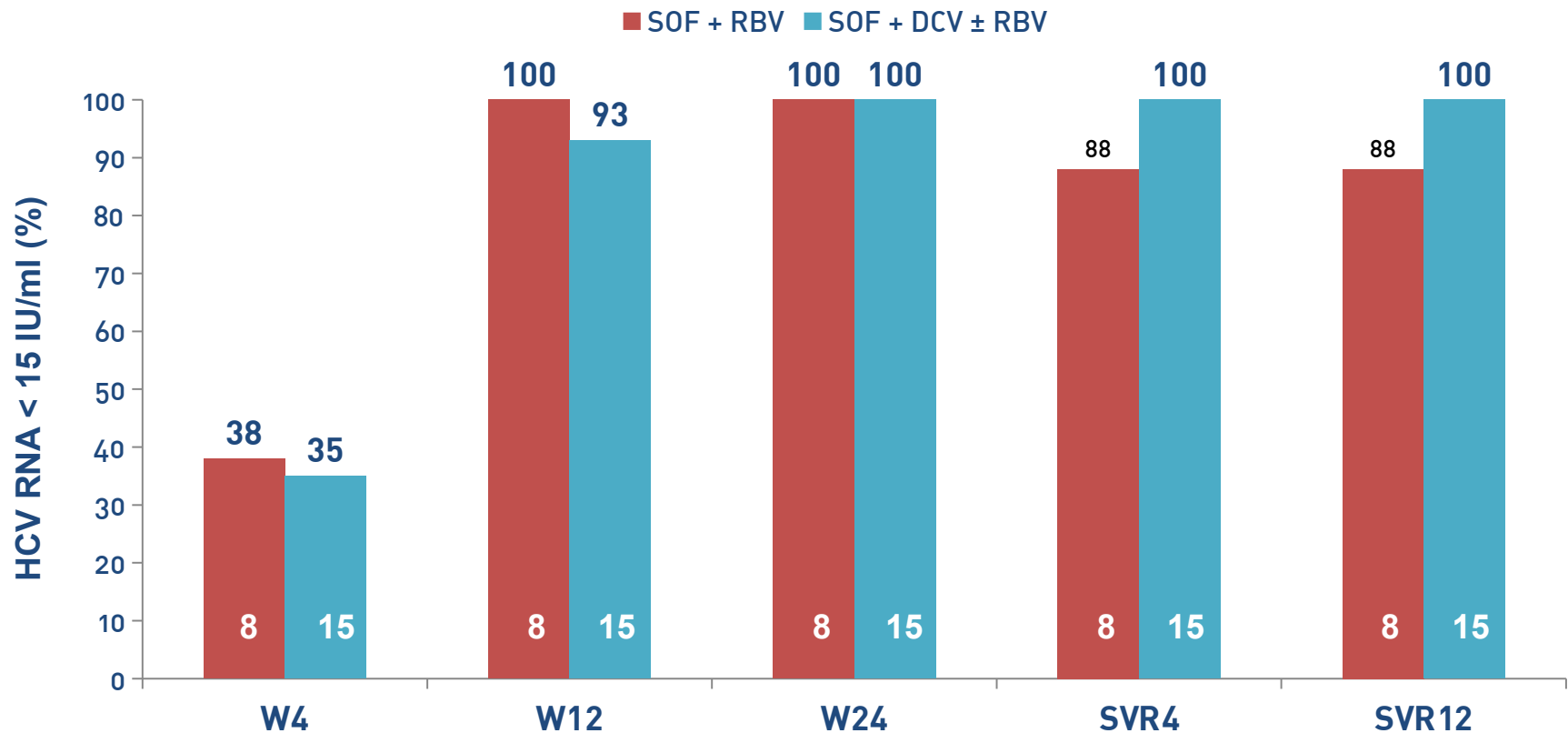


|    | ND  | DNQ  |
|----|-----|------|
| S2 | 30% | 84%  |
| S4 | 71% | 100% |

# ANRS CUPILT : FCH post-transplantation

|                                     | SOF + RBV ±<br>PEG<br>n=8 | SOF + DCV ±<br>RBV<br>n=15 |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Male (n,%)                          | 7 (88)                    | 12 (80)                    |
| Median age, years (IQR)             | 57.2 (27–83)              | 56.9 (34–81)               |
| Genotype (n,%)                      |                           |                            |
| 1a                                  | 3 (38)                    | 5 (33)                     |
| 1b                                  | 2 (25)                    | 6 (40)                     |
| 3a                                  | 0                         | 2 (13)                     |
| 4a/d                                | 1 (13)                    | 2 (14)                     |
| HCV RNA (Log IU/ml)                 | 6.9 (6.3–7.5)             | 6.9 (6.4–7.6)              |
| HIV co-infection (n, %)             | 1 (13)                    | 3 (20)                     |
| Previous therapy (n, %)             |                           |                            |
| Dual therapy (PR)                   | 5 (62)                    | 7 (47)                     |
| Triple therapy (PR + TVR<br>or BOC) | 3 (38)                    | 4 (27)                     |
| Dual therapy (SOF + RBV)            | 0                         | 1 (7)                      |

# Virological response



\* 1 relapse in HIV co-infected patients, G1b, F4

Leroy et al, AASLD 2014

# Comment interpréter la réponse virologique ?

---

- Réponse virologique rapide
- Réponse virologique lente sans impact sur les chances de RVS
- Réponse virologique lente nécessitant une adaptation thérapeutique (augmentation des doses de DCV après dosage, augmentation doses de RBV, augmentation de la durée de traitement)

# Conclusion

---

- Les malades cirrhotiques de génotype 3 en échec de traitement restent difficiles à traiter
- Les trithérapies peg + sof + rbv ou sof + anti-ns5a + rbv sont aujourd'hui les meilleures options, avec une durée optimale de traitement non déterminée
- La ribavirine reste utile chez ces malades
- Les anti-NS5a de 2<sup>o</sup> génération (GS5816) amélioreront probablement les chances de succès

# Sofosbuvir + GS-5816 $\pm$ RBV pour 12 sem. chez les patients en échec

